



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 181

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/06/2024

PAR

Mlle. **Imane BENKHARCHACHE**

Née le 23 Avril 1997 à Oued Zem

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Thromboses - Lupus anticogulant - Anticardiolipine

Anti β 2 glycoprotéine - Anticoagulants

JURY

M.	M. ZYANI Professeur en Médecine interne	PRESIDENT
Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur en Médecine interne	RAPPORTEUR
Mme.	L. BENJILALI Professeur en Médecine interne	} JUGES
M.	H. QACIF Professeur en Médecine interne	

بَيْنَ يَدَيْهِ الْحَيَاتُ
وَالْحَيَاتُ

إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ
إِذَا عَمِلَ أَحَدُكُمْ عَمَلًا أَنْ

يُتَّقِنَهُ

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de
l'humanité.

**Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur
sont dus.**

**Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de
mes malades sera mon premier but.**

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

**Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.**

Les médecins seront mes frères.

**Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
Considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et
mon patient.**

**Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.**

**Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie

17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne

58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAQUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique

133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie–patologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo–phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique E]
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174E]	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio–organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie–virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL– AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto–rhino–laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro–entérologie

201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie

23 9	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAR OUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophthalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique

279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUUD Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAIID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie

320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
333	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

LISTE ARRETEE LE 09/01/2024



DEDICACES



« Les mots de gratitude sont les plus courts et les plus simples, mais ils contiennent la chaleur la plus profonde »



Je dédie cette thèse à ...



*Tout d'abord à Allah,
Le tout puissant, qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, qui a apaisé
mon âme aux moments les plus difficiles et qui m'a permis de voir ce jour
tant attendu*

*Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serai In chae Allah
Je vous remercie et je vous prie de m'aider à accomplir mon métier de
médecin avec conscience et dignité*

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ

A mon très cher père Simohamed BENKHARCHAË

Aucune dédicace ne saurait exprimer le grand amour, le respect, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tout ce que tu as fait pour moi. Permettez-moi de t'exprimer mon attachement et ma plus haute considération pour ta personne. Tu as toujours été un exemple de père respectueux, honnête, de personne méticuleuse. Je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi, papa, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension, tes encouragements et tes précieux conseils...

Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Je suis très fière d'être ta fille et j'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime, papa, et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

Je t'aime, papa.

A ma très chère mère Naïma ELHAROURI

Que serait ma vie sans toi, mama ?

Nourrie par tes qualités, je ne peux être qu'heureuse. Tu m'as toujours comblée d'amour, de tendresse et d'affection. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... j'en suis reconnaissante. Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es. Puisse Dieu tout-puissant t'accorder longévité et bonne santé, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime, maman...

Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A mon adorable frère Zakaria

Nous avons grandi ensemble, et tu as été pour moi non seulement un frère, mais un ami, un fils et un compagnon.

Nous sommes complices, et tu m'as toujours été d'une incroyable aide. Je te dédie ce travail, et je te dédie toutes mes années d'effort, j'espère avoir été un bon exemple pour toi, tu apprends de mes erreurs et j'apprends des tiennes. Tu es mon vrai confident avec qui j'ai toujours tout partagé.

Que notre amour fraternel dure le temps d'une vie, petit frère. Je te vois grandir, et je suis extrêmement fière de toi, à ton tour aujourd'hui d'être fier de moi.

A mon cher petit frère Ziyad

Tu es une source constante d'inspiration et de joie. Ta curiosité sans limites et ton enthousiasme pour la vie me rappellent chaque jour pourquoi il est important de poursuivre nos passions. Tes questions incessantes et ta capacité à voir le monde avec émerveillement m'ont souvent motivé dans mon propre parcours.

Rappelle-toi que tu as une sœur qui t'admire profondément et qui sera toujours là pour te soutenir et t'aider à réaliser tes rêves.

Avec tout mon amour, petit frère.

A la mémoire de mes grands-pères

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables, mais je sais que vous étiez parmi nous, vous aurez été heureux et fiers. J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que ce travail soit une prière pour le repos de vos âmes. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chères grands-mères

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années.

A ma grande famille

J'aurais aimé citer chacun de vous par son nom, mais même mille pages ne sauraient suffire pour vous témoigner tout mon affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il me permette présence de vous avoir à mes côtés.

A ma sœur Meryem KRAIM

Il n'y a pas de mots assez forts pour exprimer toute la gratitude et l'amour que je ressens pour toi. Ton soutien inébranlable et ta présence constante ont été des sources de réconfort et de motivation. Merci pour ton écoute patiente, pour tes conseils avisés et pour toutes les petites attentions qui ont illuminé mes journées. Ta capacité à me faire rire, même dans les moments les plus difficiles, a été une bouffée d'air frais. Ton amour et ton amitié m'ont apporté une force inestimable.

Merci d'être la personne merveilleuse que tu es, une amie exceptionnelle, une confidente précieuse, et une source infinie de bonheur et de soutien. Je suis immensément reconnaissante de t'avoir dans ma vie et je t'aime de tout mon cœur

A ma chère amie Soumaya BIHAT

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous a unies et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je souhaite une vie pleine de santé et de bonheur

A ma chère amie Maha BELAHAR

Merci pour ton amour cordial et ton appui moral, tu es la bonté elle-même, tu représentes en ton humble personne l'amitié au vrai sens du terme. Merci de m'avoir toujours soutenue tout au long du chemin. Tous les écrits ne sauraient dévoiler tout le respect et l'affection que je porte. Que dieu te garde ma chère amie, qu'il t'offre son paradis en couronnant une longue heureuse vie.

A Nadia, Sahar, Chaïmaa, Nouhaïla, Oumayma, Jihane.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer

A tous qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



REMERCIEMENTS



A notre maître et président de thèse :

Professeur ZYANI Mohammed

Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service de Médecine Interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Je vous remercie vivement pour le privilège et l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. J'ai toujours admiré en vous vos grandes compétences, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont cessé de susciter mon profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, cher maître, l'expression de ma gratitude, de ma reconnaissance et de mon grand respect.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Professeur ESSADOUNI Lamiaa

Professeur de l'enseignement supérieur en médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'ai été très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Merci de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bien ce travail, et je suis très reconnaissante des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles, jointes à votre compétence et à votre dévouement pour votre profession, seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A notre maître et juge de thèse :

Professeur BENJILALI Laïla

*Professeur de médecine interne au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Je vous remercie d'avoir accepté avec grande sympathie d'être présente pour juger ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime. Vous êtes un exemple à suivre.

Veillez trouver ici l'assurance de mon profond respect, de ma grande admiration et de ma sincère gratitude.

A notre maître et juge de thèse :

Professeur QACIF Hassan

Professeur de médecine interne à l'Hôpital Militaire Avicenne

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Je suis très reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger mon travail. Veillez croire, cher maître, en l'assurance de mon grand respect et de ma haute considération. Je n'oublierai jamais les valeurs et la qualité de votre enseignement ainsi que vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect le plus sincère.



ABBREVIATIONS

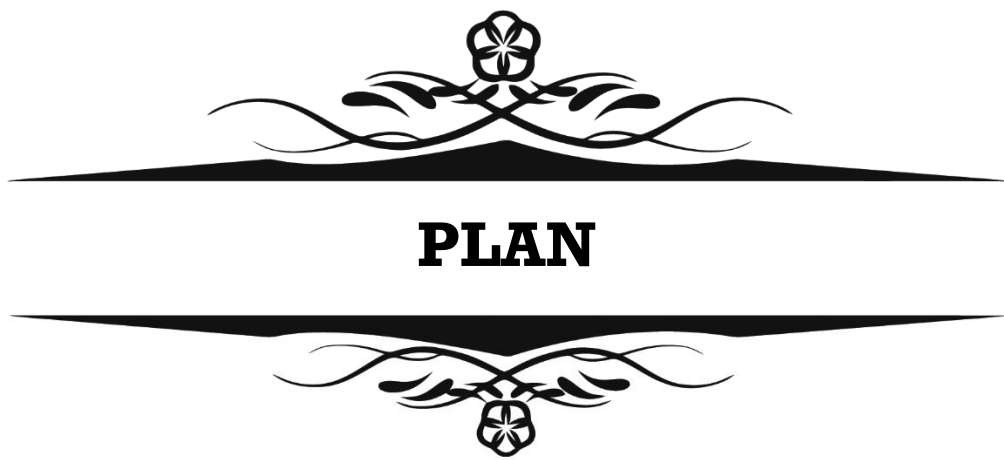


Liste des abréviations

aβ2GPI	:	Anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine 1
Ac	:	Anticorps
Acl	:	Anticorps anticardioline
ACR	:	American College of Rheumatology
Ag	:	Antigène
AHAI	:	Anémie hémolytique auto-immune
AIT	:	Accident ischémique transitoire
aLBPA	:	Anticorps anti-acide lysobisphosphatidique
AOD	:	Anticoagulants oraux directs
aPE	:	Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine
aPL	:	Anticorps antiphospholipide
aPT	:	Anticorps anti-prothrombine
AVCI	:	Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	:	Antivitamine k
β2GPI	:	Bêta-2 glycoprotéine 1
CAPS	:	Syndrome catastrophique des antiphospholipides
CE	:	Cellule endothéliale
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
dRVVT	:	Temps de venin de vipère Russell dilué
ECG	:	Electrocardiogramme
ECOM	:	Oxygénation par membrane extracorporelle
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
EP	:	Embolie pulmonaire
EPCR	:	Récepteur endothéliale à la protéine C
ETT	:	Echocardiographie transthoracique
FDR	:	Facteur de risque
FDRCVx	:	Facteur de risque cardiovasculaire
FEV	:	Fraction d'éjection ventriculaire
FT	:	Facteur Tissulaire
GAPSS	:	Global Anti-Phospholipid Syndrome Score

HBPM	:	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	:	Héparine non fractionnée
HTA	:	Hypertension artérielle
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
ICAM-1	:	Intercellular Adhesion Molecule-1
IDM	:	Infarctus du myocarde
Ig	:	Immunoglobuline
INR	:	International Normalised Ratio
LA	:	Lupus anticoagulant
LBPA	:	Acide lysobisphosphatidique
LEAD	:	Lupus érythémateux aigu disséminé
LS	:	Libman-Sacks
MI	:	Membre inférieur
MS	:	Membre supérieur
MTEV	:	Maladie thromboembolique veineuse
NETs	:	Neutrophil extracellular traps
PE	:	Phosphatidyléthanolamine
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
PT	:	Prothrombine
PTI	:	Purpura thrombopénique immunologique
QLVS	:	Qualité de vie liée à la santé
SA	:	Semaine d'aménorrhée
SAPL	:	Syndrome des antiphospholipides
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
SEP	:	Sclérose en plaque
SHU	:	Syndrome hémolytique et urémique
TCA	:	Temps de céphaline activé
TLR	:	Toll-like récepteur
TPHA	:	Treponema pallidum hemagglutinations assay
TVP	:	Thrombose veineuse profonde
TVP	:	Thrombose veineuse portale
TVS	:	Thrombose veineuse superficielle

VCAM-1 : Vascular-Cell Adhesion Molecule-1
VCI : Veine cave inférieur
VCS : Veine cave supérieur
VDRL : Venereal disease research laboratory
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I Patients et méthodes :.....	5
1 Type, durée et lieu d'étude :	5
2 Critères d'inclusion :	5
3 Critères d'exclusion :	5
4 Recueil des donnés :	5
5 Saisie et analyse des données :.....	6
II Considérations éthiques :.....	7
RESULTATS	8
I Données épidémiologiques	9
1 Répartition selon l'âge :	9
2 Répartition selon le sexe :	10
3 Répartition selon l'origine géographique :.....	10
4 Statut marital :	11
5 Activité professionnelle :.....	11
II Antécédents :.....	12
1 Personnels :	12
2 Familiaux :.....	13
III Manifestations cliniques du SAPL thrombotique :.....	14
1 Thromboses :.....	14
2 Manifestations neurologiques :	18
3 Manifestations cardiaques :.....	19
4 Manifestations cutanées :.....	19
5 Manifestations pulmonaires :	21
6 Signes généraux :.....	21
IV Autres formes cliniques du SAPL :.....	22
1 Le SAPL secondaire :.....	22
2 Le syndrome catastrophique des antiphospholipides :.....	23
V Etude paraclinique :	24
1 Etude biologique :	24
2 Imagerie :.....	27
VI Traitement :.....	29
1 Le SAPL veineux :	29
2 Le SAPL artériel :	29
VII Evolution et suivi :.....	30
Etude analytique :	32
I Comparaison entre le SAPL veineux et artériel :	32
II Comparaison entre le SAPL primaire et secondaire :.....	34
DISCUSSION	36

I	Histoire du syndrome des antiphospholipides :	37
II	Critères diagnostiques :	38
III	Physiopathologie :	40
	1 Rappel physiologique sur l'hémostase et la coagulation :	40
	2 Les anticorps antiphospholipides :	46
	3 Pathogénèse :	57
IV	Epidémiologie :	65
	1 Incidence et prévalence :.....	65
	2 Age :.....	67
	3 Sexe :.....	68
	4 Facteurs de risque cardiovasculaires :	68
	5 Facteurs de risque thromboemboliques :.....	70
V	Etude clinique :	71
	1 Manifestations cliniques du SAPL thrombotique.	71
	2 Formes cliniques du SAPL :.....	101
	3 Syndrome catastrophique des antiphospholipides :	103
VI	Etude paraclinique :	108
	1 Diagnostic biologique du SAPL :	108
	2 Manifestations hématologiques :.....	114
	3 Histopathologie :.....	116
VII	Diagnostic différentiel :	118
	1 SAPL thrombotique veineux :.....	118
	2 SAPL thrombotique artériel :.....	118
	3 Syndrome catastrophique des antiphospholipides :	118
VIII	Traitement :	119
	1 Prévention primaire :.....	120
	2 Prévention secondaire :.....	122
	3 Traitement du CAPS :	125
IX	Evolution et pronostic :	128
	1 Facteurs de risque de thrombose lié au SAPL :.....	128
	2 Complications hémorragiques :.....	131
	3 Pronostic du CAPS :.....	132
	4 Morbidité à long terme :.....	132
	5 Mortalité liée au SAPL :.....	134
	CONCLUSION	136
	RÉSUMÉS	138
	ANNEXES	145
	BIBLIOGRAPHIE	157



INTRODUCTION



Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune systémique induisant une thrombophilie acquise. Caractérisée par la survenue de manifestations thrombotiques (veineuses et/ou artérielles) et/ ou obstétricales associée à la persistance d'auto-anticorps antiphospholipides (aPL) dans le sang à au moins 12 semaines d'intervalle[1]. Il peut être associé à d'autres manifestations dermatologiques, neurologiques, pulmonaires cardiaques, cutanées

Les aPL constituent une famille très hétérogène d'anticorps pro-thrombogènes dirigés contre différents phospholipides anioniques membranaires et / ou des complexes protéines / phospholipides. Seulement trois aPL appartiennent aux critères de définition : les auto-anticorps dirigés contre la cardiolipine (aCL), les auto-anticorps dirigés contre la β 2-glycoprotéine (a β 2GP1) et le lupus anticoagulant (LA) [1-2].

Le SAPL peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à une autre pathologie auto-immune, essentiellement le lupus érythémateux systémique (SAPL secondaire).

Ce syndrome peut exceptionnellement se présenter sous une forme rapidement évolutive responsable de thromboses multiples souvent synchrones, pouvant être responsable d'une défaillance multiviscérale menaçant le pronostic vital, appelée le syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Les manifestations thrombotiques, qu'elles se manifestent sous forme de thromboses veineuses ou artérielles, sont des évènements majeurs associés au SAPL. Elles peuvent toucher divers organes et systèmes, engendrant des conséquences cliniques significatives et parfois fatales pour les patients. Les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde et d'autres évènements thrombotiques sont autant de complications graves associées au SAPL thrombotique [2].

Comprendre les mécanismes sous-jacents à la thrombose dans le contexte du SAPL est essentiel pour améliorer la prise en charge clinique de cette condition. Des avancées dans la compréhension des voies immunologiques et de la physiopathologie des thromboses associées au SAPL ont ouvert la voie à de nouvelles stratégies de traitement et de prévention.

Notre étude a pour objectif principal de déterminer le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif du SAPL thrombotique ainsi qu'une analyse comparative de ces différents paramètres entre le SAPL primaire, secondaire, veineux et artériel.



PATIENTS ET METHODES

I Patients et méthodes :

1 Type, durée et lieu d'étude :

Notre travail est une étude transversale rétrospective à visée descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour syndrome des antiphospholipides thrombotique, colligés au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 19 ans allant de janvier 2004 à décembre 2023.

2 Critères d'inclusion :

- Les patients répondant aux critères diagnostiques de syndrome des antiphospholipides SYDNEY 2006 avec un évènement thrombotique :
 - ✓ Syndrome primaire des antiphospholipides.
 - ✓ Syndrome des antiphospholipides secondaire au lupus érythémateux aigu disséminé retenu sur les critères d'ACR 1997.

3 Critères d'exclusion :

- Le syndrome des antiphospholipides obstétrical pur.
- Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

4 Recueil des donnés :

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche d'exploitation type (**annexe 1**) regroupant l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives au cours de l'hospitalisation et qui étaient définis comme suit :

- ✓ **Données épidémiologiques** : l'âge, le sexe, le statut marital, l'origine géographique, la profession.
- ✓ **Antécédents** : les FDR cardiovasculaires, les FDR thrombo-emboliques et les autres antécédents personnels médicaux et chirurgicaux ainsi que les antécédents familiaux.
- ✓ **Manifestations cliniques** : les thromboses, les manifestations cutanées, neurologiques, cardiaques, pulmonaires, rénales, digestives, générales....
- ✓ **Données paracliniques** :
 - **Biologie** : hémogramme, bilan rénal, bilan immunologique, bilan infectieux.
 - **Imagerie** : échodoppler des membres, TDM cérébrale, IRM cérébrale, angioscanner thoracique, angioscanner abdominal, échographie cardiaque, coronarographie.
 - **Biopsie** : Ponction biopsie rénale.
 - **Autres explorations** : ECG
- ✓ **Le traitement**
- ✓ **Evolution et suivi**

5 **Saisie et analyse des données** :

Les données ont été traitées par le logiciel SPSS version 25.0.

La valeur $p < 0,05$ a été jugée significative. Les variables quantitatives étaient décrites selon la moyenne et les variables qualitatives selon les effectifs et les pourcentages.

Les comparaisons entre les variables qualitatives étaient conduites à l'aide du test du χ^2 si les conditions d'application étaient respectées, ou d'un test de Fisher dans le cas contraire. La comparaison entre les variables quantitatives était conduite à l'aide du test t de student.

II Considérations éthiques :

L'étude a été réalisée après l'obtention de l'autorisation du comité de thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS



Etude descriptive

I Données épidémiologiques

Cinquante-huit patients avaient un syndrome des antiphospholipides thrombotique.

1 Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 36 ans avec des extrêmes de 17 ans et 60 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge, la catégorie la plus concernée était celle dont la tranche d'âge est comprise entre 30 et 39 ans et qui représente 43% suivie par la tranche d'âge de 40 ans à 50 avec un pourcentage de 28%

(Figure 1).

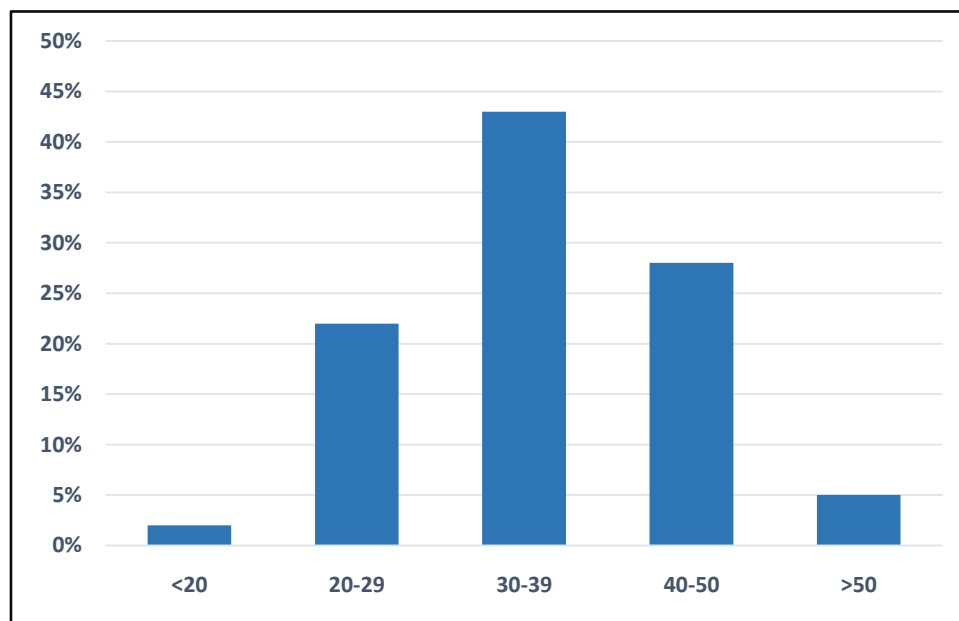


Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

2 Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, 52 cas (89,6%) étaient de sexe féminin et 6 de sexe masculin (10,4%), avec un sexe ratio F/H de 8,7(Figure 2).

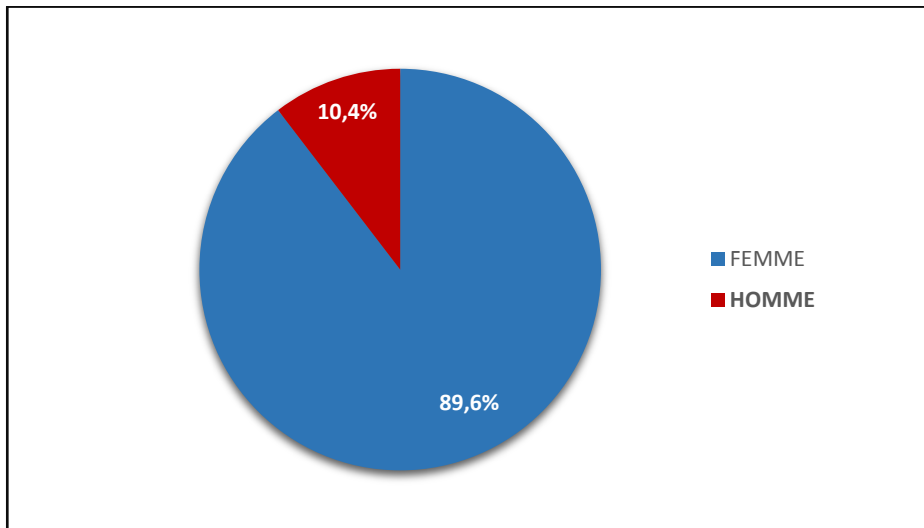


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

3 Répartition selon l'origine géographique :

L'origine urbaine représentait 82,8% des cas (n=48), et l'origine rurale 17,2% (n=10). (Figure 3)

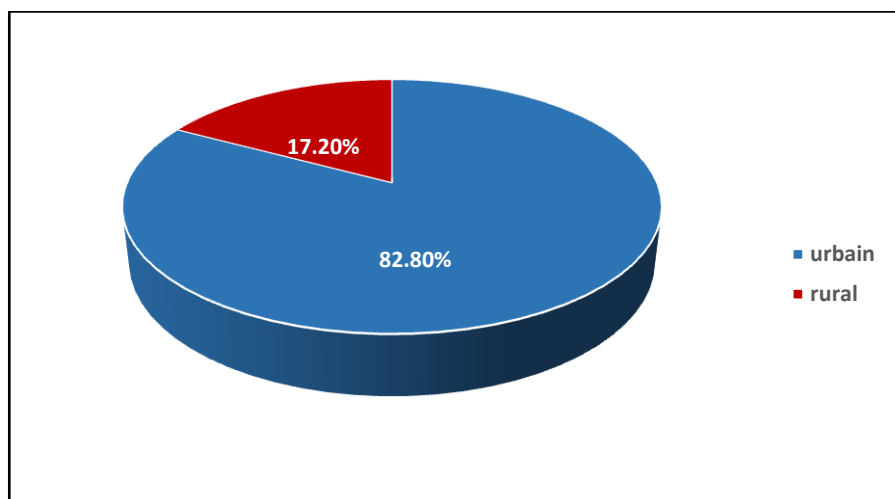


Figure3 : Répartition selon l'origine géographique.

4 Statut martial :

La répartition en fonction du statut martial est mentionnée dans la Figure 4.

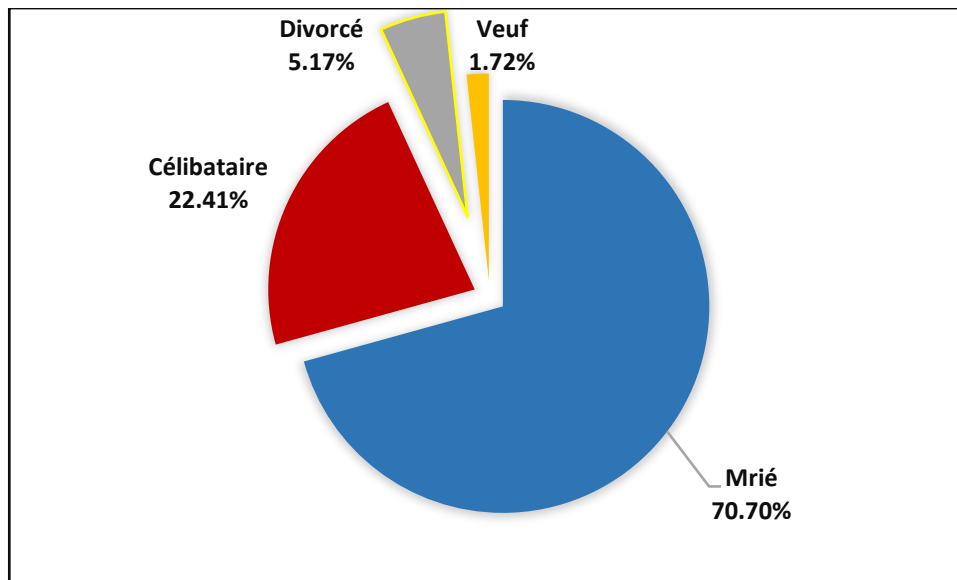


Figure 4 : Répartition selon l'état matrimonial

5 Activité professionnelle :

Dans notre série 47 cas soit 81% des patients étaient sans activité professionnelle, tandis que 11 patients soit 19% étaient en activité. (Tableau I)

Tableau I : Distribution des patients selon l'activité professionnelle

Activité professionnelle	Nombres de cas	Pourcentage%
Sans activité professionnelle	47	81
En activité professionnelle	11	19

II Antécédents :

1 Personnels :

1.1 Facteurs de risque cardiovasculaires :

Dans notre étude, 21 cas soit 36,2% avaient des facteurs de risque cardiovasculaires, dont 4 soit 6,9% avaient au moins deux facteurs de risque.

Tableau II : Répartition des patients selon les FDRCVx :

FDRCVx	Nombre de cas	Pourcentage%
Hypertension artérielle	4	6,9
Diabète	6	10,3
Dyslipidémie	3	5,2
Obésité	8	13,8
Tabagisme	4	6,9

1.2 Facteurs de risque thromboemboliques :

Chez nos patients, 44,8% (n=26) avaient des facteurs de risque thromboemboliques, à type de contraception hormonale chez 19 patientes, d'alitement prolongé chez 4 patients, une chirurgie récente chez 4 patients et une grossesse chez une patiente. (Figure 5)

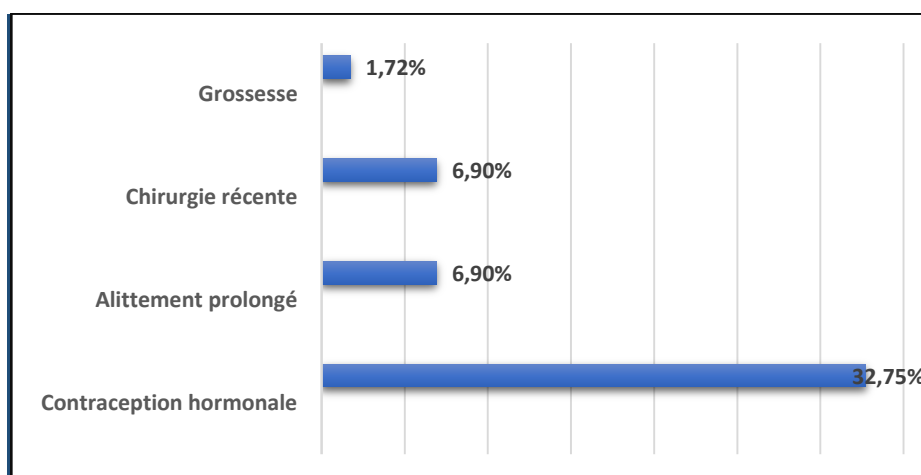


Figure 5 : Répartition des patients selon les FDR thromboemboliques

1.3 Autres antécédents :

Dans notre série nous avons noté les antécédents suivants :

Tableau III : Répartition des autres antécédents

Antécédent	Nombre de cas	Pourcentage%
Tuberculose	5	8,62
Goitre	4	6,89
Hypothyroïdie	2	3,44
Dépression	2	3,44
Hépatite auto immune	1	1,72
Pyoderma gangrenosum	1	1,72

2 Familiaux :

Chez nos patients, 5 cas soit (8,6%) avaient des antécédents familiaux de thrombose veineuse, et 2 cas soit (3,4%) avaient des antécédents familiaux de lupus érythémateux aigu disséminé.

III Manifestations cliniques du SAPL thrombotique :

1 Thromboses :

Chez nos patients, 42 soit (72,41%) avaient présenté une thrombose veineuse et 16 avaient présenté une thrombose artérielle soit (27,58%).

1.1 Thromboses veineuses :

a. Localisation :

La thrombose des membres inférieurs était la localisation fréquemment observée chez nos malades (23 cas) soit 54,76%, avec une atteinte prédominante du membre inférieur gauche dans 13 cas (56,52%), le membre inférieur droit dans 8 cas (34,78%) et une atteinte bilatérale dans 2 cas (8,69%). (Figure 6)

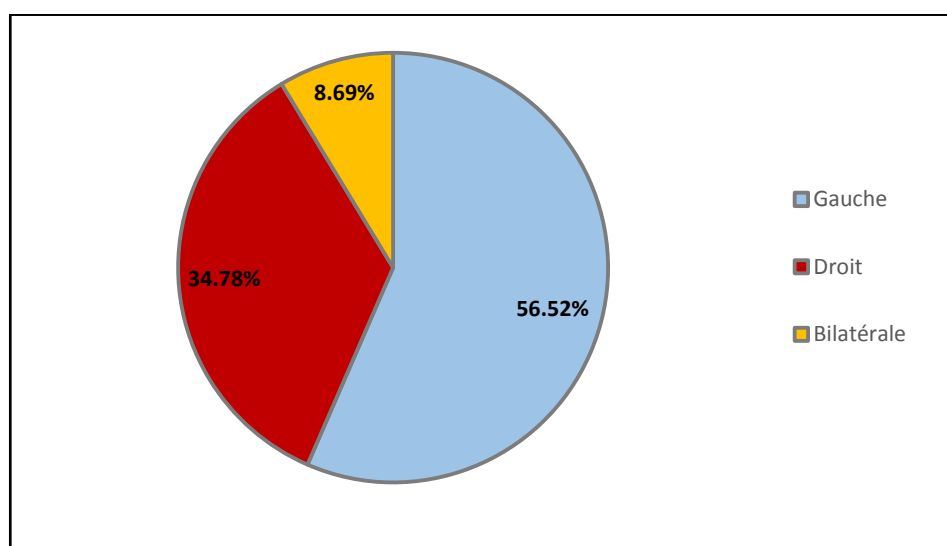


Figure 6 : Localisation de la thrombose veineuse au niveau du membre inférieur.

L'embolie pulmonaire a été retrouvée dans notre série chez 9 patients soit (21,42%), dont 3 cas d'EP ont été associés à une TVP du membre inférieur. Les TVP de siège insolite qui regroupent les thromboses veineuses du membre supérieur, les thromboses caves, les thromboses digestives et les thromboses veineuses cérébrales ont été observées dans 16 cas (38,09%).

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Il s'agissait d'une thrombose veineuse du membre supérieur dans 2 cas, de la veine cave supérieure dans 2 cas, de la veine cave inférieure dans 3 cas, des veines digestives (tronc porte, mésentériques) dans 4 cas, et des veines cérébrales dans 5 cas (figure 7).

Concernant la thrombophlébite cérébrale, les 2 sinus latéraux étaient les plus fréquemment touchés dans 4 cas et de façon isolée dans 2 cas. La thrombose simultanée de 2 sites était retrouvée chez 3 malades ; dont le premier patient avait une thrombose du membre inférieur gauche associée à une thrombophlébite cérébrale, la deuxième patiente avait présenté une thrombophlébite bilatérale des membres inférieurs avec une thrombose de la veine cave inférieure, et pour la troisième c'était une embolie pulmonaire en association avec une thrombose de la veine cave supérieure.

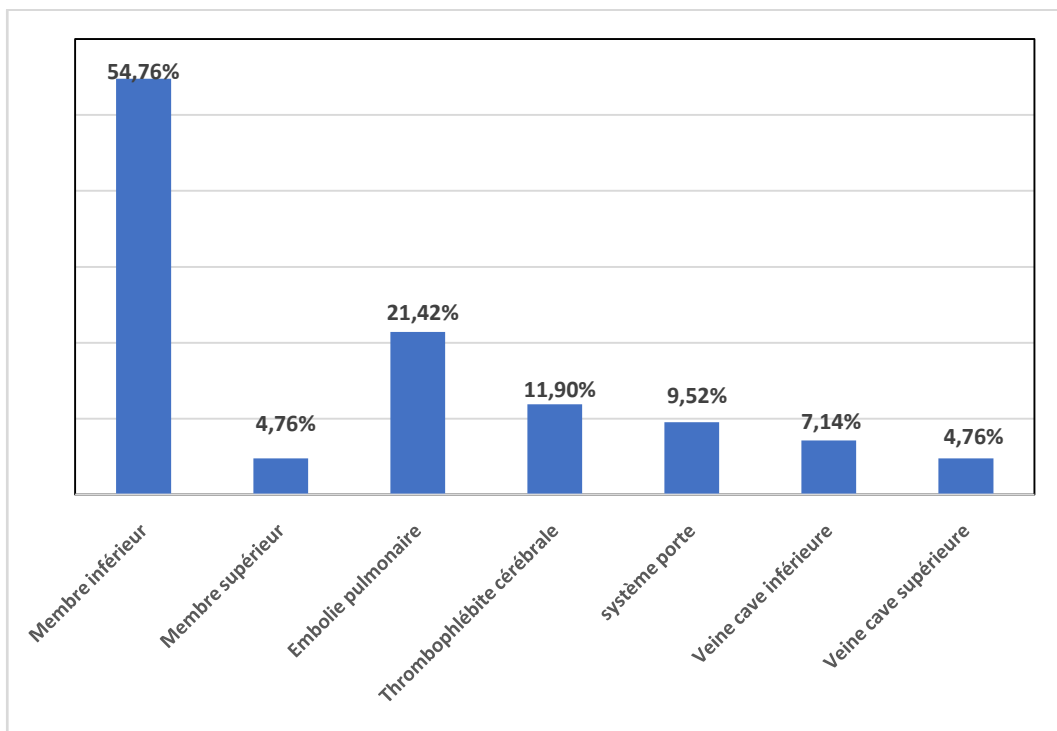


Figure 7 : Répartition des différentes thromboses veineuses.

b. Symptômes et signes cliniques :

Les données de l'examen clinique chez nos patients sont représentées dans le tableau IV

Tableau IV : Symptômes et signes cliniques des patients avec TVP

Localisation des thromboses	Symptômes et signes cliniques	Cas	%
TVP du membre inférieur	Œdème douloureux du membre	23	54,76
	Diminution du ballonnement du mollet	21	50
	Signe de Homans positif	19	45,25
	Augmentation de la chaleur locale	20	47,61
	Dilatation du réseau veineux superficielle	5	11,90
TVP du membre supérieur	Œdème douloureux du membre	2	4,76
TVP du système porte	Douleurs abdominales	3	7,14
	Signes d'HTP	2	4,76
TVP de la veine cave supérieure	Syndrome cave supérieur	2	4,76
TVP de la veine cave inférieure	Syndrome cave inférieur	2	4,76
Thrombophlébite cérébrale	Syndrome d'HTIC	3	7,14
	Déficit neurologique	3	7,14
	Céphalées	3	7,14
Embolie pulmonaire	Dyspnée	9	21,42
	Douleur thoracique	9	21,42
	Hémoptysie	4	9,52

1.2 Thromboses artérielles :

Dans notre série seize patients soit 27,58% avaient présentés une thrombose artérielle.

a. Localisation :

Le système nerveux central (AVC ischémique) était la localisation la plus fréquemment observée chez nos malades (7 cas) soit 43,75%, Parmi eux, 5 cas présentaient une localisation sylvienne, (dont 4 cas de topographie gauche). De plus, 2 patients présentaient des AVC ischémiques multiples touchant plusieurs territoires.

L'infarctus du myocarde était observé dans 2 cas, la thrombose intracardiaque dans 2 cas, la thrombose des artères rénales dans 3 cas, l'ischémie aigue du membre supérieur dans 2 cas, l'ischémie aigue du membre inférieur dans 1 cas et la thrombose de l'artère centrale de la rétine dans un cas, dont une patiente avait présenté un AVCI associé à une ischémie aigue du membre supérieur gauche et une autre avait à la fois un thrombus intra cardiaque et un infarctus du myocarde révélant une thrombose de l'artère interventriculaire antérieure.

