



**HAL**  
open science

# Profils clinico-biologiques associés à la présence d'un lupus anticoagulant de faible intensité : quelle prise en charge adopter ?

Diana Ramaharo Ratiarison

## ► To cite this version:

Diana Ramaharo Ratiarison. Profils clinico-biologiques associés à la présence d'un lupus anticoagulant de faible intensité : quelle prise en charge adopter ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02091489

**HAL Id: dumas-02091489**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02091489>**

Submitted on 5 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**

**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

Thèse n°3120

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 02 Octobre 2018

par

**Diana RAMAHARO (épouse RATIARISON)**

Née le 27 Juin 1990 à Etampes

**Profils clinico-biologiques associés à la présence d'un  
lupus anticoagulant de faible intensité :  
quelle prise en charge adopter ?**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne RYMAN

**Membres du jury**

Madame le Professeur Chloé JAMES	Président
Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES	Membre
Madame le Docteur Estibaliz LAZARO	Rapporteur
Monsieur le Docteur Jonathan VISENTIN	Membre

**Université de Bordeaux**

**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

Thèse n°3120

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 02 Octobre 2018

par

**Diana RAMAHARO (épouse RATIARISON)**

Née le 27 Juin 1990 à Etampes

**Profils clinico-biologiques associés à la présence d'un  
lupus anticoagulant de faible intensité :  
quelle prise en charge adopter ?**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne RYMAN

**Membres du jury**

Madame le Professeur Chloé JAMES	Président
Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES	Membre
Madame le Docteur Estibaliz LAZARO	Rapporteur
Monsieur le Docteur Jonathan VISENTIN	Membre

# REMERCIEMENTS

---

## **A mon Président de jury, Madame le Professeur Chloé JAMES**

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier. Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez accepter ma sincère gratitude et mon profond respect.

Je vous suis tout particulièrement reconnaissante pour votre intérêt porté à mon parcours. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

## **A mon Directeur de thèse, Madame le Docteur Anne RYMAN**

*Praticien hospitalier. Laboratoire d'Hématologie, CHU de Bordeaux*

Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner dans ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience et votre aide précieuse tout au long de sa réalisation. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

## **A mon Rapporteur, Madame le Docteur Estibaliz LAZARO**

*Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier. Service de Médecine interne, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait profiter de votre expérience et bénéficier de vos conseils. Soyez assuré de ma sincère considération.

## **Au membre du jury, Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES**

*Professeur des Universités, Praticien hospitalier. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous remercie d'avoir été disponible pour répondre à mes questions. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

## **Au membre du jury, Monsieur le Docteur Jonathan VISENTIN**

*Maître de Conférence des Universités, Praticien hospitalier. Laboratoire d'Immunologie, CHU de Bordeaux*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse et de m'avoir initié aux antiphospholipides. Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance.

J'adresse mes remerciements également :

**Aux biologistes, techniciens et autres membres du laboratoire de Haut-Lévêque**, pour votre accueil chaleureux et votre sympathie durant mes années de stage et de gardes sur ce site.

Un remerciement en particulier au Docteur Christine MOUTON, pour votre enseignement, vos partages d'expérience et vos conseils durant mes 2 stages en hémostase. Merci aussi à Françoise RAT d'avoir été disponible pour répondre à mes interrogations.

**Aux membres de l'EFS**, merci de m'avoir accueilli durant 2 semestres. Merci au Docteur Mathilde BEGUET pour votre soutien et votre attention envers moi. Je remercie également les Docteurs Audrey DIEUDONNE et Nordine LAHYANE pour vos conseils et vos encouragements.

**Aux co-internes** qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

**Aux amis,**

A Cindy, merci d'avoir participé au bon déroulement de ma grossesse ; j'ai hâte de revoir jouer ensemble nos fils. Mais je te remercie surtout pour tes encouragements et tes conseils qui ont été plus qu'utiles.

A Imen, pour toutes ces discussions que seules les « mamans » peuvent comprendre. Merci aussi pour ton soutien durant ces derniers mois d'internat.

A Andreea et Tania, pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

A Laura, pour ta sympathie et tes connaissances en Immunologie que tu m'as partagé.

**A ma famille,**

A mon mari, merci d'avoir pris le rôle de « papa célibataire » durant la dernière ligne droite.

A mon fils, pour tous ces moments de bonheur passés et à venir.

A mes parents, pour votre aide et votre soutien tout au long de ces longues études. Merci pour la relecture, pour votre présence et pour votre aide informatique ou culinaire.

A mes sœurs, merci d'avoir été là pour votre petite sœur. Merci à Cynthia pour ta relecture et ta formation en informatique qui m'a beaucoup servi.

A ma belle-famille, pour ces vacances passées tous ensemble qui m'ont permis de souffler.

