

## LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES.

Jeannine Kassis, MD, FRCPC

Hématologue  
Professeur agrégé de clinique,  
Université de Montréal  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
jkassis.hmr@ssss.gouv.qc.ca

### INTRODUCTION

Les anticorps antiphospholipides (aPL) constituent une famille hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre des phospholipides membranaires ou des complexes phospholipides-cofacteurs protéiques, ou les deux. Le « syndrome des antiphospholipides » (SAPL) définit une entité clinique qui se veut une association entre la présence d'anticorps antiphospholipides et un syndrome d'hypercoagulabilité.

### HISTORIQUE

La première observation relative aux aPL remonte à 1906, lorsque Wasserman (1) a mis au point un test diagnostique de la syphilis (VDRL), qui utilisait des extraits d'aortes bovines. Ce n'est qu'en 1941 que la nature phospholipidique de l'antigène réagissant est démontrée et que celui-ci est dénommé cardiolipine (CL) (2). Des observations de patients porteurs de lupus érythémateux disséminé ayant des tests biologiques positifs, bien que n'étant pas porteurs de syphilis active, sont rapportées, d'où le terme de faux VDRL positif.

En 1952, un inhibiteur de la coagulation *in vitro*, ou anticoagulant circulant, est également retrouvé chez les patients lupiques et est dénommé anticoagulant lupique par Feinstein et Rapaport. Ultérieurement, on reconnaîtra l'association entre un faux VDRL positif et un anticoagulant lupique. En 1983, Harris décrit un immunoessai ELISA hautement sensible pour détecter dans le sérum les anticorps anticardiolipine (aCL). Au début des années 1990, des chercheurs découvrent que les aCL requièrent la présence d'un cofacteur protéique  $\beta_2$ -glycoprotéine I ( $\beta_2$ GPI) qui se lie à la CL. Cette observation permet de distinguer les aCL, en association au lupus érythémateux disséminé, et du SPAL qui requièrent cette liaison ( $\beta_2$ GPI-dépendants), des autres aCL retrouvés dans la syphilis et autres infections qui ne la requièrent pas ( $\beta_2$ GPI-indépendants) (3-4).

### PHYSIOPATHOLOGIE

Les phospholipides sont composés d'une molécule d'attache, glycérol ou sphingosine, à laquelle sont liés deux acides gras estérifiés et, par un groupement phosphodiester, une chaîne de type alcool polarisée. Les phospholipides de type phosphatidylcholine, sphingomyéline et phosphatidyl-éthanolamine sont neutres. La phosphatidylsérine, l'acide phosphatidique, le phosphatidyl-inositol et les cardiolipines sont anioniques. La sphingomyéline et la phosphatidylcholine sont les phospholipides

membranaires prépondérants, sous forme lamellaire, alors que les cardiolipines sont retrouvés exclusivement dans les membranes mitochondriales du tissu cardiaque. Les phospholipides anioniques, qui réagissent avec les aPL, sont exprimés sur le versant externe de la membrane suite à une agression cellulaire. De fait, le mécanisme par lequel cette agression cellulaire modifie la structure membranaire lamellaire, entre autres en phase hexagonale, n'est pas bien élucidée, ni d'ailleurs comment cette structure devient immunogène.

Les aPL interfèrent avec les fonctions coagulantes des phospholipides membranaires de l'endothélium et des plaquettes et interviennent dans la cascade de la coagulation en interagissant avec les facteurs X et V en présence de calcium et de phospholipides plaquettaires, allongeant ainsi le temps de coagulation (activité antiprothrombinase). La plupart des anticorps associés au SAPL sont dirigés contre des phospholipides ou des protéines plasmatiques liées à des phospholipides anioniques, et en particulier deux protéines plasmatiques  $\beta_2$ GPI et prothrombine. Les autres protéines plasmatiques proposées comme cibles antigéniques des aPL incluent les protéines C et S, l'annexine V, les kininogènes de haut et bas poids moléculaire et possiblement d'autres protéines.

### MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Les tests biologiques sont de deux ordres : une méthode en coagulation et l'autre immunologique en phase solide.

Méthode dépendante de la coagulation pour l'identification des anticoagulants circulants (anticoagulant lupique) : les anticoagulants circulants sont mis en évidence par la prolongation du temps de thromboplastine partielle activée (TTPA) ou temps de céphaline activée (TCA) et rarement le temps de prothrombine (PT). On peut augmenter la sensibilité en utilisant un temps de coagulation en présence de Kaolin (KCT) ou temps de venin de vipère de Russell (RVVT).

Méthode immunologique pour l'identification des aPL : les cardiolipines sont fixés au fond des puits d'une microplaque. Les sérums à tester sont incubés et la présence des aCL se lie à la  $\beta_2$ GPI est révélée par une réaction immunologique de type ELISA. On peut évaluer les isotypes aCL, IgG, IgM et IgA. Un test ELISA de dépistage positif doit être complété par le test ELISA semi-quantitatif (faiblement, modérément ou fortement positif).

Plus récemment, l'importance clinique des autres phospholipides anioniques ou neutres a amené l'utilisation des tests ELISA avec

**Tableau 1**

Classification des différentes variantes du SAPL.