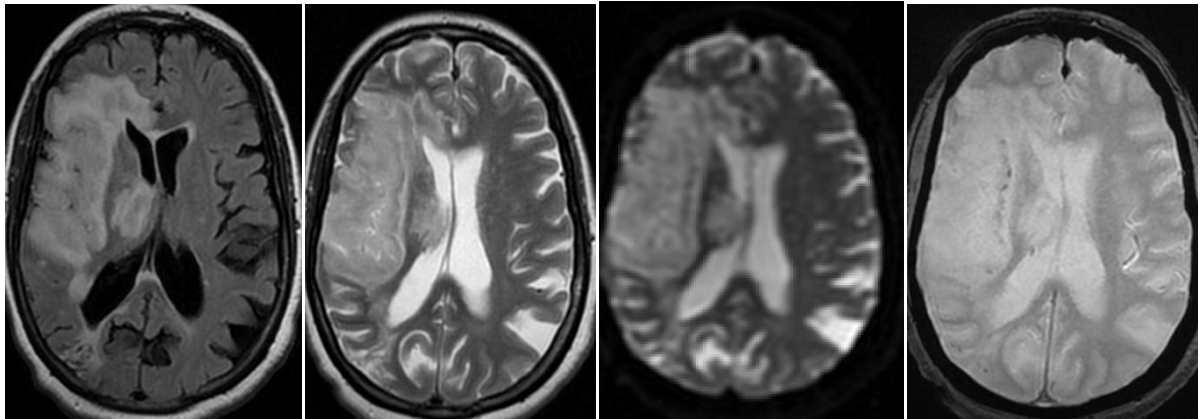


Figure 8 : Angio-IRM objectivant un AVCI constitué de l'artère sylvienne droite chez une patiente de notre série.

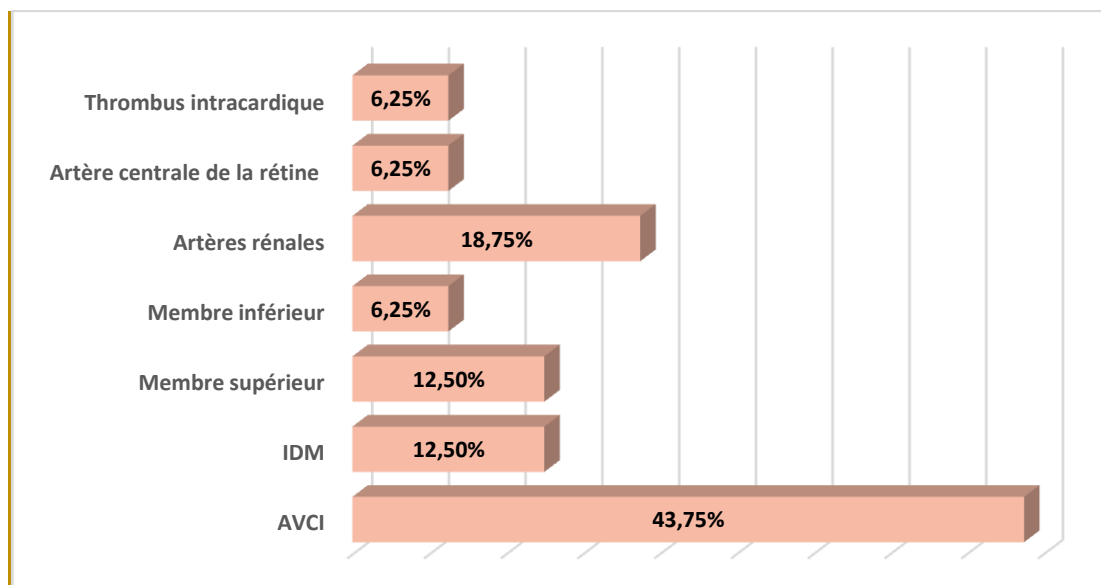


Figure 9 : Répartition des différentes thromboses artérielles.

b. Symptômes et signes cliniques :

Les données de l'examen clinique chez nos patients sont représentées dans le tableau V.

Tableau V : Symptômes et signes cliniques des patients avec thromboses artérielles.

Thromboses artérielles	Symptômes et signes cliniques	Cas	%
Ischémie aigue des membres	Douleur	4	25,25
	Pâleur	4	25,25
	Froideur	4	25,25
	Abolition des pouls	4	25,25
	Troubles sensitivo-moteurs	2	12,5
Infarctus du myocarde	Douleur thoracique	2	12,5
Thrombus intracardiaque	Dyspnée	2	12,5
	Douleur thoracique	1	6,25
Thromboses des artères rénales	Douleur lombaire	2	12,5
	Hypertension artérielle	1	6,25
Accident vasculaire cérébrale ischémique	Syndrome d'HTIC	3	18,75
	Déficit neurologique	9	56,25
	Céphalées	5	31,25
Occlusion de l'artère centrale de la rétine	Baisse de l'acuité visuelle	1	6,25

À noter que la thrombose mixte veineuse et artérielle était présente chez une patiente qui avait une thrombophlébite cérébrale associée à un infarctus du myocarde.

2 Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique a concerné 6,9% de nos patients (n=4), représentée par l'épilepsie chez 2 patients, la migraine chez un patient et la chorée chez un autre.

Épilepsie était secondaire à un AVCI dans un cas.

3 Manifestations cardiaques :

Dans notre série, l'atteinte cardiaque était représentée par les valvulopathies observées dans 6 cas soit 10,34%, Ils étaient de type insuffisance mitrale chez 4 patients, et insuffisance tricuspide chez 2 patients.

4 Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées étaient présentes chez 18 cas de notre série soit (31,03%) et se répartissent comme suit :

Tableau VI : Différentes manifestations cutanées de nos patients

Manifestations cutanées	Nombre de cas	Pourcentage%
Livédo réticularis	12	20,68
Acrocyanose digitale	3	5,17
Nécrose distale	3	5,17
Hémorragies sous unguéales	1	1,72
Ulcère cutané	1	1,72

Il convient de noter qu'une patiente présentait une association de deux atteintes : livédo réticularis et nécrose distale, et une autre présentait une association d'acrocyanose digitale et de livédo réticularis.



Figure 10 : Livédo réticularis chez une patiente de notre série.



Figure 11 : Nécrose cutanée extensive de la jambe.



Figure 12 : Gangrène digitale



Figure 13 : Ulcérations cutanées

5 Manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez 3 patients soit 5,17% de l'ensemble des malades ; à type d'HTAP chez 2 patients et d'hémorragie alvéolaire chez un patient.

6 Signes généraux :

Les signes généraux étaient notés chez 27 patients, soit (46,55%). L'asthénie a été rapportée chez 21 patients (36,20%), L'amaigrissement était retrouvé chez 17 patients (29,31%), l'anorexie chez 13 patients (22,41%) et la fièvre chez 6 patients (10,34%).

Plusieurs signes peuvent être présent chez le même malade. (Figure 14)

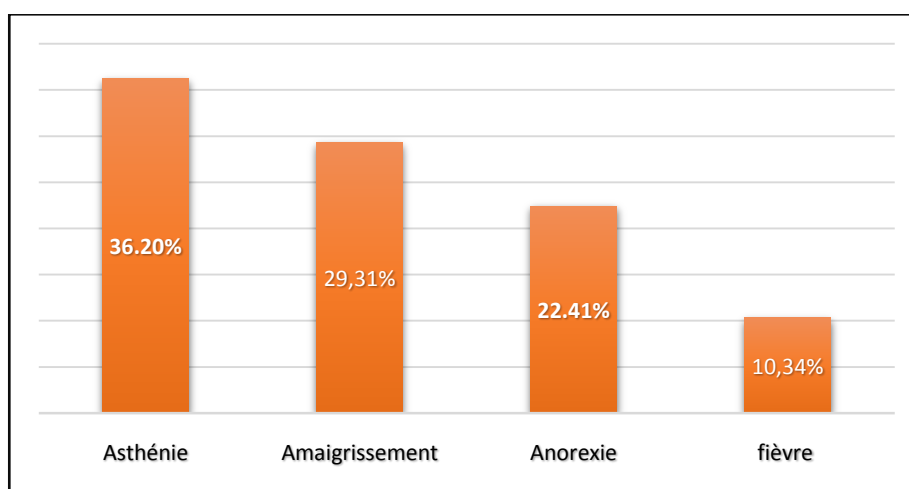


Figure 14 : Répartition des signes généraux.

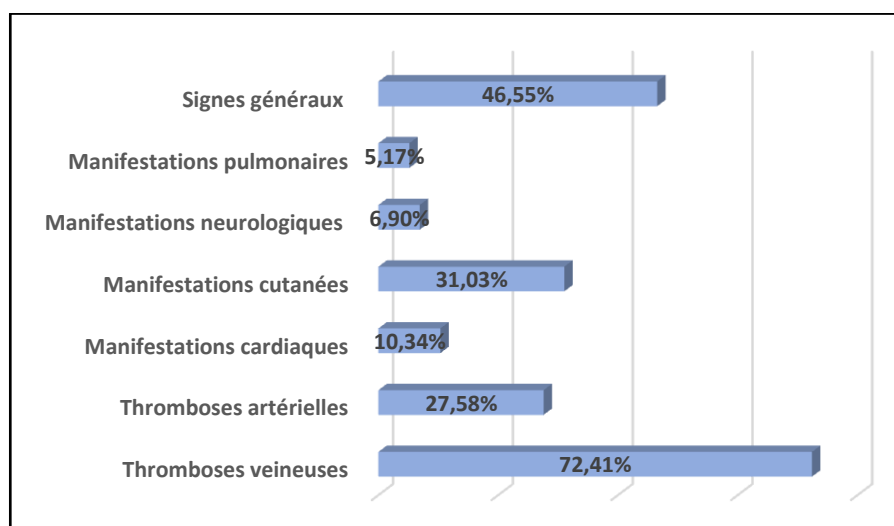


Figure 15 : Différentes manifestations cliniques du SAPL thrombotique.

IV Autres formes cliniques du SAPL :

1 Le SAPL secondaire :

Notre série a compris 18 malades, soit (31,03%) qui avaient un syndrome des antiphospholipides secondaire au lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD), dont le diagnostic est retenu selon les critères diagnostiques de l'ACR 1997

Parmi ces 18 malades, 5 patients avaient une association du LEAD et autre maladie auto-immune :

- Un cas du syndrome de Gougerot-Sjögren
- Un cas de sclérodermie
- Une connectivite mixte : association du LEAD et polymyosite plus un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Deux cas de polyarthrite rhumatoïde.

Le syndrome des antiphospholipides thrombotique était associé à la maladie de Behçet chez 2 patients. Pour le premier patient, le diagnostic du SAPL a été retenu en raison de la présence d'une thrombose veineuse profonde aux deux membres inférieurs, avec un taux significatif d'anticorps anti- β 2-glycoprotéines persistant pendant 12 semaines. Quant à la maladie de Behçet, le diagnostic a été établi sur la base d'une aphtose buccale récidivante (plus de 3 épisodes par an), d'une aphtose génitale, de pseudo-folliculites aux membres inférieurs et d'épisodes d'érythème noueux. Pour le deuxième patient, le SAPL a été diagnostiqué suite à une thrombophlébite cérébrale avec un lupus anticoagulant persistant pendant 12 semaines. La maladie de Behçet a été identifiée grâce à une aphtose buccale récidivante (plus de 3 épisodes par an), une uvéite antérieure et des lésions pseudo-folliculaires. Le diagnostic de la maladie de Behçet a été établi selon les critères de classification internationaux révisés en 2013

2 Le syndrome catastrophique des antiphospholipides :

Dans notre série, 3 patients avaient présenté le syndrome catastrophique des antiphospholipides soit 5,17% de nos malades.

Le diagnostic était posé en se basant sur les critères de classification de syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) qui ont été établis lors d'un consensus international publié en 2003 et révisés en 2010.

Chez deux patients le CAPS était inaugural, tandis que chez un autre était survenu au cours de l'évolution de la maladie.

Les manifestations du CAPS chez le premier patient étaient : une atteinte pulmonaire représentée par un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte rénale manifestée par une hypertension artérielle maligne, et une atteinte neurologique centrale faite de troubles de vigilance et syndrome confusionnel (présence des critères 1, 2 et 4 selon le consensus international sur les critères de classification du CAPS).

Pour la deuxième patiente, elle avait présenté une atteinte rénale faite d'insuffisance rénale aigue rapidement progressive, une atteinte neurologique faite d'un syndrome confusionnel et un tableau déficitaire, une atteinte hépatique et une atteinte cutanée représentée par un livédo réticularis (présence des critères 1,2 et 4).

Concernant la troisième patiente, elle avait également une atteinte rénale à type d'insuffisance rénale aigue, une atteinte digestive faite d'ascite et de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire et une atteinte neurologique à type de céphalées et un syndrome confusionnel (présence des critères 1,2 et 4).

V Etude paraclinique :

1 Etude biologique :

1.1 Hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez tous nos patients, objectivant une anémie dans 25 cas (41,37%), l'anémie était normochrome normocytaire dans 13 cas (22,14), hypochrome microcytaire dans 12 cas (20,67%). Le mécanisme hémolytique auto-immune était retenu chez 8 patients (13,80%).

Des anémies pour lesquelles des mécanismes autres que l'auto-immunité avaient été retenus, il s'agissait d'une anémie carencielle chez 9 cas (15,51%), inflammatoire chez 2 cas (3,44%) et par insuffisance rénale chez un patient (1,72%). Les différents types d'anémies retrouvées sont classées dans le tableau VII.

La thrombopénie était rapportée chez 11 patients (18,97%) c'était une thrombopénie légère.

Tableau VII : Répartition des cas selon les types d'anémies

Types d'anémies	Nombre de cas	Pourcentage%
AHAI	8	13,80
A. carencielle	9	15,51
A. inflammatoire	2	3,44
Insuffisance rénale	1	1,72

Tableau VIII : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques.

Atteintes hématologiques	Nombre de cas	Pourcentage%
AHAI	8	13,80
Thrombopénie	11	18,97

1.2 Bilan rénal :

La fonction rénale était altérée chez 9 malades soit 15,51% de l'ensemble des patients avec des DFG qui varient entre 18 et 58 ml/min/1.73m² et une moyenne de 34,11 ml/min/1.73m².

Concernant la protéinurie de 24 H, elle était positive dans 8 cas (13,80%). L'association d'une protéinurie à une insuffisance rénale était retrouvée chez 5 patients soit 8,62%.

La ponction biopsie rénale était réalisée chez 6 patients (10,34%), elle a objectivé une glomérulonéphrite (GN) stade IV chez 4 malades (7%), une glomérulonéphrite stade II chez un seul malade et une glomérulonéphrite stade III chez une autre.

1.3 Bilan d'hémostase :

Le TCA était allongé chez 20 patients soit 34,48%.

La recherche de lupus anticoagulant était demandée chez 51 de nos patients (87,93%), positif chez 23 soit 39,65%.

1.4 Profil immunologique :

Les anticorps anticardiolipines étaient recherchés chez 57 patients (98,27%) et étaient retrouvés de type IgG et ou IgM chez 70,68% ; les IgG étaient positifs chez 34 malades des 57 (58,62%), alors que les IgM étaient recherchés chez 54 patients (93,10%) et étaient positifs chez 14 malades soit 24,13%

Cinquante-quatre (93,10%) de nos patients avaient bénéficié de la recherche des anticorps anti β 2 glycoprotéines et étaient retrouvés de type IgG et ou IgM chez 55,17%, les IgG étaient positifs chez 20 malades des 54 soit 34,48% alors que les IgM étaient demandés chez 51 malades (87,93%) et positifs chez 12 malades soit 20,68%

L'identification d'au moins deux anticorps chez le même malade étaient retrouvée chez 46,55% dont 4 patients avaient les trois anticorps positifs.

Le reste des patients soit 53,45% avaient présentés un seul anticorps positif dont le plus fréquent était l'anticorps anticardiolipine.

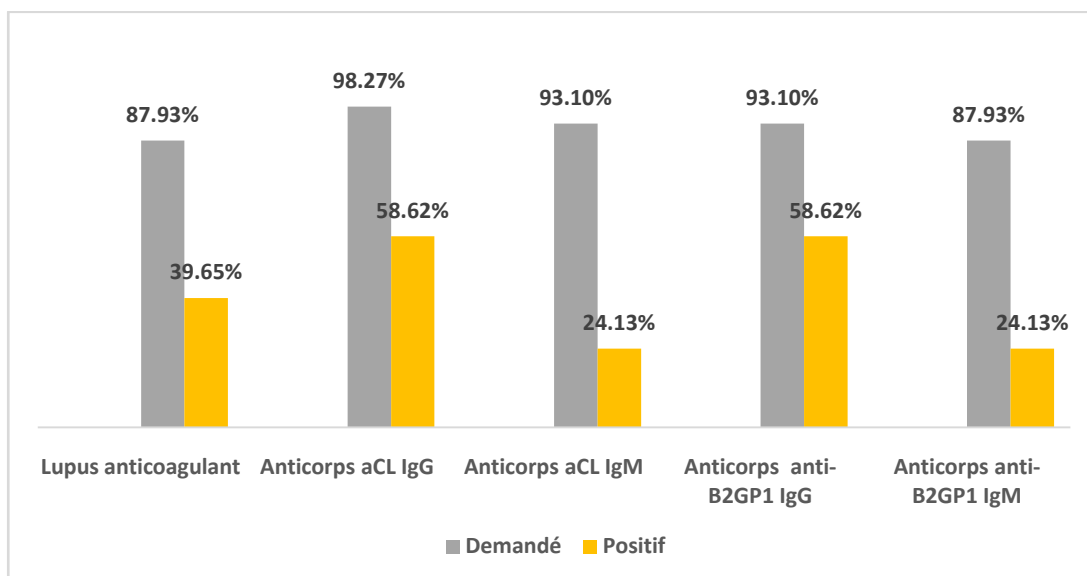


Figure 16 : Profile des anticorps anti phospholipides chez nos malades.

Les autres anticorps antiphospholipides : Ac anticardiolipines isotype IgA, Ac anti β 2GP1 isotype IgA, Ac anti-phosphatidyléthanolamine, Ac anti prothrombine et Ac anti annexine V n'ont pas pu être recherchés chez aucun de nos malades.

Les anticorps antinucléaires étaient demandés chez tous nos patients et étaient positifs chez 21 d'entre eux soit 36,20%.

Concernant les anticorps anti DNA- natifs, ils étaient également demandés chez tous nos malades et revenaient positifs chez 14 patients soit 24,13%.

1.5 Bilan infectieux :

La sérologie TPHA/VDRL était réalisée chez tous nos patients ; négative chez 53 patients, fausse sérologie chez 4 malades et un cas de sérologie positive chez un patient ayant déjà eu une syphilis bien traitée (cicatrice sérologique).

La sérologie HIV, hépatite B et hépatite C étaient négatives chez ensemble de nos patients.

2 Imagerie :

2.1. Examens de confirmation des thromboses :

a. Echographie doppler :

- L'échographie doppler veineux a mis en évidence :
 - 23 cas de thromboses du membre inférieur
 - 2 cas de thromboses du membre supérieur.
- L'échographie doppler artérielle a mis en évidence :
 - 3 cas de thromboses du membre supérieur et un cas de thrombose du membre inférieur.

b. TDM cérébrale :

La TDM cérébrale avait montré un accident vasculaire cérébrale ischémique chez 8 malades et des signes de thrombophlébite chez un malade.

c. Angioscanner thoracique :

L'angioscanner thoracique a mis en évidence :

- Une embolie pulmonaire dans 7 cas.
- Une thrombose de la veine cave supérieur dans 2 cas.

d. Angioscanner abdominale :

Les résultats d'angioscanner abdominale étaient :

- 4 cas de TVP du système porte.
- 3 cas de TVP de la veine cave inférieur.
- 3 cas de thromboses des artères rénales.

e. IRM cérébrale :

IRM cérébrale avait objectivé une thrombophlébite cérébrale chez 5 malades et un accident vasculaire cérébrale ischémique chez 9 malades.

f. Coronarographie :

La coronarographie avait montré une thrombose des artères coronaires dans 2 cas.

2.2. Électrocardiogramme (ECG) :

L'ECG a été réalisé chez 70,68% de nos malades (n=41), il a présenté des anomalies chez 8 patients (soit 13,8%). (Tableau IX)

Les troubles de conduction étaient notés chez 4 patients. Ces troubles étaient de type bloc de branche (droit ou gauche) chez 3 patients, et de bloc auriculoventriculaire chez un patient.

Le syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST était observé chez 2 patients.

Les troubles de rythme étaient notés chez un patient à type d'extrasystole ventriculaire.

Un patient avait présenté une hypertrophie ventriculaire gauche.

Tableau IX : Anomalies de l'ECG observées chez nos patients.

Anomalies de l'ECG	Nombre de cas	Pourcentage%
Troubles de conduction	4	9,75
Syndrome coronarien aigu	2	4,87
Troubles de conduction	1	2,43
Hypertrophie ventriculaire gauche	1	2,43



2.3. Echographie cardiaque :

L'échographie cardiaque a été réalisé chez 46 patients (79,31%), montrant des anomalies chez 13 d'entre eux, soit 28,26% des cas.

L'atteinte cardiaque était dominée par les valvulopathies dans 6 cas (13,04%) dont insuffisance mitrale était la plus fréquemment observée dans 4 cas, suivi par insuffisance tricuspide (2 cas).

Les différentes anomalies observées sont détaillées dans le tableau suivant

Tableau X : Anomalies de l'échocardiographie chez les patients de notre série

Anomalies retrouvées	Nombre de cas	Pourcentage%
Valvulopathies	6	13,04
Thrombus intracardiaque	2	4,34
Cœur pulmonaire chronique	2	4,34
Epanchement péricardique	1	2,17
Cardiomyopathie :	5	10,86
 Dilatée	3	6,52
 Hypertrophique	2	4,34

VI Traitement :

1 Le SAPL veineux :

Tous les patients avec évènement thrombotique veineux ont été traités par l'héparine de bas poids moléculaire pour une durée moyenne de 3,5 jours avec relais précoce par les anticoagulants oraux ; les antivitamines k de type coumariniques (Acenocoumarol) avec INR cible situé entre 2 et 3.

2 Le SAPL artériel :

Les patients avec thromboses artérielles ont été traités par HBPM avec relais précoce par les antivitamines k avec INR cible 3 à 4 ou bien en association avec les antiagrégants plaquettaires avec INR cible situé entre 2 et 3.

Pour les accidents vasculaires cérébraux ischémiques le traitement a reposé sur les antiagrégants plaquettaires.

Concernant les deux patients présentant un syndrome coronarien aigu, ils ont été mis sous trithérapie (anticoagulation +double anti-agrégation plaquettaire par acide acétylsalicylique et clopidogrel).

En plus du traitement médicamenteux, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (contrôle de l'hypertension artérielle, du dyslipidémie, équilibre du diabète, exercice physique et arrêt du tabac) était également recommandé chez tous nos patients.

Dans le cas du syndrome catastrophique des anti phospholipides, les trois patients ont été mis sous anticoagulation a dose curative (à la phase aiguë reposait sur HNF pour les deux patients avec insuffisance rénale et HBPM pour l'autre, suivi par AVK). En plus de la corticothérapie administrée a forte dose, initialement sous forme de 2 bolus de méthylprednisolone puis relais par 1 mg/kg/jour avec décroissance progressive.

Les patients qui avaient le LEAD associé ont été traités par les anti paludéens de synthèse, les corticoïdes par voie systémique, les immunosuppresseurs selon les atteintes associées.

VII Evolution et suivi :

La majorité des patients ont été vus régulièrement en consultation avec un suivi moyen de 9 mois, 11 patients ont été perdus de vue soit 18,96% de l'ensemble des malades.

Le recul évolutif moyen calculé était 32 mois (1 mois–10 ans).

L'évolution a été en général favorable pour la majorité de nos patients.

A court terme, l'évolution sous traitement anticoagulant était favorable chez la totalité des patients avec régression des manifestations cliniques.

Aucune complication liée au traitement n'a été notée.

L'évolution de nos malades à moyen et à long terme était caractérisée par la récurrence des thromboses chez 15 patients, soit 25,86%, dont 7 dans le même site initial. De plus, 11 d'entre eux ont interrompu leur traitement anticoagulant sans avis médical, avec une durée moyenne de 6 mois.

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Dans notre étude, on a noté 4 cas de décès (6,89%) ; 2 cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, et 2 cas de LEAD associé au SAPL ; un patient suite à une poussée rénale avec insuffisance rénale rapidement progressive et l'autre suite à une insuffisance cardiaque décompensée.

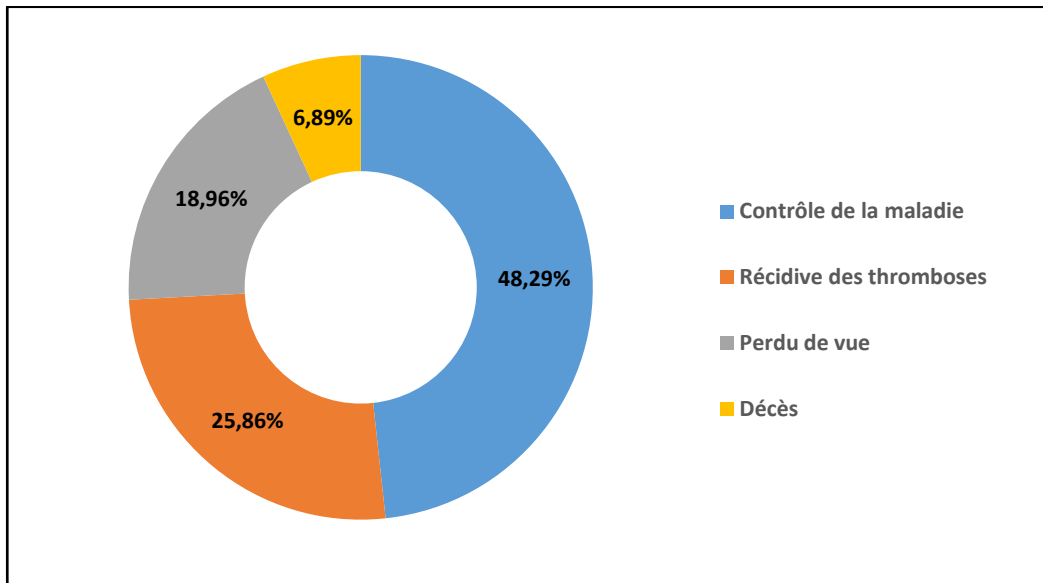


Figure 17 : répartition des patients selon l'évolution au cours du suivi.

Etude analytique

I Comparaison entre le SAPL veineux et artériel :

	SAPL veineux N=42	SAPL artériel N=16	P-value
Age	35,07	38,5	0,214
Sexe			
Femme	39(92,9%)	13 (81,3%)	0.195
Homme	3(7,1%)	3(18,8%)	
FDR CVx			
HTA	3(21,4%)	1(14,3%)	0,593
Diabète	3(7,1%)	3(18,8%)	0,202
Dyslipidémie	2(14,3%)	1(14,3%)	0,753
Obésité	6(42,9%)	2(28,6%)	0,443
Tabagisme	2(14,3%)	2(28,6%)	0,407
FDR thromboemboliques			
Contraception hormonale	13(72,7%)	6(75,0%)	0,639
Alitement prolongé	4(22,2%)	0(0,0%)	0,205
Chirurgie récente	2(11,1%)	2(25,0%)	0,359
Manifestations hématologiques			
Thrombopénie	9(75,0%)	2(50%)	0,365
AHAI	6(50%)	2(50%)	0,715
Diagnostic biologique			
LA	16(38,1%)	7(43,8%)	0,459
aCL IgG	25(59,5%)	9(56,3%)	0,525
aCL IgM	10(23,8%)	4(25,0%)	0,587
aβ2GP1 IgG	14(33,3%)	6(37,5%)	0,498
aβ2GP1 IgM	6(14,3%)	6(37,5%)	0,060
Simple positif	23(54,8%)	8(50,0%)	0,487
Double positif	18(42,9%)	5(31,3%)	0,309
Triple positif	1(2,4%)	3(18,8%)	0,060

Dans cette analyse comparative entre le SAPL veineux et artériel, aucun des paramètres évalués ne présente de différence significative. Cependant, une différence notable est observée pour les anticorps anti β 2GP1 de type IgM ($p=0,06$) et le profil triple positif. Bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives, une fréquence plus élevée des a β 2GP1 IgM semble être observée chez les patients atteints du SAPL artériel. De même, le profil triple positif semble être plus fréquent dans le SAPL artériel par rapport au SAPL veineux.

II Comparaison entre le SAPL primaire et secondaire :

	SAPL primaire N=40	SAPL secondaire N=18	p-value
Age	36,25	35,50	0,780
Sexe			
Femme	38(95,0%)	14(77,8%)	0,068
Homme	2(5,0%)	4(22,2%)	
FDR CVx			
HTA	2(13,3%)	2(33,3%)	0,316
Diabète	6(15,0%)	0(0,0%)	0,095
Dyslipidémie	3(20,0%)	0(0,0%)	0,342
Obésité	5(33,3%)	3(50,0%)	0,410
Tabagisme	3(20,0%)	1(16,7%)	0,684
FDR thromboemboliques			
Contraception hormonale	14(70,0%)	5(83,8%)	0,471
Alitement prolongé	1(5,0%)	3(50,0%)	0,028
Chirurgie récente	4(20,0%)	0(0,0%)	0,324
Manifestations hématologiques			
Thrombopénie	6(75,0%)	5(62,5%)	0,500
AHAI	3(37,5%)	5(62,5%)	0,310
Diagnostic biologique			
LA	16(40,0%)	7(38,9%)	0,586
aCL IgG	21(52,5%)	13(38,2%)	0,130
aCL IgM	9(22,5%)	5(27,8%)	0,450
aβ2GP1 IgG	12(30,0%)	8(44,4%)	0,219
aβ2GP1 IgM	9(22,5%)	3(16,7%)	0,449
Simple positif	24(60,0%)	7(38,9%)	0,114
Double positif	13(32,5%)	10(55,6%)	0,086
Triple positif	3(7,5%)	1(5,6%)	0,787

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Dans l'analyse comparative entre le SAPL primaire et secondaire, une différence significative apparaît en termes d'alitement prolongé, observé plus fréquemment chez les patients atteints du SAPL secondaire. Concernant le sexe, bien que l'on observe une prédominance plus marquée des femmes dans le groupe SAPL primaire par rapport au groupe SAPL secondaire, cette différence n'atteint pas de signification statistique, avec un p-value de 0,068.



DISCUSSION



I Histoire du syndrome des antiphospholipides :

En 1900 : **Bordet et Genou** développent un nouveau test sérologique : la réaction de fixation du complément [2].

En 1906 : **Wassermann** applique la réaction précédente pour un test de sérodiagnostic pour la syphilis (Réaction de BORDET–WASSERMAN) en utilisant un Ag identifié par la suite en 1941 par **Pangborn** comme étant un phospholipide de charge négative appelé cardiolipine. Le terme de fausse positivité pour la syphilis est utilisé en 1952 par **Moor et Mohr** chez un malade atteint de lupus érythémateux disséminé[2].

En 1952 : **Conley et Hartmann** observent une activité anticoagulante, c'est-à-dire, un syndrome hémorragique, lié à un anticoagulant circulant chez un patient ayant un lupus systémique[3].

En 1963 : **Bowie et Col** décrit l'association entre la présence d'un anticoagulant circulant et la survenue de thromboses veineuses ou artérielles chez des patients lupiques[4].

En 1980 : **Soulier et Boffa** constatent que ces anticoagulants circulants sont également associés à des pertes fœtales à répétition[5].

En 1983 : **Harris et al** met alors au point un nouveau dosage radio-immunologique à la recherche d'auto-anticorps anti-cardiolipines, largement plus sensible que le VDRL, qui sera remplacé, deux ans plus tard, par un test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [6-7]. **Hughes** évoque la même année et pour la première fois l'existence d'un syndrome des anti cardiolipines qui rassemble la présence d'anticorps anti-cardiolipines, de l'anticoagulant circulant et de la survenue de thromboses[8].

Finalement, **Harris** montre que le sérum de ces patients réagit avec différents types de phospholipides et introduit le nom de « syndrome des anti-phospholipides » qui désigne l'association de manifestations cliniques dues à des anticorps dirigés contre les antiphospholipides [9].

En 1988 : Asheron et al individualisent le syndrome primaire des antiphospholipides chez les patients non lupiques [10].

Les années 1990 : sont marquées par la découverte de cofacteurs, des protéines complexées aux phospholipides qui constitueraient en réalité la véritable cible antigénique des anticorps, en particulier la β 2-glycoprotéine1 (β 2GP1) et la prothrombine (PT) [11–12].

En 1999 : organisation de consensus international qui a défini les critères définitifs du diagnostic du SAPL : SAPPORO 1999 [13].

En 2006 : actualisation des critères diagnostiques au congrès de Sydney, définissant les critères diagnostiques SYDNEY 2006 [1].

II Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques du SAPL ont été définis en 1999 lors du congrès de Sapporo [13] puis réévalués en 2006 à Sydney [1]. Cette classification repose sur la présence d'un critère clinique et d'un critère biologique. En revanche, la classification du SAPL doit être évitée si moins de 12 semaines ou plus de 5 ans séparent le critère biologique et la manifestation clinique.

- **Critères cliniques**

- **Thromboses vasculaires**

Présence d'un ou plusieurs épisodes de thrombose veineuse, artérielle ou des petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un examen d'imagerie validé et/ou histologique.

- **Critères obstétricaux**

- Au moins un décès inexplicé d'un fœtus morphologiquement normal à un terme de 10 semaines d'aménorrhée au moins, avec une morphologie fœtale normale en échographie ou à l'examen clinique du fœtus.

- Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant un terme de 34 semaines d'aménorrhée en raison : d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère ou d'une autre cause de signes reconnus d'insuffisance placentaire.
- Trois ou plus avortements spontanés successifs avant un terme de 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.
- **Critères biologiques à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle.**
 - Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique, détecté selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.
 - Présence d'IgG ou d'IgM anti-cardiolipine (aCL) dans le sérum ou le plasma, à un titre modéré ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou >99ème percentile), mesuré par un test ELISA standardisé.
 - Présence d'IgG ou d'IgM anti-β2 glycoprotéine 1 dans le sérum ou le plasma, à un titre >99ème percentile, mesuré par un test ELISA standardisé.

La survenue d'une thrombose veineuse superficielle n'est cependant pas considérée comme un évènement permettant de définir un SAPL.

III Physiopathologie :

1 Rappel physiologique sur l'hémostase et la coagulation :

L'hémostase est le processus physiologique destiné à colmater une brèche vasculaire grâce à la formation rapide d'un caillot fait de plaquettes agrégées entre elles, enserrées dans un réseau de fibrine. Lorsque le vaisseau est intact, le sang reste fluide car il est au contact de la monocouche de cellules endothéliales qui, par ses fonctions régulatrices, protège de la thrombose.

L'initiation de la coagulation est due à une effraction vasculaire qui expose les différentes structures du sous-endothélium (collagène, facteur tissulaire...) qui elles-mêmes provoquent l'activation des plaquettes et des protéines de la coagulation présentes dans le sang. La transformation du fibrinogène en fibrine est l'aboutissement d'une série de réactions enzymatiques qui s'enchaînent à la surface des plaquettes fixées sur la brèche vasculaire. Plusieurs systèmes de régulation interviennent, de façon à ce que la formation du caillot soit rapide, localisée et limitée, pour permettre la cicatrisation sans obstruer la lumière vasculaire [14].

Nous distinguons classiquement trois temps :

- Hémostase primaire : première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.
- Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique, dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes.
- Fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures.

1.1 L'hémostase primaire :

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont les vaisseaux, les plaquettes et deux facteurs : le fibrinogène et le facteur von Willebrand (VWF), qui participent également à la coagulation [14].

L'hémostase primaire se déroule en 2 temps :

- **Temps vasculaire** : Le temps vasculaire est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire : il en résulte une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.
- **Temps plaquettaire** : Adhésion des plaquettes grâce à un récepteur membranaire (la glycoprotéine GP Ib) au sous-endothélium qui s'effectue par l'intermédiaire du facteur Willebrand. Ce phénomène est très rapide et provoque l'activation des plaquettes qui changent de forme et libèrent des substances ayant une action agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline. Ces éléments vont provoquer l'agrégation plaquettaire par intermédiaire des molécules de fibrinogène, en présence du calcium, qui se fixe sur un récepteur de la membrane plaquettaire : la GP IIb, IIIa.

Les membranes des plaquettes agrégées fusionnent, l'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire.

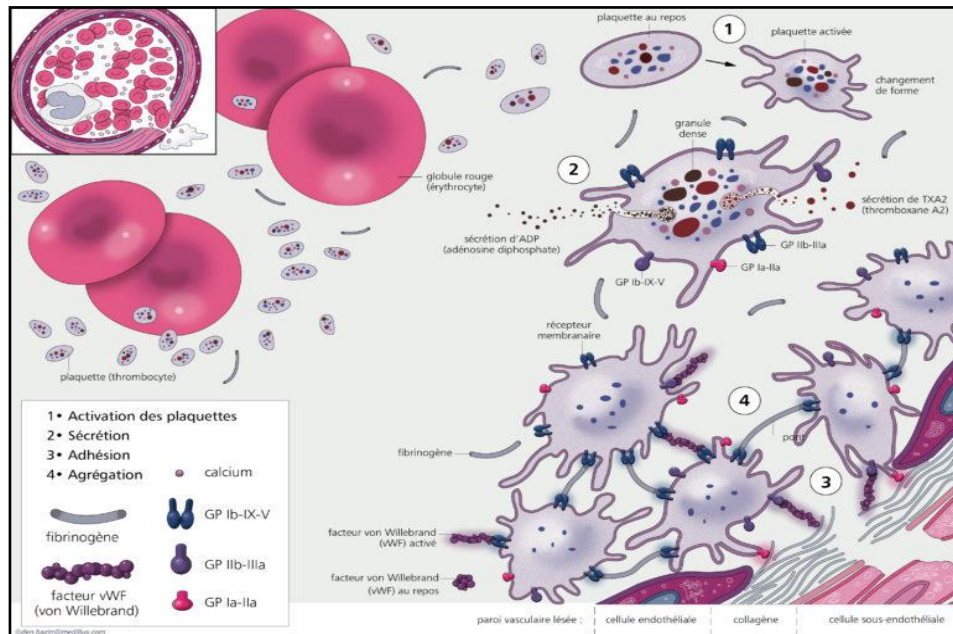


Figure 18 : Représentation de l'hémostasie primaire[15].