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	7
ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION .....	9
PREMIERE PARTIE : Le syndrome des antiphospholipides.....	10
I.    Diagnostic clinique .....	11
I.1    Thromboses vasculaires .....	11
I.2    Manifestations obstétricales .....	12
I.3    Autres manifestations cliniques associées au SAPL.....	13
I.4    Diagnostics différentiels.....	14
II.   Diagnostic biologique .....	15
II.1   Indications de recherche.....	16
II.2   Les anticorps antiphospholipides : généralités .....	16
II.3   Le lupus anticoagulant .....	17
II.3.1   Recommandations pré-analytiques .....	17
II.3.2   Protocole de recherche en 4 étapes .....	19
II.3.3   Choix des tests .....	21
II.4   Les anticorps anticardiolipine.....	23
II.5   Les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine-I .....	24
II.6   Les autres anticorps antiphospholipides apparentés .....	26
III.  Physiopathologie.....	27
III.1  Rappels d'hémostase .....	27
III.2  Pathogénèse du SAPL thrombotique .....	28
III.3  Pathogénèse du SAPL obstétrical .....	30
IV.  Prise en charge thérapeutique .....	32
IV.1  Prise en charge du SAPL thrombotique .....	32
IV.2  Prise en charge du SAPL obstétrical.....	33

DEUXIEME PARTIE : Etude.....	35
I. Objectifs.....	35
II. Matériels et Méthodes.....	35
II.1 Population étudiée .....	35
II.2 Méthodes .....	35
II.2.1 Conditions pré-analytiques.....	35
II.2.2 Tests biologiques.....	36
II.3 Recueil des données .....	38
II.4 Méthode d'analyse .....	39
III. Résultats.....	39
III.1 Population étudiée .....	39
III.2 Répartition des patients en fonction du profil de LA.....	40
III.3 Association aux autres anticorps antiphospholipides.....	45
III.4 Indications de recherche de LA .....	46
III.5 Prise en charge .....	50
III.6 Etude du ratio dRVVT Screen .....	51
IV. Discussion .....	53
CONCLUSION .....	60
BIBLIOGRAPHIE.....	61

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

## **Tableaux**

Tableau 1 : Critères diagnostiques du SAPL (3) .....	11
Tableau 2 : Affections et circonstances associées à la présence transitoire d'aPL (8, 9) .....	14
Tableau 3 : Classification des patients selon le type et le nombre d'aPL présents (3) .....	15
Tableau 4 : Recommandations de prise en charge thérapeutique du SAPL thrombotique (37, 39) .....	33
Tableau 5 : Recommandations de prise en charge thérapeutique du SAPL obstétrical (37, 39) .....	34
Tableau 6 : Moyennes des valeurs normales des dRVVT Screen et Confirm et intervalles de référence des ratios.....	37
Tableau 7 : Répartition des dossiers et des patients en fonction du profil du LA .....	44
Tableau 8 : Association aux autres aPL (aCL et aβ2GP1) .....	46
Tableau 9 : Services prenant en charge les patients (période de sélection des dossiers) .....	47
Tableau 10 : Caractéristiques des patients et indications de recherche de LA .....	49
Tableau 11 : Diagnostics retenus et prise en charge des patients .....	50
Tableau 12 : Ratios dRVVT Screen .....	52
Tableau 13 : LA-CS (62) .....	58
Tableau 14 : Interprétation du score LA-SC (62) .....	59

## **Figures**

Figure 1 : Activation cellulaire par les aβ2GP1 (24) .....	25
Figure 2 : Mécanismes d'activation cellulaire dans le SAPL (27) .....	29
Figure 3 : Perturbation du système de coagulation dans le SAPL (27) .....	30
Figure 4 : Pathogénèse du SAPL obstétrical (34) .....	31
Figure 5 : Flow chart .....	39
Figure 6 : Répartition des patients avec un LA faible selon la réalisation de contrôle (114 patients) ..	40
Figure 7 : Répartition des patients avec un LA contrôlé (46 patients) .....	41
Figure 8 : Cinétique du LAC ratio des LA persistants .....	42
Figure 9 : Cinétique du LAC ratio des LA d'interprétation difficile (LA persistants sur 2 prélèvements mais qui deviennent négatifs) .....	43
Figure 10 : Cinétique du LAC ratio des LA d'interprétation difficile (LA intermittents).....	43
Figure 11 : Cinétique du LAC ratio des LA non persistants .....	44