• Primaire
• Secondaire en association avec : maladies auto-immunes (LED, polyarthrite rhumatoïde, etc.); infections (VIH, EBV, syphilis, infections chroniques, etc.); médicaments (chlorpromazine, procaïnamide)
• Catastrophique

une combinaison de phospholipides anioniques, neutres et cardiolipines. D'autre part, l'observation que les anticorps seraient dirigés contre le cofacteur protéique  $\beta_2$ GPI en liaison aux phospholipides plutôt que vers les phospholipides proprement dits a résulté en un test ELISA anti- $\beta_2$ GPI. Cependant l'importance spécifique de ce dernier test n'est pas encore définie.

**MANIFESTATIONS CLINIQUES**

Chez le sujet sain, la prévalence des anticoagulants circulants se situe autour de 2 à 10 % alors que la prévalence des aCL est plus élevée, 5 à 19 % dans les séries rapportées (6).

Le Tableau 1 résume les différentes présentations cliniques du SAPL.

Le Consensus International (5) définit ainsi les critères pour la terminologie « syndrome des antiphospholipides » :

**Critères cliniques :**

- 1) Thromboses vasculaires  
Un ou plusieurs épisodes de thrombose
  - artérielle ou
  - veineuse ou
  - des petits vaisseaux, de n'importe quel organe, confirmés par imagerie ou doppler ou anatomopathologie
- 2) Morbidité obstétricale
  - trois (ou plus) fausses couches spontanées inexplicables, sans cause anatomique, génétique ou hormonale retrouvée ou
  - une (ou plus) mort fœtale > 10<sup>e</sup> semaine de gestation, sans aucune anomalie morphologique documentée par échographie ou étude fœtopathologique ou
  - un (ou plus) accouchement prématuré avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation d'un enfant morphologiquement normal, associé à une prééclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire sévère.

**Critères biologiques :****Anticorps anticardiolipine**

- IgG et/ou IgM présents à titre modéré à élevé à au moins deux reprises séparées d'au moins 6 semaines et mesurées par un test ELISA standardisé pour la  $\beta_2$ GPI.

**Anticoagulants circulants**

- Détectés dans le plasma à au moins deux reprises à intervalle de 6 semaines, suivant les étapes recommandées par le sous-comité du groupe de travail de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* :

- Prolongation d'au moins un test de coagulation dépendant de phospholipides (TTPA, PT plus rarement).
- Évidence d'une activité inhibitrice démontrée par un mélange 1:1 du plasma suspect d'inhibiteur et de plasma normal.
- Évidence que l'activité inhibitrice est dépendante des phospholipides. Neutralisation de cette activité par l'addition d'une haute concentration de phospholipides, de phospholipides en phase hexagonale ou de phospholipides plaquettaires.
- Diminution d'au moins deux facteurs de la voie intrinsèque (VIII, IX, XI, XII) par méthode de dosage coagulant.

Le Tableau 2 résume les autres manifestations cliniques du SAPL.

**ASPECTS THÉRAPEUTIQUES**

Les objectifs de traitement sont de deux ordres :

- Immunologiques visant l'élimination des anticorps circulants, possiblement efficaces à court terme dans les situations aiguës (SAPL catastrophique) utilisant les corticostéroïdes, la plasmaphérèse, les immunosuppresseurs ou immunoglobulines par voie intraveineuse. Toutefois, le succès de ces traitements est plutôt mitigé (7).
- Relatifs à la symptomatologie du syndrome d'hypercoagulabilité : l'utilisation de l'aspirine en addition à l'héparine semble être efficace dans la prévention de la thrombose en grossesse. Par contre, dans le cas de manifestation thrombotique veineuse ou artérielle, l'anticoagulothérapie à long terme est recommandée, car le risque de récurrence thrombotique peut atteindre près de 70 %. Deux récentes études prospectives ont confirmé qu'une haute intensité (INR 3,0-4,0) d'anticoagulothérapie prophylactique n'était pas justifiée par rapport à une intensité modérée dite standard (INR 2,0-3,0).

**Tableau 2**

Autres manifestations cliniques du SPAL.

Cutanées	Livedo réticulaire, purpura nécrotique, nécroses distales
Cardiovasculaires	Infarctus du myocarde, valvulopathie, embolie pulmonaire
Neurologiques	Atteinte centrale ou périphérique, démence vasculaire, myélopathie transverse, chorée
Hématologiques	Thrombose, thrombopénie, anémie hémolytique auto-immune, anémie microangiopathique
Endocriniennes	Insuffisance surrénalienne
Osseuses	Ostéonécrose aseptique
Particulières	Syndrome de Sneddon : thrombose cérébrale, hypertension artérielle et livedo réticulaire SAPL catastrophique : infarctus de multiples organes

## RÉFÉRENCES

1. Wasserman A, Neisser A, Bruck C. Eine Serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsche Med Wochenschr* 1906;32:745-6.
2. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941;48:484-6.
3. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
4. Rauch J. Lupus anticoagulant antibodies: recognition of phospholipid-binding protein complexes. *Lupus* 1998;7Suppl2:S29-31.
5. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
6. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
7. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.

## ABRÉVIATIONS

aPL	anticorps antiphospholipides
aCL	anticorps anticardiolipine
$\beta_2$ GPI	$\beta_2$ -glycoprotéine I
TTPA	temps de thromboplastine partielle activée
CL	cardiolipine
EBV	virus Epstein-Barr
INR	rapport normalisé international
LED	lupus érythémateux disséminé
PT	temps de prothrombine
SAPL	syndrome des antiphospholipides
TCA	temps de céphaline activée
VDRL	réaction d'agglutination pour le diagnostic de la syphilis
VIH	virus de l'immunodéficience humaine