1.2 La coagulation plasmatique :

La coagulation est une étape de l'hémostasie ayant pour but la formation d'un thrombus solide. C'est donc la transformation d'un plasma liquide en un gel. Cette gélification est due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble[16]. La thrombine est l'enzyme clé qui clive le fibrinogène en fibrine visant à consolider le caillot formé lors de l'hémostasie primaire[16]. La thrombine ne peut circuler sous sa forme enzymatique, elle se trouve dans le plasma sous sa forme inactive (zymogène), son activation est l'aboutissement d'une série d'activation par d'autres molécules inactives.

1.3 Phospholipides activateurs de la coagulation :

Les phospholipides interviennent dans les propriétés physicochimiques des membranes cellulaires, ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et intercellulaires, impliqués dans des phénomènes aussi différents que la réponse aux stimulations hormonales, l'inflammation et l'agrégation plaquettaire.

Ils constituent une surface moléculaire catalytique permettant le déclenchement de la coagulation par l'activation des facteurs procoagulants.

Les phospholipides impliqués dans le déclenchement et le déroulement de la coagulation comprennent la phosphatidylsérine plaquettaire, anciennement dénommé facteur 3 plaquettaire (F3P), et le facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire. La phosphatidylsérine plaquettaire est exprimée à la surface de la membrane plaquettaire lors de son activation.

Le facteur tissulaire, protéine transmembranaire, est exprimé de façon inductible par la cellule endothéliale activée, et de façon constitutive par les cellules sous endothéliales, fibroblastes et les cellules musculaires lisses.

Le facteur tissulaire est ainsi exposé aux protéines procoagulantes.

Lors d'une brèche vasculaire, avec mise à nu des structures sous endothéliales, Le facteur tissulaire est le récepteur du facteur VII activé et leur liaison déclenche le processus de cascade enzymatique de la coagulation [14].

1.4 Déroulement de la coagulation :

- **Initiation de la coagulation (voie extrinsèque) :** Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT) qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation. Ce complexe FT/F VIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre les voies extrinsèque et intrinsèque).
- **Amplification de la coagulation (voie intrinsèque) :** Cette voie fait intervenir le système contact ; le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire qui se fixent sur les surfaces chargées négativement aboutissant à l'activation du facteur XII qui à son tour active le facteur XI.

Celui-ci active, en présence du calcium, le facteur IX, qui lui-même, complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X. Le facteur Xa est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque.

La prékallikréine transformée en kallikréine par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa.

- **Génération de la thrombine et formation de la fibrine** : Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Les traces de thrombine produites activent le facteur VIII et le facteur V, amplifiant ainsi la génération de thrombine. La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

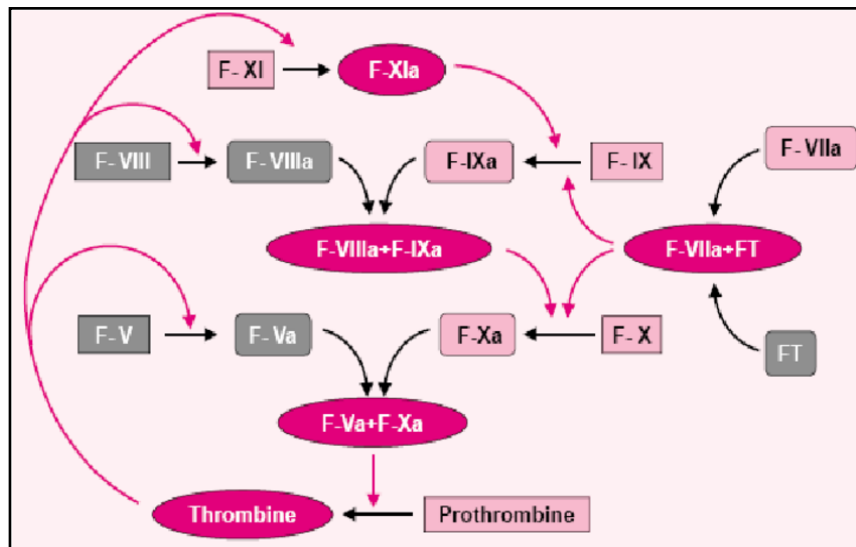


Figure 19 : Schéma illustrant la cascade de coagulation [17].

1.5 La fibrinolyse :

La fibrinolyse est le principal mécanisme physiologique de défense contre la thrombose. L'enzyme fibrinolytique est la plasmine, issue de l'activation du plasminogène ; elle induit la lyse de l'excédent de fibrine du caillot hémostatique formé à la suite d'une lésion vasculaire et contribue ainsi à restaurer l'intégrité vasculaire et le flux sanguin. Ce processus fait intervenir non seulement des protéines du sang circulant, dont le plasminogène, précurseur de la plasmine, et les inhibiteurs des enzymes actives, mais également les activateurs du plasminogène synthétisés et sécrétés par l'endothélium vasculaire et les leucocytes, respectivement le tPA (tissue plasminogen activator – activateur tissulaire du plasminogène) et l'uPA (urokinase).

L'assemblage du plasminogène avec le tPA sur la fibrine, ou avec l'uPA sur les membranes cellulaires, aboutit à la formation de plasmine qui dégrade la fibrine en produits solubles (D-dimères) retrouvés dans le sang circulant. Le dosage des D-dimères fait dorénavant partie intégrante d'algorithmes diagnostiques de la maladie thromboembolique veineuse[18].

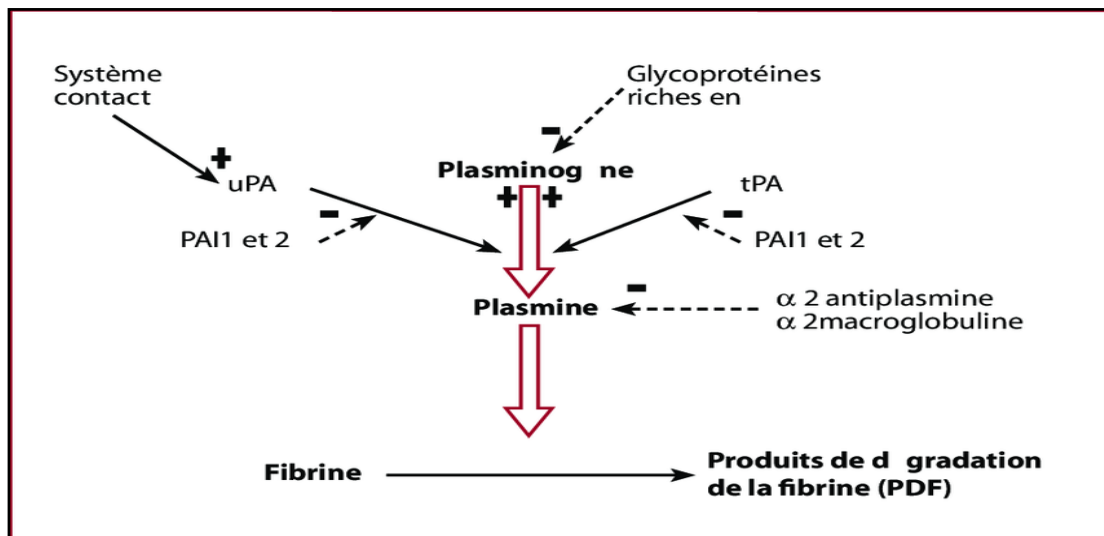


Figure 20 : Schéma général de la fibrinolyse [19].

2 Les anticorps antiphospholipides :

Les aPL constituent un groupe très hétérogène d'auto-anticorps[20] reconnaissant les phospholipides anioniques (tels que la cardiolipine) ou neutres (tels que la phosphatidyléthanolamine) des membranes cellulaires (plaquettes, vaisseaux sanguins), surnommés les « vrais aPL », et/ou leurs protéines associées, également appelées cofacteurs, ou encore les complexes protéines-phospholipides, comme le représente la Figure 21. Parmi ces cofacteurs de liaison aux phospholipides, on note la b2-glycoprotéine-1 (B2GP1), la prothrombine (facteur II de la coagulation), les protéines S et C, l'annexine V, l'annexine II, les lipoprotéines de basse densité, l'acide lysobisphosphatidique (LBPA) et les sulfatides.

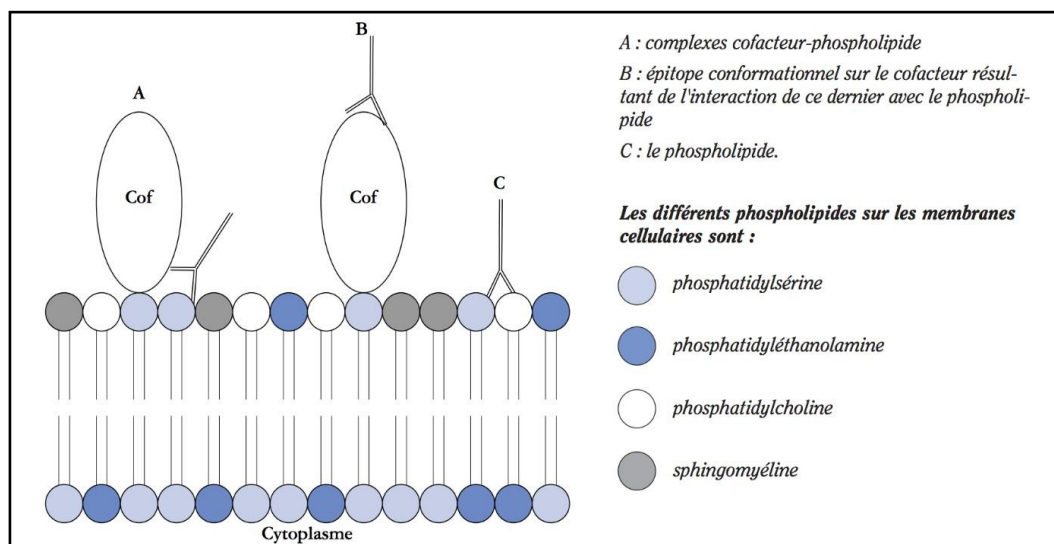


Figure 21: Diversités des cibles antigéniques des antiphospholipides [2].

Ces anticorps peuvent être retrouvés de manière persistante dans la circulation sanguine, et soit isolés dans le cadre d'un SAPL primaire, ou associés à une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s) telles que le LEAD, les myasthénies, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie, les thyroïdites auto-immunes, le diabète insulino-dépendant, le PTI, la maladie de Crohn, ou encore les vascularites. On parle ainsi de SAPL secondaire.

Toutefois, ces anticorps ne sont pas spécifiques du SAPL et peuvent être détectés de manière transitoire dans divers contextes[21] :

- Maladies infectieuses : syphilis, fièvre Q, VIH, hépatites virales, paludisme, infections bactériennes à *Staphylococcus aureus*, Streptocoques, endocardites infectieuses à *Escherichia Coli*.
- Affections malignes: cancers solides, hémopathies malignes, syndromes lymphoprolifératifs.
- Iatrogène : phénothiazines, hydantoïnes, pénicillines, quinine, b-bloquants, oestroprogestatifs, interféron- α , anti-TNF α , méthotrexate
- Idiopathique.

2.1. Les anticardiolipines (aCL) :

La cardiolipine est un phospholipide anionique (diphosphatidylglycérol) essentiellement retrouvé dans la membrane interne mitochondriale mais également complexé à des lipoprotéines circulantes dans le sang[22]. Les aCL sont des anticorps anti-phospholipides qui ont été isolés pour la première fois à partir de cœur de bœuf[23], ce qui leur a donné leur nom. Dans les années 90, plusieurs équipes observent une hétérogénéité clinique chez les patients présentant des aCL. En effet, les aCL étaient retrouvés chez certains patients lupiques alors que dans d'autres cas les aCL étaient détectés en dehors de toute manifestation thrombotique. Cette observation a permis de décrire plusieurs types d'aCL. Les aCL « vrais » se fixent directement à la cardiolipine seule, comme le représente la Figure 22. Ils sont associés à certaines infections telles que la syphilis, les hépatites virales et leur présence est transitoire [11,24]. Ces anticorps dit B2GP1 indépendants seraient peu thrombogènes car la cardiolipine n'intervient pas dans la coagulation in vivo. Les aCL « B2GP1 dépendants » reconnaissent le complexe cardiolipine couplée à un cofacteur protéique libre dans le plasma. Le principal cofacteur des aCL est la b2-glycoprotéine-1, initialement retrouvée dans les sérums de veaux ou de bœufs et utilisée comme tampon de saturation des tests ELISA.

Leur présence est durable et ce sont eux qui sont impliqués dans la survenue du SAPL. C'est pourquoi, il est recommandé d'utiliser des réactifs détectant des aCLB2GP1 dépendants. La Figure 22 montre que les aCL « B2GP1 dépendants » peuvent être spécifiques du domaine 1 de la B2GP1, ce sont les aCL les plus pathogènes, ou bien d'autres domaines de la B2GP1 dont la signification pathologique n'est pas élucidée [25].

Les aCL sont les aPL les plus fréquemment retrouvés (80% des patients porteurs d'un SAPL), d'où leur forte sensibilité. En revanche, ils sont peu spécifiques. Par ailleurs, les taux d'aCL sont généralement plus élevés chez des patients ayant un SAPL, ce qui suggère qu'une augmentation du seuil de positivité peut augmenter la spécificité du test. La soustraction du « blanc sérum », correspondant à la fixation non spécifique des aCL, peut également augmenter la spécificité de ce test[26].

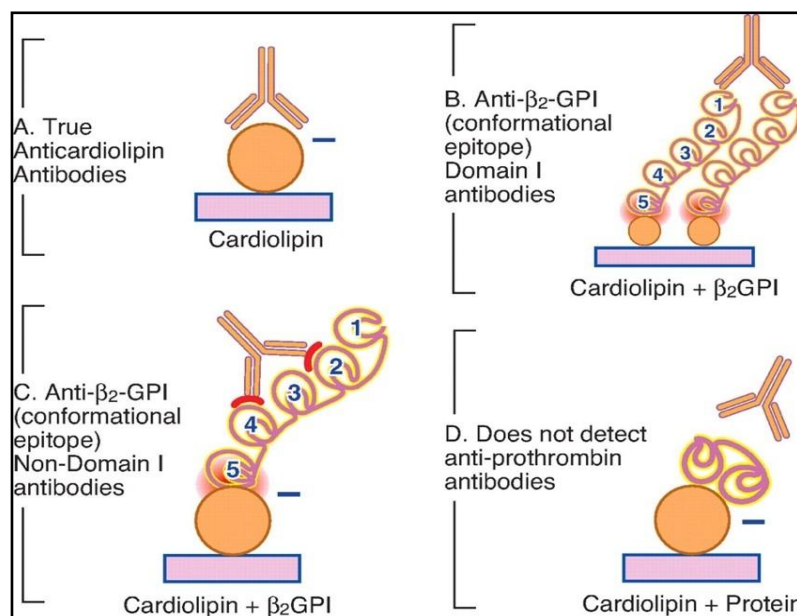


Figure 22 : Représentation de l'ELISA qui détecte les deux types d'aCL[27]

Plusieurs travaux ont montré que l'isotype IgG des aCL était plus fortement associé au SAPL, les IgM étant principalement secondaires à des infections et transitoires[28]. D'autres études ont montré que l'aCL et/ou l'aB2GP1 IgM isolément positif était associé à des complications obstétricales dans le SAPL[29].

Les IgA sont plus rares et n'ont pas été significativement associées à la survenue de thromboses. Par ailleurs, il existe une corrélation entre un titre élevé d'aCL et le risque thrombo-embolique[30].

Tableau XI : Caractéristiques des anticorps anti cardiolipines [20].

Antigènes cibles
Cardiolipine, acide phosphatidique, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol.
Isotype
<ul style="list-style-type: none">• IgG : le plus fréquent dans les maladies auto-immunes.• IgM : rare.
Cofacteur
β 2 -glycoprotéine I
Dépendance en cofacteur
<ul style="list-style-type: none">• Anticorps dépendants : maladies auto-immunes.• Anticorps non-dépendants : maladies infectieuses.

2.2. Les anti- β 2 glycoprotéines 1 (anti β 2GP1) :

a. La bêta 2 glycoprotéine (β 2 GP I) :

Il est admis que la β 2-GP1, principal cofacteur des aCL, représente par elle-même la cible antigénique de la plupart des aCL associés au SAPL.

C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie et présente dans le plasma de sujets normaux. Le gène de la β 2-GP1 humaine est situé sur le chromosome 17.

Les caractéristiques biochimiques et fonctionnelles de cette protéine sont présentées dans le tableau XII.

Le site principal de liaison aux phospholipides anioniques est situé sur le 5^e domaine, cette liaison entraîne un changement conformationnel de la β 2GP1, responsable de l'exposition de son domaine 1. Le domaine 1 de la β 2GP1 est alors reconnu par les anticorps antiphospholipides, entraînant la dimérisation de la β 2GP1. Cette dimérisation facilite ensuite l'interaction des complexes β 2GP1- $\alpha\beta$ 2GP1 avec des récepteurs (GPIIb α , LRP8, annexine A2, TLR2/4/8) situés à la surface des plaquettes, des cellules endothéliales, des trophoblastes, des polynucléaires neutrophiles ou des monocytes, à l'origine de leur activation induisant un phénotype pro-inflammatoire et pro-thrombotique[31].

Dans les conditions physiologiques, elle se lie aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires avec une faible affinité et donc il est peu probable qu'elle exerce une activité anticoagulante en interférant avec la fixation des protéines de la coagulation. De plus, les déficits en β 2-GPI ne sont pas associés à la survenue d'anomalies thromboemboliques. Par contre, après liaison aux anticorps, l'affinité de la β 2-GPI est suffisante pour installer des conditions pro thrombotiques, soit en inhibant certaines protéines ayant une activité anticoagulante (protéine C activée, annexine V), soit en induisant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales[32].

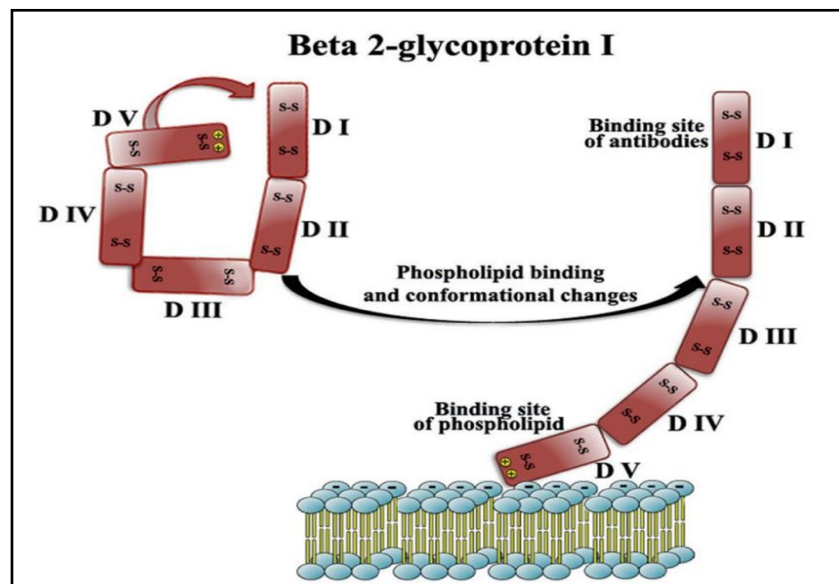


Figure 23 : Représentation des cinq domaines de la β 2-glycoprotéine-1[33].

Tableau XII : Caractéristiques de la β 2 glycoprotéine 1 humaine[34]

Caractéristiques biochimiques
<p>Polypeptide monocaténaire</p> <ul style="list-style-type: none">• 326 aminoacides• Fortement glycosylé (20%)• PM : 50KD• 5 domaines répétitifs de 60 aminoacides• Forte homologie inter espèce• Polymorphisme allélique : 4 isoformes décrits• Concentration plasmatique : de 60 à 300 mg/l
Propriétés
<p>Liaison aux molécules chargées négativement :</p> <ul style="list-style-type: none">• Phospholipides anioniques• ADN• Héparine
Fonctions
<p>In vitro : inhibition de</p> <ul style="list-style-type: none">• La conversion prothrombine–thrombine• L'activation de la cascade de la coagulation intrinsèque• L'activation de la protéine C• L'agrégation plaquettaire• In vivo : inconnues

b. Anticorps anti bêta 2 glycoprotéine (anti β 2GPI)

Les Ac anti β 2GP I sont considérés comme la cible antigénique la plus importante des anti-phospholipides et représentent un facteur de risque indépendant de thrombose et de complications obstétricales[35].

Les anti β 2GP I semblent être de bons marqueurs de la thrombose, plus spécifique que les anticardiolipines mais sont généralement associés à la présence d'anticoagulant lupique et/ou d'anticardiolipines. Néanmoins, la présence isolée d'anti β 2GP I en l'absence d'autres antiphospholipides est possible dans le SAPL primaire et secondaire mais leur fréquence reste à déterminer[36].

La spécificité des Ac anti β 2GP I (90 à 100%) est meilleure que celle des anticardiolipines (80 à 84%) ; la valeur prédictive positive est à 16 à 19% pour les anticardiolipines et passe à 58 à 67% pour les anti β 2GP I et à 70 à 100% si l'on conjugue les anticardiolipines et les anti β 2GP I[37]. Cependant, le fait que certains anti β 2GP I sont associés avec des thromboses alors certains Ac anti β 2GP I ne le sont pas demeurait obscure et ce n'est que récemment qu'il a été démontré qu'il existe des anticorps dirigés contre chacun des 5 domaines de la β 2GP I. Ce sont ceux qui sont dirigés contre un épitope spécifique sur le domaine I qui sont munis d'une activité LA et qui sont fortement associés aux manifestations thrombotiques[38].

Les anti β 2GP I de type IgG paraissent mieux liés aux complications thromboemboliques que les anti β 2GP I de type IgM[39].

Il a été montré que ces anticorps démérisent la β 2GPI et augmentent son affinité pour les phospholipides chargés négativement, cette β 2GPI démérisée reconnaît ainsi des récepteurs cellulaires tels que l'annexine 2, les récepteurs toll like et les récepteurs apo ER2. La fixation sur ces récepteurs entraîne une modification des fonctions cellulaires aboutissant à un phénomène procoagulant [40].

La liaison de la β 2GPI avec les anticorps fait aussi augmenter son affinité pour les cellules endothéliales et les plaquettes activées. Cependant, cette interaction peut être inhibée par l'annexine V [39].

Plusieurs épitopes ont été décrits, la région chargée positivement qui entoure l'arginine 43 au niveau du premier domaine de la protéine semble être le meilleur candidat c'est à dire l'épitope immunopathologique[40]. Cependant cet épitope n'est accessible pour les aPL qu'après des modifications conformationnelles induites par la liaison de la β 2GPI à une surface chargée négativement via la zone chargée positivement de son domaine V[41].

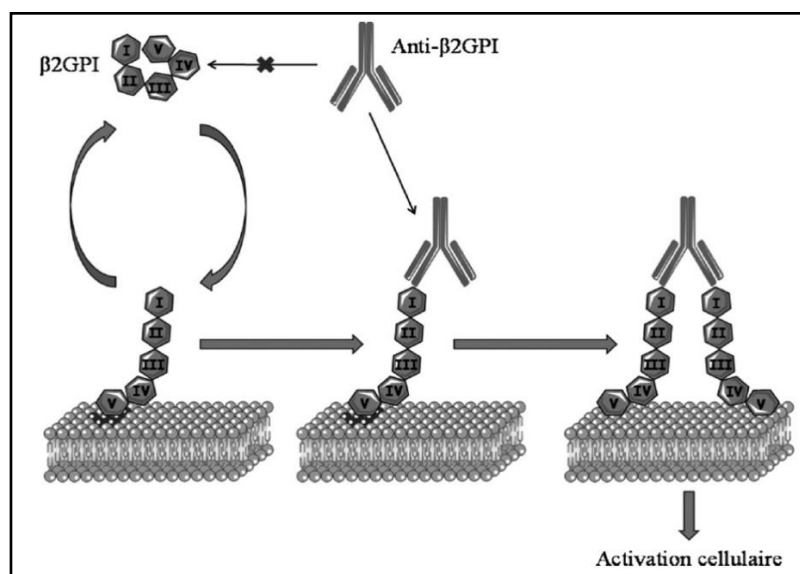


Figure 24: Modèle général d'activation cellulaire par les antis β 2GPI [42].

2.3. L'anticoagulant lupique (LA) :

Le terme de LA désigne des anticorps définis par leur capacité à prolonger certains tests de coagulation dépendants des phospholipides. Ils sont décrits pour la première fois par Connley et HARTMANN en 1952 chez des patients lupiques mais ne sont pas spécifiques du lupus.

- Positifs dans 75% des SAPL
- Seuls sans aCL dans 10 à 16% des SAPL
- Fréquemment trouvé chez le sujet sain[43].

De même Roubey et al ont montré que des plasmas avec activité LA étaient capables de prolonger le temps de coagulation d'un plasma et que cet effet disparaissait quand la $\beta 2$ GP I était éliminée de ces plasmas[44]. Ainsi parmi les LA dépendants en $\beta 2$ GP I sont considérés comme les plus associés à un risque de thrombose et les plus impliqués dans la pathogénie thrombotique[45]. Il est admis que ces anticorps reconnaissent des cofacteurs protéiques liés aux phospholipides anioniques. Les principaux cofacteurs de-là sont la $\beta 2$ GPI et la prothrombine[34].

Plusieurs études ont démontré par des analyses multivariées, que la présence d'un anticoagulant lupique est le facteur prédictif majeur des thromboses artérielles et veineuses aussi bien qu'un titre élevé des antiphospholipides de type IgG[46].

2.4. Les anticorps antiprothrombines(aPT) :

La prothrombine est une glycoprotéine vitamine K dépendant de 72 kDa comme poids moléculaire. Elle s'active en thrombine par le complexe prothrombinase (facteur Xa, Va, et le calcium sur une surface phospholipidique procoagulante). Cette activation se fait par clivage de 2 séquences peptidiques et parfois 3. C'est sur la partie N terminale de la prothrombine (domaine GLA) que se trouve le site de liaison aux phospholipides anioniques[34].

Bajaj et al ont été les premiers à décrire la présence d'anticorps antiprothrombine chez deux patients ayant un LA et une hypotherbinémie [20].

Ces Ac constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps qui se manifestent parfois comme un anticoagulant circulant. Leur prévalence chez des patients porteurs des anticorps antiphospholipides varie de 50 à 85% en fonction des méthodes[47].

Les travaux de Rao et al suggèrent que les aPT pourraient augmenter l'affinité de la prothrombine pour les phospholipides anioniques et que les complexes PT-aPT inhiberaient la liaison des autres facteurs de la coagulation aux phospholipides anioniques. Ainsi, les aPT, au moins certains, pourraient avoir une action inhibitrice d'une part sur la formation du complexe prothrombinase et, d'autre part, sur l'activité anticoagulante de la protéine C activée[48]

Les IgG antithrombines inhibent la protéine C activée et de cette façon ils augmentent le risque de thrombose[43]. Par ailleurs, des anticorps antithrombines polyclonaux et monoclonaux majorent la fixation prothrombine à des cellules endothéliales et la quantité de thrombine générée dans ce système[21]. Cependant, actuellement, il n'y a pas de preuves convaincantes qui affirment qu'ils sont impliqués dans la pathogénie du SAPL[40].

Les aPT ne sont pas spécifiques du SAPL ; ils ont été décrits dans des contextes cliniques très variés allant du lupus aux pathologies infectieuses[34]. Ils sont rapportés comme marqueurs prédictifs de l'infarctus du myocarde chez les hommes d'âge moyen [35], et le risque de l'IDM augmente de façon additive lorsque ces anticorps sont associés à la présence d'aCL ou d'anticorps anti-LDL oxydés[49].

2.5. Les anticorps anti-annexines V

Les annexines constituent une large famille de protéines calcium dépendants capable de se lier aux phospholipides anioniques avec une avidité supérieure à celle des protéines vitamine K dépendantes. L'annexine V est une protéine placentaire retrouvée en faible quantité dans le plasma. In vitro, l'annexine V est connue comme un puissant anticoagulant, aussi il est tentant de suggérer qu'un déficit en annexine V pourrait représenter une des causes possibles des avortements à répétition[49].

Il a été montré que d'une part, l'annexine V inhibe l'agrégation des plaquettes activées, d'autre part l'annexine V est extrêmement efficace dans la prévention de la formation de thrombus in vitro[50].

Ces anticorps ont été détectés au cours du SAPL compliqué de thromboses mais surtout de pertes fœtales. En effet, il a été rapporté, que les IgG anti annexines V constituent des facteurs de risque indépendants des pertes fœtales. Des taux élevés d'anticorps anti-annexine V ont été rapportés chez des patients avec thrombose. Cependant, cette association n'est pas confirmée par d'autres auteurs[51].

2.6. Les anticorps anti phosphatidyléthanolamine (aPE).

C'est un phosphoglycéride neutre constitutif des membranes biologiques, et principalement situé dans le feuillet interne, qui peut se retrouver dans une conformation hexagonale ou lamellaire en bicouches.

Les aPE ont été décrits pour la première fois en 1987 par Gharavi et al., et ont été retrouvés dans un cas de thrombose au cours d'un SAPL par Staub et al en 1989[52]. La PE joue un rôle important au cours de nombreuses étapes de la coagulation, en particulier dans la voie de la protéine C [43,52].

De façon intéressante, que les aPE soient dépendants ou non de la présence d'un cofacteur plasmatique, ils ont été décrits significativement associés à la présence de pertes fœtales récidivantes[20,53]. En ce qui concerne l'autre caractéristique du SAPL, la thrombose, ils ont été trouvés dans 18% de cas de thromboses dites « inexplicables »[54]. De plus, une étude a montré pour la première fois une association entre la positivité des aPE et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), suggérant un nouveau mécanisme d'action des aPE dans le processus thrombotique via une signalisation liée au stress oxydatif[55].

2.7. Les anticorps dirigés contre la protéine C ou la protéine S

La protéine C et la protéine S sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. La protéine C activée et son cofacteur, la protéine S, inhibent les facteurs Va et VIIIa. Des anticorps dirigés contre ces protéines ont été décrits chez des patients ayant un SAPL. Cependant, ces résultats sont contredits par d'autres études. Les relations entre thromboses et ces anticorps nécessitent d'être clairement définies [34].

2.8. Les autres anticorps :

Ils ont été décrits de façon anecdotique chez des patients ayant des anomalies cliniques du SAPL : les anticorps anti-phosphatidylsérine, antifacteurs X, XI, XII, anti-thrombomoduline, et récemment anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)[34].

Plus récemment, une nouvelle cible antigénique des aPL a été découverte : l'acide lysobisphosphatidique (LBPA)[56], ce phospholipide apparenté à la cardiolipine, est localisé dans la membrane interne des endosomes tardifs. Ces endosomes tardifs jouent un rôle important dans le tri et le trafic approprié du récepteur multifonctionnel IGF2/MPR pour les ligands portant du mannose-6-phosphate (MPR) et le facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGF2). Kobayashi et al ont montré en 1998 que le LBPA est un antigène reconnu par les sérums de patients atteints du syndrome des anti-phospholipides et que ces autoanticorps jouent un rôle dans la pathogénèse du SAPL. Les auto-anticorps dirigés contre le LBPA (aLBPA) affichent une spécificité plus élevée mais une sensibilité plus faible pour le SAPL que les aCL. De plus, l'aLBPA est étroitement corrélé à l'aCL et à l'aβ2GP1 chez des patients atteints de SAPL et est strictement associé à la positivité du LA[57].

3 Pathogénèse :

3.1. Évènements thrombotiques

La physiopathologie du SAPL n'est pas encore complètement élucidée. Le rôle de la β2GP1 semble prépondérant. En effet, cette protéine plasmatique a la capacité de se lier aux phospholipides membranaires des cellules endothéliales, des plaquettes et des monocytes, via son domaine V, déclenchant une modification conformationnelle de la β2GP1 qui expose ainsi un épitope cryptique comprenant l'arginine 39-arginine 43 présent sur son domaine I. Cet épitope lui permet alors de se lier aux anticorps aβ2GP1 de haute affinité, entraînant la dimérisation de la β2GP1, qui serait responsable du pouvoir thrombogène de ces aPL.

La liaison des aPL perturbe l'activité des inhibiteurs physiologiques de la coagulation dont l'activité est liée aux phospholipides membranaires. Parmi eux, la protéine C activée a pour rôle de protéolyser les facteurs Va et VIIIa de la coagulation afin de réguler la génération de thrombine. Ainsi, les aPL entrent en compétition avec les PL utilisés par la protéine C activée, à l'origine d'une résistance acquise à la protéine C activée.

Par ailleurs, les aPL en présence de β 2GPI peuvent activer des cellules cibles impliquées dans la coagulation, telles que les cellules endothéliales, les plaquettes et les monocytes, à l'origine d'un état pro-inflammatoire et procoagulant responsable de l'expression clinique. Comme l'illustre la Figure 25, l'activation des différents types cellulaires est médiée par l'interaction des aPL avec des récepteurs différents selon la cible cellulaire, tels que l'annexine A2 ou les Toll Like Receptor (TLR-4) présents sur l'endothélium et les monocytes ou bien les récepteurs au LDL (Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 8, Apolipoprotein E Receptor 2 plaquettaire) présents sur les plaquettes. Il s'en suit une transduction intracellulaire du signal médiée par des facteurs transcriptionnels NF- κ B et la voie des MAP kinase 38. Au niveau des cellules endothéliales, les aPL induisent de ce fait l'expression du facteur tissulaire, des molécules d'adhésion leucocytaire (E-sélectine, Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM1) ainsi que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8), ce qui favoriserait le risque thrombotique. Concernant les monocytes, les aPL sont responsables d'une augmentation de l'expression du FT. Quant à la fixation des aPL sur les plaquettes, ils induisent la sécrétion de thromboxane A2, déclenchant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire [58].

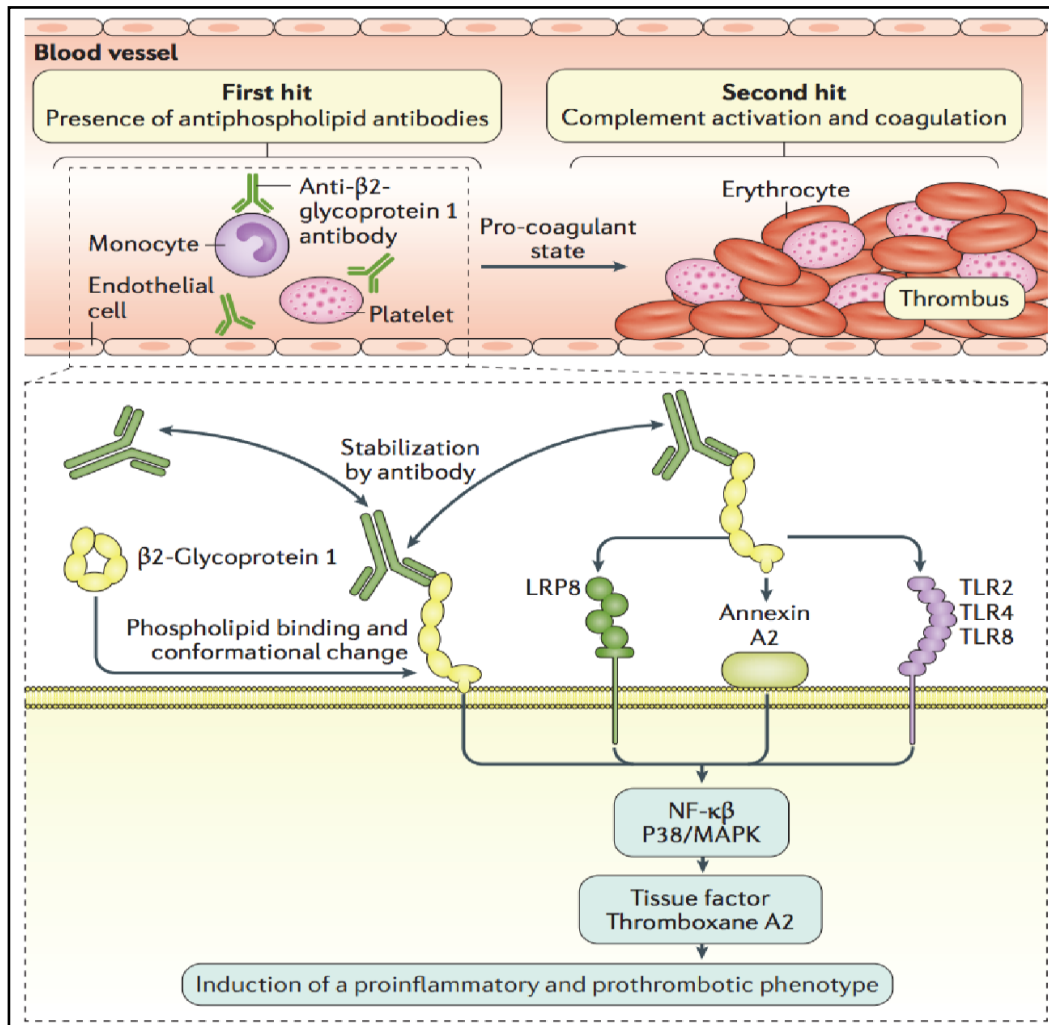


Figure 25 : Physiopathologie du syndrome des anti-phospholipides associée à la thrombose vasculaire[58].