# ABREVIATIONS

---

<b>aCL</b>	anticorps antiCardioLipine
<b>aPE</b>	anticorps anti-phosphatidyléthanolamine
<b>aPL</b>	anticorps antiPhosphoLipides
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVK</b>	Anti-Vitamines K
<b>a<math>\beta</math>2GPI</b>	anticorps anti- $\beta$ 2 GlycoProtéine-I
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Haematology
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CLSI</b>	Clinical Laboratory Standard Institute
<b>dRVVT</b>	diluted Russell Viper Venom Time
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>FCS</b>	Fausses Couches Spontanées
<b>FT</b>	Facteur Tissulaire
<b>HBPM</b>	Héparines de Bas Poids Moléculaire
<b>HNF</b>	Héparine Non Fractionnée
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IR</b>	Indice de Rosner
<b>ISTH</b>	International Society on Thrombosis and Haemostasis
<b>LA</b>	Lupus Anticoagulant
<b>LAC ratio</b>	Lupus AntiCoagulant ratio
<b>LDL</b>	Low Density Lipoproteins
<b>LES</b>	Lupus Erythémateux Systémique
<b>MAI</b>	Maladie Auto-Immune
<b>MFIU</b>	Mort Fœtale In Utero
<b>mTOR</b>	mammalian Target Of Rapamycin
<b>PAI-1</b>	Plasminogen Activator Inhibitor-1
<b>PL</b>	PhosphoLipides
<b>RCIU</b>	Retard de Croissance Intra-Utérine
<b>SA</b>	Semaine d'Aménorrhée
<b>SAPL</b>	Syndrome des AntiPhosphoLipides
<b>TCA</b>	Temps de Céphaline avec Activateur
<b>TCAsé</b>	Temps de Céphaline avec Activateur sensibilisé
<b>tPA</b>	tissue Plasminogen Activator
<b>Unités GPL</b>	IgG PhosphoLipid units
<b>Unités MPL</b>	IgM PhosphoLipid units
<b><math>\beta</math>2GPI</b>	$\beta$ 2 GlycoProtéine-I

# INTRODUCTION

---

Le lupus anticoagulant (LA) est un paramètre biologique fréquemment recherché en laboratoire. Sa présence persistante peut être responsable d'évènements thrombotiques et/ou de complications obstétricales justifiant la nécessité de sa détection. Ainsi, il fait partie d'une entité clinico-biologique dénommée syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Sa mise en évidence, par des tests de coagulation, est complexe et peu standardisée tant au niveau pré-analytique, analytique que pour l'interprétation des résultats et les études multicentriques montrent qu'il y a encore trop de résultats rendus faussement positifs ou faussement négatifs.

Toutefois, il est indispensable d'identifier correctement les patients à risque. Leur prise en charge thérapeutique est capitale pour limiter la survenue de récurrence et de complications graves. A l'inverse, un traitement à tort peut entraîner un risque hémorragique non négligeable.

En l'absence de standard titré permettant de quantifier l'activité LA et d'éventuellement la corréler avec le risque thrombotique, les résultats positifs sont rendus de manière semi-quantitative, en précisant lorsque celle-ci est de faible ou de forte intensité, afin que les cliniciens puissent adapter leur prise en charge.

Dans ce travail, nous proposons d'analyser les données d'une population porteuse de LA faible afin d'identifier les différents profils clinico-biologiques présentés, de suivre leur évolution dans le temps et d'analyser la prise en charge proposée par les cliniciens. L'objectif étant de mieux cerner, en l'absence de recommandations bien définies, la signification clinique réelle de ces LA faibles et la nécessité ou non de les prendre en considération et donc de les traiter.

# **PREMIERE PARTIE : Le syndrome des antiphospholipides**

---

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est considéré comme le plus fréquent des états thrombophiliques acquis. Il se caractérise par des manifestations cliniques, thrombotiques et/ou obstétricales, associées à la persistance d'auto-anticorps circulants de type antiphospholipides (aPL).

Sa prévalence est estimée à 40-50 pour 100 000 personnes (1). Il touche principalement les femmes jeunes.

Ce syndrome a été initialement décrit au cours du lupus systémique, mais on en distingue à présent deux formes : le SAPL primaire, isolé, et le SAPL secondaire, associé à une maladie auto-immune (MAI) sous-jacente qui est généralement un lupus érythémateux systémique (LES) ou d'autres MAI telles que les connectivites inclassées appelées syndrome « lupus-like ».

Dans l'étude de l' « Euro-phospholipid project » (2) analysant une cohorte de 1000 patients suivis pour un SAPL, les femmes étaient majoritaires (sexe ratio homme/femme 1 :5) et la moyenne d'âge au diagnostic était de  $42 \pm 14$  ans. Le SAPL était primaire chez 53,1% des patients ou associé à un LES (36,2%), un syndrome « lupus-like » (5,0%) ou d'autres pathologies (5,9%).

Les critères diagnostiques clinico-biologiques du SAPL ont été définis par le consensus international de Sapporo et publiés en 1999. Ils ont été ensuite révisés par des experts lors du congrès international de Sydney en 2004 et publiés en 2006. La stratégie diagnostique pour affirmer la présence d'un SAPL repose sur la mise en évidence d'au moins un des critères cliniques associé à au moins un critère biologique (3) (tableau 1).