De plus, il a été démontré que les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle dans l'induction de la thrombose dans le SAPL. Les PNN sont des cellules de l'immunité innée qui ont un rôle essentiel dans la défense antimicrobienne par différents mécanismes tels que la phagocytose, l'exocytose des granulations bactéricides et plus récemment, la NETose, qui est un mécanisme de mort cellulaire différent de la nécrose et de l'apoptose, conduisant à la libération de pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs)[59].

Décrits pour la première fois par Brinkmann et al.[60] en 2004, les NETs correspondent à des structures en filets de chromatine décondensée recouverte de protéines antimicrobiennes issues de leur granules qui aboutissent à l'élimination des pathogènes par des mécanismes oxydatifs et non oxydatifs. Comme l'illustre la Figure 26, après stimulation des récepteurs (A), les neutrophiles adhèrent au substrat (B) et mobilisent les composants des granules, représentés par des cercles rouges, à savoir l'élastase (NE) et la myéloperoxydase (MPO) (C). Les histones du noyau sont citrullinées par activation de la peptidyl arginine déiminase 4 (PAD4) via les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par la NADPH oxydase, à l'origine d'une décondensation de la chromatine, et les membranes intracellulaires se désintègrent. Enfin, la membrane cellulaire se rompt, et le mélange de cytoplasme et de nucléoplasme est expulsé pour former des NETs (D).

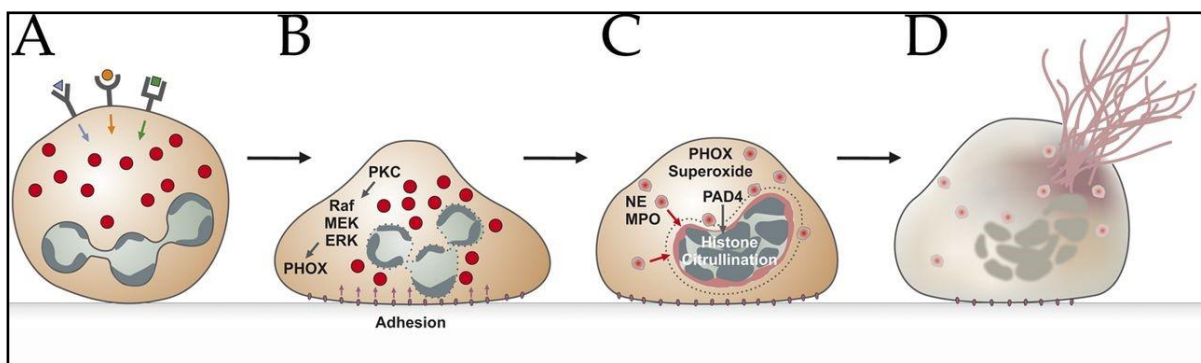


Figure 26 : Représentation schématique de la voie de la NETose[61]

Outre les pathogènes, d'autres stimuli comme les aPL, déclenchent la NETose. Dans le SAPL, les PNN présentent un phénotype activé par rapport aux neutrophiles de témoins sains, aboutissant à une NETose accrue et à une altération de la clairance des NETs, impliquées dans la physiopathologie de la thrombose. De plus, les NETs constituent une source d'autoantigènes, qui peuvent être la cible d'auto-anticorps dirigés contre les NETs, notamment retrouvés dans le SAPL[60].

Les aPL interfèrent aussi avec l'activation du complément. En effet, Pierangeli et al. ont montré une réponse thrombotique réduite chez des souris déficientes en fractions du complément C3, C5 et C6 après l'administration d'aPL par rapport aux souris témoins[62].

Bien que les aPL soient présents de manière persistante, les évènements 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. C'est pourquoi une théorie du « double hit »[63], illustrée dans la figure 25, est avancée dans la physiopathologie du SAPL. En effet, les aPL constituent le « first hit » qui prédispose à un environnement pro-coagulant mais ce n'est qu'à la suite d'un « second hit » que les aPL déclenchent la formation d'un thrombus. Cet évènement déclencheur correspond à l'exposition prolongée des PL membranaires à la fixation de la β 2GP1 circulant librement dans le plasma, ce qui entraîne l'activation du complément puis la thrombose. Parmi ces évènements déclencheurs, on retrouve les infections, les néoplasies, les réactions inflammatoires, la consommation d'agents prothrombotiques (tabac ou médicaments comme les oestro-progestatifs), la génétique (thrombophilie), la chirurgie ou l'immobilité.

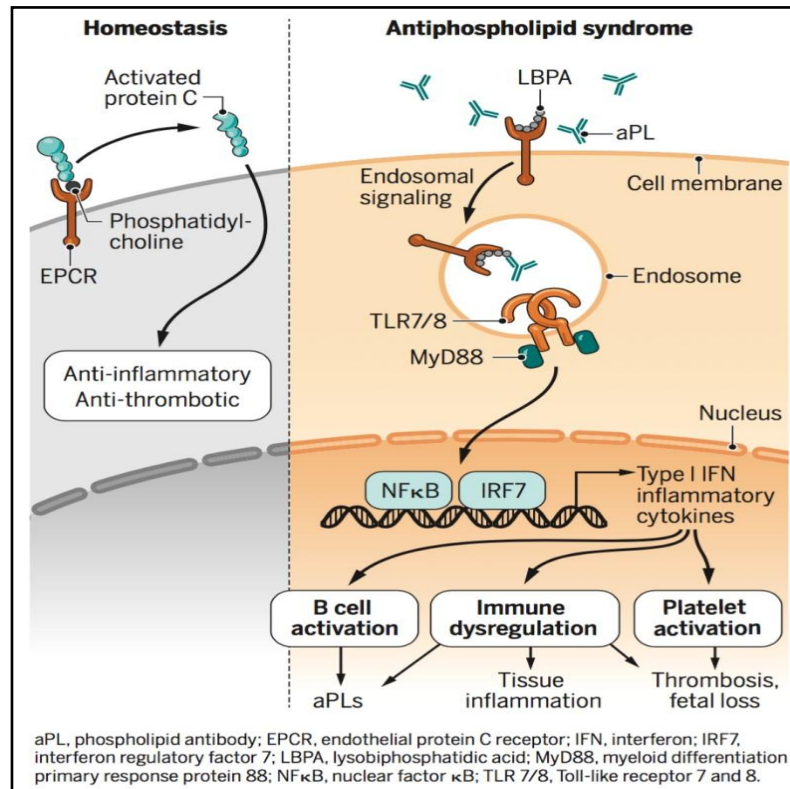


Figure 27 : Rôle des anti-LBPA dans la physiopathologie du SAPL[64].

Très récemment, une autre cible antigénique des aPL, composée de l'acide lysobiphosphatidique présenté par le récepteur endothélial de la Protéine C, a fait sa place dans la pathogénèse du SAPL puisqu'elle relie la coagulation à l'auto-immunité. Comme l'illustre la Figure 27, l'EPCR est physiologiquement lié à un phospholipide comme la phosphatidylcholine, ce qui favorise l'activité anticoagulante et anti-inflammatoire de la protéine C. Cependant, l'EPCR peut se lier à d'autres ligands tels que le LBPA, un phospholipide principalement exprimé dans les endosomes tardifs, favorisant ainsi l'activation des cellules trophoblastiques embryonnaires, des monocytes et des cellules dendritiques. Müller-Calleja et al.[65] ont rapporté que l'EPCR présent à la surface des monocytes sert de récepteur pour le trafic endosomal des aPL lorsqu'il est complexé au LBPA. Il s'en suit une endocytose du complexe EPCR-LBPA avec l'aPL qui active les TLR7, dont le rôle dans la différenciation des cellules B productrices d'auto-anticorps a bien été défini dans la pathogénèse du LED[66], et les TLR8, ce qui déclenche la cascade de coagulation médiée par l'activation du FT et une signalisation IFN de type 1.

La production d'IFN α par les cellules dendritiques provoque alors l'expansion des cellules B1a productrices d'aPL, favorisant ainsi l'auto-immunité. L'étude de la présence d'aPL dirigés contre ce complexe EPCR-LBPA dans de grandes cohortes cliniques permettra d'évaluer si la spécificité des auto-anticorps EPCR-LBPA peut améliorer le diagnostic du SAPL ainsi que ses complications.

3.2. Complications obstétricales :

La pathogénicité du SAPL obstétrical repose sur plusieurs mécanismes encore mal connus. D'après la théorie du double hit, la grossesse constituerait une situation à risque thrombotique en tant que « second hit », ce qui explique pourquoi la présence d'aPL seuls suffit à engendrer des complications obstétricales. Parmi eux, des mécanismes similaires à ceux décrits dans la survenue d'une thrombose vasculaire avec l'implication des CE, des monocytes, des plaquettes et des composants de la cascade de coagulation pourraient expliquer que les aPL induisent une thrombose placentaire (Figure 28). Cette thrombose est principalement liée à une perturbation du bouclier anticoagulant de l'annexine A5[67] qui protège les PL présents à la surface des trophoblastes et des cellules endothéliales des facteurs de la coagulation.

Par ailleurs, d'autres études[68–69] ont montré que des mécanismes non thrombotiques joueraient un rôle important dans l'induction d'une placentation défectueuse, qui est considérée comme l'une des principales causes de complications obstétricales. En effet, les aPL peuvent se lier à la β 2GP1 exprimée par les trophoblastes et l'endothélium, ce qui réduit leur prolifération et leur migration via le LRP8, déclenche la sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-8, IL-1b) via le TLR-4 et active le complément à la surface de la cellule.

L'ensemble de ces mécanismes aboutit à l'activation des neutrophiles et monocytes avec libération d'espèces réactives de l'oxygène, de TNF (Tumeur Necrosis Factor), de facteurs anti-angiogéniques (soluble Vascular Growth Factor Receptor) et de facteur tissulaire, aboutissant finalement à une insuffisance placentaire[58].

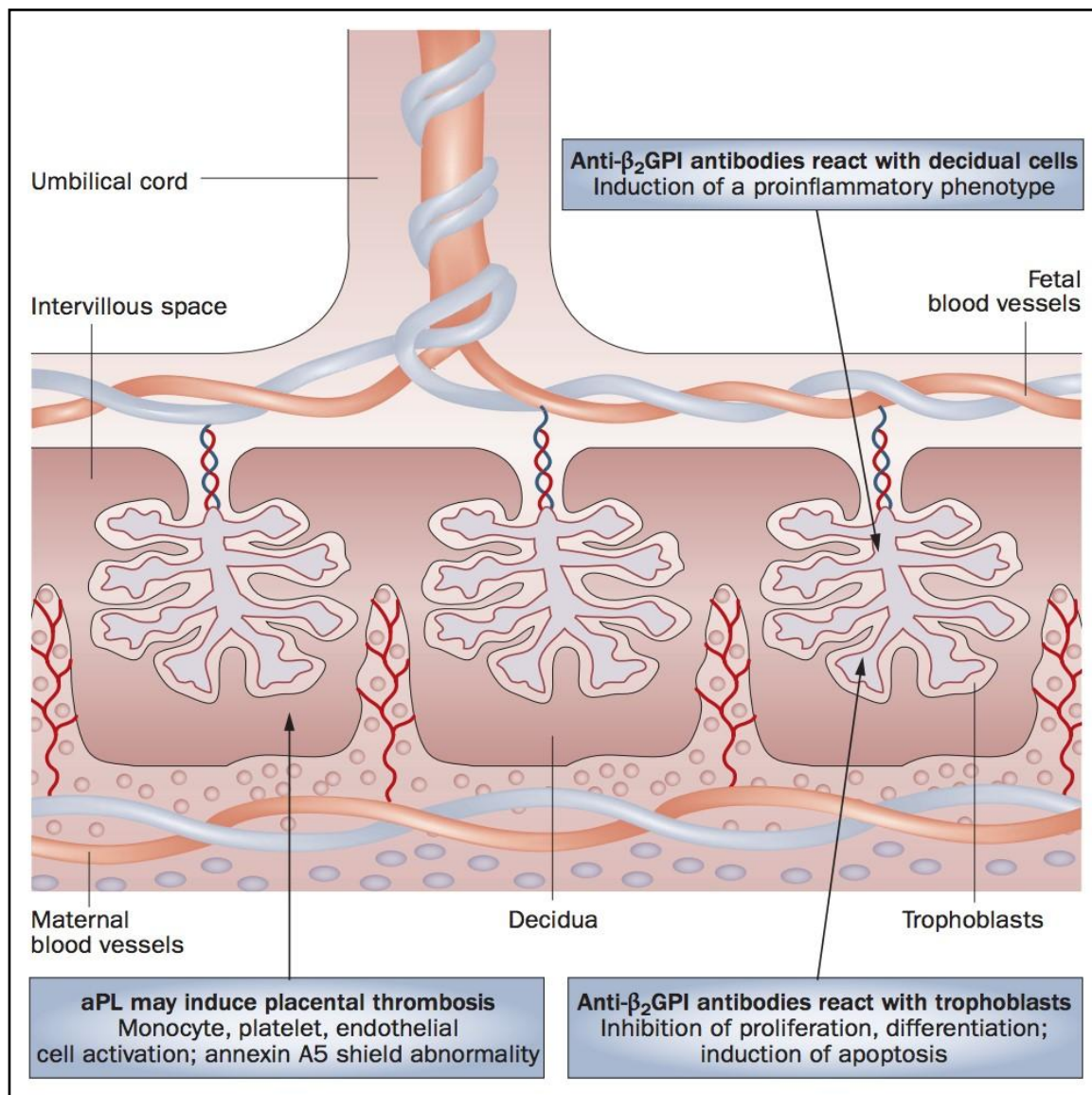


Figure 28 : Physiopathologie des complications obstétricales dans le SAPL[63].

IV Epidémiologie :

1 Incidence et prévalence :

Avant de s'intéresser à l'épidémiologie de cette maladie, il est important de ne pas confondre la prévalence du SAPL avec la prévalence de la présence d'aPL chez un patient. En effet, cette différence est primordiale car la présence d'aPL n'est pas synonyme de SAPL et peut être uniquement transitoire.

Le SAPL est une maladie rare, sa prévalence estimée dans la plupart des études varie entre 40 et 50 cas pour 100 000 sujets, et son incidence entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants par an [70] (Tableau XIII).

Tableau XIII : Prévalence et incidence du syndrome des antiphospholipides.

Auteur	Pays/Zone géographique	Période d'étude	Incidence (par 100 000)	Prévalence (par 100 000)
Duarte - Garcia et al [71]	USA	2000-2015	2,1	50
Hwang et al [72]	Corée du sud	2008-2017	0,75	6,19
Luissi et al [73]	Argentine	2000-2015	2,6	40,5
Radine et al [74]	Italie	2010-2019	1,1	16,8
Rodziewicz et al [75]	Royaume-Uni	1990-2016	1,8	43
Siso- Almirall et al [76]	Espagne	2012-2017	NS	40

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Dans des sous-groupes spécifiques, tels que les patients atteints du lupus systémique, d'accident vasculaire cérébrale et d'infarctus de myocarde, la prévalence du SAPL atteint respectivement 30%, 13,5% et 9,5% [77-78].

Pour les patients ayant un évènement thromboembolique veineux non provoqué, la prévalence exacte du SAPL reste controversé (Tableau XIV).

Tableau XIV : Prévalence du SAPL chez les patients ayant une thrombose veineuse non provoquée.

Auteur	Pays	Période d'étude	Prévalence
Miranda et al [79]	Canada	2002-2011	9%
Wai Khoo Ho et al [80]	Australie	2014-2017	5,8%
Garcia Fuster et al [81]	Espagne	1989-2004	19%
Pottier et al [82]	France	2000-2002	9,1%
Clive Kearon et al [83]	Canada	-	9%
Cécile Tromeur et al [84]	France	2007-2012	9%

La variation des tranches d'âge étudiées, notamment une prévalence plus faible du SAPL chez les patients âgés ayant eu un évènement thromboembolique, ainsi que la différence dans l'intervalle de temps entre le premier et le deuxième dosage des anticorps antiphospholipides (6 semaines au lieu des 12 semaines recommandées actuellement) pourraient expliquer les différences observées entre ces études [79].

2 Age :

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients se situait dans l'intervalle de 17 à 60 ans, avec un âge moyen de 36 ans, notre résultat rejoint ceux de la littérature comme le montre le tableau suivant :

Tableau XV : Comparaison de la moyenne d'âge selon les séries.

Publications	Pays	Moyenne d'âge
Cervera et al [85]	13 pays européens	42 ans
Hui Jiang et al [86]	Chine	41 ans
Bertero et al [87]	Italie	42 ans
Gracia-Carrasco et al [88]	Amérique latine	34 ans
Alvarez-Lopez et al [89]	Colombie	37,5 ans
Ben Salem et al [90]	Tunisie	41 ans
Echchilali et al [91]	Maroc (Casablanca)	38 ans
Bouttou et al [92]	Maroc (Meknès)	33 ans
Notre série	Maroc (Marrakech)	36 ans

3 Sexe :

La répartition selon le sexe a été caractérisée dans notre série par une prédominance féminine (89,6% des femmes pour 10,4% des hommes) avec un sexe-ratio F/H de 8,7. Cette prédominance féminine a été mise en évidence dans plusieurs travaux de recherche avec des ratio qui varient entre 4 et 16.

Tableau XVI : le sexe-ratio selon les séries.

Publications	Pays	Sexe-ratio F/H
Cervera et al [85]	13 pays européens	4,5
Hui Jiang et al [86]	La chine	6
Bertero el al[87]	Italie	4
Gracia-Carrasco et al [88]	Amérique latine	13,2
Alvarez-Lopez et al[89]	Colombie	6,1
Ben salem et al [90]	Tunisie	16
Echchilali et al [91]	Maroc (Casablanca)	10
Bouttou et al [92]	Maroc (Meknès)	4,5
Notre série	Maroc (Marrakech)	8,7

4 Facteurs de risque cardiovasculaires :

L'athérosclérose présente des facteurs de risque traditionnels majeurs tels que l'hypertension, le diabète, l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme et la sédentarité. Ces comorbidités peuvent influencer les mécanismes inflammatoires et le métabolisme lipidique, contribuant ainsi au processus de lésion vasculaire et favorisant la formation de plaques d'athéromes. Il est également soupçonné que ce processus puisse jouer un rôle dans l'atteinte vasculaire observée chez les patients atteints de SAPL [93].

Une étude transversale menée sur 39 patients atteints de SAPL primaire a étudié la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats ont révélé une prévalence de 46,2% pour l'hypertension, 12,8% pour le diabète de type 2, 28,2% pour l'hypercholestérolémie, 15,4% pour l'hypertriglycéridémie, 84,6% pour un faible taux de HDL, 28,2% pour les antécédents familiaux, 56,4% pour la sédentarité, 15,4% pour les antécédents de tabagisme et 12,8% pour les fumeurs actuels. Lors d'une comparaison entre des groupes de patients atteints de SAPL primaire et de SAPL secondaire, seul le taux de HDL a montré une différence significative entre les deux échantillons, observé plus fréquemment dans le SAPL primaire que dans le SAPL secondaire [94].

Une étude menée par Souza et al a révélé que l'hypertension était le facteur de risque cardiovasculaire traditionnel le plus fortement associé au processus thrombotique artériel qui se produit dans le SAPL primaire [95]. De même, une étude transversale réalisée par Erkan et al a montré que l'hypertension et le tabagisme, ainsi que la présence de plus d'un facteur de risque, étaient significativement associés à la thrombose artérielle. Dans cette même ligne de recherche, une étude menée par Giron-Gonzalez et ses collègues a démontré que l'hypertension artérielle et, cette fois-ci également, la dyslipidémie étaient plus fréquentes chez les patients présentant une thrombose artérielle [96].

Une étude portant sur les déterminants du risque de thrombose veineuse et artérielle a également révélé des différences entre les facteurs de risque associés à ces deux types de thrombose. Le traitement de l'hypertension artérielle peut être l'intervention la plus importante pour réduire le risque de thrombose artérielle, tandis que l'hypertriglycéridémie est associée à une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse.[97]

Concernant l'obésité, une étude menée par Caldas et al. a montré une fréquence plus élevée d'embolie pulmonaire chez les patients obèses atteints de SAPL primaire[98].

Dans notre série, 36,2% de l'ensemble des malades avaient présenté des facteurs de risque cardiovasculaires.

5 Facteurs de risque thromboemboliques :

Une étude transversale portant sur 133 patients, classés en 2 groupes ; un groupe de patients atteints du SAPL thrombotique et un groupe asymptomatique porteurs des anticorps antiphospholipides, a démontré que la grossesse et les interventions chirurgicales augmentent le risque de survenue de thrombose[99]. Dans cette même ligne de recherche, une autre étude prospective a également montré qu'une intervention chirurgicale récente et une immobilisation prolongée augmentent le risque de thrombose veineuse au cours du SAPL[96].

Le taux élevé d'œstrogènes pendant la grossesse est associé à un risque accru de thrombose même en l'absence d'aPL. Une étude a rapporté que 19 patientes (soit 86% des patientes avec des antécédents de thrombose) avaient subi un ou plusieurs événements thrombotiques pendant la grossesse, la période du post-partum ou pendant l'utilisation des contraceptifs oraux[100].

La contraception orale augmente le risque de thrombose veineuse et artérielle même chez les patients sans état d'hypercoagulabilité. L'utilisation d'œstrogènes chez les patientes avec aPL positifs est considérée comme hautement thrombogène [102–103]. Les tumeurs malignes peuvent entraîner la production d'aPL ou la survenue du SAPL[103], et les infections peuvent déclencher un événement thrombotique, en particulier chez les patients souffrant d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides [104].

Dans notre série, 44, 8% avaient des facteurs de risque thromboemboliques a type de contraception hormonale chez 32, 75%.

V Etude clinique :

1 Manifestations cliniques du SAPL thrombotique.

1.1 Situations dans lesquelles il faut rechercher un SAPL thrombotique [105].

- Patients ayant une MTEV inexplicée ou avec facteur déclenchant mineur, d'autant plus que le patient est âgé de moins de 50 ans.
- MTEV de sites atypiques.
- Patients de moins de 60 ans ayant un AVC ou un AIT.
- Thrombose artérielle extra-cérébrale chez un patient âgé de moins de 50 ans.
- Thrombose microvasculaire.
- Thromboses veineuses profondes récidivantes sous anticoagulation curative bien suivie en l'absence de cancer.
- Thromboses veineuses superficielles récidivantes sur veine saine dans un contexte évocateur.
- Thromboses veineuses récidivantes y compris sans traitement, d'autant plus que le patient est âgé de moins de 50 ans ou contexte clinique évocateur.
- AVC ischémique ou AIT sur artères saines.

1.2 Manifestations thrombotiques

Le SAPL se manifeste par des thromboses spontanées qui peuvent toucher tous les organes, à distinguer des thromboses associées aux vascularites qui elles sont liées à une lésion de la paroi vasculaire. La clinique du SAPL dépend de la localisation des thromboses, ce qui explique le caractère hétérogène de ses manifestations cliniques. Les événements thrombotiques peuvent toucher tout l'arbre vasculaire : artériel, veineux ou microcirculatoire, à la différence des thrombophilies congénitales qui sont responsable de maladie thromboembolique veineuse.

Les récurrences thrombotiques en l'absence de traitement anticoagulant sont fréquentes et surviennent souvent sur le même territoire vasculaire que l'épisode révélateur[106].

D'après l'étude prospective menée par Cervera et al sur 1000 patients atteints du SAPL, les localisations thrombotiques les plus fréquemment retrouvées sont les thromboses veineuses des membres inférieurs avec une prévalence de 38,9%[85]. Les thromboses veineuses superficielles ne sont pas incluses dans les critères cliniques du SAPL. Des thromboses veineuses de localisation atypique sont également retrouvées telles que des thromboses de la veine cave supérieure ou inférieure, des veines rénales et surrénales, des veines mésentériques, ou encore des veines rétiniennes[106]. Le versant artériel est moins fréquent mais généralement plus grave et met en jeu le pronostic vital.

Dans notre série, nous avons observé une prévalence plus élevée des thromboses veineuses (72,41%) par rapport aux thromboses artérielles (27,58%). Cela contrastait avec plusieurs autres séries, telles que celles menées en Chine, en Colombie, en France et au Liban, où les thromboses veineuses étaient plus fréquentes que les thromboses artérielles. En revanche, dans certaines séries, comme celle menée par Fujieda et al. au Japon, les thromboses artérielles étaient plus fréquentes que les thromboses veineuses. De même, dans l'étude de Jatuworapruk et al. en Thaïlande, les thromboses artérielles prédominaient également.

La thrombose veineuse profonde du membre inférieur était la localisation la plus fréquente chez nos malades, ce qui concorde avec les résultats des études menées au Liban, en Colombie, en Chine et en France.

Tableau XVII : Comparaison des manifestations thrombotiques avec les autres séries.

Auteurs	Pays	Thromboses veineuses	Thromboses artérielles	L'atteinte la plus fréquente
Jatuworapruk et al[107]	Thaïlande	50%	55,26%	AVCI
Hui jiang et al[86]	Chine	56%	44%	TVP MI
Alvarez-lopez et al [89]	Colombia	87,3%	34,9%	TVP MI
Fujieda et al [108]	Japan	32,6%	66%	AVCI
Moschetti et al [109]	France	63%	37%	TVP MI
Nahas et al [110]	Liban	60%	46,7%	TVP MI
Notre série	Maroc	72,41	27,58	TVP MI

a. Thromboses veineuses :

Les manifestations thrombotiques veineuses affectant les gros vaisseaux, notamment la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire, sont les manifestations les plus fréquentes du SAPL[85]. D'autres territoires comme les membres supérieurs, les veines cérébrales, ou la veine cave inférieure ou supérieure, le réseau porte, les veines mésentériques ou la veine centrale de la rétine peuvent être concernés. Une thrombose veineuse superficielle isolée ne fait pas partie des critères de classification. Toutefois, un antécédent de thrombose veineuse superficielle pourrait prédire la survenue d'évènements thrombotiques chez les patients porteurs d'aPL[111].

a.1. Thrombose veineuse du membre inférieur :

Les TVP se produisent généralement dans une veine profonde de la jambe qui traverse les muscles du mollet et de la cuisse ; la plupart des TVP se forment dans les veines du mollet. Les personnes de tous âges peuvent être touchées, une personne sur mille au Royaume-Uni développant une TVP chaque année. On estime que jusqu'à 10% de ces cas seront testés positifs aux aPL.

Certaines TVP peuvent survenir sans avertissement, tandis que d'autres sont parfois provoquées par d'autres facteurs tels que l'immobilité lors de longs trajets, l'inactivité, la déshydratation, une intervention chirurgicale ou une maladie grave nécessitant une admission à l'hôpital. Les femmes atteintes du SAPL ne doivent pas prendre de pilule contraceptive à base d'œstrogènes ni de traitement hormonal substitutif (THS), car ceux-ci peuvent augmenter le risque de TVP.

La TVP touche généralement (mais pas toujours) la jambe et les symptômes peuvent inclure une douleur, un gonflement et une sensibilité, en particulier au niveau du mollet (la douleur peut être aggravée par la dorsiflexion du pied, « signe de Homans positif ») ; la peau en regard de la zone du caillot peut être plus chaude et rouge. Le traitement par anticoagulation est presque toujours efficace [112].

a.2. Embolie pulmonaire :

La MTEV englobe la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Les caillots formés dans les vaisseaux périphériques se déplacent dans la circulation et se loge dans les poumons. Cette embolie pulmonaire provient généralement de la migration d'un thrombus situé dans les veines profondes des extrémités inférieures, le plus souvent dans la cuisse. Plus rarement il provient de thrombus situé dans les veines pelviennes, rénales, des extrémités supérieures ou dans les cavités cardiaques droites[113].

Sur le plan clinique, les symptômes de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints du SAPL ressemblent à la présentation de l'embolie pulmonaire dans la population générale[114]. Elle se traduit par une tachypnée, une douleur thoracique, une dyspnée, plus rarement une toux et une hémoptysie[113].

L'embolie pulmonaire représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente, qui peut occasionner une découverte inaugurale de la maladie[115].il est responsable d'une mortalité de 4 à 10% [116]. Des embolies pulmonaires récurrentes peuvent être responsable d'une hypertension pulmonaire[117] qui peut s'accompagner, dans des cas grave d'une insuffisance isolée de la valve tricuspide[118].

a.3. Thrombophlébite cérébrale :

La thrombophlébite cérébrale se manifeste généralement par des céphalées réfractaires et des nausées, parfois accompagnés de convulsions, de déficits focaux ou d'hypertension intracrânienne[119]. Chez les patients atteints de thrombose veineuse cérébrale, la fréquence signalée de positivité des aCL variait de 7% à 22% [120–121]. Le SAPL est responsable d'environ 6 à 17% des cas, étant l'une des affections prothrombotiques les plus fréquemment associées à la thrombophlébite cérébrale. La présence d'aCL prédispose à la thrombose veineuse cérébrale à un âge relativement jeune et à une implication veineuse cérébrale plus étendue [122].

a.4. Syndrome de Budd-Chiari :

Le syndrome de Budd–Chiari est une entité clinique et pathologique caractérisée par des anomalies structurelles et fonctionnelles du foie résultant de l'obstruction de l'écoulement du sang veineux hépatique [123]. Le dysfonctionnement hépatique qui en résulte dépend de l'extension et de la rapidité de l'installation de l'obstruction. Le Syndrome de Budd–Chiari se caractérise cliniquement par des douleurs abdominales, une hépatomégalie et une ascite ; la présentation clinique peut varier d'asymptomatique à une insuffisance hépatique fulminante[124].

Le premier rapport décrivant l'association du Syndrome de Budd–Chiari avec les aPL a été publié par Pomeroy et al en 1984[125]. Plusieurs autres cas ont été signalés par la suite. Espinosa et al ont passé en revue 43 cas de patients atteints de syndrome de Budd–Chiari secondaire au SAPL, dont la majorité de ces patients avaient un SAPL primaire[124].

a.5. Thrombose de la veine rénale :

La thrombose de la veine rénale se caractérise par une présentation clinique marquée par la présence de protéinurie importante, souvent d'ordre néphrotique[126]. Elle est étroitement liée à la présence de LA. Les premiers cas de ce type ont été rapportés en 1984[127], et depuis lors, plusieurs cas ont été décrits, tant dans le cadre du SAPL primaire que chez les patients présentant une néphrite lupique et des aPL[128].

a.6. Infarctus mésentérique :

Bien que l'implication intestinale soit rare dans le SAPL, une atteinte mésentérique peut survenir[85]. Sa présentation n'est pas spécifique au SAPL ; elle peut apparaître de manière aiguë, due à une thrombose artérielle ou veineuse, ou de manière chronique sous forme d'une angine intestinale.

De plus, parfois, seule une colite ischémique est observée. Une hémorragie gastro-intestinale sévère peut résulter d'une ischémie intestinale ou d'un ulcère duodéal atypique [129]. Cependant, il est important de noter que la thrombose veineuse mésentérique est la cause la moins fréquente d'ischémie mésentérique[130]. La thrombose de l'artère mésentérique représente 25% à 30% de tous les événements ischémiques. Presque tous les cas d'ischémie mésentérique dus à une thrombose artérielle surviennent dans le contexte d'une athérosclérose sévère[131].

a.7. Infarctus splénique :

Les manifestations spléniques associées au SAPL se manifestent principalement par des infarctus spléniques, souvent accompagnés de lésions vasculaires d'autres organes abdominaux. Une étude portant sur 89 patients atteints d'infarctus splénique a révélé que 39% d'entre eux étaient atteints de SAPL, en particulier chez les jeunes de moins de 50 ans, soulignant ainsi que le SAPL est la principale cause d'infarctus splénique. L'asplénie fonctionnelle est une complication rare observée dans le SAPL. Cette condition se manifeste généralement chez les patients atteints de SAPL secondaire, en particulier ceux souffrant de lupus érythémateux disséminé. À ce jour, seuls trois cas de SAPL ont été documentés avec cette complication [132].

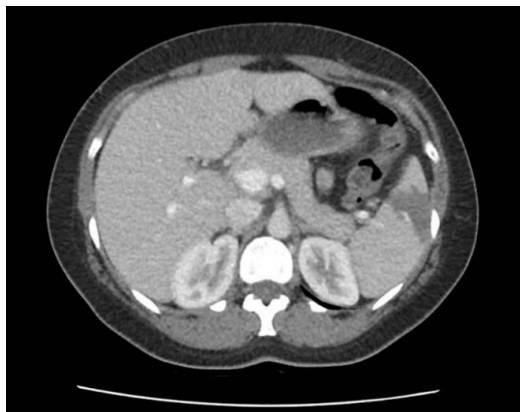


Figure 29 : Scanner injecté objectivant un infarctus splénique[132].

a.8. Thrombose du système veineux porte :

La thrombose du système veineux porte représente un sous-type rare, grave et très varié du SAPL. Elle englobe la formation de caillots sanguins dans la veine porte, la veine mésentérique supérieure, la veine splénique et la veine mésentérique inférieure. Selon l'évolution de la thrombose, la TVP peut se présenter sous forme aiguë, chronique ou avec une dégénérescence de la veine porte. Certains patients présentent un début insidieux avec des symptômes cliniques atypiques, ce qui peut entraîner des erreurs de diagnostic.

Il est donc crucial de surveiller attentivement les patients présentant une thrombose du système veineux porte et de recommander un dépistage régulier des anticorps antiphospholipides. Un traitement anticoagulant peut grandement améliorer le pronostic[133].

a.9. Thrombose de la veine centrale de la rétine :

Dans le cas de l'occlusion de la veine rétinienne, la présence accrue d'aPL par rapport à celle observée chez les témoins de la population générale a été rapportée. Une récente revue systématique et méta-analyse évaluant le risque d'occlusion de la veine rétinienne a mis en évidence une association significative entre les aPL et le risque de développer une telle occlusion.

En 2012, le Comité britannique des normes en hématologie a publié des directives recommandant de tester les aPL chez tous les patients présentant des épisodes non provoqués d'occlusion veineuse, après une période d'arrêt suffisante du traitement anticoagulant. Étant donné que les aPL sont plus fréquents chez les patients atteints d'occlusion de la veine rétinienne et qu'ils sont associés à un risque accru de développer cette condition, il est important de les détecter et de les mesurer chez les patients nouvellement diagnostiqués, en particulier chez ceux sans antécédents d'hypertension, de diabète, de dyslipidémie ou de maladies cardiovasculaires[134].



Figure 30 : Occlusion de la veine centrale de la rétine[135].

a.10. Thrombose de la veine cave inférieure :

La thrombose de la veine cave inférieure est une manifestation clinique rare du syndrome des antiphospholipides primaire. Une étude portant sur une patiente atteinte du SAPL primaire avec thrombose de la veine cave inférieure a montré que cette thrombose est souvent emboligène et peut entraîner des complications telles qu'une embolie pulmonaire[136]. Dans la plupart des cas, la thrombose de la veine cave inférieure survient lorsque plusieurs facteurs prothrombotiques se combinent[137]. Certains de ces facteurs sont héréditaires, tels que le facteur V de Leiden, les déficits en protéine C, en protéine S, en antithrombine III, l'hyperhomocystéinémie et les anomalies du facteur II. D'autres conditions sont acquises, telles que le syndrome myéloprolifératif, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le syndrome des antiphospholipides, comme c'était le cas pour cette patiente. Il est recommandé d'effectuer une recherche systématique de tous ces états[136].

a.11. Thrombose de la veine cave supérieure :

Le syndrome des antiphospholipides doit être envisagé comme une cause possible du syndrome de la veine cave supérieure après avoir éliminé d'autres étiologies plus courantes telles que le cancer du poumon et le lymphome[138].

Dans une étude menée par Provenzale et al sur 93 patients présentant des événements thrombotiques et des anticorps antiphospholipides positifs, quatre (4,3%) ont été diagnostiqués avec une thrombose de la veine cave supérieure[139]. Une autre étude a décrit un cas de

thrombose étendue impliquant la veine jugulaire interne droite, la veine cave supérieure et les deux veines sous-clavières chez un patient atteint du SAPL[140]. De même, une autre étude a signalé une thrombose de la VCS chez un patient atteint de mésothéliome péritonéal malin et du SAPL[141]. Dans une recherche connexe, une étude a identifié un syndrome de la VCS comme seule manifestation du SAPL primaire chez un patient diagnostiqué conformément aux critères internationaux actuels [138].

Dans notre série, la thrombose veineuse profonde du membre inférieur représentait 54,76% de l'ensemble des thromboses veineuses, ce qui est proche aux études menées par Bensalem et al, Aydi et al, Alvarez Lopez et al.

En revanche, la TVP MI était plus fréquente dans l'étude de Pengo et al avec un pourcentage de 80,70%.

Pour la thrombose veineuse profonde du membre supérieur, notre série n'a rapporté aucun cas, alors que les études d'Aydi et al. et d'Alvarez Lopez et al. rapportent des pourcentages de 8,88% et 4,76% respectivement.

En ce qui concerne l'embolie pulmonaire, notre série a enregistré un pourcentage de 21,42%, comparable à celui observé dans les études d'Alvarez Lopez et al. (21,11%) et de Bensalem et al. (21,73%). Cependant, notre pourcentage était inférieur à ceux rapportés par Moschetti et al. (28,95%) et Aydi et al. (42,85%), et supérieur à celui rapporté par Pengo et al. (6,14%).

La thrombophlébite cérébrale a été observée dans notre série avec un pourcentage de 11,90%, tandis que dans d'autres études, ce chiffre variait entre 3,50% et 8,69%.

Quant à la thrombose du système porte, notre série a présenté un pourcentage de 9,52%, alors que dans d'autres études, ce pourcentage oscillait entre 3,86% et 4,34%.

La thrombose de la veine cave inférieure a été observée dans notre série avec un pourcentage de 7,14%, tandis que dans d'autres études, ce chiffre variait de 2,63% à 4,34%.

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Dans notre série, la thrombose de la veine centrale de la rétine n'a pas été observée, alors que dans certaines études, ce pourcentage variait de 1,93% à 8,69%.

En ce qui concerne la thrombose de la veine cave supérieure, notre série a présenté un pourcentage de 4,76%, similaire à celui rapporté par Aydi et al.

Tableau XVIII : Comparaison des thromboses veineuses entre les différentes séries.

Thromboses veineuses	Pengo et al[142]	Moschetti et al [109]	Bensalem et al[90]	Aydi et al[91]	Alvarez Lopez et al[89]	Notre série
TVP MI	80,70%	59,07%	52,17%	57,14%	58,88%	54,76%
TVP MS	-		-	-	8,88%	4,76%
Embolie pulmonaire	6,14%	28,95%	21,73%	42,85%	21,11%	21,42%
Thrombophlébite cérébrale	3,50%	5,40%	8,69%	4,76%	5,55%	11,90%
Thrombose du système porte	-	3,86%	4,34%	4,76%	-	9,52%
Thrombose de la VCI	2,63%		4,34%	-	-	7,14%
Thrombose de la veine centrale de la rétine	3,50%	1,93%	8,69%	-	-	-
Thrombose de la VCS	=	-	-	4,76%	-	4,76%

b. Thromboses artérielles :

Les manifestations artérielles peuvent être en rapport avec une thrombose artérielle in situ ou avec un processus embolique d'origine cardiaque (végétations des valves mitrales ou aortiques principalement). Le cerveau est le territoire le plus concerné suivi des coronaires[85]; les autres localisations pouvant être rénales, rétiniennes, artères périphériques

b.1. Accident vasculaire cérébrale :

Les manifestations les plus fréquemment associées au syndrome des antiphospholipides dans la circulation artérielle sont l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'accident ischémique transitoire. Elles sont la complication neurologique la plus fréquente et souvent la plus grave du syndrome des antiphospholipides[143].

AVC liés au SAPL peuvent être d'origine thrombotique ou embolique et peuvent affecter n'importe quel territoire vasculaire[144].

Les patients positifs aux anticorps antiphospholipides présentant un AVC ischémique sont généralement plus jeunes et plus susceptibles d'être de sexe féminin que les patients victimes d'un AVC qui sont négatifs aux aPL. En effet, la prévalence du SAPL est particulièrement élevée chez les jeunes patients victimes d'AVC. Au moins 20% des AVC chez les individus de moins de 45 ans sont attribuables au SAPL, et la présence d'aPL chez les jeunes individus multiplie par plus de cinq le risque d'AVC ou d'AIT par rapport à ceux qui ne sont pas positifs aux aPL[145].

Les patients atteints du SAPL secondaire dans le cadre du LEAD peuvent également présenter un risque accru d'événement ischémique cérébral par rapport à ceux atteints du SAPL primaire. Dans cette population, la présence de l'anticoagulant lupique s'est révélée être un prédicteur plus fort de thrombose et d'événements ischémiques intracrâniens que les anticorps dirigés contre la cardiolipine[146].

Les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, tels que l'hypertension, ont également été liés à un risque accru d'événements thrombotiques artériels et d'AVC dans le cadre du SAPL. L'aspect clinique de l'AVC ischémique associé au SAPL est généralement similaire à celui de l'AVC non associé au SAPL. Les manifestations cliniques spécifiques d'un AVC dépendent de l'emplacement et de la taille du vaisseau occlus. Les infarctus peuvent être corticaux, sous-corticaux ou profonds et affecter des vaisseaux de toute taille, des plus petits aux plus grands[145].

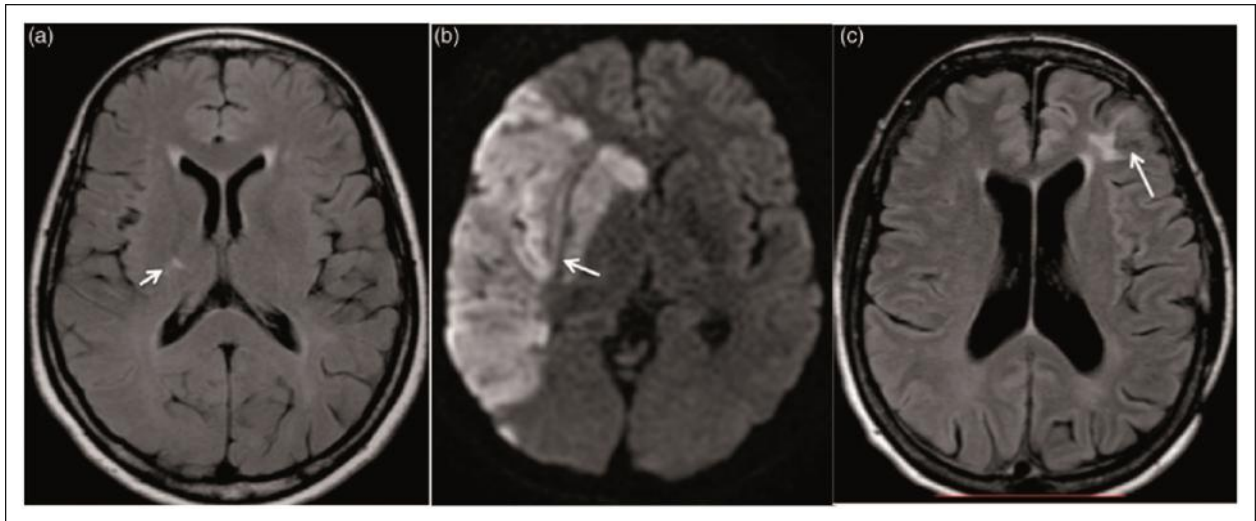


Figure 31 : IRM cérébrale montrant différents types d'AVC dans le SAPL. (a) Séquence FLAIR : petit infarctus lacunaire (flèche). (b) Séquence pondérée en diffusion : infarctus de l'artère cérébrale moyenne droite, illustrant un AVC ischémique de gros vaisseaux (flèche). (c) Séquence FLAIR : infarctus cortical (flèche)[147].

b.2. Thrombose des artères coronaires :

Le syndrome coronarien aigu peut représenter la première manifestation thrombotique du SAPL. La prévalence de la positivité des aPL chez les patients présentant un infarctus du myocarde varie de 5 à 15%. Dans la cohorte Euro-Phospholipide, l'infarctus du myocarde était le premier symptôme chez 2,8% des patients et est survenu au cours de l'évolution de la maladie chez 5,5% des cas. L'angor instable a également été signalé chez les patients atteints du SAPL. Dans cette cohorte, l'angine de poitrine a été rapportée chez 2,7% des patients et la récurrence de la thrombose après pontage coronarien chez 1,1% des cas. Chez les patients atteints du SAPL associé au LES, l'angor instable et l'infarctus du myocarde étaient plus fréquents que chez ceux atteints du SAPL primaire. L'ischémie myocardique dans le SAPL peut avoir différentes causes, notamment la thrombose coronaire, l'athérosclérose coronaire accélérée, le spasme coronaire et la lésion microvasculaire[148].

b.3. Thrombus intracardiaque :

La survenue d'un thrombus intracardiaque est une complication rare du SAPL. Il s'agit d'une complication redoutable car potentiellement source d'embolie pulmonaire ou artérielle systémique. Elle ne concernait que 0,4% des patients de la cohorte européenne[85]. La formation de thrombus peut survenir dans toutes les cavités cardiaques mais toucherait préférentiellement les cavités droites.

b.4. Thrombose de l'artère rénale :

Le syndrome des antiphospholipides peut affecter les reins de plusieurs manières. Si la thrombose vasculaire touche l'artère rénale ou l'une de ses branches principales, cela peut entraîner un infarctus rénal. L'infarctus rénal est une manifestation rare du SAPL et entraîne des douleurs lombaires, une hypertension artérielle et une détérioration variable de la fonction rénale selon l'extension de l'ischémie[149]. Outre la thrombose in situ, l'infarctus rénal peut également être la conséquence d'embolies artérielles provenant d'une lésion en amont. Le SAPL devrait être suspecté chez tout jeune patient présentant un infarctus rénal et sans autres facteurs de risque de thrombose[149].

b.5. Thromboses artérielles périphériques :

L'atteinte des artères périphériques a été décrite chez les patients atteints du SAPL, notamment dans les artères des membres supérieurs telles que les artères brachiales, radiales, ulnaires, les artères des membres inférieurs et même dans des artères plus petites comme les artères digitales. La thrombose artérielle des membres inférieurs et supérieurs dans le SAPL est rapportée dans 4,3% et 2,7% des cas, respectivement. Quant aux patients souffrant d'une artériopathie périphérique, la prévalence du SAPL varie de 1,7 à 6%, chez les porteurs d'aPL, ce pourcentage peut atteindre jusqu'à 14% [150].

b.6. Thrombose de l'artère centrale de la rétine :

L'occlusion de l'artère centrale de la rétine est une manifestation rare du SAPL, elle peut entraîner une baisse de l'acuité visuelle et même une cécité irréversible[151].

Dans notre série, l'AVCI représentait la manifestation artérielle la plus fréquente, ce qui est en accord avec les autres études menées par Pengo et al., Moschetti et al., Aydi et al., Bensalem et al., Erkan et al., et Fujieda et al.

L'AVCI représentait 43,75% de l'ensemble des thromboses artérielles, un pourcentage similaire à celui rapporté par Aydi et al. et Erkan et al, mais inférieur à celui rapporté par Pengo et al. et Moschetti et al. et besalem et al.

Pour l'infarctus du myocarde, notre série a révélé un pourcentage de 12,50%, qui est proche de celui rapporté par Moschetti et al., mais plus élevé que celui observé dans les études d'Aydi et al., Bensalem et al., Erkan et al., et Fujieda et al., et inférieur à celui de Pengo et al.

En ce qui concerne la sténose de l'artère rénale, notre série a enregistré un pourcentage de 18,75%, plus élevé que celui rapporté par les autres études.

Pour l'ischémie aiguë des membres, notre série a montré un pourcentage de 18,75%, proche de celui rapporté par Pengo et al et Erkan et al., et supérieur à celui rapporté dans les autres études

Enfin, pour l'occlusion de l'artère centrale de la rétine, notre série a enregistré un pourcentage de 6,25%, proche de celui rapporté par Moschetti et al., et Bensalem et al.

Tableau XIX : Comparaison des thromboses artérielles entre les différentes séries.

Thromboses artérielles	Pengo et al [142]	Moschetti et al [109]	Aydi et al [91]	Bensalem et al [90]	Erkan et al [99]	Fujieda et al [108]	Notre série
AVCI	69,44%	72,78%	45,45%	69,23%	46,28%	61%	43,75%
IDM	5,55%	10,75%	9,09%	7,69%	2,38%	4,3%	12,50%
Sténose de l'artère rénale	-	-	9,09%	7,69%	2,38%	0,7%	18,75%
Ischémie aiguë des membres	19,44%	6,96%	9,09%	7,69%	19,04%	2,1%	18,75%
Occlusion de l'artère centrale de la rétine	-	5,06%	9,09%	7,69%	2,38%	-	6,25%

c. Manifestations cutanées :

Depuis la description du SAPL, une grande variété de manifestations dermatologiques a été rapportée. Bien qu'aucune ne soit pathognomonique du SAPL, certaines d'entre elles permettent de l'évoquer. Leur signification clinique est très variable, leur prise en charge dépend de leur sévérité et de l'association à d'autres manifestations du syndrome. Les atteintes cutanées se manifestent sous la forme de plages plus ou moins diffuses de nécrose, de l'apparition ou de l'aggravation d'un livedo, d'hémorragies sous-unguéales en flammèches et/ou plus rarement de purpura vasculaire[152].

d. Livedo :

Le livedo reticularis est une altération rouge ou bleuâtre de la peau présentant un motif en forme de filet, comme illustré dans la Figure 32, attribuée à une stase sanguine. Il est observé chez 25% des patients et peut être un indicateur de haut risque de thrombose artérielle [153]. Lorsqu'il est associé à une thrombose cérébrale, on parle alors de syndrome de Sneddon, qui comporte de manière variable des aPL [154]. Bien que courante, cette manifestation cutanée est le plus souvent sans signification pathologique.

Le terme "livédo reticularis", utilisé dans la littérature anglo-saxonne pour désigner tout livédo pathologique [152], décrit un livédo ramifié, c'est-à-dire présentant des mailles ouvertes relativement fines, contrairement à celles du livédo associé au syndrome de Sneddon[152,155]. Sa prévalence dans le SAPL varie selon les études, allant de 16 à 25%. Dans la cohorte européenne, sa prévalence était de 24%[85]. Dans 17 à 40% des cas, le livédo reticularis était la première manifestation observée du SAPL [156].



Figure 32 : livédo reticularis chez une femme atteinte du SAPL[157]

e. Ulcérations cutanées :

La relation entre les ulcérations cutanées et les anticorps antiphospholipides est bien documentée, comme en témoigne le signalement d'ulcérations nécrotiques cutanées en présence d'un anticoagulant anti-prothrombinase dès 1963[158]. Dans le cadre du lupus, 87% des patients présentant des ulcérations cutanées ont des anticorps anti-cardiolipine [159]. Des ulcérations ont été observées chez 5,5% des 1000 patients européens atteints du SAPL, dont 3,9% étaient inaugurales[85]. Dans une autre étude portant sur 200 patients atteints du SAPL [153], des ulcérations étaient présentes chez 8% des patients, dont 4% étaient inaugurales[160].

Plusieurs types d'ulcérations sont observés dans le contexte du SAPL :

- Les ulcères post-thrombotiques, rarement inauguraux, surviennent à la suite de thromboses veineuses profondes, et peuvent être plus ou moins étendus ou récurrents.

- À l'opposé, les ulcérations secondaires à des nécroses cutanées circonscrites sont souvent inaugurales (3,5%), pouvant constituer la seule manifestation clinique du SAPL[160]. Elles présentent un aspect clinique similaire à celui de l'atrophie blanche ou de la "livedoid vasculitis" décrite dans la littérature anglo-saxonne[161]. Ces ulcérations sont de petite taille (0,5 à 3 cm de diamètre), très douloureuses, et entourées d'un liseré purpurique, comme illustré dans la figure 33. Elles se limitent généralement aux membres inférieurs, avec souvent une atteinte de la plante des pieds.



Figure 33 : Purpura avec cicatrice atrophique de type atrophie blanche ou «livedoid vasculitis » au cours du SAPL primaire[152].

f. Gangrènes digitales :

Des gangrènes digitales ont été observées dans 3,3 à 7,5% des séries, et elles étaient révélatrices dans environ 2,5% des cas [85,160]. La gangrène peut parfois être précédée d'un érythème distal, de macules cyanotiques ou d'un aspect pseudo-cellulitique. L'imagerie permet souvent de détecter facilement les sténoses ou occlusions vasculaires des vaisseaux de gros ou moyen calibre.



Figure 34 : Gangrène distale digitale[162]

g. Nécrose cutanée extensive superficielle :

Des nécroses cutanées superficielles extensives ont été rapportées dans environ 2% des cas du SAPL [85,160] aussi bien en cas du SAPL primaire qu'en association avec d'autres maladies telles que le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, le mycosis fongoïde ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Elles ne présentent pas de caractéristiques cliniques distinctives et sont similaires à celles observées au cours des déficits en protéine C, en protéine S, ou lors de cryoglobulinémies monoclonales ou de cryofibrinogénémiés (Figure 35). L'aspect réticulé des lésions est très suggestif du processus thrombotique[163].



Figure 35 : Nécrose cutanée chez une femme ayant un SAPL secondaire [152]

h. Phlébites superficielles :

Des phlébites superficielles étaient présentes chez 11,7% des 1000 malades de la cohorte européenne[85]. Cette manifestation, considérée comme peu spécifique, a été exclue des critères de classification du SAPL[1]. Le diagnostic de phlébite superficielle est habituellement cliniquement évident, requérant cependant dans quelques cas un échodoppler ou une biopsie cutanée. Au cours du SAPL, ces phlébites superficielles sont surtout localisées sur les membres inférieurs. Rappelons que des phlébites superficielles récidivantes du tronc peuvent révéler un cancer occulte, parfois accompagné de la production d'anticorps anti phospholipides[152].

i. Lésions cutanées évoquant une vascularite (pseudo-vasculitiques) :

Elles ressemblent cliniquement à des lésions de vascularite. Elles ne sont généralement rapportées à un événement thrombotique qu'après les résultats de la biopsie cutanée, surtout chez les sujets ayant un LEAD. Elles sont inaugurales du SAPL dans 3% des cas et observées au cours de la maladie dans 3 à 4% des cas [85,160].

j. Multiples hémorragies en flammèches sous-unguéales:

Les hémorragies en flammèches sous-unguéales forment des lésions purpuriques, linéaires, situées au tiers externe de l'ongle, dans l'axe des rainures du lit unguéal (Figure36). Elles ne disparaissent pas sous la pression. Elles peuvent résulter d'une dystrophie unguéale ou survenir sur ongles sains.

Ces hémorragies en flammèches sous-unguéales sur ongles sains ont été initialement décrites comme une manifestation de l'endocardite infectieuse, elles peuvent en fait être secondaires à différents processus thrombotiques ou emboliques. Au cours du SAPL, leur apparition brutale sur plusieurs ongles est généralement associée à des thromboses profondes concomitantes d'où souvent leur méconnaissance [153], illustrée par leur faible prévalence (0,7%) dans la série européenne de 1000 malades[85].



Figure 36 : Hémorragies en flammèches multiples au cours du SAPL [152].

Dans notre série, les manifestations cutanées représentaient 31,03%, parmi lesquelles le livedo reticularis était le plus fréquemment observé, avec une fréquence de 24,1%.

Tableau XX : Atteinte cutanée dans les différentes études.

Auteurs	Manifestations cutanées	Livédo	Nécrose distale	Ulcère cutané	Hémorragie sous unguéale	Acrocyanose digitale
Cervera et al [85]	39,6%	24,1%	3,3%	5,5%	0,7%	-
Garcia-Carrasco et al [88]	68%	32%	3%	14%	9%	-
Hui shi et al [86]	19,4%	8,3	5,6	4,4	-	-
Nahas et al [110]	16,7%	10%	6,7%	=	=	=
Notre série	31,03%	20,7%	5,2%	1,7%	1,7%	5,2%

L'analyse des manifestations cutanées du SAPL a révélé une variabilité en termes de fréquence de ces manifestations d'une étude à l'autre. Cependant, il est intéressant de noter que notre série concorde avec les données de la littérature en ce qui concerne la prévalence du livédo, qui est la manifestation cutanée la plus fréquemment observée dans la majorité des études.

1.3 Manifestations cardiaques :

Les principales manifestations cardiaques rapportées en association aux aPL sont les anomalies valvulaires, les thromboses coronaires, l'athérosclérose coronaire, les hypertrophies ventriculaires, les dysfonctions ventriculaires, les thrombus intracardiaques et les complications cardiaques du syndrome catastrophique du SAPL.

1.4 Les valvulopathies :

L'atteinte valvulaire cardiaque chez les patients avec SAPL a été définie lors de la révision des critères de classification publiés en 2006. Elle comprend :

- ✓ De lésions valvulaires :
 - Épaississement global > 3mm.
 - Épaississement localisé englobant le feuillet proximal ou la portion médiane.
 - Ou des nodules irréguliers.
 - Et/ ou des végétations appendues au bord de la valve appelées endocardite de Libman-Sacks.
- ✓ Et/ ou une dysfonction valvulaire modérée à sévère (régurgitation, sténose).

En l'absence d'antécédent de fièvre rhumatismale et d'endocardite infectieuse[1].

Au cours du SAPL associé au LES, une méta-analyse de 23 études d'échocardiographies incluant 1656 patients lupiques a identifié que 31% des patients avaient une ou plusieurs atteintes valvulaires. La valve la plus fréquemment atteinte était la valve mitrale suivie par la valve aortique.

Les insuffisances étaient les lésions fonctionnelles prédominantes. Chez les patients avec LES et aPL comparés à ceux sans anticorps, le risque d'atteinte valvulaire, incluant une endocardite de Libman-Sacks était multiplié par 3. De plus, certains profils d'anticorps (LA, aCL IgG ou un titre élevé d'aCL) étaient associés à un risque plus élevé d'atteinte valvulaire[164].

Chez les patients atteints du SAPL primaire, la prévalence est variable. Selon le Galveston-task force, environ un tiers des patients avec SAPL primaire ont une atteinte valvulaire [165–169]. Cependant, la fréquence d'atteinte valvulaire varie dans des études précédentes de 10% à plus de 60% en lien avec différents facteurs dont la durée d'évolution de la maladie.

L'endocardite de Libman Sacks a été identifiée chez 9 à 11% des patients avec LEAD selon des précédentes études[170]. La valve la plus fréquemment touchée est la valve mitrale, suivie par la valve aortique. Il a été montré une association significative entre endocardite de LS et la présence d'aPL notamment chez les patients lupiques[164].

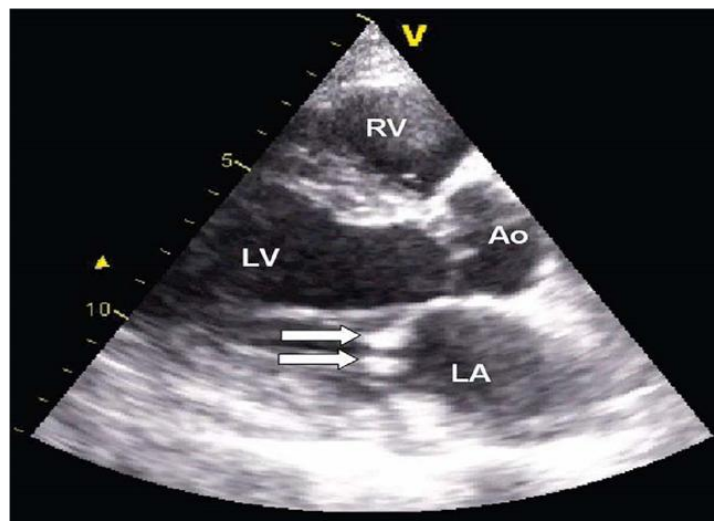


Figure 37 : Endocardite nodulaire de Libman–Sacks avec lésions valvulaires mitrales (flèches blanches) [171]. Ao : aorte ; LA : oreillette gauche ; LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit.

1.5 Hypertrophie ventriculaire et dysfonction ventriculaire :

Une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction systolique ou diastolique sont potentiellement associées à une hypertension artérielle, une maladie valvulaire, une atteinte coronaire d'origine athéroscléreuse, une myocardite, ou à un lupus érythémateux systémique, en particulier lorsque la maladie est active. Nous ne disposons cependant que de données limitées concernant les anomalies ventriculaires et leur prévalence au cours du SAPL. Quelques études comportant un faible nombre de patients ont retrouvé des anomalies de la relaxation ventriculaire chez des patients porteurs d'un SAPL primaire par rapport à des contrôles.

D'autres auteurs ont montré au sein d'une population de lupus systémique une association entre une dysfonction myocardique globale, ou segmentaire avec la présence d'aPL[172].

Dans notre série, les valvulopathies représentaient 10,3%, ce qui rejoint les résultats des études menées par Cervera et al, Garcia-Carrasco et al et Boutto et al.

Tableau XXI : Fréquence des valvulopathies dans les différentes séries.

	Cervera et al[85]	Hui-Shi et al[86]	Duarte-Garcia et al [71]	Garcia-Carrasco et al[88]	Nahas et al [110]	Boutto et al [92]	Notre série
Valvulopathies	11,7%	4%	3%	9%	6,7%	9%	10,3%

1.6 Manifestations neurologiques :

Diverses manifestations neurologiques non thrombotiques ont été rapportées chez les patients atteints du SAPL. Il a été rétrospectivement observé chez 374 patients SAPL, une fréquence plus élevée de ces manifestations, ce d'autant que la SAPL était associé à un lupus[173].

a. Migraine :

Les céphalées sont la manifestation neurologique la plus courante dans le SAPL, la migraine étant le type le plus fréquent. La prévalence estimée de la migraine chez les patients atteints du SAPL est d'environ 20%[174].

Les anticorps antiphospholipides sont plus fréquents chez les migraineux (12% contre 3%) par rapport aux témoins, ce qui suggère que la migraine pourrait être un symptôme précoce du SAPL ou une affection comorbide[175].

La migraine associée au SAPL peut être difficile à contrôler avec les traitements analgésiques habituels et survient des années avant le diagnostic[176].

Néanmoins, en raison des limitations méthodologiques des études antérieures ayant évalué la migraine dans le SAPL, il n'y a pas suffisamment de preuves pour étayer une association claire entre la migraine et le SAPL[177].

b. Convulsions et épilepsie :

La prévalence estimée des crises épileptiques chez les patients atteints du SAPL est de 3,2 à 10%. Près de la moitié des patients développent une épilepsie après le diagnostic de SAPL[178-180].

Les crises surviennent chez des patients présentant des IRM cérébrales normales ou anormales, suggérant un effet direct des autoanticorps, altérant la dépolarisation et la perméabilité membranaire, réduisant la réponse au GABA et se liant aux neurotransmetteurs. Outre l'accident vasculaire cérébral, d'autres facteurs de risque de crises sont la consommation de tabac, le livedo reticularis et les valvulopathies[147].

L'association entre les crises et les anticorps anti-phospholipides est encore sujet à débat en raison de résultats contradictoires. Chez les patients non atteints de LES, une association positive a été décrite, avec une prévalence des anticorps anti-phospholipides rapportée entre 19% et 43% [147].

c. Dysfonction cognitive :

Chez les individus positifs aux aPL, la dysfonction cognitive survient dans environ 19% à 40% des cas. Dans le syndrome des antiphospholipides primaires, cette fréquence est encore plus élevée, allant de 42% à 80% [181-182].

Cette dysfonction se manifeste généralement sous la forme d'un schéma sous-cortical, caractérisé par des déficits d'attention, de concentration, de vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives. La sévérité de ces déficits peut varier d'un léger déficit cognitif à la démence[147].

d. Myélite transverse :

La myélite transverse est une complication neurologique rare du SAPL, avec une prévalence estimée de 0,4 à 4%.

Elle se caractérise par une inflammation aiguë pouvant affecter la substance blanche et grise de la moelle épinière.

La présentation clinique se caractérise par des troubles neurologiques moteurs, associés à des anomalies sensorielles et des perturbations sphinctériennes[147].

e. Syndrome pseudo-sclérose en plaque :

Il a été décrit comme une manifestation neurologique rare du SAPL primaire. Les patients peuvent présenter un déséquilibre, des troubles visuels ou sensoriels et d'autres déficits neurologiques avec une évolution cyclique, similaire à la SEP.

Plusieurs études ont évalué les anticorps antiphospholipides chez des patients atteints de SEP et chez des patients présentant un syndrome pseudo-sclérose en plaque ; cependant, leur pertinence est encore inconnue en raison de la grande variabilité des résultats et des limites méthodologiques. Une prévalence d'aCL de 6% pour l'isotype IgG et entre 2% et 69% pour l'isotype IgM chez les patients atteints de SEP a été décrite[147].

f. Chorée et autres mouvements anormaux :

La chorée, bien que rare, est le trouble du mouvement le plus fréquemment décrit chez les patients atteints du SAPL primaire et est retrouvée chez 1,3 à 4,5% des patients. Les données se limitent principalement aux rapports de cas. Elle survient le plus souvent chez les femmes et sa gravité est légère à modérée.

Les troubles du mouvement rarement rencontrés dans le SAPL sont la dystonie, le ballisme et les dyskinésies paroxystiques, les myoclonies, Les tremblements, les tics, le syndrome parkinsonien et l'ataxie cérébelleuse[147].

g. Troubles psychiatriques :

Les patients atteints du SAPL peuvent présenter plusieurs syndromes psychiatriques, notamment la psychose, la manie, la dépression aiguë, les troubles bipolaires, les troubles obsessionnels-compulsifs et la schizophrénie. Les facteurs de risque associés aux troubles psychiatriques dans le SAPL sont l'âge avancé, l'ischémie cérébrale et la triple positivité[182].

Dans une analyse de cohorte rétrospective de 100 patients iraniens atteints du SAPL, plus de 10% des patients présentaient une dépression. Une autre étude a suggéré que le risque de dépression et d'anxiété chez les patients atteints du SAPL variait de 1,57 à 1,64. Des niveaux élevés d'aCL et de LA ont été détectés chez les patients atteints de schizophrénie La fréquence des aCL chez les patients psychotiques variait de 4 à 24% selon les études [147].

Dans notre série, les manifestations neurologiques non thrombotiques étaient représentées par la migraine, l'épilepsie et la chorée, avec des fréquences de 1,72%, 3,44% et 1,72% respectivement.

Pour la migraine, notre série a montré un pourcentage nettement inférieur à celui rapporté dans la majorité des autres études, telles que celles menées par Cervera et al., Garcia-Carrasco et al., et Hui-Shi et al.

Quant à l'épilepsie, notre série a présenté un pourcentage qui se rapprochait de celui rapporté par la majorité des études, bien qu'il soit inférieur à celui observé dans l'étude de Boutto et al.

Enfin, pour la chorée, notre série a rapporté un pourcentage proche de celui observé dans les études de Cervera et al. et Garcia-Carrasco et al

Tableau XXII : Comparaison des différentes manifestations neurologiques

Auteurs	Migraine	Epilepsie	Chorée
Cervera et al [85]	20,2%	7%	1,3%
Hui-Shi et al [86]	7,1%	3,6%	-
Hon -Yoon et al [183]	0,7%	5,5%	0,7%
Garcia-Carrasco et al [88]	25%	4%	1%
Nahas et al [110]	-	3,3%	-
Boutto et al[92]	18%	18%	-
Notre série	1,72%	3,44%	1,72%

1.7 Manifestations pulmonaires :**a. Hypertension pulmonaire :**

La relation entre l'hypertension pulmonaire et la présence d'aPL est de plus en plus soutenue par des preuves. Une méta-analyse menée chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé a révélé que les aPL peuvent aider à identifier ceux à risque d'hypertension pulmonaire.

La prévalence de l'hypertension pulmonaire chez les patients atteints du SAPL varie. Dans la cohorte Euro-Phospholipid, la prévalence était de 2,2%, tandis qu'une autre étude européenne portant sur 114 patients atteints du SAPL a montré une prévalence de 3,5% dans le SAPL primaire et de 1,8% dans le SAPL associé à d'autres affections auto-immunes[114].

b. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte :

S'intègre dans le tableau de syndrome catastrophique des antiphospholipides, complication à redouter même si elle est exceptionnelle mais de très rares cas de SDRA en dehors de CAPS sont décrits [159]. Il se caractérise par son installation aiguë et une hypoxémie artérielle réfractaire à l'oxygénothérapie[116].

c. Hémorragie intra-alvéolaire :

L'hémorragie intra-alvéolaire représente une situation potentiellement mortelle et peut être la manifestation initiale du SAPL. Les patients sont généralement d'âge moyen et de sexe masculin et peuvent présenter des symptômes tels qu'une toux persistante, une dyspnée et de la fièvre avec ou sans hémoptysie, évoluant vers des symptômes d'insuffisance respiratoire aiguë. Les principales caractéristiques de laboratoire sont l'hypoxémie et l'anémie, et la radiographie thoracique montre des infiltrats alvéolaires rapidement changeants et étendus[114].

d. Alvéolite fibrosante :

Elle est exceptionnelle, seulement quelques cas sont décrits dans la littérature[116].

Dans notre série, la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire était de 3,4%, se rapprochant des valeurs rapportées par Cervera et al., Nahas et al., ainsi que Hui-Shi et al.

Quant à l'hémorragie intra-alvéolaire, notre série a enregistré une fréquence de 1,7%. Cette manifestation était également présente chez 0,7% des patients dans les études menées par Cervera et al. et Nahas et al.

Tableau XXIII : manifestations pulmonaires des différentes séries.

Auteurs	Cervera et al [85]	Garcia-Carrasco et al [88]	Hui-Shi et al [86]	Nahas et al [110]	Boutto et al [92]	Notre série
HTAP	2,2%	1%	4,8%	2,2%	9%	3,4%
Hémorragie intra-alvéolaire	0,7%	-	-	0,7%	-	1,7%

1.8 Manifestations rénales :

L'atteinte la plus fréquente est une maladie occlusive des petits vaisseaux artériels des reins d'évolution chronique, appelée « néphropathie associée aux anti-phospholipides ».

Cette atteinte est secondaire à des lésions intimaux progressives prolifératives et obstructives des artères interlobulaires et artérioles. Elle peut aboutir à la destruction progressive du rein[184].

Les signes cliniques sont ceux d'une néphropathie vasculaire : une hypertension artérielle, une altération de la fonction rénale (initialement modérée mais pouvant aboutir très lentement à une insuffisance rénale terminale) et une protéinurie parfois supérieure à 1 g/24h[184].

La biopsie rénale montre des lésions artériolaires (artériosclérose, hyperplasie fibreuse intinale des artères interlobulaires et artéioles préglomérulaires, ainsi que des occlusions fibreuses ou fibrocellulaires artérielles et artériolaires parfois désobstruées). Elle montre aussi les conséquences ischémiques en aval sur le glomérule et le parenchyme rénal (atrophie corticale focale avec fibrose interstitielle triangulaire à base appliquée sur la capsule rénale, atrophie tubulaire avec aspect pseudo thyroïdien et petits glomérules scléreux ou au contraire dilatés avec atrophie du flocculus) dont l'ensemble est très évocateur de cette maladie[184].

La néphropathie associée aux anti-phospholipides peut également évoluer par poussées plus aiguës, proches d'un tableau de microangiopathie artérielle thrombotique avec parfois des manifestations hématologiques (thrombopénie et anémie hémolytique mécanique) associées. Des thrombi sont visibles à la biopsie dans les petits vaisseaux artériels. Cette atteinte est très fréquente au cours du CAPS[184].

1.9 Manifestations digestives :

a. Manifestations œsophagiennes :

Les atteintes œsophagiennes associées au SAPL comprennent la nécrose et la rupture de l'œsophage[185].

b. Manifestations gastriques :

Quelques cas ont rapporté des lésions gastriques associées au SAPL, avec des manifestations cliniques telles qu'un ulcère gastrique géant et une nécrose gastrique[185].

c. **Manifestations hépatiques :**

- Hyperplasie nodulaire régénérative :

Il a été suggéré que les aPL pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de l'hyperplasie nodulaire régénérative du foie. Cette affection peut également survenir après une obstruction veineuse hépatique ou un infarctus hépatique, et elle est souvent associée à diverses maladies auto-immunes systémiques[186].

- Maladie veino-occlusive hépatique :

Plusieurs patients présentant une Maladie veino-occlusive et des aPL ont été signalés. Cette condition est souvent associée à une hyperplasie nodulaire du foie[185].

- Hypertension portale non cirrhotique idiopathique :

Des cas associés au SAPL ont été rapportés. Actuellement son étiologie peut être divisée en cinq catégories, et le SAPL joue un rôle important dans la pathogenèse des maladies auto-immunes et de l'état pré-thrombotique[185].

- Maladies hépatiques auto-immune :

Elles comprennent l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive et le syndrome de chevauchement. Peu de cas de maladie hépatique auto-immune associés au SAPL ont été signalés récemment[185].

d. **Pancréatite :**

Les douleurs abdominales chez les patients atteints du SAPL peuvent être provoquées par une atteinte pancréatique due à la microangiopathie caractéristique des aPL. Cette présentation peut être aiguë, accompagnée de douleurs abdominales et de vomissements.

Dans une étude portant sur 50 malades atteints du syndrome catastrophique des antiphospholipides, une atteinte pancréatique a été observée chez 6 d'entre eux[186].

e. **Cholécystite :**

Des cas de cholécystite aiguë sans présence de calculs biliaires ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome des antiphospholipides catastrophique[186].

f. Autres manifestations cliniques rares :

- Endocriniennes : On peut principalement retrouver une insuffisance surrénalienne aigue résultant d'un infarctus veineux surrénal bilatéral, ou encore une insuffisance hypophysaire[187].
- Ostéoarticulaires : Les arthralgies sont assez fréquentes dans le SAPL.

On peut aussi retrouver une ostéonécrose aseptique liée à une diminution du flux sanguin vers l'os par thrombose dans la microcirculation osseuse[188].

- Atteinte ORL : Des rares observations de surdité et de perforation de cloison nasale thrombotique secondaire au SAPL ont été rapporté dans la littérature[21,189]

2 Formes cliniques du SAPL :

Le SAPL peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique idiopathique définissant le « SAPL primaire » ; il peut s'associer à une des maladies systémiques auto-immunes essentiellement, le LEAD définissant ainsi le « SAPL secondaire »[189]. Ainsi 36% des patients ont un SAPL secondaire, associé à un LED.

Les recherches n'ont pas démontré de différences significatives entre le SAPL primaire et secondaire en ce qui concerne les complications cliniques, leur moment d'apparition, le pronostic ou la fréquence des tests positifs d'autoanticorps.la prise en charge et le pronostic semblent similaires pour les deux. bien que certaines complications comme la thrombopénie, les valvulopathies et la chorée surviennent plus fréquemment dans le SAPL secondaire. Cependant, cela ne semble pas être une distinction nette entre les deux troubles, mais plutôt le résultat de facteurs communs aux deux lorsqu'ils coexistent avec le lupus érythémateux disséminé[190].

La différenciation entre le SAPL primaire et le SAPL secondaire associé au LEAD peut parfois être complexe [191]. Piette et al ont élaboré des critères permettant d'exclure le SAPL primaire dans ces cas, ce qui peut aider à clarifier la distinction entre les deux.

Tableau XXIV : Critères d'exclusions du SAPL primaire[192].