**Critères cliniques :**

- Thromboses vasculaires :
  - Au moins une thrombose vasculaire : artérielle, veineuse profonde ou capillaire
- Manifestations obstétricales :
  - Au moins une mort fœtale in utero inexpliquée au-delà de la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée
  - Au moins une naissance prématurée avant la 34<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée en raison d'une éclampsie, d'une pré-éclampsie sévère ou d'une insuffisance placentaire
  - Au moins 3 fausses couches spontanées consécutives avant la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée

**Critères biologiques :** détection sur au moins 2 prélèvements à plus de 12 semaines d'intervalle :

- d'un lupus anticoagulant, dans le plasma, selon les recommandations de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
- d'anticorps anticardiolipine (d'isotype IgG ou IgM), dans le sérum ou le plasma, à des taux moyens à élevés (> 40 U GPL/MPL ou > 99<sup>ème</sup> percentile) mesurée par méthode ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) standardisée selon les recommandations européennes
- d'anticorps anti-β2 glycoprotéine-I (d'isotype IgG ou IgM), dans le sérum ou le plasma, à des taux > 99<sup>ème</sup> percentile mesurée par méthode ELISA standardisée selon les recommandations européennes

**Tableau 1 : Critères diagnostiques du SAPL (3)**

## I. Diagnostic clinique

### I.1 Thromboses vasculaires

Le SAPL dit « thrombotique » se caractérise par des thromboses qui peuvent toucher tous les vaisseaux sanguins : les veines, les artères ou encore les capillaires, quel que soit l'organe ou le tissu (3).

Elles doivent être confirmées de façon objective par une imagerie ou un examen histologique. Aucun signe d'inflammation de la paroi vasculaire ne doit être observé ce qui permet de les distinguer des thromboses dans un contexte de vascularite (3).

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes. Au cours du SAPL, elles surviennent isolément dans 37% des cas et sont associées aux thromboses artérielles dans 15% des cas (2). Elles touchent surtout les membres inférieurs mais toutes les localisations sont possibles : veines rénales, veines hépatiques, veines mésentériques, veines caves supérieures et inférieures, veines pulmonaires

ou veines cérébrales. Toutefois, les thromboses veineuses superficielles ne sont pas incluses dans les critères cliniques de SAPL.

Les thromboses artérielles sont moins fréquentes mais peuvent toucher également tous les territoires : artères cérébrales, coronaires, artères mésentériques, rétinienne, rénales ou hépatiques. La principale manifestation artérielle justifiant la recherche d'aPL est l'accident vasculaire cérébral (AVC) du sujet jeune (4).

La présence d'aPL expose à un risque élevé de récurrence thrombotique, généralement dans le même territoire (5).

Après avoir suivi la cohorte « Euro-phospholipid project », la probabilité de survie à 10 ans a été évaluée à 90,7%. La surmortalité des patients atteints de SAPL a été observée par rapport à la population générale avec un SMR (Standardized Mortality Ratio) à 1,8 [1,4-2,5]. Les événements thrombotiques majeurs ont représenté la cause principale de décès (36,5%) suivis par les infections (26,9%) et les accidents hémorragiques (10,7%) (6).

## **I.2 Manifestations obstétricales**

Trois grands types de complications obstétricales sont retenus dans le diagnostic du SAPL (3) :

- La survenue d'au moins une mort fœtale in utero (MFIU) inexplicée au-delà de la 10<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA) avec un fœtus de morphologie normale documentée par une échographie ou par un examen macroscopique
- La survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34<sup>ème</sup> SA, d'un fœtus de morphologie normale, dont la cause est la survenue d'une éclampsie ou pré-éclampsie sévère ou avec des signes d'insuffisance placentaire. Ce dernier critère est difficile à apprécier à cause du manque de définition établie pour l'insuffisance placentaire et de l'absence de lésion histologique caractéristique. Pour évoquer l'insuffisance placentaire il faut donc prendre en compte : les anomalies des tests de surveillance suggérant une hypoxémie fœtale, les anomalies de l'échographie-Doppler obstétricale, la présence d'un oligohydramnios ou d'un poids de naissance < 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel
- La survenue d'au moins 3 fausses couches spontanées (FCS) consécutives et inexplicées avant la 10<sup>ème</sup> SA après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, ou d'une anomalie génétique maternelle ou paternelle.

Des accidents obstétricaux tardifs à type de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) syndrome ou d'hématome rétroplacentaire sont également possibles.

La présence des aPL majorent le risque thrombo-embolique de la mère et notamment pendant la grossesse et en post-partum.

### **I.3 Autres manifestations cliniques associées au SAPL**

D'autres caractéristiques cliniques peuvent être retrouvées. Ces manifestations dites « associées au SAPL » doivent être distinguées des véritables critères cliniques du SAPL. Elles sont trop peu spécifiques pour être retenues seules comme critère diagnostique mais elles doivent être connues du clinicien car elles peuvent faire suspecter un SAPL (7).