Critères d'exclusion du syndrome antiphospholipides primaire
<ul style="list-style-type: none"> • Éruption 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 • Protéinurie supérieure à 0,5 g/24H 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 • Traitement connu comme inducteur des antiphospholipides

Dans la littérature, la forme primaire de la maladie était la plus fréquente. Dans la cohorte européenne, la fréquence du SAPL primaire était de 53,1%, et la forme secondaire était majoritairement due au LEAD (36,2%). De même, dans notre série 69% des malades avaient un SAPL primaire, le SAPL secondaire était retrouvé chez 31%.

Tableau XXV : SAPL primaire et SAPL secondaire entre les différentes séries.

Auteurs	Cervera et al [85]	Berte-ro et al[87]	Garcia-Carrasco et al[88]	Duarte-Gracia et al[71]	Echchi-lali et al [91]	Bensa-lem et al [90]	Notre série
SAPL primaire	63,8%	53%	65%	45,5%	61,8%	61,1%	69%
SAPL secondaire	36,2%	47%	35%	54,5%	32,7%	38,9%	31%

3 Syndrome catastrophique des antiphospholipides :

3.1. Définition et critères de classification :

Le SAPL peut se présenter sous une forme rapidement évolutive, comparable à un « orage thrombotique », responsable de thromboses multiples souvent synchrones, pouvant être responsables d'une défaillance multi viscérale menaçant le pronostic vital.

Ce syndrome a été décrit en 1992 et nommé « syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides » (Catastrophic Anti-phospholipid Syndrome ou CAPS)[193]. Il est défini comme la survenue en moins de 7 jours, d'au moins 3 atteintes d'organes/tissus/systèmes, avec une biopsie prouvant l'occlusion de petits vaisseaux, chez des malades ayant un SAPL défini selon les critères actuels de classification. Il a fait l'objet de critères de classification établis à l'occasion d'un consensus international en 2003[194] et révisés en 2010 [195](Tableau XXVI).

Le CAPS est une complication rare mais constitue la forme la plus grave du SAPL. Cette forme particulière toucherait environ 1 à 5% des patients atteints d'un SAPL[196].

Toute nouvelle manifestation clinique (majoration d'un livedo, nécrose cutanée, HTA...) ou biologique, notamment l'apparition d'une thrombopénie, en période de relai ou de fenêtre d'anticoagulant doit faire évoquer un CAPS débutant.

Tableau XXVI : critères de classification du CAPS établis en 2003 et modifiés en 2010 [196].

Critères de classifications :

1. ≥ 3 organes, systèmes et/ou tissus atteints.
2. Symptômes survenus simultanément ou en < 7 jours.
3. Confirmation histologique d'une occlusion de petits vaisseaux ≥ 1 organes(s) ou tissu(s).
4. Présence d'anticorps anti-phospholipides (LA ou aCL ou a β 2GP1) confirmés à 12 semaines.

CAPS certain si :

- Critères 1+2+3+4

CAPS probable si :

- Critères 1+2+4 et pas de preuve histologique.
- Critères 2+3+4 et seulement 2 organes, systèmes et/ou tissus atteints.
- Critères 1+2+3 et décès du patient avant le contrôle des anticorps à 12 semaines
- Critères 1+3+4 et 3ème évènement clinique survenant 7-30 jours après le début du CAPS malgré un traitement anticoagulant bien conduit.

L'atteinte rénale est définie par une augmentation de 50% de la créatinine, une HTA sévère ($> 180/100$ mmHg) et/ou une protéinurie $>0,5g/24H$.

L'atteinte hématologique ne compte pas comme « un organe/système ou tissu » atteint.

3.2. Mode de découverte et facteurs déclenchants [184]:

Le CAPS peut compliquer un SAPL connu ou être inaugural, situation au cours de laquelle le diagnostic est le plus difficile car la présence des anticorps aPL n'a pas été identifiée au moment où le diagnostic doit être effectué en urgence.

Un facteur favorisant est mis en évidence chez 65 à 80% des malades. Les facteurs favorisants les plus fréquents sont : une infection, une chirurgie ou toute situation d'interruption ou de modification du traitement anticoagulant (complication hémorragique du traitement anticoagulant, relais AVK-héparine, introduction d'un AOD en remplacement d'héparine ou d'AVK, notamment dans le SAPL triple positif)[184].

Les autres facteurs favorisants identifiés sont un cancer, l'introduction d'une contraception avec œstrogènes, une grossesse et notamment la période du péri-partum et du post-partum (d'autant plus que la grossesse se complique d'un HELLP syndrome), une poussée lupique[184].

En pratique, toute situation associée à une diminution ou une interruption de l'anticoagulation chez un patient ayant un SAPL (surtout ceux à haut risque thrombotique comme les patients triple positifs) peut déclencher un CAPS.

3.3. Manifestations cliniques :

Le CAPS a été initialement défini comme la survenue de thromboses microvasculaires chez des patients porteurs d'un SAPL. Il a cependant récemment été mis en évidence qu'une thrombose macrovasculaire veineuse ou artérielle était trouvée dans plus de 25–75% des CAPS probables/certains[184].

Les thromboses microvasculaires peuvent intéresser tous les organes et se manifester par une dysfonction de l'organe atteint. Le diagnostic est difficile et la documentation histologique, bien que seul examen de certitude, est la plupart du temps non réalisable du fait de l'anticoagulation, de la thrombopénie ou de la gravité du malade. L'imagerie, comme la TDM ou l'IRM peuvent aider au diagnostic. La thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique permettent également d'en évoquer l'existence[184].

L'organe le plus fréquemment atteint est le rein défini dans le consensus du CAPS Asherson et al comme : une augmentation de plus de 50% de la créatinine plasmatique, une hypertension sévère (> 180/100mmHg) et/ou une protéinurie > 500 mg/24h[184].

L'atteinte myocardique réalise des tableaux d'infarctus microvasculaires à coronaires saines ou avec peu de lésions athéromateuses, non systématisés à un territoire coronaire à l'imagerie et pouvant conduire à un choc cardiogénique par défaillance myocardique. La présence d'une élévation des marqueurs cardiaques doit conduire à la réalisation d'une imagerie cardiaque en urgence (ETT, IRM, coronarographie, coroscanner) à la recherche de signes ischémiques[184].

Des atteintes ischémiques cérébrales diffuses peuvent survenir. L'IRM cérébrale est l'examen de choix pour les mettre en évidence[184].

L'atteinte des glandes surrénales peut conduire à une nécrose hémorragique des surrénales souvent bilatérales se manifestant par une insuffisance surrénalienne aiguë (atteinte caractéristique du CAPS survenant chez 10–36% des malades) [184].

L'atteinte microvasculaire pulmonaire se manifeste par un tableau d'hémorragie alvéolaire que la TDM pulmonaire permet d'évoquer et dont la preuve peut être apportée par la réalisation d'un lavage bronchiolo-alvéolaire[184].

Les atteintes cutanées se manifestent sous la forme de plages plus ou moins diffuses de nécrose, de l'apparition ou de la majoration d'un livedo, d'hémorragies sous unguéales en flammèches et/ou plus rarement de purpura vasculaire[184].

Les thromboses macrovasculaires peuvent intéresser tous les vaisseaux et tous les organes et leur diagnostic est généralement aisé à l'aide des outils de radiologie conventionnels (échographie, TDM, IRM) [184].

Un mode de présentation non exceptionnel est un syndrome inflammatoire systémique sans documentation microbiologique à distinguer d'un sepsis[184].

3.4. Manifestations biologiques :

Le risque de survenue d'un CAPS est variable selon le profil d'anticorps aPL du patient. Ainsi, la positivité du LA, la double positivité et surtout la triple positivité (LA+ aCL + a β 2GPI) sont considérés comme des profils sérologiques à haut risque thrombotique et les plus associés à la survenue d'un CAPS

Les principaux signes biologiques sont[184]:

- **La thrombopénie**, fréquente (au moins 60%) au cours du CAPS : de mécanisme périphérique, elle est quasi constante, et peut-être profonde (jusqu'à 20% des patients avec un nombre de plaquettes < 20 G/L).

L'évolution de la thrombopénie est parallèle à la clinique et sa correction est un signe d'évolution favorable du CAPS.

Chez un patient porteur d'un SAPL, la chute rapide des plaquettes doit faire évoquer le diagnostic de CAPS.

- **L'anémie** est fréquente. La présence de schizocytes ou d'une haptoglobine effondrée est plus rare et dans ce cas réalise un tableau complet de microangiopathie thrombotique.
- **Les D-dimères** sont quasi-constamment augmentés ; leur négativité doit faire remettre en cause le diagnostic.
- **Un syndrome inflammatoire biologique** marqué avec de la fièvre, une élévation du fibrinogène, de la CRP, de la procalcitonine, et, lorsqu'elle est dosée, de l'IL-6 est fréquemment augmenté, surtout en cas de facteur déclenchant infectieux ou de thromboses étendues.

3.5. Place de la biopsie dans le diagnostic du CAPS :

La preuve d'une thrombose des petits vaisseaux est nécessaire pour classer un patient comme ayant un CAPS. En dehors d'une atteinte cutanée spécifique dont la biopsie doit être systématique, la preuve histologique est souvent difficile à obtenir.

En effet, la réalisation d'une biopsie profonde (rénale, hépatique ou même myocardique) est risquée chez ces malades fortement anticoagulés, souvent sous antiagrégants et thrombopéniques. D'autant qu'une complication hémorragique compromettrait fortement le traitement et donc le pronostic. La biopsie rénale transjugulaire qui peut être réalisée sous traitement anticoagulant est la technique de choix dans cette indication[184].

En pratique, la balance bénéfice/risque doit être pesée avec précaution et dans la majorité des cas les décisions thérapeutiques peuvent être prises sans preuve histologique uniquement. La biopsie rénale pourra être proposée à distance de la phase aigüe.

Dans notre travail, nous avons noté 3 cas de CAPS, ce qui représente une fréquence de 5,17%. Cette fréquence se rapprochait de celle rapportée par Aydi et al (4,16%). Cependant, elle était nettement supérieure à celle rapportée par Cervera et al et Hon Yonn et al.

Tableau XXVII : Le syndrome catastrophique des antiphospholipides dans différentes séries.

Auteurs	Cervera et al [85]	Hui-Shi et al [86]	Hon Yonn et al [183]	Alavrez lopez et al [89]	Aydi et al	Nahas et al [110]	Notre série
CAPS	0,8%	3,2%	1%	3,9%	4,16%	10%	5,17%

VI Etude paraclinique :

1 Diagnostic biologique du SAPL :

Les critères biologiques du SAPL reposent sur trois tests : la recherche du lupus anticoagulant effectuée par des tests de coagulation, la recherche des anticorps anticardiolipine et des anticorps anti β 2GPI détectés par des tests immunologiques.

Une classification du SAPL en 4 sous-types biologiques a été proposée en fonction du nombre et du type de marqueurs biologiques présents[1].

Tableau XXVIII : Classification des patients selon le type et le nombre d'anticorps anti phospholipides.

Type I	Au moins deux critères biologiques
Type IIa	LA présent isolément
Type IIb	aCL présents isolément
Type IIc	Anti- β 2GPI présents isolement

1.1 Détection du lupus anticoagulant (LA) :

La détection des anticoagulants circulants de type lupique est basée sur des tests coagulométriques. Selon les recommandations de l'ISTH, la recherche d'un LA doit être réalisée sur un plasma pauvre en plaquettes (< 10 G/L), obtenu par double centrifugation et doit associer deux tests biologiques de nature différente, compte tenu de l'hétérogénéité des anticorps [197].

En pratique, le diagnostic d'un LA repose sur quatre étapes. Il faut dans un premier temps, mettre en évidence l'allongement des temps de coagulation à l'aide de tests de dépistage (Screen). Dans une seconde étape, cet allongement doit être corrigé, lorsque la concentration en phospholipides des tests coagulométriques est augmentée, au sein des tests de confirmation (Confirm) ; révélant ainsi la dépendance du LA vis-à-vis des phospholipides[1].

Les tests de dépistage et de confirmation doivent être réalisés à l'aide de deux tests, de nature différente compte tenu de l'hétérogénéité des anticorps LA.

Il est ainsi recommandé d'utiliser :

- Un TCA sensibilisé, c'est-à-dire un TCA utilisant un réactif sensible au LA, comme le Silica Clotting Time qui est pauvre en phospholipides et qui active la coagulation via la phase contact.
- Associé au temps de venin de vipère Russell (dRVVT), qui active directement le facteur X et n'est pas sensible aux déficits en facteurs, intervenant dans le système de la coagulation en amont du facteur X[1].

La concentration en phospholipides est différente entre le test de dépistage et le test de confirmation. Le test de dépistage, pauvre en phospholipides, est sensible à l'anticoagulant circulant tandis que le test de confirmation est riche en phospholipides, ce qui neutralise l'anticoagulant circulant et raccourcit le temps de coagulation. Les résultats des tests sont exprimés en secondes pour chaque test et un ratio normalisé (test de dépistage/test de confirmation) est calculé. Ce ratio normalisé est considéré comme positif lorsqu'il est supérieur au 99e percentile déterminé dans une population témoin[1].

Lorsque les tests de dépistage et de confirmation sont allongés sans dépendance aux phospholipides, il est nécessaire d'évoquer un déficit en facteur de la voie intrinsèque la coagulation. La troisième étape diagnostique du LA correspond à la mise en évidence d'un effet inhibiteur et est basée sur un test de mélange du plasma malade avec un plasma témoin dans une proportion de 1:1, la correction du TCA est alors objectivée par le calcul de l'indice de

Rosner selon la formule (TCA mélange- TCA patient) /TCA patient. Un indice de Rosner supérieur à 15 est en faveur d'un anticoagulant circulant de type lupique et il est en faveur d'un déficit en facteur de la coagulation lorsqu'il est inférieur à 12[1]. L'intérêt de l'indice de Rosner est cependant controversé puisqu'il existe une zone grise entre 12 et 15 et un déficit en facteur de la coagulation peut ne pas s'accompagner d'une correction des temps de coagulation[198].

Enfin, la dernière et quatrième étape repose sur l'exclusion des diagnostics différentiels d'un allongement isolé du TCA, il faut donc s'assurer de l'absence de déficit en facteur de la coagulation[198].

Il est important de noter que des mesures particulières doivent être prises si le patient, chez qui on effectue la recherche d'aPL, est sous anticoagulant. Les réactifs contiennent souvent un inhibiteur d'héparine, ce qui rend possible la recherche de LA chez les patients sous héparine [199]. Lorsque le patient est sous antivitamine K, l'INR conditionne la possibilité de dépistage : s'il est inférieur à 1,5, la recherche de LA peut être réalisée ; s'il est compris entre 1,5 et 3,0, la recherche de LA est faite sur des mélanges du plasma patient avec un pool de plasma normal dans une proportion de 1 pour 1 et s'il est supérieur à 3,5, la recherche de LA ne peut pas être réalisée[199]. Enfin, la recherche d'un LA ne peut pas être réalisée sous anticoagulants oraux directs qui sont à l'origine de faux positifs[200].

1.2 Tests immunologiques :

a. Détection des anticorps anti cardiolipine (aCL)

Les tests ELISA aCL conventionnels ou les tests immunologiques plus récents (chimiluminescence, billes multiplex), mettent en évidence, sans permettre de les distinguer, au moins trois types d'anticorps (Figure 38).

- Ceux qui reconnaissent le domaine 1 de la β 2GPI, qui sont les plus pathogènes et se rencontrent dans le SAPL associé ou non au LEAD.
- Ceux reconnaissant les autres domaines de la β 2GPI, dont la signification pathologique n'est pas établie.

- Ceux reconnaissant uniquement la cardioline de façon indépendante de la β_2 GPI (« vrais » aCL), qui sont observés dans les infections[201].

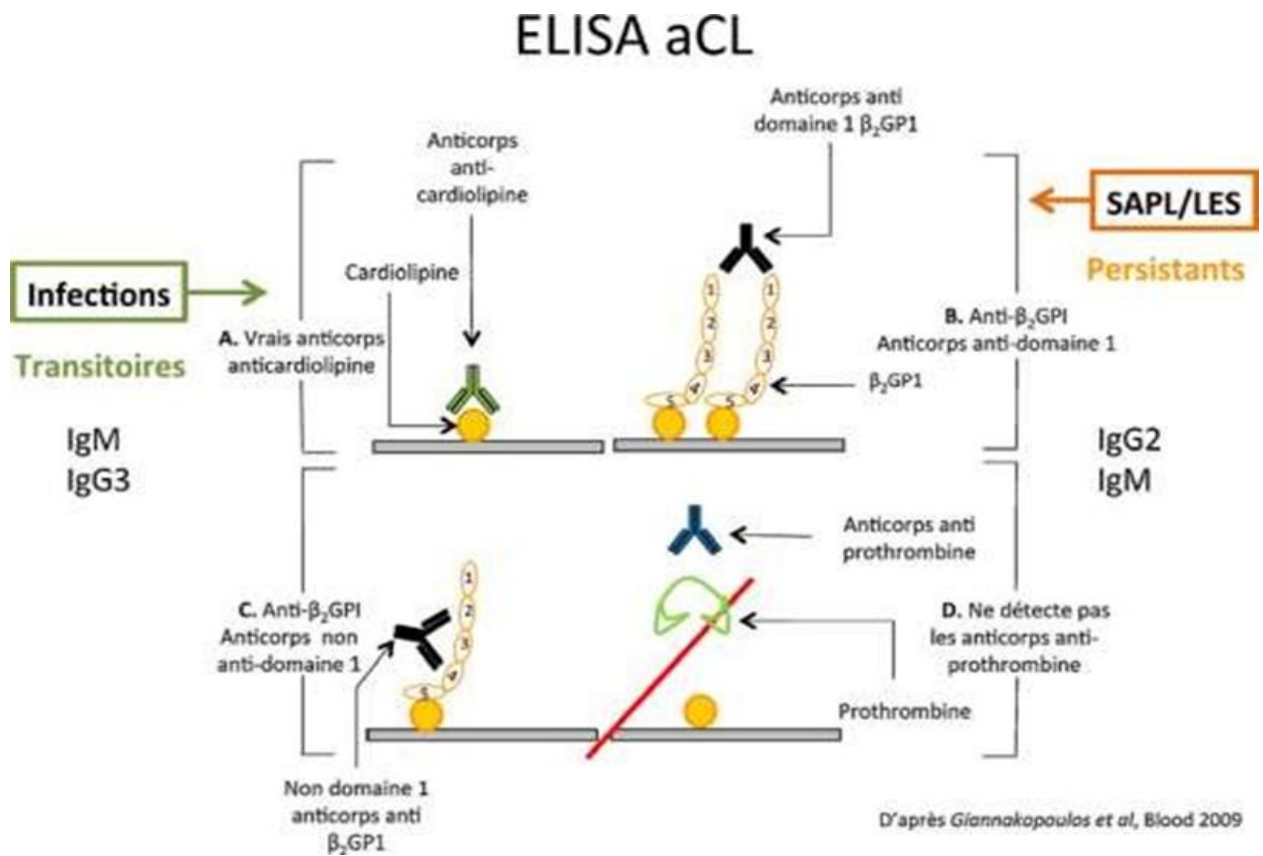


Figure 38 : Anticorps détectés par l'ELISA aCL[201]

b. Détection des anticorps anti- β 2GPI :

La spécificité du test ELISA anti- β 2GPI pour le diagnostic de SAPL est meilleure que l'ELISA aCL car il ne détecte pas les aPL présents dans les infections (« vrais » aCL) (Figure 39). Cette meilleure spécificité s'accompagne d'une sensibilité plus faible[201].

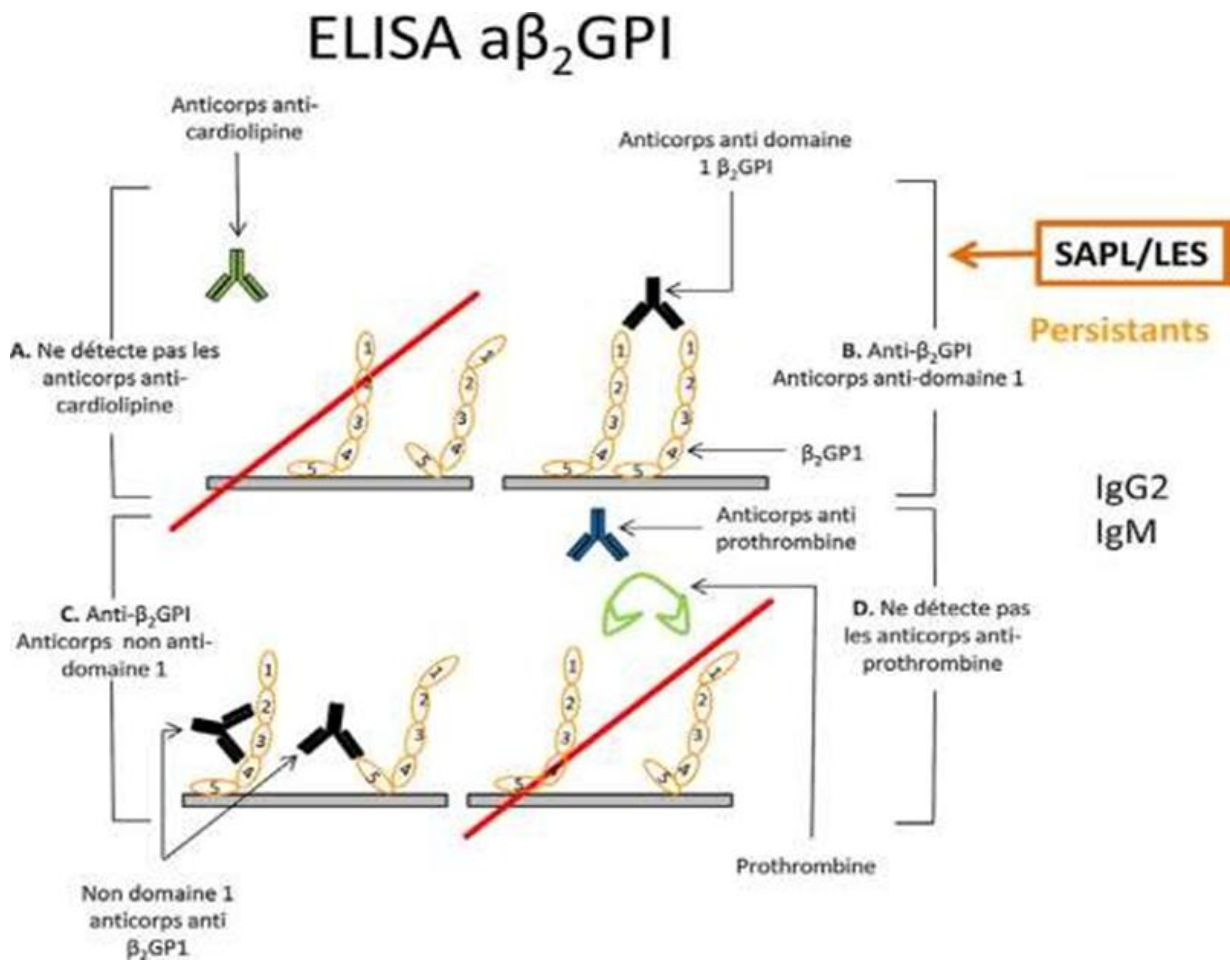


Figure 39 : Anticorps détectés par l'ELISA anti β 2GPI [201].

1.3 Détection des autres anticorps :

a. Anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) :

La présence d'anticorps anti-phosphatidyléthanolamine semble être associée aux complications obstétricales et aux événements thrombotiques.

Il n'y pas de standardisation des ELISA-aPE et ils n'ont actuellement pas de place dans le diagnostic du SAPL. Cependant, la recherche d'anticorps anti-PE peut être indiquée chez les patients avec manifestations cliniques très évocatrices du SAPL avec une recherche répétée d'anticorps antiphospholipides conventionnels négative. En effet, certains patients ayant des aPE positifs isolément peuvent présenter des signes cliniques du SAPL[201].

b. Anticorps antiprothrombine (aPT) :

Ces anticorps ne sont pas détectés par les aCL-Elisa et anti β 2GPI Elisa (Figure 38 et 39). Ils peuvent être mis en évidence par un Elisa antiprothrombine humaine La présence de ces anticorps ne semble pas être associée à un risque thrombotique accru[201].

c. SAPL « séronégatif »

Le SAPL « séronégatif » est une entité qui commence à émerger, qui a été suggérée par des observations de patients présentant des manifestations cliniques du SAPL mais dont les recherches répétées des critères conventionnels biologiques (aCL, anti β 2GPI et LA) restent négatives[203-204].

Par ailleurs, un certain nombre de situations peut négativer ou obérer la recherche des aPL [203]:

- Un LA ne peut pas être recherché de façon exhaustive en présence d'héparine, ou chez les patients traités par des nouveaux anticoagulants oraux.
- Les aPL peuvent disparaître temporairement par consommation en phase thrombotique aiguë.
- Le taux des aPL peut être abaissé au cours d'un traitement par corticoïdes.
- Les différentes techniques ELISA souffrent d'un manque de standardisation.

Comme dans la littérature, Les anticorps aCL de type IgG et/ou IgM sont les anticorps antiphospholipides les plus fréquemment identifiés (70,7%), suivis par les anti- β 2GPI de type IgG et/ou IgM (55,1%) puis par le LA (39,6%), avec des taux différents d'une série à l'autre.

Tableau XXIX : Fréquence des anticorps antiphospholipides dans les différentes séries.

Auteurs	Anticorps aCL	Anticorps anti- β 2GPI	LA
Cervera et al[85]	87,9%	-	53,6%
Garcia-Carrasco et al [88]	87,9%	-	38,5%
Hui-Shi et al [86]	67,1%	58,7%	32%
Duarte-Garcia [71]	70%	56%	75%
Nahas et al [110]	83%	70%	11%
Bensalem et al[90]	50%	54,9%	13,7%
Echchilali et al [91]	81,8%	-	10,9%
Notre série	70,7%	55,1%	39,6%

2 Manifestations hématologiques :

2.1. Thrombopénie :

La thrombopénie est l'une des manifestations non critères les plus fréquentes chez les patients atteints du SAPL, avec une prévalence rapportée allant de 16% à 53%. Bien que généralement considérée comme légère et bénigne, la thrombopénie peut parfois nécessiter un traitement spécifique, tel que des corticostéroïdes, de l'immunoglobuline intraveineuse ou du rituximab[204].

Une étude menée sur 51 patients atteints du SAPL et présentant une thrombopénie a révélé que 31% d'entre eux avaient reçu un traitement spécifique. De plus, les données ont montré que les patients qui n'avaient pas de thrombopénie au moment du diagnostic présentaient un risque très faible (2,6%) de développer ultérieurement ce trouble.

Par ailleurs, il a été observé que la thrombopénie était particulièrement associée à un profil aPL à haut risque, bien que la baisse du nombre de plaquettes n'ait pas été corrélée à un risque accru de saignements majeurs[205].

Il est intéressant de noter qu'une étude portant sur 138 patients positifs aux aPL et présentant une thrombopénie (mais ne remplissant pas les critères cliniques du SAPL) a révélé un risque cinq fois plus élevé de thrombose future par rapport aux patients avec des numérations plaquettaires normales. Ces résultats suggèrent que la thrombopénie pourrait être un indicateur précoce de complications thrombotiques chez les patients atteints du SAPL[206].

2.2. Anémie hémolytique auto-immune :

La cohorte européenne a identifié une présence d'anémie hémolytique auto-immune (AHA) chez 9,7% de ses patients[180].

Une revue systématique et méta-analyse a souligné que l'AHA est plus courante chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé présentant le syndrome des antiphospholipides, tandis qu'elle est moins fréquente chez ceux souffrant de LEAD sans aPL. Par ailleurs, la prévalence de l'AHA est encore plus faible chez les patients atteints du SAPL primaire[204].

Dans notre série, la thrombopénie était présente chez 19% des patients. Cette fréquence se rapprochait de celle rapportée par Moschetti et al. (18%), et Bensalem et al. (17,6%). En revanche, elle était plus élevée que celle observée dans les études de Nahas et al., Duarte-Gracia et al., et Echchilali et moins élevée que celles observées dans les études de Hon Yoon et al. et Cervera et al. Quant à l'anémie hémolytique auto-immune, elle était présente chez 13,8% des patients, ce qui était proche à ce qui a été rapporté par Nahas et al.

Tableau XXX : Comparaison des manifestations hématologiques entre les différentes séries.

Auteurs	Thrombopénie	AHAI
Cervera et al [85]	29,6%	9,7%
Hui-Shi et al [86]	31,3%	3,6%
Hon Yoon et al [183]	28,8%	3,42%
Garcia-Carrasco et al [88]	27%	19%
Duarte-Gracia et al [71]	15%	-
Moschetti et al [109]	18%	-
Nahas et al [110]	10%	10%
Bensalem et al [90]	17,6%	-
Echchilali et al	14,5%	-
Notre série	19%	13,8%

3 Histopathologie :

Les données histopathologiques proviennent de prélèvements de peau, de pièces d'amputation, de biopsies rénales, neuropathologiques et valvulaires. Tous les travaux publiés insistent sur le caractère purement thrombotique des lésions histologiques observées, même si, cliniquement, les manifestations peuvent mimer une vascularite.

Les artères de gros calibre présentent un épaissement important de l'intima, une prolifération du média, et un épaissement de l'adventice. Il en résulte une diminution nette du calibre de la lumière vasculaire. Une endartérite proliférante sans vascularite caractérise les vaisseaux cutanés du syndrome de Sneddon ainsi que les artérioles méningées et corticales.

Parmi les viscères, le rein a fait l'objet de descriptions histopathologiques qui toutes, insistent sur l'ischémie glomérulaire, la présence d'une fibrose intimale des artères interlobulaires et parfois de thrombi hyalins dans les lumières artériolaires.

L'histopathologie des valves cardiaques reste d'interprétation délicate : s'agit-il de dépôts fibrinocruoriques sur valves saines, d'une endocardite marastique ou d'une endocardite type Libman Sack[21].

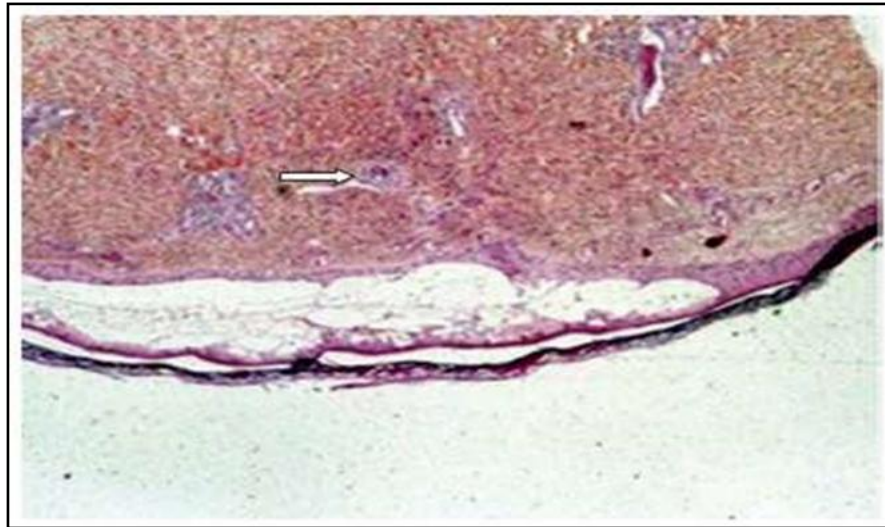


Figure 40 : Histologie cutanée objectivant des thromboses (flèche) de vaisseaux dermiques et hypodermiques chez une patiente consultant pour un purpura bulleux associé au SAPL[171].

VII Diagnostic différentiel :

1 SAPL thrombotique veineux :

Les autres thrombophilies, qu'elles soient constitutionnelles (déficit en antithrombine, déficit en protéine C et S, mutation du facteur V dit Leiden ou anomalie de la transition G20210A dans le gène de la prothrombine) ou acquises (cancer, syndrome néphrotique, hémopathies dont les syndromes myéloprolifératifs, hémoglobininurie paroxystique acquise, maladie de Behçet, infectieuses dont COVID [184]).

2 SAPL thrombotique artériel :

Les diagnostics différentiels sont l'athérombose, les cardiopathies emboligènes, le cancer, la maladie de Buerger, les vascularites [184].

3 Syndrome catastrophique des antiphospholipides :

Plusieurs diagnostics différentiels doivent être évoqués en cas de suspicion de CAPS[184].

- Chez un patient avec un Lupus : une poussée lupique doit être évoquée en cas d'atteinte rénale, cardiaque, neurologique, digestive, hématologique ou pulmonaire.
- Thrombopénie profonde < 30 G/L (notamment dans un contexte de maladie auto-immune systémique).
- Thrombopénie immunologique surtout en l'absence de nouvelle dysfonction d'organe ou de thrombose macrovasculaire, en présence de manifestations hémorragiques et en cas de négativité ou faible positivité des d-dimères soutiendra cette hypothèse.
- Microangiopathie thrombotique et une ou plusieurs atteintes d'organe, les causes alternatives de microangiopathies thrombotiques doivent être éliminées au premier rang le purpura thrombopénique idiopathique

- Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou induite par un vaccin est fréquemment évoqué à tort chez les patients porteurs d'un CAPS.
- Thromboses macrovasculaires multiples (artérielles et/ou veineuses)
- L'endocardite infectieuse du cœur gauche, l'endocardite marastique, le thrombus intraventriculaire gauche (souvent au cours d'une cardiopathie évoluée).
- Foramen ovale perméable.
- Néoplasie.

VIII Traitement :

L'élimination des aPL pathogènes est possible par diverses thérapeutiques (fortes doses de glucocorticoïdes, traitements immunosuppresseurs, échanges plasmatiques). En revanche, cette disparition n'est que transitoire et les anticorps réapparaissent dans les trois semaines post-traitement. C'est pourquoi, l'enjeu du traitement du SAPL repose sur la prévention des effets thrombotiques délétères induits par les aPL et de leur récurrence grâce à des traitements anticoagulants au long cours qui peuvent s'associer à un antiagrégant plaquettaire tel que l'aspirine (acide acétylsalicylique), en fonction du contexte clinique.

Parmi les traitements anticoagulants, on distingue les héparines administrées par voie injectable et qui sont utilisées en phase aiguë de la thrombose, les AVK qui prennent le relais des héparinothérapies par voie orale et les AOD tels que le Rivaroxaban. De nouvelles molécules ont fait leurs preuves dans le traitement du SAPL : l'hydroxychloroquine et le Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 qui réduit le titre des aPL.

Le traitement du SAPL doit s'associer à une prévention et un traitement des facteurs de risques de thrombose coexistants dont les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment par l'arrêt du tabagisme et de la contraception oestro-progestative, la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'obésité, du diabète et de la dyslipidémie, ainsi que l'éviction des médicaments inducteurs d'aPL.

Des recommandations concernant la prise en charge du SAPL ont été émises lors du 13ème congrès international des aPL en 2011[207] puis ont été réactualisées par l'EULAR en 2019[208].

1 Prévention primaire :

1.1 Porteurs asymptomatique d'aPL

La thromboprophylaxie primaire n'est pas indiquée chez tous les porteurs d'aPL asymptomatiques. La meilleure stratégie dans le traitement des porteurs d'aPL commence par l'évaluation du profil de risque individuel, en tenant compte de la présence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires.

L'étude multicentrique APLASA a montré que les taux d'incidence de thrombose étaient de 2,75 pour 100 personnes-années pour les sujets traités par l'aspirine en prévention primaire et de 0 pour 100 personnes-années pour les sujets traités par placebo. Ces résultats suggèrent l'absence de bénéfice de l'aspirine en prophylaxie primaire et l'importance d'une prévention des facteurs de risque de thrombose supplémentaires présents[209].

En effet, une grande méta-analyse incluant 1208 patients, principalement issus d'études observationnelles rétrospectives, a révélé que l'aspirine à faible dose chez les patients aPL positifs asymptomatiques prévenait la première thrombose artérielle mais pas la première thrombose veineuse. Cela était vrai pour les patients aPL positifs asymptomatiques avec et sans LEAD, ainsi que pour les patients ayant des antécédents de complications obstétricales mais pas thrombotiques[210].

Les recommandations actuelles suggèrent que les porteurs asymptomatiques d'aPL présentant un risque élevé de thrombose (LA positif, titres élevés d'aPL, double ou triple positivité), avec ou sans facteurs de risque traditionnels, peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique par aspirine à faible dose (75-100 mg/jour).

L'utilisation de cette prophylaxie primaire est soutenue par les résultats d'une méta-analyse de sept études observationnelles portant sur 460 porteurs asymptomatiques d'aPL, qui a montré que le risque de premier événement thrombotique était réduit de moitié chez les porteurs d'aPL ayant reçu de l'aspirine à faible dose par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçue. Cependant, la prise d'aspirine augmente le risque annuel de développer une hémorragie majeure[208].

L'hydroxychloroquine a été suggérée comme une alternative à l'aspirine dans le cadre de la prévention primaire mais aucun essai randomisé contrôlé n'a été réalisé correctement[211].

1.2 Patients lupiques avec aPL

Chez les patients atteints de lupus et sans antécédents de thrombose ou de complications liées à la grossesse :

- Avec un profil aPL à haut risque, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose est recommandé.
- Avec un profil aPL à faible risque, un traitement prophylactique par aspirine à faible dose peut être envisagé.

Le traitement par aspirine à faible dose pour les patients atteints de LEAD et présentant un profil aPL à haut risque est soutenu par une méta-analyse de huit études[210], principalement observationnelles. Dans cette analyse, le risque de première thrombose était réduit de près de moitié chez les patients traités par aspirine à faible dose par rapport aux patients non traités, sans événements hémorragiques majeurs. Dans une analyse individuelle des patients[212], cette association était indépendante de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, suggérant que l'aspirine à faible dose offre un bénéfice supplémentaire dans ce groupe de patients. Moins de preuves sont disponibles sur l'utilisation de l'aspirine à faible dose chez les patients atteints de LEAD et présentant un profil aPL à faible risque, mais les données combinées de deux études de cohortes indiquent que l'utilisation de l'aspirine à faible dose était également associée à un risque plus faible de thrombose dans ce groupe [213–214].

Tableau XXXI : Thromboprophylaxie primaire chez les sujets positifs aux aPL sans symptômes cliniques du SAPL [215].

Profil de risque	Traitement	Mesures supplémentaires
Patients asymptomatiques avec profil à haut risque d'aPL	Aspirine à faible dose (75mg-100mg). Envisager une thromboprophylaxie avec HBPM ou AOD dans les situations à risque (vols de longue distance, immobilisation, opération).	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.
Patients asymptomatiques avec profil à faible risque d'aPL	Aspirine à faible dose peut ou non être envisagée	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires
Patients atteints de LEAD avec profil aPL positif.	Aspirine à faible dose (75mg-100mg). Envisager une thromboprophylaxie avec HBPM ou AOD dans les situations à risque (vols de longue distance, immobilisation, opération).	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

2 Prévention secondaire :

2.1. Premier évènement thrombotique veineux :

Chez les patients atteints du SAPL et de première thrombose veineuse, un traitement par AVK avec un INR cible de 2 à 3 est recommandé après une initiation par de l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire avec une période de chevauchement de 4 à 5 jours afin d'atteindre l'INR cible mesuré sur deux jours consécutifs. Les HBPM sont généralement préférées aux HNF de par leur risque de saignement plus faible mais leur utilisation est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux et il n'existe pas d'antidote efficace en cas de surdosage.

Les données issues d'un essai randomisé en double aveugle portant exclusivement sur des patients ayant des événements veineux, ainsi que les données combinées de cinq études incluant principalement des événements veineux n'ont révélé aucun bénéfice supplémentaire d'une cible d'INR de 3 à 4 par rapport à un INR de 2 à 3[208].

Les AOD peuvent être envisagés chez les patients ayant des difficultés à atteindre l'INR cible malgré une bonne observance ou ceux qui présentent des contre-indications aux AVK (allergie ou intolérance) mais ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une triple positivité d'aPL, en raison du risque plus élevé d'évènements récurrents. En effet, un essai randomisé contrôlé récent sur le Rivaroxaban versus la Warfarine chez des patients triples positifs a été prématurément stoppé en raison d'un excès de survenue d'évènements thromboemboliques dans le groupe traité par Rivaroxaban[216].

Il est recommandé de maintenir une anticoagulation à long terme Cette recommandation est soutenue par deux études randomisé qui ont montré un risque moindre de récurrence de thrombose veineuse chez les patients sous anticoagulation orale à long terme par rapport à ceux sous anticoagulation orale pendant 3 à 6 mois[208].

2.2. Thrombose veineuse récurrente :

Il existe des preuves limitées, principalement issues de séries de cas, concernant les stratégies thérapeutiques pour les patients présentant une thrombose veineuse récurrente malgré un objectif d'INR de 2 à 3. L'évaluation de l'intensité de l'anticoagulation et de l'observance du traitement, le conseil aux patients, la surveillance fréquente de l'INR ou un programme d'autosurveillance sont importants pour optimiser la gestion de l'anticoagulation. Pour les patients respectant leur traitement et présentant un événement thrombotique récurrent, l'ajout d'aspirine à faible dose, l'augmentation de l'objectif d'INR à 3-4 ou le passage à l'héparine de bas poids moléculaire peuvent être envisagés en fonction des caractéristiques individuelles et des préférences (intolérance/contre-indication à l'aspirine, coût et effets secondaires de

l'utilisation continue de l'héparine de bas poids moléculaire). Les preuves sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité relative et la sécurité de ces options dans ce groupe de patients[208].

2.3. Premier évènement thrombotique artériel :

Chez les patients présentant un SAPL artériel, le traitement par AVK est recommandé par rapport au traitement par aspirine à faible dose. La cible de l'INR est de 2 à 3 ou 3 à 4 selon le risque individuel hémorragique et le risque de récurrence thrombotique. Le traitement par AVK avec un INR de 2 à 3 plus l'aspirine à faible dose peut également être envisagé.

En effet, les patients avec une thrombose artérielle ont un risque plus élevé de récurrence que ceux avec une thrombose veineuse et ont une tendance à la récurrence dans le même lit vasculaire[217].

Pour les mêmes raisons que dans le cas de thrombose veineuse, le Rivaroxaban ne doit pas être utilisé chez les patients triple positifs ayant présenté une thrombose artérielle. De plus, un essai en cours sur l'Apixaban dans la prévention secondaire du SAPL a été récemment modifié afin d'exclure les patients présentant une thrombose artérielle car les données ont rapporté des récurrences de thrombose artérielle chez des patients traités par AOD[218].

2.4. Thrombose artérielle récurrente :

Les données disponibles sur la prise en charge de la thrombose artérielle récurrente malgré le traitement par AVK sont limitées. Le groupe d'experts est d'accord que, après évaluation d'autres facteurs de risque de thrombose (par exemple, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, le cancer, d'autres états thrombophiliques) et investigation de l'adhérence au traitement par AVK, une augmentation de l'INR cible à 3-4, ou un INR de 2-3 avec l'ajout d'aspirine ou le passage aux HBPM peuvent être envisagés. La thérapie adjointe avec des antipaludéens ou des statines pourrait également être considérée[208].

3 Traitement du CAPS :

3.1. Généralités et indications de traitement :

Du fait de la rareté du CAPS, il n'existe pas d'étude thérapeutique randomisée ou même prospective évaluant les traitements du CAPS. Les recommandations de traitement reposent sur les résultats d'études rétrospectives et sur l'avis d'experts. Tout facteur déclenchant, notamment infectieux, doit être traité et les défaillances d'organes doivent être prises en charge de façon symptomatique, le plus souvent en soins critiques.

3.2. Les principales thérapeutiques disponibles :

Le traitement de référence est l'utilisation de la triple thérapie : anticoagulation + corticothérapie + échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses. Cette association a montré une survie accrue (78% pour échanges plasmatique et 69% immunoglobulines intraveineuses) [219-220]. Il s'agit donc du traitement actuellement recommandé.

Le traitement de première intention est l'anticoagulation à dose curative. C'est le seul traitement à avoir été associé à une diminution de la mortalité. A la phase aiguë, il repose sur les héparines : soit non fractionnées chez les malades instables, avec une insuffisance rénale ou ayant un risque de saignement important, soit de bas poids moléculaire d'autant qu'elles permettent d'obtenir plus rapidement une anticoagulation curative. La surveillance du traitement se fait sur la mesure de l'activité anti-Xa et non sur le ratio de TCA (pour les héparines non fractionnées) qui peut être spontanément allongé en cas de présence de LA. L'adaptation d'une héparinothérapie sur le TCA chez un patient porteur d'un LA est d'ailleurs une erreur courante qui conduit au sous-dosage non intentionnel de l'anticoagulation et peut déclencher un CAPS ou participer à son aggravation[184].

Pour des thrombopénies intermédiaires rarement profondes qui sont rencontrées au cours du CAPS (50 -100 G/L par exemple), le traitement anticoagulant est poursuivi à dose curative car la balance bénéfice-risque de l'anticoagulation reste favorable.

Parfois la thrombopénie est sévère (< 30 G/L), ce n'est pas une contre-indication à l'anticoagulation curative en situation de menace vitale. En cas de complication hémorragique ou de patient à haut risque hémorragique (par exemple AVC ischémique massif) l'anticoagulation est à discuter au cas par cas. Il n'y a généralement pas d'indication à la transfusion plaquettaire en dehors des saignements menaçant le pronostic vital[184].

La corticothérapie fait également partie des traitements de première ligne du CAPS, même débutant. Il n'y a pas de schéma consensuel mais elle est généralement administrée à forte dose, initialement sous forme de 2 à 3 bolus de 500 mg à 1 g de méthylprednisolone en cas de signes de sévérité ou de dégradation rapide, puis un relais par 1 mg/kg/jour avec une décroissance progressive à distance de l'épisode aigu à évaluer au cas par cas en fonction de l'évolution et des comorbidités. La présence d'une dysfonction myocardique ne contre-indique pas les bolus de méthylprednisolone mais expose le patient à un risque accru de troubles du rythme nécessitant une surveillance continue scopée en soins critiques[184].

Les échanges plasmatiques sont également largement utilisés, et doivent être débutés en urgence ce d'autant qu'il existe des critères de sévérité du CAPS. Le consensus recommande l'utilisation de plasma comme soluté de remplacement préférentiel. Ils sont administrés de façon quotidienne initialement puis espacés selon l'évolution Clinique[184].

Les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) peuvent être administrées à dose immunomodulatrice (dose totale de 2 g/kg), en privilégiant une perfusion lente sur 4 jours (0,5 g/kg/jour pendant 4 jours) pour limiter le risque d'effet indésirable thrombotique et faciliter la tolérance rénale[184].

3.3. CAPS réfractaire :

En cas de non réponse au traitement par triple-thérapie, des traitements de seconde ligne peuvent être proposés : l'ajout d'un anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique), un traitement par cyclophosphamide en cas de poussée lupique associée, le rituximab ou l'éculizumab sachant que le niveau de preuve de l'efficacité de ces thérapies dans cette indication est faible.

De plus en plus de données suggèrent l'implication du système du complément dans la physiopathologie du CAPS, ayant conduit à l'usage de thérapie ciblée comme l'éculizumab, un inhibiteur de la voie terminale du complément.

Les connaissances sur l'efficacité de l'éculizumab dans le CAPS sont limitées et le niveau de preuve reste faible à ce jour. Chez les patients répondeurs, la réponse est la plupart du temps rapidement favorable après une à deux injections. L'éculizumab semble être particulièrement efficace sur les manifestations hématologiques et serait à privilégier dans les formes avec un syndrome de microangiopathie thrombotique marqué. Le schéma thérapeutique utilisé est similaire à celui évalué dans les SHU atypiques mais il faut évaluer à J7 de la première dose la pertinence de la poursuite du traitement. L'efficacité se juge sur l'évolution clinique, la numération plaquettaire, les paramètres d'hémolyse[184].

3.4. Prévention du CAPS :

La prévention du CAPS est un concept récent. Un facteur déclenchant (infection, intervention chirurgicale, arrêt indu ou insuffisance du traitement anticoagulant) est retrouvé dans 53% des cas de CAPS [196], ce qui souligne l'importance de l'éducation thérapeutique au cours du SAPL. Chez ces patients, les infections doivent être traitées rapidement, en tenant bien sûr compte d'éventuelles interactions entre les antibiotiques et les AVK. L'anticoagulation ne doit être arrêtée qu'en cas d'absolue nécessité, la chirurgie évitée si elle n'est pas réellement nécessaire et les gestes invasifs remplacés par leurs équivalents non invasifs lorsque cela est possible (colo-scanner plutôt que coloscopie). Très schématiquement : sauf cas particulier, le risque thrombotique est beaucoup plus élevé dans le période péri opératoire que le risque de saignement, même après reprise d'une anticoagulation efficace immédiatement après l'intervention.

IX Evolution et pronostic :

1 Facteurs de risque de thrombose lié au SAPL :

Il est établi que les patients les plus à risque de thrombose sont ceux ayant « un profil d'aPL à haut risque » (Tableau XXXII), ou ceux qui ont un lupus associé.

Dans une méta-analyse compilant 25 études avec plus de 7000 patients, le risque de thrombose moyen était de 1,6 en présence d'aCL et de 11 en cas d'LA[221]. La positivité de LA multiplie par 48 le risque d'ischémie cérébrale et par 11 le risque d'infarctus du myocarde alors que celle des anti β 2GPI isolés double le risque d'ischémie cérébrale mais ne modifie pas le risque d'infarctus du myocarde [222–223].

Une étude italienne rétrospective portant sur plus de 600 patients a montré que la triple positivité (LA+, aCL+, anti β 2GPI+) est associée à un risque thrombotique majeur comparée à la positivité du LA, des anti β 2GPI IgG et/ou IgM ou aCL IgG et/ou IgM [201,224].

Une étude portant sur le suivi de 106 patients asymptomatiques au plan vasculaire ayant une biologie aPL à « haut risque » (triple positivité : LA, aCL et anti β 2GPI persistante à 12 semaines) [225] a montré que le risque de thrombose était élevé avec une incidence annuelle d'événements thromboemboliques de 5, 3% et une incidence cumulée de 9, 8% à deux ans, de 27, 3% à cinq ans et de 37, 1% à dix ans.

Chez les patients lupiques, l'incidence du premier épisode de thrombose veineuse était de 0,51 patients-années et ce risque était essentiellement lié à la présence d'un LA [222,226].

Tableau XXXII : Profil d'aPL associé à un haut risque de thrombose selon les recommandations de l'EULAR 2019.

Profil à haut risque de thrombose	Profil à faible risque de thrombose
Présence à au moins deux reprises séparées d'au moins 12 semaines de : <ul style="list-style-type: none">• LA• Ou de 2 aPL (parmi LA, aCL et aβ2GP1) (double positivité).• Ou des 3 aPL (triple positivité)• Ou d'un taux persistant de l'un des aPL à titre élevé.	Présence isolée d'aCL ou aβ2GP1 à titre faible ou modéré.

1.1 Le score anti-phospholipides (aPL-S)

Bien que la présence d'aPL soit significativement associée à un surrisque de thrombose et de complications obstétricales, la stratification de ce risque n'est pas encore entièrement maîtrisée. C'est pourquoi, Otomo et al. proposent en 2012 le premier score biologique pronostique de thrombose basé sur le profil des aPL[211], nommé le « score anti-phospholipides » (aPL-S).

Ces profils d'aPL ont été déterminés de manière rétrospective sur une cohorte japonaise atteinte de MAI systémique par cinq tests de coagulation pour tester le LA et six tests immunoenzymatiques pour détecter les aCL, les aβ2GP1 et les aPS/PT d'isotype IgG et IgM. Les scores d'aPL ont été calculés pour chaque test de détection d'aPL et pondérés par les odds ratios calculés selon la présence ou non de manifestations cliniques du SAPL. Le score aPL-S de chaque patient est calculé par la somme des points attribués à chaque test positif. En analyse multivariée, un aPL-S supérieur à 30 semble constituer un facteur de risque indépendant de thrombose (hazard ratio = 3,144, IC 95% 1,383–7,150).

L'aPL-S pourrait ainsi représenter un indice quantitatif utile dans la prédiction du risque thrombotique dans le SAPL. En revanche, l'aPL-S ne tient pas compte des facteurs de risque surajoutés de thrombose précédemment décrits.

1.2 Le score global du syndrome des antiphospholipides (GAPSS)

En 2013, Sciascia et al ont proposé un nouveau score pronostique de risque, le GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score)[227] qui est un score global clinico-biologique prenant en compte le profil d'aPL et les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. L'intérêt de cet outil est de prédire le risque de survenue d'un premier évènement clinique ou d'une récurrence thrombotique et ainsi de guider les décisions thérapeutiques en pratique clinique.

Initialement, ce score a été élaboré sur une cohorte anglaise de 106 patients atteints de LED puis il a été validé sur d'autres cohortes, en particulier des patients porteurs de SAPL primaire[228]. Le GAPSS a été réalisé en attribuant aux facteurs de risques identifiés par l'analyse multivariée des points pondérés proportionnels aux valeurs du coefficient de régression β , allant de 1 à 5 comme représenté dans la Figure 41. Un score peut alors être calculé pour chaque patient en additionnant les points correspondants aux six facteurs de risque indépendants de thromboses et/ou de pertes fœtales comprenant : l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, l'aCL, le LA, l'aB2GP1 et l'aPS/PT.

Le score varie de 0 à 20 points et d'après l'étude de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), une valeur seuil du score de 10 a la meilleure précision diagnostique. Zuily et al. ont montré au cours d'une étude prospective multicentrique[229] qu'un score supérieur à 16 est un marqueur prédictif significatif de la survenue d'évènements thrombotiques (hazard ratio = 6,17, IC 95% 1,70-22,40).

L'inconvénient majeur de ce score est qu'il impose la recherche d'aPS/PT qui ne sont pas des aPL dépistés en routine, c'est pourquoi une version complémentaire nommée le GAPSS ajusté (aGAPSS) qui exclut l'aPS-PT a également été conçue. Par ailleurs, le GAPSS a également fait ses preuves pour évaluer la récurrence des évènements cliniques liés au SAPL car les patients avec une récurrence thrombotique ont montré des valeurs GAPSS plus élevées que ceux sans récurrence et les valeurs GAPSS ≥ 11 étaient fortement associées à un risque plus élevé de récurrence (OR = 18,27 ; IC 95% 3,74-114,5)[228].

	β -coefficient	GAPSS ^a
Hyperlipidaemia	1.73	3
Arterial hypertension	0.54	1
aCL IgG/IgM	2.63	5
Anti- β 2GPI IgG/IgM	2.02	4
aPS/PT IgG/IgM	1.78	3
LA	2.35	4

Figure 41 : Le score global du syndrome des anti-phospholipides[227].

2 Complications hémorragiques :

Outre les épisodes récurrents de thrombose les plus fréquentes complications observées au cours du suivi sont les saignements.

La principale cause de ces saignements est le traitement antithrombotique. Sur les 10 années de suivi du projet Euro-Phospholipid, 61 cas de saignements majeurs ont été enregistrés. Tous ces cas étaient chez des patients sous traitement antithrombotique, dont 33% avaient un INR cible supérieur à 3, et 16,4% ont été mortels[180].

Dall'Ara et al. ont signalé des saignements chez 34% des patients sous traitement. Parmi eux, 26% ont été classés comme des événements mineurs, tels que des ecchymoses, des saignements de nez, des saignements des gencives ou des métrorragies légères. En revanche, 8% des patients, tous sous anticoagulants oraux, ont connu des complications hémorragiques graves, telles que des hématomes sous-duraux et des métrorragies sévères[230].

En général, les traitements administrés semblent être bien tolérés, avec peu d'événements hémorragiques majeurs signalés, quelle que soit l'intensité de la thérapie[231].

3 Pronostic du CAPS :

La mortalité du CAPS a fortement diminué depuis sa description princeps. Elle était $\geq 50\%$ avant les années 2000 et est actuellement $< 30\%$. L'amélioration du pronostic des malades est sans doute multifactorielle : une meilleure connaissance du syndrome ; un diagnostic plus précoce ; l'utilisation de protocoles de traitements mieux définis ; les progrès de la médecine intensive-réanimation avec notamment l'ECMO[184].

En dehors du risque vital, le CAPS est associé à des séquelles d'organes. La fréquence des séquelles d'organes 6 mois après un épisode de CAPS est élevée : insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min) 48,9%, dont terminale 6,4% ; insuffisance cardiaque (FEVG $< 50\%$) 21,3% ; insuffisance surrénalienne 14,9% ; séquelles d'accidents vasculaires cérébraux 14,9% ; altération définitive de la vision 12,8%[184].

Le CAPS peut récidiver mais le risque de rechute est faible ($< 5\%$) même s'il est élevé en cas d'interruption du traitement (mesures de prévention).

4 Morbidité à long terme :

4.1. Lésions organiques :

Grika et al. ont évalué les lésions organiques accumulées chez 135 patients atteints du SAPL sur une période de 10 ans. Ils ont constaté que le type d'évènement initial, qu'il s'agisse de thrombose artérielle, de thrombose veineuse ou de morbidité liée à la grossesse, était préservé en ce qui concerne un deuxième évènement. Un quart des patients ont évolué vers des lésions organiques, parmi lesquelles les lésions neurologiques étaient les plus fréquentes, en particulier chez les patients présentant une thrombose artérielle comme manifestation initiale[232].

Tektonidou et al. ont confirmé l'association entre le type de présentation clinique initiale et le taux et le type de résultats cliniques graves ultérieurs. Ils ont également conclu qu'une première présentation avec deux événements cliniques (thrombose artérielle, thrombose veineuse et avortements récurrents) ou une anémie hémolytique et la présence d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine I étaient associés à un pronostic global plus défavorable[217].

Dans une étude longitudinale portant sur des patients atteints du LEAD suivis pendant 9,7 ans, Ruiz-Irastorza et al. ont observé que le SAPL avec des manifestations thrombotiques était un prédicteur majeur de lésions organiques irréversibles et de décès chez les patients atteints de lupus. Les lésions étaient plus graves chez les patients atteints du SAPL, et la survie cumulative à 15 ans était également plus faible chez les patients atteints de SAPL que chez ceux sans SAPL[233].

Concernant le SAPL primaire, Dall'Ara et al. ont également trouvé des résultats similaires dans une étude rétrospective portant sur 35 patients suivis pendant 15 ans. Les lésions organiques étaient présentes chez 20% des patients à la fin du suivi (17% neurologiques et 3% rénales) et étaient significativement associées à la survenue d'événements thrombotiques, en particulier artériels[230].

Enfin, Erkan et al. ont montré dans une étude rétrospective portant sur 39 patients atteints du SAPL primaire que, après 10 ans de maladie, un tiers présentaient des lésions organiques et un cinquième d'entre eux étaient atteints de déficience fonctionnelle[234].

4.2. Qualité de vie des patients :

Dans l'étude précédemment citée par Erkan et al., le fonctionnement quotidien a été affecté chez 20,5% des jeunes survivants atteints du SAPL primaire prolongé. Ils étaient incapables d'accomplir des activités quotidiennes importantes pour leur qualité de vie, et les principales causes de cette altération étaient la dysfonction cognitive, les maladies cardiovasculaires, l'aphasie, syndrome d'enfermement[234].

Une étude menée par Georgopoulou et al. [235] a examiné la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez 270 patients atteints du SAPL en utilisant l'enquête sur la santé Short Form-36 (SF-36). Cet instrument évalue l'impact de la maladie sur l'état physique, psychologique et social des patients. Ils ont conclu que le SAPL avait un impact significatif sur la QVLS des patients. Dans le SAPL primaire, il semble être généralement meilleur que le SAPL associé au LEAD dans les domaines physiques, mais moins bon dans les domaines psychologiques. Les principaux problèmes liés au SAPL qui ont un impact significatif sur la gestion de la maladie et la vie quotidienne étaient la douleur, la fatigue ainsi que le manque de sensibilisation des professionnels de la santé et du public.

5 Mortalité liée au SAPL :

Au cours des dernières années, des efforts ont été déployés pour évaluer le risque de mortalité chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides. En 2009, et plus récemment en 2015, le projet Euro-Phospholipide a rapporté les résultats des suivis de 5 et 10 ans. Au cours des cinq premières années, 53 patients sont décédés. Les causes de décès les plus courantes étaient les infections bactériennes (20,8%), suivies des manifestations thrombotiques du SAPL, telles que l'infarctus du myocarde (18,9%), l'accident vasculaire cérébral (13,2%), l'embolie pulmonaire (9,4%) et le SAPL catastrophique (9,4%). Des événements hémorragiques dus à la thérapie anticoagulante et des cancers ont été la cause de décès chez 11,3% des patients chacun. Pendant la période de 10 ans, 9,3% des patients sont décédés. L'indice de mortalité standardisé pour l'ensemble de la cohorte était de 1,8 par rapport à la population générale de la zone étudiée. Quarante décès sont survenus au cours des cinq dernières années de suivi, avec un taux de mortalité similaire entre les deux périodes [180,236].

Des informations supplémentaires sur ce sujet sont issues d'une revue systématique portant sur l'efficacité de la thromboprophylaxie secondaire pour le SAPL. Sur les 660 patients atteints de SAPL ou présentant des aPL, 44 (7%) sont décédés. Parmi eux, 28 (62%) des décès étaient directement liés à des événements thrombotiques, qui étaient la principale cause de

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

mortalité. De manière intéressante, chez 24 (54,5%) patients, le décès était lié à une thrombose récurrente au cours du suivi, comprenant 17 cas artériels, 6 cas veineux et 1 cas de thrombose généralisée[237].

Dans notre série, on a noté 4 cas de décès (6,9%) ; 2 cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, et 2 cas de LEAD associé au SAPL ; un patient suite à une poussée rénale avec insuffisance rénale rapidement progressive et l'autre suite à une insuffisance cardiaque décompensée.



CONCLUSION



Le syndrome des antiphospholipides thrombotique est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue des thromboses dans les vaisseaux sanguins, qu'ils soient veineux, artériels ou dans des petits vaisseaux, en présence d'anticorps antiphospholipides positifs et persistants.

Les mécanismes pathogéniques sous-jacents à la thrombose dans le SAPL sont complexes et multifactoriels. L'interaction entre les anticorps antiphospholipides et différents composants cellulaires et moléculaires du système de coagulation conduit à une activation accrue de la cascade de coagulation, favorisant ainsi la formation de thrombus. De plus, des altérations endothéliales et une inflammation chronique contribuent également à la thrombogénèse dans le SAPL. La thrombose dans le SAPL peut affecter divers organes et systèmes, notamment les vaisseaux sanguins périphériques, les veines profondes, les artères cérébrales et coronaires. Ces manifestations thrombotiques peuvent entraîner des conséquences cliniques graves, telles que l'AVCI, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance rénale, et dans les cas extrêmes, le décès.

La gestion optimale du SAPL thrombotique repose sur une approche multidisciplinaire visant à réduire le risque thrombotique, à prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie, impliquant une évaluation rigoureuse du risque thrombotique individuel, une prophylaxie anticoagulante adéquate, et un traitement approprié des thromboses avérées. Les anticoagulants, tels que l'héparine et les antagonistes de la vitamine K, restent les piliers du traitement antithrombotique dans le SAPL. De plus, la gestion des facteurs de risque cardiovasculaires, l'éducation des patients et la promotion de mode de vie sain jouent un rôle essentiel dans la gestion à long terme de la maladie.

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge du SAPL thrombotique, des défis persistent, notamment en ce qui concerne l'identification précoce des patients à risque, la prévention des complications thrombotiques, et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Des efforts continus de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la thrombose dans le SAPL et pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes.



RÉSUMÉS



Résumé

Introduction :

Le syndrome des antiphospholipides thrombotique est une maladie auto-immune caractérisée par la survenue des thromboses dans les vaisseaux sanguins, qu'ils soient veineux, artériels ou dans des petits vaisseaux, en présence d'anticorps antiphospholipides persistants dans le sang à au moins 12 semaines d'intervalle.

Objectif :

L'objectif de ce travail est de déterminer le profil épidémiologique, clinique biologique, thérapeutique et évolutif du SAPL thrombotique ainsi que d'effectuer une analyse comparative de ces différents paramètres entre le SAPL primaire, secondaire, veineux et artériel.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour syndrome des antiphospholipides thrombotique, colligés au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 19 ans allant de janvier 2004 au décembre 2023.

Résultats :

Cinquante-huit patients étaient colligés, l'âge moyen était de 36 ans, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio F/H de 8,7).

Les facteurs de risque cardiovasculaires et thromboemboliques étaient présents respectivement chez 36,2% et 44,8% des cas. Sur le plan clinique, les thromboses étaient veineuses dans 72,41% des cas et artérielles dans 27,58% des cas. La thrombose du membre inférieur représentait la localisation veineuse la plus fréquente (54,76%), tandis que l'AVCI était la localisation artérielle la plus fréquemment observée chez nos patients (43,75%).

Syndrome des antiphospholipides thrombotique

Les autres manifestations cliniques étaient cutanées dans 31,03% des cas, cardiaques (10,34%), neurologiques (6,9%) et pulmonaires (5,17%).

Le SAPL était primaire dans 69% des cas et secondaire dans 31% des cas.

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides était noté chez 3 cas (5,17%).

Sur le plan biologique, les anticardiolipines, les anti $\beta 2$ glycoprotéines et le lupus anticoagulant étaient positifs respectivement dans 58,62%, 55,17% des cas et 34,48% des cas. Les manifestations hématologiques étaient représentées par la thrombopénie retrouvée dans 19% des cas et l'anémie hémolytique auto-immune dans 13,8% des cas.

Sur le plan thérapeutique, les patients étaient majoritairement traités par l'HBPM avec relais par les AVK.

Une évolution favorable avec contrôle de la maladie a été notée chez 48,2% des cas, les récurrences des thromboses ont été observées chez 25,8% des cas, et Le décès est survenue dans 7% des cas.

Concernant L'analyse comparative, Il n'y avait pas de différence significative entre le SAPL veineux et artériel concernant les différents paramètres étudiés, tandis qu'entre le SAPL primaire et secondaire, il y avait une différence significative en termes d'alitement prolongé observé plus fréquemment chez les patients atteints du SAPL secondaire.

Conclusion :

La thrombose dans le SAPL peut affecter divers organes et systèmes. Ces manifestations thrombotiques peuvent entraîner des conséquences cliniques graves. D'où l'importance d'une gestion optimale reposant sur une approche multidisciplinaire visant à réduire le risque thrombotique, à prévenir les complications et à améliorer la qualité de vie.

Abstract

Introduction :

Thrombotic antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease characterized by the occurrence of thromboses in blood vessels, whether venous, arterial or in small vessels, in the presence of persistent antiphospholipid antibodies in the blood at least 12 weeks apart.

Objective :

The objective of this study is to determine the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profile of thrombotic APS, as well as to conduct a comparative analysis of these different parameters between primary, secondary, venous and arterial APS.

Patients and Methods :

This was a retrospective, descriptive and analytical study of patients managed for thrombotic antiphospholipid syndrome, collected at the internal medicine department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech over a 19-year period from January 2004 to December 2023.

Results :

Fifty-eight patients were collected, mean age was 36 years, with a clear female predominance (sex ratio F/H of 8.7).

Cardiovascular and thromboembolic risk factors were present in 36.2% and 44.8% of cases respectively.

Clinically, thrombosis was venous in 72.41% of cases and arterial in 27.58%. Thrombosis of the lower limb was the most frequent venous location (54.76%), while ischemic stroke was the arterial location most frequently observed in our patients (43.75%). Other clinical manifestations were cutaneous in 31.03% of cases, cardiac (10.34%), neurological (6.9%) and pulmonary (5.17%).

Thrombotic antiphospholipid syndrom was primary in 69% of cases and secondary in 31%.

Catastrophic antiphospholipid syndrome was noted in 3 cases (5.17%).

Biologically, anticardiolipins, anti- $\beta 2$ glycoproteins and lupus anticoagulant were positive in 58.62%, 55.17% and 34.48% of cases respectively. Hematological manifestations included thrombocytopenia in 19% of cases and autoimmune hemolytic anaemia in 13.8%.

The majority of patients were treated with LMWH, followed by VKA.

A favorable outcome with control of the disease was noted in 48.2% of cases, recurrence of thrombosis events was observed in 25.8% of cases, and death occurred in 7% of cases.

regarding comparative analysis, there was no significant difference between venous and arterial APS concerning the different parameters studied, whereas between primary and secondary APS, there was a significant difference in terms of prolonged bed rest observed more frequently in patients with secondary APS.

Conclusion:

Thrombosis in APS can affect various organs and systems. These thrombotic events can have serious clinical consequences. Hence the importance of optimal management based on a multidisciplinary approach aimed at reducing thrombotic risk, preventing complications and improving quality of life.

ملخص

المقدمة:

متلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية الخثارية هي مرض مناعي ذاتي يتميز بحدوث جلطات في الأوعية الدموية، سواء كانت وريدية أو شريانية أو في الأوعية الصغيرة، في ظل وجود أجسام مضادة للفوسفوليبيد الفوسفوري في الدم بشكل مستمر لمدة 12 أسبوعاً على الأقل

الهدف :

الهدف من هذا العمل هو تحديد الخصائص الوبائية، البيولوجية، السريرية والعلاجية والتطورية لمتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية الخثارية وكذلك تحليل مقارن لهذه المعايير المختلفة بين المتلازمة الفسفوليبيدية الأولية والثانوية، الوريدية والشريانية

الأساليب و المرضى :

كانت هذه دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي للمرضى الذين عولجوا من متلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية الخثارية، والتي تم جمعها في قسم الطب الباطني في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 19 عامًا من يناير 2004 إلى دجنبر 2023

النتائج:

تم جمع ثمان وخمسين مريضاً، وكان متوسط العمر 36 عامًا، مع هيمنة واضحة للإناث (نسبة جنسية بين المرأة والرجل م/ر تصل إلى 8.7).

كانت عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والانسداد التجلطي موجودة في 36.2% و44.8% من الحالات على التوالي من الحالات على التوالي.

سريريًا، كان التجلط وريديًا في 72.41% من الحالات وشريانيًا في 27.58% من الحالات.

كان تجلط الدم في الطرف السفلي هو الموضع الوريدي الأكثر شيوعاً (54.76%)، بينما كانت

السكتة الدماغية هي الموضع الشرياني الأكثر شيوعاً لدى مرضانا (43.75%). كانت المظاهر

السريرية الأخرى جلدية في 31.03% من الحالات، وقلبية (10.34%)، وعصبية (6.9%)، ورئوية (5.17%).

داء متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الخثارية كان أوليا لدى 69% من المرضى وثانويا في 31% من الحالات. ولوحظت متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الكارثية في 3 حالات (5.17%).

بيولوجيا، كانت مضادات الكارديوليبيين، مضادات البروتينات الكليكوزية من نوع $\beta 2$ ومضاد التخثر الذئبي إيجابية في 58.62% و 55.17% و 34.48% من الحالات على التوالي. وشملت أمراض الدم نقص الصفائح الدموية في 19% من الحالات وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي في 13.8% من الحالات.

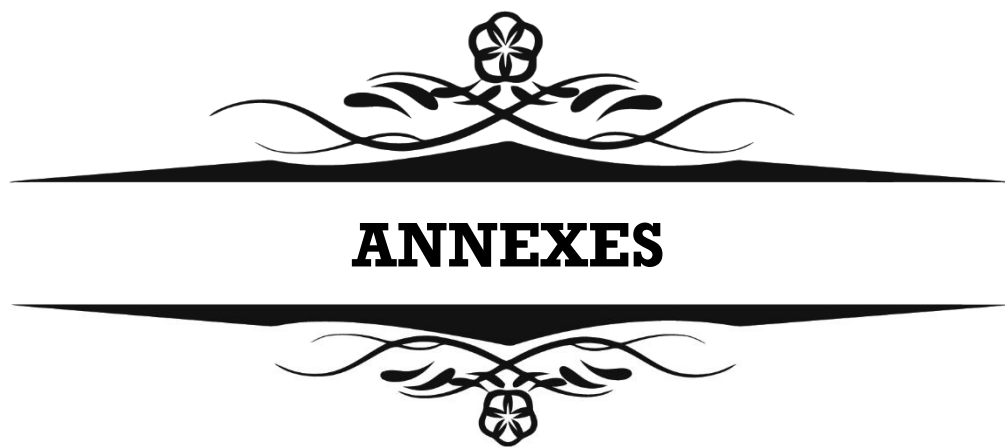
وعلاجيا، معظم المرضى تم علاجهم بمضادات التخثر "الهيبارين" منخفض الوزن الجزيئي التي تم تعويضها لاحقا بمضادات فيتامين ك.

وقد لوحظ تطور إيجابي مع السيطرة على المرض في 48.2% من الحالات، في حين لوحظت عودة الجلطات في 25.8% من الحالات ومثلت نسبة الوفيات 7% من الحالات.

فيما يتعلق بالتحليل المقارن، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين الجلطات الوريدية والشريانية فيما يتعلق بالمعايير المختلفة التي تمت دراستها، في حين لوحظ وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الأولية والثانوية من حيث الراحة في الفراش لفترات طويلة التي لوحظت بشكل أكثر تواترًا لدى المرضى المصابين بالنوع الثانوي.

الخاتمة :

يمكن أن تؤثر الجلطة في متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية على أجهزة وأنظمة مختلفة، مما قد يؤدي إلى نتائج سريرية خطيرة. وبالتالي، فإن أهمية التحكم الأمثل تقع على تبني نهج متعدد التخصصات يهدف إلى تقليل مخاطر التخثر، والوقاية من المضاعفات، وتحسين جودة الحياة.



Fiche d'exploitation

➤ Identité

Nom et prénom :

Age.... ans

Sexe : masculin féminin

Statut marital : marié(e) divorcé(e) veuf(ve) célibataire

Origine géographique : urbain rural

La profession.....

➤ Antécédents :

1. Personnels

Facteurs de risque thrombo-emboliques :

- Néoplasie
- Contraception hormonale
- Thrombophilie
- Chirurgie
- Traumatisme
- Immobilisation
- Grossesse et post-partum

Facteurs de risque cardiovasculaires :

- Dyslipidémie
- Diabète

- HTA
- Tabagisme actif
- Obésité
- IRC modérée ou sévère

Autres antécédents :

- Obstétricaux :
 - Fausses couches :
 - Mort fœtal in utero :
 - Pré-éclampsie
 - Éclampsie
 - Hellp syndrome
 - Accouchement prématuré
- Médicaux :
- Chirurgicaux :

2. Familiaux

Cas similaire dans la famille :

Autres maladies auto-immunes :

➤ **Manifestations cliniques**

1. Thromboses veineuses des membres :

- Œdème douloureux des membres.
- Diminution du ballotement physiologique.
- Signe de homans positif.
- Dilatation du réseau superficielle.

2. Thromboses artérielles des membres :

- Douleur
- Chaleur
- Pâleur
- Abolition du pouls
- Troubles sensitivo-moteurs

3. Manifestations générales :

- Fièvre
- Asthénie
- Amaigrissement

4. Manifestations dermatologiques

- Livedo reticularis
- Hémorragie sous unguéale en flammèche
- Ulcère cutané
- Nécrose digitale
- Purpura nécrotique
- Autres :

5. Manifestations cardiaques :

- Douleur thoracique
- Syncope
- Lipothymie
- Dyspnée
- Palpitation
- Souffle cardiaque
- Autres :

6. Les manifestations neurologiques :

- Accident vasculaire cérébrale constitué
- Accident ischémique transitoire
- Chorée
- Comitialité
- Myélite transverse
- Migraine
- Autres :

7. Manifestations pulmonaires :

- Dyspnée d'effort
- Hémoptysie
- Toux
- Douleur thoracique
- Autres.....