Il s'agit principalement : (3)

- Des atteintes cardiaques : les valvulopathies sont fréquentes dans le SAPL. Ces anomalies doivent être objectivées par échographie en mesurant et localisant l'épaississement valvulaire et en recherchant des végétations. Le Doppler informe sur leur sévérité.
- Des atteintes cutanées : le livedo reticularis est une des symptomatologies la plus rencontrée chez les patients atteints de SAPL secondaire à un LES et chez les femmes. Il est un facteur prédictif de thrombose dans le syndrome de Sneddon (associant livedo reticularis et thrombose). Les résultats histologiques, non obligatoires, sont une aide au diagnostic.
- Des atteintes rénales : des néphropathies associées aux aPL ont été décrites. Ces atteintes rénales comprennent la présence de microangiopathie thrombotique des artérioles et capillaires glomérulaires associées ou non à des signes histologiques d'ischémie rénale chronique. Les vascularites, purpura thrombotique thrombocytopenique, syndrome hémolytique et urémique et autres causes d'ischémie rénale chronique en sont exclus.
- Des atteintes neurologiques : certaines pathologies neurologiques sont associées à la persistance des aPL mais leur présence est controversée par les différentes études et inexplicée : migraine, démence, troubles cognitifs (chez les patients avec LES), myélopathie transverse, épilepsie, sclérose en plaque.
- De la présence d'une thrombopénie : la thrombopénie associée aux aPL, se définit par la présence persistante, confirmée au moins après 12 semaines, d'un taux de plaquettes <100 G/L, d'origine indéterminée. Elle se distingue du purpura thrombopénique idiopathique où la présence des aPL est liée à une augmentation du risque thrombotique et de la thrombopénie dans le LES.

Pour certains patients à risque de développer des événements thrombotiques, la présence des critères diagnostiques de SAPL manque de sensibilité et de spécificité. Ainsi, 2 sous-groupes de patients doivent être différenciés en fonction de la présence (type a) ou non (type b) de facteurs de risque additionnel de thrombose (3) :

- L'âge (> 55 ans pour l'homme, > 65 ans pour la femme)

- Des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, augmentation des LDL (Low Density Lipoproteins) ou taux bas de HDL (High Density Lipoproteins), tabac, antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, microalbuminurie, débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min)
- Une thrombophilie constitutionnelle
- Une contraception oestroprogestative
- Un syndrome néphrotique
- Un cancer
- Une immobilisation ou une chirurgie récente.

La coexistence de ces facteurs de risques constitutionnels ou acquis ne justifie pas d'exclure le diagnostic de SAPL. Toutefois, il s'avère plus délicat de conclure au diagnostic de SAPL en leur présence.

#### I.4 Diagnostics différentiels

Les aPL ne sont pas spécifiques du SAPL et peuvent être rencontrés dans d'autres circonstances telles que dans un contexte infectieux, néoplasique, médicamenteux et même chez des individus sains (8, 9) (tableau 2). Ils sont habituellement transitoires et ne prédisposent pas à un risque thrombotique. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement inducteur, mais plutôt 6 à 12 mois après. La pathogénicité des aPL semble conditionnée par leur persistance, d'où l'intérêt d'effectuer deux prélèvements séparés d'au moins 12 semaines.

<b>Infections</b>	<b>Affections néoplasiques</b>	<b>Affections inflammatoires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- VIH, virus des hépatites (A, B, C), EBV (Epstein-Barr Virus), parvovirus B19</li> <li>- Syphilis, maladie de Lyme</li> <li>- Rickettsioses</li> <li>- Tuberculose, endocardites bactériennes</li> <li>- Infections à mycoplasmes</li> <li>- Parasitoses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancers solides</li> <li>- Hémopathies malignes</li> <li>- Syndrome lymphoprolifératif (lymphomes, myélome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vascularites</li> <li>- Maladies inflammatoires de l'intestin</li> <li>- Spondylarthropathies</li> </ul>
<b>Affections viscérales</b>	<b>Médicaments</b>	<b>Autres</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale terminale</li> <li>- Insuffisance hépatocellulaire sévère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénothiazine, hydantoïnes</li> <li>- <math>\beta</math>-bloquants, quinidine, hydrochlorothiazides, hydralazine</li> <li>- Procaïnamide</li> <li>- Interféron <math>\alpha</math></li> <li>- Anti-TNF-<math>\alpha</math>, méthotrexate</li> <li>- Oestroprogestatifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujets âgés sains</li> </ul>

**Tableau 2 : Affections et circonstances associées à la présence transitoire d'aPL (8, 9)**

## II. Diagnostic biologique

Les critères biologiques du SAPL sont basés sur la recherche de 3 types d'anticorps :

- L'anticoagulant circulant de type lupique ou lupus anticoagulant (LA) dépisté par des tests de coagulation
- Les anticorps anticardiolipine (aCL) d'isotype IgG et IgM détectés par des tests immunologiques
- Les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine-I (a $\beta$ 2GPI) d'isotype IgG et IgM détectés par des tests immunologiques.

La persistance de ces anticorps doit être confirmée sur au moins 2 prélèvements à plus de 12 semaines d'intervalle.

La révision des critères de Sapporo a apporté des modifications pour les critères biologiques en ajoutant la présence d'a $\beta$ 2GPI et en allongeant la durée d'intervalle attestant la persistance des aPL. En effet, ce nouveau seuil de 12 semaines permet d'augmenter la spécificité des tests, par rapport à 6 semaines, en éliminant les faux-positifs correspondant aux aPL transitoires pouvant être retrouvés au cours d'un syndrome inflammatoire. Il est également précisé qu'il ne doit pas s'écouler plus de 5 ans entre la détection des aPL et la survenue de manifestations cliniques pour confirmer un SAPL (3).

Les patients présentant des aPL peuvent être classés en fonction du type et du nombre d'aPL (3) (tableau 3). L'intérêt de cette classification est d'évaluer le risque thrombotique et obstétrical des patients, qui dépend du profil d'aPL. D'après *Pengo et al.*, la présence d'une triple positivité expose à un risque plus élevé d'évènements thrombotiques alors que la double positivité avec un LA négatif est associée à des complications obstétricales (10).

<b>Type I</b> : présence d'au moins 2 critères biologiques
<b>Type II</b> : présence d'1 seul critère biologique
Type IIa : présence d'un LA isolé
Type IIb : présence d'un aCL isolé
Type IIc : présence d'un a $\beta$ 2GPI isolé

**Tableau 3 : Classification des patients selon le type et le nombre d'aPL présents (3)**



## II.1 Indications de recherche

La recherche des critères biologiques de SAPL doit être limitée aux patients avec une forte suspicion de SAPL car la prise en charge thérapeutique est lourde et ne doit pas être instaurée à tort.

Des recommandations internationales ont été émises concernant les indications de recherche de LA. D'après les recommandations de l'ISTH (11), le LA doit être recherché uniquement chez les patients ayant une probabilité significative d'avoir un SAPL et chez ceux possédant un allongement du TCA (temps de céphaline avec activateur) inexpliqué au cours d'un bilan de routine.

Les indications de recherche de LA peuvent être classées en fonction des différentes caractéristiques cliniques des patients (11) :

- Faible probabilité : accident thromboembolique veineux ou artériel chez des patients âgés
- Probabilité modérée : TCA allongé (découverte fortuite) chez des sujets asymptomatiques, fausses couches spontanées précoces multiples, accident thromboembolique veineux provoqué chez le sujet jeune
- Forte probabilité : accident thromboembolique veineux non provoqué ou artériel non expliqué chez le sujet jeune (< 50 ans), thrombose dans des sites inhabituels, mort fœtale intra-utérine, thrombose ou complications obstétricales chez des patients atteints de maladies auto-immunes

En dehors de ces indications, la recherche n'est pas recommandée afin d'éviter de retrouver des résultats faux positifs à cause de la faible spécificité des tests.

## II.2 Les anticorps antiphospholipides : généralités

Les aPL représentent une famille très hétérogène d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides (PL). Ces derniers sont des constituants normaux des membranes biologiques organisés en bicouches et classés selon leur charge nette à pH neutre. Les aPL reconnaissent principalement des PL anioniques ou neutres mais peuvent également se lier à des complexes composés de protéines plasmatiques ou endothéliales (cofacteurs) associés aux PL.

Les protéines telles que la  $\beta$ 2GPI et la prothrombine (> 90%) mais également la protéine C, l'annexine V, le facteur XII, la protéine Z et les kininogènes sont ainsi nécessaires pour la fixation de ces anticorps.

La grande diversité de ces cibles antigéniques des aPL, ainsi que la variabilité des réactifs utilisés, expliquent la difficulté de standardisation des tests de recherche des aPL.

## II.3 Le lupus anticoagulant

Le terme « lupus anticoagulant » (LA) porte à confusion puisqu'il n'est pas retrouvé uniquement chez des patients atteints de LES. Son appellation « anticoagulant » représente sa capacité à allonger les temps de coagulation dépendants de PL *in vitro* alors qu'*in vivo*, il est responsable d'évènements thrombotiques. La détection de LA se fait donc par la réalisation de test de la coagulation.

Le LA est composé d'un groupe très hétérogène d'anticorps, inhibiteurs de la coagulation, dirigés principalement contre la  $\beta$ 2GPI.

Dans une étude de *De Laat et al.* (12), les LA dépendants de la  $\beta$ 2GPI étaient fortement associés à des antécédents de complications thrombo-emboliques (OR 42,3) alors que les patients avec un LA indépendant de la  $\beta$ 2GPI n'avaient pas présenté d'augmentation de la fréquence des thromboses (OR 1,6). Cela met en évidence le rôle important de la  $\beta$ 2GPI pour induire une activité LA et des signes cliniques de SAPL.

Il existe une grande variabilité de performance entre les différents tests existants sur le marché notamment en termes de spécificité et de sensibilité (11). En effet, l'hétérogénéité des anticorps rend difficile la recherche de LA. De plus, la détection varie en fonction : du type de PL utilisés dans le réactif, de l'activateur, de la préparation du plasma, de l'expression du résultat et de la valeur seuil de détection choisie.