8. Manifestations rénales :

- HTA
- Hématurie
- Protéinurie
- Œdèmes

9. Manifestations hématologiques :

- Syndrome anémique
- Syndrome hémorragique

10. Manifestations digestives :

- Douleur abdominale :
- Troubles de transit :
- Vomissements :
- Hémorragie digestive :
- Ascite :
- Autres :

11. Autres manifestations cliniques

- Ostéoarticulaires :
- Ophtalmologiques :
- Endocriniennes :

12. Syndrome catastrophique des antiphospholipides

- Manifestations rénales :
- Manifestations pulmonaires :
- Manifestations neurologiques :
- Manifestations cardiaques :
- Manifestations dermatologiques :
 - Autres :

13. SAPL secondaire :

La maladie auto-immune associée :

Ces manifestations cliniques :

➤ **Données paracliniques :**

1. Biologie :

• **Hémogramme :**

- Anémie : oui non

Taux d'hémoglobine :

Type :

• **Bilan infectieux :**

○ Sérologies :

- | | | |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|
| Ag HBs : | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> |
| HVC : | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> |
| HIV : | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> |
| TPHA : | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> |
| VDRL : | positif <input type="checkbox"/> | négatif <input type="checkbox"/> |

2. Imagerie :

- | | | |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| • Echodoppler des membres : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultats : | | |
| • TDM Cérébrale : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultats :..... | | |
| • IRM cérébrale : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultats :..... | | |
| • Echocardiographie : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultat : | | |
| • Radiographie thoracique : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultat : | | |
| • Angioscanner thoracique : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultat : | | |
| • ECG : | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| Résultat : | | |

3. Biopsie :

- Ponction biopsie rénale : oui non
Résultat :

➤ **Traitement :**

1. Héparinothérapie : HBPM HNF
Durée :
2. AVK : oui non
Durée :
INR cible :
3. AOD : oui non
Durée :
4. Rivaroxaban : oui non
Durée :
5. Apixaban : oui non
Durée :
6. Aspirine : oui non
Durée :
7. Hydroxychloriquine : oui non
Durée :
8. Autres :

➤ **Evolution et suivi :**

- L'évolution à court terme sous traitement anticoagulant :

Favorable stable défavorable complications :

- L'évolution à moyen et long terme :

Récurrence des thromboses : oui non

Siège :

Autres manifestations : oui non

Siège :

Complications du traitement : oui non

Type :

- Suivi du patient : toujours suivi perdu de vue

Le recul :

- Décès : oui non

La cause :



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)
Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4(2):295–306.
2. **Humbel RL.**
Histoire des anticorps antiphospholipides.
GEAI' info 2001; n°4:1–2.
3. **Conley et al.**
A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.
Journal of Clinical Investigation 1952; 31:621–6
4. **Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA.**
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.
Journal of laboratory and clinical medicine 1963; 62:416–430.
5. **K. Eswaran et S. W. Rosen.**
Recurrent abortion, thrombosis and circulating anticoagulant.
Am J Obstet Gynecol 1985; 151(6):751–2.
6. **Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Harris, E. N. et al.**
Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus.
The Lancet 1983; 2(8361):1211–4.
7. **Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Loizou, S. et al.**
Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results.
Clinical and experimental immunology 1985; 62(3):738–45.
8. **Hughes GR. Hughes, G. R.**
Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.
Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287(6399):1088–1089.

9. **Harris, E. N.**
Clinical and serological features of the 'antiphospholipid syndrome'.
Brit J Rheumatol 1987; 26:19.
10. **Asherson RA.**
A 'primary' antiphospholipid syndrome?
J Rheumatol 1988; 15(12):1742-6.
11. **Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al. Galli, M. et al.**
Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor.
The Lancet 1990; 335(8705):1544-7.
12. **Bevens 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):629-32.
13. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.**
International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.
Arthritis Rheum 1999; 42(7):1309-11.
14. **de Revel T, Doghmi K.**
Physiologie de l'hémostase.
EMC - Dentisterie 2004; 1(1):71-81.
15. **Physiologie de l'hémostase." MHEMO.**
Disponible sur : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
16. **Nathan N, Julia A.**
Trouble de l'hémostase aux urgences.
EMC (Elsevier Masson SAS) 2007; 25-080-A-20.

17. **Robriquet L.**
Modulation de l'équilibre hydrique pulmonaire au cours de l'agression pulmonaire aiguë infectieuse.
Lille, France: Université de Droit et de Santé – Lille II; 2008.
18. **P. Gaussem, L. Plawinski. Anglés-Cano.**
Physiologie et exploration de la fibrinolyse.
EMC (Elsevier Masson SAS)2021; 13-019-A-30.
19. **Harif M.**
Hémostase : De La Physiologie à La Pathologie.
Casablanca; 2007.
20. **Sanmarco, M.**
Les autoanticorps anti-phospholipides sont devenus bien hétérogènes.
Immuno-analyse et Biologie Spécialisée 2011; 26(2):47-54.
21. **O Meyer.**
Syndrome des antiphospholipides
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 2010; 14-244-A-30.
22. **Deguchi H, Fernández JA, Hackeng TM, Banka CL, Griffin JH.**
Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins.
Proceedings of the National Academy of Sciences 2000; 97(4):1743-8.
23. **Smaal EB, Romijn D, Geurts van Kessel WS, de Kruijff B, de Gier J.**
Isolation and purification of cardiolipin from beef heart.
J Lipid Res 1985; 26(5):634-7.
24. **Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al.**
Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor.
J Immunol 1992; 148(12):3885-91.

25. **McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA.**
Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H).
Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87(11):4120-4.
26. **Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Nash, M. J. et al.**
The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies.
Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004; 2(7):1077-81.
27. **Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA.**
How we diagnose the antiphospholipid syndrome.
Blood 2009; 113(5):985-94.
28. **Escalante A, Brey RL, Mitchell BD, Dreiner U.**
Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus.
Am J Med 1995; 98(6):559-65.
29. **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(1):25-8.
30. **Neville C, Rauch J, Kassis J, et al.**
Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies.
Thromb Haemost 2003; 90(1):108-115.
31. **Chaturvedi S, McCrae KR.**
Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome.
Blood Rev 2017; 31(6):406-417.

32. **Del Papa N, Sheng YH, Raschi E, et al.**
Human 2-glycoprotein I binds to endothelial cells through a cluster of lysine residues that are critical for anionic phospholipid binding and offers epitopes for anti-2-glycoprotein I antibodies.
J Immunol 1998; 160(11):5572-8.
33. **Sorice M, Misasi R.**
Different domains of β 2-glycoprotein I play a role in autoimmune pathogenesis.
Cell Mol Immunol 2020; 17(11):1210-1211.
34. **Sanmarco Marielle.**
Le syndrome des antiphospholipides : aspects biologiques.
Revue Française des Laboratoires 2002; 2002 (341) : 10-14.
35. **Depasse F, Ebel A, Samama MM.**
Acquisitions récentes dans le syndrome des antiphospholipides.
Immuno analyse et biologie spécialisée 2002; 17(4):207-217.
36. **Pasquali JL, Nehme H, Korganow AS, Martin T.**
Antiphospholipid antibodies : récent progress on their origin and pathogenicity.
Joint Bone Spine 2004; 71(3):172-4.
37. **M. Audrain, D. El Kouri, Lila Minoche, A. Ibarra, M. L. Langlois, M. Hamidou, J. Y. Muller**
Stratégie diagnostique dans le syndrome des antiphospholipides : le plus des Anticorps anti bêta2 glycoprotéine I.
La revue française des laboratoires 2001; 33:29-32.
38. **Robertson B, Greaves M.**
Antiphospholipid syndrome : An evolving story.
Blood review 2006; 20(4):201-12.
39. **H Bas de laet, Ronald HWM Derksen, Philip G de Groot.**
B 2 glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome.
Clinical immunology 2004; 112(2):161-8.

40. **Urbanus RT, Derksen R H M W, de Groot PG.**
Current insight into diagnosis and physiopathology of the antiphospholipid syndrome.
Blood Rev 2008; 22(2):93-105.
41. **Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T.**
Antiphospholipid antibodies: Lessons from the bench.
Journal of autoimmunity 2007; 28(2):129-33.
42. **Masliah-Planchon J, Darnige L.**
Anticorps antiphospholipides et hémostasie.
La Revue de médecine interne 2012; 33(4):181-188.
43. **Shoenfeld Y, Twig G, Katz U.**
Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome.
Journal of auto immunity 2008; 30(1):74-83.
44. **Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB.**
Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon β_2 -glycoprotein I.
J Clin Invest 1992; 90(3):1100-4.
45. **De Laat HB, Derksen RH, Urbanus RT, Roest M, de Groot PG.**
Beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with Thrombosis in the antiphospholipid syndrome.
Blood 2004; 104(12):3598-602.
46. **Sibilia J.**
Syndrome des antiphospholipides : pourquoi faut-il y penser et comment faire le diagnostic.
Revue du rhumatisme 2003; 70(3):228-234.
47. **Munther A. Khamashta.**
antiphospholipid (hughes) syndrome.
Rheumatic disease clinics of north america 2001; 27(3):499-669.

48. **Rao LV, Hoang AD, Rapaport SI.**
Mechanism and effects of the binding of lupus anticoagulant IgG and prothrombin to surface phospholipids.
Blood 1996; 88(11):4173–82.
49. **M. Sanmarco.**
Les autres antiphospholipides.
Revue française des laboratoires 1997; 293:61–65.
50. **Cederholm A, Frostegård J.**
Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus.
Immunobiology 2005; 210(10):761–8.
51. **Rand JH, Wu XX.**
Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome.
thrombosis research 2004; 114(5):383–9.
52. **Cécile Marie Yelnik, Sylvain Dubucquoi, Véronique Houfflin-Debarge, Marc Lambert.**
Anticorps antiphosphatidyléthanolamine, un marqueur du syndrome des antiphospholipides ?
Presse Med 2015; 44(3): 284–291.
53. **Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, Dan L, Makino T.** Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss.
Obstet Gynaecol Res 2004; 30(4):326–32.
54. **Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, et al.**
Antibodies to phosphatidyléthanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses.
Thromb Haemost 2001; 85(5):800–5.
55. **Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM.** Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages.
J Immunol 1992; 148(7):2207–16.

56. **Kobayashi T, Stang E, Fang KS, de Moerloose P, Parton RG, Gruenberg J.**
A lipid associated with the antiphospholipid syndrome regulates endosome structure and function.
Nature 1998; 392(6672):193–7.
57. **Alessandri C, Bombardieri M, Di Prospero L, et al.**
Anti-lysobisphosphatidic acid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus.
Clin Exp Immunol 2005; 140(1):173–180.
58. **Schreiber, K. et al.**
Antiphospholipid syndrome.
Nat Rev Dis Primers 2018 ;4:17103
59. **Chighizola CB, Sciascia S, Andreoli L, Meroni PL.**
Beyond current concepts in anti-phospholipid syndrome: The 16th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies (ICAPA) in Manchester.
Autoimmun Rev 2020; 19(9):102615.
60. **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al.**
Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria.
Science 2004; 303(5663):1532–5.
61. **Brinkmann V, Zychlinsky A.**
Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin?
J Cell Biol 2012; 198(5):773–83.
62. **Pierangeli S S, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G.**
Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome.
Ann N Y Acad Sci 2005; 105:413–20.
63. **Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F.**
Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies.
Nat Rev Rheumatol 2011; 7(6):330–9.

64. **Kaplan M J.**
Linking clotting and autoimmunity.
Science 2021; 371(6534):1100–1101.
65. **Müller-Calleja N. et al.**
Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity.
Science 2021;371(6534):eabc0956.
66. **Nomura A, Mizuno M, Noto D, et al.**
Different Spatial and Temporal Roles of Monocytes and Monocyte- Derived Cells in the Pathogenesis of an Imiquimod Induced Lupus Model.
Frontiers in Immunology 2022; 13:764557.
67. **Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Taatjes DJ.**
The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis.
Lupus 2010; 19(4):460–9.
68. **Gelber SE et al.**
Prevention of Defective Placentation and Pregnancy Loss by Blocking Innate Immune Pathways in a Syngeneic Model of Placental Insufficiency.
The Journal of Immunology 2015; 195(3):1129–38.
69. **Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE.**
Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction.
J Exp Med 2006; 203(9):2165–2175.
70. **Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A.** Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population.
Current Rheumatology Reports 2021; 23(12):85.
71. **Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al.**
The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study.
Arthritis & Rheumatology 2019; 71(9):1545–1552.

72. **Hwang JJ, Shin SH, Kim YJ, et al.**
Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study.
J Korean Med Sci 2020; 35(5):e35.
73. **Luiasi ASM, Grande Ratti MF, Posadas Martinez ML, Soriano ER.**
Burden of antiphospholipid syndrome in a Thromboembolic Disease Registry.
Arthritis Rheum 2021; 23(12):85.
74. **Duarte-Garcia et al.**
Antiphospholipid Syndrome Is Still a Rare Disease—Estimated Prevalence in the Piedmont and Aosta Valley Regions of Northwest Italy: Comment on the Article by Duarte-García et al.
Arthritis Rheumatol 2020; 72(10):1774–1776.
75. **Rodziewicz MDCD, Gulliford M, Hazra M.**
The epidemiology of the antiphospholipid syndrome in the UK, 1990 – 2016.
Arthritis Rheum 2019;71 (suppl 10).
76. **Sisó-Almirall A, Kostov B, Martínez-Carbonell E, et al.**
The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia.
Autoimmun Rev 2020; 19(2):102448.
77. **Petri M**
Update on anti-phospholipid antibodies in SLE : the Hopkins' Lupus Cohort.
Lupus 2010; 19(4):419–23.
78. **Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, et al.**
Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(11):1869–73.
79. **Miranda S, Park J, Le Gal G, et al.**
Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism.
Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(4):926–930.

- 80. Ho WK, Rigano J.**
Prevalence of antiphospholipid antibodies in an Australian cohort of patients with unprovoked venous thromboembolism.
Pathology 2018; 50(5):580–581.
- 81. García-Fuster MJ, Forner MJ, Fernández C, Gil J, Vaya A, Maldonado L.**
Long-Term Prospective Study of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients Younger than 50 Years.
Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2005; 34(1):6–12.
- 82. Pottier P, Cormier G, Truchaud F, Planchon B.**
Efficiency of systematic thrombophilia screening in idiopathic venous thrombosis: a prospective study in internal medicine.
Clin Appl Thromb Hemost 2005; 11(3):243–51.
- 83. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al.**
Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism.
Blood 2018; 131(19):2151–2160.
- 84. Tromeur C, Sanchez O, Presles E, et al.**
Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial.
European Respiratory Journal 2018; 51(1):1701202.
- 85. Cervera R, Piette J, Font J, et al.**
Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.
Arthritis & Rheumatism 2002; 46(4):1019–27.
- 86. Shi H, Teng J lin, Sun Y, et al.**
Clinical characteristics and laboratory findings of 252 Chinese patients with anti-phospholipid syndrome: comparison with Euro-Phospholipid cohort.
Clin Rheumatol 2017; 36(3):599–608.

- 87. Bertero M, Bazzan M, Carignola R, et al.**
Antiphospholipid syndrome in northwest Italy (APS Piedmont Cohort): demographic features, risk factors, clinical and laboratory profile.
Lupus 2012; 21(7):806–9.
- 88. García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, et al.**
Antiphospholipid syndrome in Latin American patients : clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients.
Lupus 2007; 16(5):366–73.
- 89. Álvarez-López S, Ariza-Gómez MF, López-Montoya V, Cataño-Bedoya JU, Giraldo-Mendez D, Jaimes F.**
Demographic, Clinical, and Serological Characteristics of Antiphospholipid Syndrome Patients From the Anticoagulation Clinic of Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.
Cureus 2023; 15(2):e35114.
- 90. T. Ben Salem, W. Bensalem, I. Ben Ghorbel, M. Khanfir, F. Said, A. Hamzaoui, et al.**
Syndrome des anticorps antiphospholipides : à propos de 51 cas.
La Revue de médecine interne 2015; 36(Suppl 1) A122–123.
- 91. 66^{ème} congrès de la société nationale de médecine interne.**
La Revue de Médecine Interne 2012; 33(2):A96–A97.
- 92. Bouttou F.**
Syndrome des antiphospholipides, expérience du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail.
Thèse.FMPDF; 2023.
- 93. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR.**
Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis.
Prog Lipid Res 2006; 45(6):466–86.

94. **Ribeiro AR, Carvalho JF.**
Traditional Risk Factors for Cardiovascular Disease in Primary Versus Secondary Antiphospholipid syndrome : A Study of 96 Patients.
Acta Reumatol Port 2010; 35(1):36-41.
95. **AWS de Souza, NP Silva, JF de Carvalho, V D'Almeida, MAE Noguti, El Sato.** Impact of hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome.
Lupus 2007; 16(10):782-7.
96. **Girón-González JA, Río EG del, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, Serrano A.**
Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals.
The Journal of Rheumatology 2004; 31(8):1560-7.
97. **Danowski A, de Azevedo MNL, de Souza Papi JA, Petri M.**
Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2009; 36(6):1195-9.
98. **Caldas CA, Da Mota LMH, De Carvalho JF.**
Obesity in primary antiphospholipid syndrome is associated with worse outcome.
Joint Bone Spine 2011; 78(3):324-5.
99. **Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD**
A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome.
Rheumatology 2002; 41(8):924-9.
100. **Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR.**
Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience.
Obstet Gynecol 1992; 80(4):614-20.

- 101. Petri M.**
Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid antibody syndrome.
Med Clin North Am 1997; 81(1):151-77.
- 102. Girolami A, Zanon E, Zanardi S, Saracino MA, Simioni P.**
Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies.
Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7(4):497-501.
- 103. Asherson RA.**
Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteinemias.
J Autoimmun 2000; 15(2):117-22.
- 104. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al.**
Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients.
Medicine (Baltimore) 1998; 77(3):195-207.
- 105. Devreese KMJ, Groot PG de, Laat B de, et al.**
Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.
Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18(11):2828-2839.
- 106. Constantin A, Cantagrel A, Laroche M, Mazières B.**
Rhumatologie pour le praticien.
Elsevier Health Sciences; 2018.
- 107. Jatuworapruk K, Bhoopat L, Hanvivadhanakul P.**
Clinical and immunological characteristics of antiphospholipid syndrome in an Asian population : a retrospective study.
Asian Pac J Allergy Immunol 2019; 37(3):171-178.
- 108. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, et al.**
Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome.
Lupus 2012; 21(14):1506-14.

109. **Moschetti L, Dal Pozzolo L, Le Guern V, et al.**
Gender differences in primary antiphospholipid syndrome with vascular manifestations in 433 patients from four European centres.
Clin Exp Rheumatol 2022; 40 (Suppl 134):19–26.
110. **Nahas O, Serhal L, Germanos M, et al.**
Syndrome des antiphospholipides a propos de 30 cas.
Lebanese Medical Journal 2016; 64(2):78–83.
111. **Zuily S, Regnault V, Guillemin F, Kaminsky P, Lecompte T, Wahl D.**
Un antécédent de thrombose veineuse superficielle est prédictif du risque de récurrence thrombotique chez les patients lupiques et/ou porteurs d'anticorps antiphospholipides.
Journal des maladies vasculaires 2011; 36(2):110–111.
112. **About APS | antiphospholipid syndrome | Veins." APS Support UK.**
Disponible sur : <https://aps-support.org.uk/>
113. **Maioli G, Calabrese G, Capsoni F, Gerosa M, Meroni PL, Chighizola CB.**
Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome.
Semin Respir Crit Care Med 2019; 40(02):278–294.
114. **Espinosa G, et al.**
The lung in the antiphospholipid syndrome.
Annals of the Rheumatic Diseases 2002; 61(3):195–198.
115. **Asherson RA, Cervera R.**
Review: antiphospholipid antibodies and the lung.
J Rheumatol 1995; 22(1):62–6.
116. **Stojanovich L.**
Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome.
Autoimmunity Rev 2006; 5(5):344–8.

117. **Brucato A, Baudo F, Barberis M, et al.**
Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 1994; 21(5):942-4.
118. **Turjanski AA, Finkielman JD, Vazquez-Blanco M.**
Isolated tricuspid valve disease in antiphospholipid syndrome.
Lupus 1999; 8(6):474-6.
119. **Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al.**
Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.
Stroke 2011; 42(4):1158-92.
120. **Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM.** Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis.
Blood 2003; 102(4):1363-6.
121. **Christopher R, Nagaraja D, Narayanan CP.**
Anticardiolipin antibodies: a study in cerebral venous thrombosis.
Acta Neurol Scand 1999; 99(2):121-4.
122. **Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM.**
Cerebral venous thrombosis.
Nat Rev Neurol 2017; 13(9):555-565.
123. **Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, et al.**
Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature.
Medicine (Baltimore) 1994; 73(1):21-36.
124. **Espinosa G, Font J, García-Pagan JC, et al.**
Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients.
Medicine (Baltimore) 2001; 80(6):345-54.

125. **Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML.**
Budd–Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant.
Gastroenterology 1984; 86(1):158–61.
126. **Mintz G, Acevedo–Vázquez E, Gutiérrez–Espinosa G, Avelar–Garnica F.** Renal vein thrombosis and inferior vena cava thrombosis in systemic lupus erythematosus. Frequency and risk factors.
Arthritis Rheum 1984 ;27(5):539–44.
127. **Asherson RA, Lanham JG, Hull RG, Boey ML, Gharavi AE, Hughes GR.** Renal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus: association with the “lupus anticoagulant”
Clinical and Experimental Rheumatology 1984; 2(1):75–79.
128. **Lai NS, Lan JL.**
Renal vein thrombosis in chinese patients with systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 1997; 56(9):562–4.
129. **Cervera R, Espinosa G, Cordero A, et al.**
Intestinal Involvement Secondary to the Antiphospholipid Syndrome (APS): Clinical and Immunologic Characteristics of 97 Patients: Comparison of Classic and Catastrophic APS1.
Semin Arthritis Rheum 2007; 36(5):287–296.
130. **Lock G.**
Acute intestinal ischaemia.
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15(1):83–98.
131. **Kühn F, Schiergens TS, Klar E.**
Acute Mesenteric Ischemia.
Visc Med 2020; 36(4):256–262.
132. **Desender C, Fajardo P, Eppe N, André–Mathieu F, Hougardy L.**
Syndrome des anticorps antiphospholipides, une cause méconnue d’accidents thrombotiques multiples et variés.
Louvain Med 2022; 141:418–422.

133. **You H, Zhao J, Huang C, Tian X, Li M, Zeng X.**
Early Initiation of Anticoagulation Improves the Long-Term Prognosis in Patients With Antiphospholipid Syndrome Associated Portal Vein Thrombosis.
Front Med 2021; 4:8:630660.
134. **Uludag G, Onghanseng N, Tran ANT, et al.**
Current concepts in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome and ocular manifestations.
Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection 2021; 11(1):11.
135. **Suvajac G, Stojanovich L, Milenkovich S.**
Ocular manifestations in antiphospholipid syndrome.
Autoimmun Rev 2007; 6(6):409-14.
136. **Berrady R, Khammar Z, Lamchacht L, Lahlou M, Rabhi S, Bono W. Thrombose de la veine cave inférieure sur syndrome primaire des antiphospholipides : à propos d'un cas.**
Journal des Maladies Vasculaires 2010; 35(1):47-50.
137. **Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S.**
Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group.
Am J Med 1998; 104(4):332-8.
138. **Hegazi MO, Mourou M, Hassanien OA.**
Antiphospholipid Syndrome Presenting with Superior Vena Cava Thrombosis.
Iran j immunol 2009; 6(2):103-6.
139. **Provenzale JM, Ortel TL, Allen NB.**
Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings.
Ajr am j roentgenol 1998; 170(2):285-90.
140. **Alcazar-Ramirez JD, Fernández-Nebro A, Abarca M, et al.**
Central vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome.
Lupus 1997; 6(6):549-51.

- 141. Ozkan M, Eser B, Er O, et al.**
Antiphospholipid syndrome associated with malignant mesothelioma presenting with superior vena cava thrombosis: a case report.
Clin appl thromb hemost 2004; 10(4):393-6.
- 142. Pengo V, Sarti L, Antonucci E et al.**
Patients with antiphospholipid syndrome and a first venous or arterial thrombotic event: clinical characteristics, antibody profiles and estimate of the risk of recurrence.
Clin chem lab med 2024.
- 143. Graf J.**
Chapter 23. Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, eds.
Current diagnosis & treatment: rheumatology. 3rd ed. New york, ny: mcgraw-hill; 2013.
- 144. Roldan JF, Brey RL.**
Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome.
Curr Rheumatol Rep 2007; 9(2):109-15.
- 145. Rato ML, Bandeira M, Ramao VC, de Sousa DA.**
Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome — an Update.
Curr Neurol Neurosci Rep 2021; 21(8):41.
- 146. de Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM.**
Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment.
Lupus 2017; 26(5):529-536.
- 147. IF Ricarte, LA Dutra, FF Abrantes, et al.**
Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome.
Lupus 2018; 27(9):1404-1414.
- 148. Tufano A, Di Minno MND, Guida A, Lembo M, Di Minno G, Galderisi M.** Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: Clinical Presentation, Role of Cardiac Imaging, and Treatment Strategies.
Semin Thromb Hemost 2019; 45(5):468-477.

149. **De Simone E, Sciascia S, Fenoglio R, Oddone V, Barreca A, Roccatello D.** Antiphospholipid Syndrome and Kidney Involvement.
Kidney and Blood Pressure Research 2023; 48(1):666–677.
150. **Cheng C, Cheng GY, Denas G, Pengo V.**
Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): Clinical approach and treatment. A systematic review.
Blood Reviews 2021; 48:100788.
151. **Le syndrome des antiphospholipides."** Encyclopédie Orphanet Grand Public.
Disponible sur : www.orphanet.fr
152. **Francès C, Barete S, Soria A.**
Manifestations dermatologiques du syndrome des antiphospholipides.
La revue de Médecine Interne 2012; 33(4):200–205.
153. **Francès C, Niang S, Laffitte E, le Pelletier F, Nathalie C, Charles Piette J.** Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases.
Arthritis Rheum 2005; 52(6):1785–93.
154. **Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Biousse V, Piette JC.**
Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients.
Medicine (Baltimore) 1999; 78(4):209–19.
155. **Francès C, Niang S, Barete S, et al.**
Manifestations cutanées du syndromedes antiphospholipides.
La Revue de Médecine Interne 2003; 24(Suppl 1):52–53.
156. **Toubi E, Krause I, Fraser A, et al.**
Livedo reticularis is a marker for predicting multi–system thrombosis in antiphospholipid syndrome.
Clin Exp Rheumatol 2005; 23(4):499–504.

- 157. Pinto–Almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M.**
Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: A review of the clinical features, diagnosis and management.
Acta Reumatol Port 2013 ;38(1):10–8.
- 158. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA.**
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.
J Lab Clin Med 1963; 62:416–30.
- 159. Alarcón–Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al.**
Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients.
Medicine (Baltimore) 1989; 68(6):353–65.
- 160. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier F le, Costedoat N, Piette JC.**
Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases.
Arthritis Rheum 2005; 52(6):1785–93.
- 161. Acland KM, Darvay A, Wakelin SH, Russell–Jones R.**
Livedoid vasculitis: a manifestation of the antiphospholipid syndrome?
Br J Dermatol 1999; 140(1):131–5.
- 162. Weinstein S, Piette W.**
Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome.
Hematol Oncol Clin North Am 2008; 22(1):67–77.
- 163. Lipsker D, Kara F.**
Images in clinical medicine. Retiform purpura.
N Engl J Med 2008; 358(2):e1.
- 164. Zuily S, Regnault V, Selton–Suty C, et al.**
Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta–analysis of echocardiographic studies.
Circulation 2011; 124(2):215–24.

- 165. Espinola-Zavaleta N, Amigo MC, Vargas-Barrón J, et al.**
Two- and three-dimensional echocardiography in primary antiphospholipid syndrome: misdiagnosis as rheumatic valve disease.
Lupus 2001; 10(7):511-3.
- 166. Erdogan D, Goren MT, Diz-Kucukkaya R, Inanc M.**
Assessment of cardiac structure and left atrial appendage functions in primary antiphospholipid syndrome: a transesophageal echocardiographic study.
Stroke 2005; 36(3):592-6.
- 167. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E.** Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography.
Lupus 2000; 9(6):406-12.
- 168. Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, et al.**
Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome.
Am J Cardiol 2005; 96(4):574-9.
- 169. Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC.**
Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study.
J Rheumatol 2004; 31(12):2402-7.
- 170. Moysakakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM.**
Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution.
Am J Med 2007; 120(7):636-42.
- 171. Wahl D, Dekeyser M, Zuily S, Eschwège V, Mohamed S, Lecompte T, Regnault V.**
Syndrome des antiphospholipides.
La maladie thromboembolique veineuse, Elsevier Masson SAS, 2015.

172. **Le Guern V, Guillevin L.**
Manifestations cardiaques au cours du syndrome des antiphospholipides.
Le dossier Cœur et Médecine Interne, 2010.
173. **Stojanovich L, Kontic M, Smiljanic D, Djokovic A, Stamenkovic B, Marisavljevic D.**
Association between non-thrombotic neurological and cardiac manifestations in patients with antiphospholipid syndrome.
Clin Exp Rheumatol 2013; 31(5):756-60.
174. **Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV.**
The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe.
Lupus 2009; 18(10):889-93.
175. **Cavestro C, Micca G, Molinari F, et al.**
Migraineurs show a high prevalence of antiphospholipid antibodies.
J Thromb Haemost 2011; 9(7):1350-4.
176. **Noureldine MHA, Haydar AA, Berjawi A, et al.**
Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria?
Immunol Res 2017; 65(1):230-241.
177. **Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al.**
The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features.
Autoimmun Rev 2015; 14(5):401-14.
178. **Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, et al.**
Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 2004; 31(7):1344-8.
179. **de Carvalho JF, Pasoto SG, Appenzeller S.**
Seizures in primary antiphospholipid syndrome: the relevance of smoking to stroke.
Clin Dev Immunol 2012; 2012:981519.

- 180. 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(6):1011–8.
- 181. Brey RL, Muscal E, Chapman J.**
Antiphospholipid antibodies and the brain: a consensus report.
Lupus 2011; 20(2):153–7.
- 182. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S.**
Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(2):11.
- 183. Yoon KH, Fong KY, Sivalingam P, et al.**
Antiphospholipid syndrome in Asians: clinical manifestations, serological markers and outcome of the National University of Singapore/National University Hospital antiphospholipid cohort.
APLAR Journal of Rheumatology 2003; 6(2):128–136.
- 184. Amoura Z, Bader-Meunier B, Belot A, et al.**
Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant.
PNDS : Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Octobre 2022.
- 185. Zhang J, Li C, Han X, et al.**
The digestive system involvement of antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical characteristics, and treatment strategies.
Ann Med 2021; 53(1):1328–1339.
- 186. Asherson RA, Cervera R.**
Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome.
Clin Rev Allergy Immunol 2003; 25(1):61–78.
- 187. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M.**
Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature.
Eur J Endocrinol 2005; 153(4):507–14.

- 188. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM.**
Osteoarticular Manifestations of Antiphospholipid Syndrome.
Rheum Dis Clin North Am 2006; 32(3):523-35.
- 189. L.Arnaud, Z. Amoura.**
Syndrome des anticorps antiphospholipides.
EMC 2012; 7(2):1-4.
- 190. Harris EN, Pierangeli SS.**
Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference?
Thrombosis Research 2004; 114(5-6):357-61.
- 191. Meyer O.**
Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi.
Revue du Rhumatisme Monographies 2010; 77(2):82-88.
- 192. Piette JC, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P.**
Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 1993; 20(10):1802-4.
- 193. Asherson RA.**
The catastrophic antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 1992; 19(4):508-512.
- 194. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al.**
Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines.
Lupus 2003; 12(7):530-534.
- 195. Erkan D, Espinosa G, Cervera R.**
Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms.
Autoimmun Rev 2010; 10(2):74-9.
- 196. Costedoat-Chalumeau N, Coutte L, Le Guern V, et al.**
Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) : revue 2016.
La Presse Médicale 2016; 45(12):1084-1092.

- 197. Pengo V, Tripodi A, Reber G, 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 2009; 7(10):1737-40.
- 198. Wisløff F, Jacobsen EM, Liestøl S.**
Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome.
Thromb Res 2002; 108(5-6):263-71.
- 199. Moore GW.**
Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants.
Semin Thromb Hemost 2014; 40(2):163-71.
- 200. Kovacs MR, Lazo-Langner A, Louzada ML, Kovacs MJ.**
Lupus Anticoagulant Testing in Patients Receiving Rivaroxaban or Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism.
Blood. 2016; 128(22):5017-5017.
- 201. Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L.**
Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique.
La Revue de Médecine Interne 2018; 39(1):34-41.
- 202. Hughes G, Khamashta M.**
Seronegative antiphospholipid syndrome.
Ann Rheum Dis 2003; 62(12):1127.
- 203. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G.**
Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist?
Autoimmun Rev 2012; 11(8):581-4.
- 204. Rosa G, Espinosa G, Cervera R.**
Non-criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome: An Overview.
Spanish Journal of Medicine 2021;1.

205. **Yelnik CM, Nguyen Y, Le Guern V, Hachulla E, Lambert M.** Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome, a marker of high-risk patients?
European Journal of Internal Medicine 2020 ;74:106–107.
206. **Demetrio Pablo R, Muñoz P, López-Hoyos M, Calvo V, Riancho L, Martínez-Taboada VM.** Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid.
Med Clin (Barc) 2017;148(9):394–400.
207. **Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, 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 2011; 20(2):206–18.
208. **Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al.**
EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults.
Ann Rheum Dis 2019 ;78(10):1296–1304.
209. **Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al.**
Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals.
Arthritis Rheum 2007; 56(7):2382–91.
210. **Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al.**
Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis.
Autoimmun Rev 2014; 13(3):281–91.
211. **Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al.**
Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events.
Arthritis Rheum 2012; 64(2):504–12.

212. **Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al.**
Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies.
Autoimmun Rev 2015; 14(3):192–200.
213. **Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM.**
Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2009; 61(1):29–36.
214. **Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, et al.**
Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus.
Lupus 2007; 16(1):39–45.
215. **Kalmanti L, Lindhoff-Last E.**
Treatment of Vascular Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: An Update.
Hamostaseologie 2020; 40(1):31–37.
216. **Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al.**
Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome.
Blood 2018; 132(13):1365–1371.
217. **Tektonidou MG, Loannidis JP, Boki KA, et al.**
Prognostic factors and clustering of serious clinical outcomes in antiphospholipid syndrome.
QJM 2000; 93(8):523–30.
218. **Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al.**
Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS).
Clin Appl Thromb Hemost 2016; 22(3):239–47.
219. **Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al.**
Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients.
Arthritis Rheum 2006; 54(8):2568–76.

- 220. Cervera R.**
Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome.
Curr Rheumatol Rep 2010; 12(1):70–6.
- 221. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T.**
Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature.
Blood 2003; 101(5):1827–32.
- 222. Saadoun D, Piette JC, Wahl D, Costedoat-Chalumeau N.**
Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides.
La revue du Médecine Interne 2012; 33(4):217–222
- 223. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A.**
Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case–control study.
Lancet Neurol 2009; 8(11):998–1005.
- 224. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S.**
Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.
Thromb Haemost 2005; 93(6):1147–52.
- 225. 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(17):4714–8.
- 226. Somers E, Magder LS, Petri M.**
Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2002; 29(12):2531–6.
- 227. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML.**
GAPSS: the Global Anti–Phospholipid Syndrome Score.
Rheumatology (Oxford) 2013; 52(8):1397–403.

228. **Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML.**
The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS.
Rheumatology (Oxford) 2015; 54(1):134–8.
229. **Zuily S, de Laat B, Mohamed S, et al.**
Validity of the global anti-phospholipid syndrome score to predict thrombosis: a prospective multicentre cohort study.
Rheumatology (Oxford) 2015; 54(11):2071–5.
230. **Dall’Ara F, Reggia R, Taraborelli M, et al.**
Patients with longstanding primary antiphospholipid syndrome: retrospective analysis of organ damage and mortality.
Lupus 2014; 23(12):1255–8.
231. **Espinosa G, Cervera R.**
Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows.
Nat Rev Rheumatol 2015; 11(10):586–96.
232. **.Grika EP, Ziakas PD, Zintzaras E, et al.**
Morbidity, mortality, and organ damage in patients with antiphospholipid syndrome.
J Rheumatol 2012; 39(3):516–23.
233. **Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C.**
High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus.
Arch Intern Med 2004; 164(1):77–82.
234. **Erkan D, Yazici Y, Sobel R, Lockshin MD.**
Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years.
J Rheumatol 2000; 27(12):2817–21.
235. **Georgopoulou S, Efraimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T.**
Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36.
Lupus 2015; 24(2):174–9.

- 236. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al.**
Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients.
Ann Rheum Dis 2009; 68(9):1428-32.
- 237. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA.**
A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies.
Arthritis Rheum 2007; 57(8):1487-95.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخيراً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

متلازمة مضادات الشحوم الفسفورية الخثارية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 2024/06/07

من طرف

الأنسة إيمان بنخرشاش

المزداة في 23 أبريل 1997 بوادي زم

نيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

جلطات دموية – مضاد تخثر الذئبي – مضادات الكارديوليبيين
مضادات البروتينات الكليكوزية $\beta 2$ – مضادات التخثر

اللجنة

الرئيس

م. الزياتي

السيد

المشرفة

أستاذ في الطب الباطني

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

ل. بنجيلالي

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

ح. قاصف

السيد

الحكام

أستاذ في الطب الباطني