Toutefois, dans le but d'homogénéiser les pratiques, des recommandations pour la détection du LA ont été proposées et révisées en 2009 par le Comité Scientifique et de Normalisation de la Société Internationale sur la Thrombose et l'Hémostase (SSC = Scientific and Standardization Committee / ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis) (11). D'autres instances scientifiques ont également émis des recommandations, le CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) et le BCSH (British Committee for Standards in Haematology) (13). Ces experts définissent la population ciblée et les conditions pré-analytiques. Ils suggèrent aussi les tests les plus adaptés et les modalités d'interprétation pour obtenir les meilleurs résultats. Cependant, l'approche est toutefois complexe et difficile à standardiser.

La recherche de LA a fait également l'objet de recommandations des autorités sanitaires (HAS = Haute Autorité de Santé 2006 (14) et 2011 (15)).

### II.3.1 Recommandations pré-analytiques

La qualité du prélèvement et le respect des étapes pré-analytiques sont importants.

Il est préférable d'effectuer les tests à distance d'un traitement anticoagulant pour limiter au maximum les interférences analytiques (11) :

- L'héparine non fractionnée (HNF) peut fausser les résultats. Sa présence peut être mise en évidence, en première intention, par la réalisation du temps de thrombine. Toutefois, certaines trouses commerciales possèdent un réactif neutralisant l'héparine (polybrène, héparinase) mais avec un seuil de capacité de neutralisation à ne pas dépasser.
- Les tests ne sont pas réalisables en présence d'anticoagulants oraux (XARELTO®, ELIQUIS®, PRADAXA®) qui entraîneraient des résultats faux-positifs.
- La recherche de LA n'est pas conseillée sous fondaparinux (ARIXTRA®) en absence d'agent neutralisateur de l'activité anti-Xa spécifique.
- Sous anti-vitamines K (AVK), la recherche de LA peut être réalisée lorsque l'INR est inférieur à 1,5. Lorsque l'INR est supérieur à 3, les analyses ne sont pas effectuées. Entre 1,5 et 3, la recherche est possible avec certaines trouses commerciales, mais elle se fait en mélangeant, à volume égal, l'échantillon du patient avec un pool de plasma normal. Ce mélange dilue les anticorps, la sensibilité de l'analyse est alors diminuée et on peut donc passer à côté d'un LA faible.

D'autres médicaments peuvent interférer avec les tests tels que l'hydroxychloroquine qui entraînerait une inhibition de la formation du complexe IgG-β2GPI sur la membrane phospholipidique (16).

Le sang veineux frais doit être prélevé sur un tube citraté (0.109 M) respectant un ratio volume (sang)/volume (anticoagulant) de 9 :1.

Une double centrifugation est nécessaire pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes. En effet, il est important d'avoir un taux de plaquettes résiduelles dans le plasma  $< 10^7$  /mL. Leur présence apporte des PL d'origine plaquettaire et est susceptible de réduire la sensibilité des tests en neutralisant les aPL présents dans l'échantillon. Une première centrifugation du sang total est réalisée à 2000 g pendant 15 min à température ambiante, suivie d'une décantation en tube plastique et d'une seconde centrifugation à plus de 2500 g pendant 10 min à température ambiante.

Si l'analyse n'est pas réalisée immédiatement, le plasma doit être congelé (température  $\leq -70^\circ\text{C}$ ) rapidement afin d'éviter la perte des facteurs de la coagulation. Puis, l'analyse doit être réalisée après décongélation au bain-marie à  $37^\circ\text{C}$  pendant 5 minutes.

Il n'est pas recommandé de faire une recherche de LA :

- A la phase aigüe de l'évènement thrombo-embolique : en effet, les patients risquent d'être traités par anticoagulant entraînant des interférences analytiques, le facteur VIII peut être augmenté si un syndrome inflammatoire majeur est présent
- Pendant la grossesse : les tests de coagulation peuvent être perturbés

### **II.3.2 Protocole de recherche en 4 étapes**

Selon les recommandations de l'ISTH (11), la recherche de LA doit se faire en quatre étapes : le dépistage du LA, la mise en évidence d'une activité inhibitrice, la confirmation de la dépendance en PL et l'exclusion d'une anomalie de la coagulation associée.

#### **1) Dépistage de LA en présence d'une faible concentration en PL**

Le dépistage de LA consiste à mettre en évidence l'allongement d'un test de coagulation PL-dépendant qui, pour être sensible aux aPL, doit être réalisé en présence d'une faible concentration en PL.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des aPL et de la variabilité de sensibilité et spécificité des tests, il est recommandé d'effectuer au moins deux tests basés sur des principes différents, explorant ainsi les deux voies de la cascade de coagulation. Néanmoins, utiliser davantage de tests augmente le nombre de faux positif.

Le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) est le premier test de choix recommandé par l'ISTH. Le second test préconisé est le TCA utilisant un réactif sensible au LA.

Le dépistage de LA est considéré comme positif, si au moins un des deux tests est allongé.

#### **2) Mise en évidence d'une activité inhibitrice par un test du mélange**

Cette étape doit exclure un déficit en facteur de la coagulation et permettre de mettre en évidence la présence d'un inhibiteur.

Pour cela, une épreuve de correction est réalisée. Elle consiste à répéter le test de dépistage initialement allongé en mélangeant, à volume égal, le plasma du patient avec un pool de plasma normal conservé sous forme lyophilisée ou congelée commercialisée. L'absence de correction de l'allongement des temps de coagulation après mélange est en faveur de la présence d'un inhibiteur, appelé également anticoagulant circulant.

Le résultat est exprimé en indice de Rosner (IR) correspondant à :

$$\text{Indice de Rosner} = \frac{(\text{Temps mélange} - \text{Temps témoin})}{\text{Temps patient}} \times 100$$

La mise en évidence de l'anticoagulant circulant est négative si l'IR est < 12% et positive s'il est ≥ 15% avec une zone d'incertitude entre 12 et 15%.

### 3) Confirmation de la dépendance en PL de l'inhibiteur

L'objectif est de montrer que l'inhibiteur de la coagulation est PL-dépendant.

La mise en évidence de cette dépendance en PL nécessite de réaliser le test de dépistage initialement allongé, en présence d'un excès de PL (en bicouches ou en phase hexagonale). Ainsi, en présence de LA, l'allongement du temps de coagulation est corrigé par saturation des aPL présents.

La présence de LA est affirmée si au moins un des deux tests de coagulation est positif, après l'étape de confirmation.

Le résultat final est exprimé en ratio :

$$\text{ratio} = \frac{\text{dépistage}}{\text{confirmation}}$$

Ou en pourcentage de correction :

$$\% \text{ de correction} = \frac{\text{dépistage} - \text{confirmation}}{\text{dépistage}} \times 100$$

« Dépistage » et « confirmation » correspondent aux ratios calculés à partir d'un pool de plasma normal passé en parallèle à chacune de ces étapes :

$$\frac{\text{Temps patient}}{\text{Temps témoin}}$$

Cette normalisation des résultats permet d'augmenter la spécificité et de réduire la variabilité due aux performances de l'opérateur, de l'analyseur ou des réactifs utilisés.

Les recommandations disponibles ne sont pas homogènes dans la détermination des seuils de positivité : selon l'ISTH, il convient d'utiliser comme seuil de positivité le 99<sup>ème</sup> percentile établi pour chaque laboratoire et chaque réactif, sur des plasmas d'au moins 40 donneurs sains (âge < 50 ans). Néanmoins, d'autres auteurs affirment qu'un plus grand échantillon d'au moins 120 sujets est nécessaire (17). Le BCSH et le CLSI préconisent quant à eux, un seuil au 97,5<sup>ème</sup> percentile. En effet, avec le seuil au 99<sup>ème</sup> percentile, la spécificité est augmentée mais la sensibilité du test diminue.

Une interprétation qualitative, sur la présence ou l'absence de LA, est préconisée afin d'aider le clinicien devant la complexité des procédures techniques. Des nuances peuvent être renseignées lorsque le LA est de faible intensité.

#### **4) Exclusion d'une anomalie de coagulation associée**

Il est nécessaire d'éliminer un déficit en facteur et/ou la présence d'un inhibiteur spécifique dirigé contre un facteur de la coagulation masqué initialement par la présence du LA et qui peuvent être associés.

En première intention, Le TCK (Temps de Céphaline Kaolin) peut être réalisé car il est très peu sensible au LA et est sensible aux déficits en facteurs de la voie endogène. Sinon, les facteurs de la voie endogène (VIII, IX, XI et XII) ou les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII et X) doivent être dosés. Toutefois, la présence d'un LA peut interférer avec les dosages chronométriques des facteurs explorés par le TCA entraînant un déficit apparent en un seul ou plusieurs facteurs mais disparaissant avec des dilutions croissantes du plasma testé. En cas de doute, notamment pour le facteur VIII, le recours à des méthodes de dosages chromogéniques, insensibles au LA, peut être envisagé (7).

### **II.3.3 Choix des tests**

Aucun test n'est capable de détecter la totalité des LA. Il est donc indispensable de réaliser en parallèle deux tests de dépistage explorant des segments différents de la cascade de coagulation.

Le premier test de choix recommandé par l'ISTH est le dRVVT, le second est le TCA utilisant un réactif sensible au LA.

#### **II.3.3.1 Le temps de venin de vipère Russell dilué**

Le dRVVT est le test le plus robuste dans la détection de LA. Il a une grande spécificité pour la détection de LA chez les patients à haut risque thrombotique (11). Toutefois, il est moins sensible pour les LA de faible intensité que les TCA très sensibles au LA (18).

Le dRVVT est un temps de coagulation mesuré après activation directe de la voie commune, via le facteur X, à l'aide d'un extrait de venin de vipère Russell (*Daboia russelii*) ou du venin lui-même. Le test n'est donc pas affecté par les déficits en facteurs de la voie endogène (XII, XI, IX, VIII). Cette réaction nécessite du calcium, des PL et de la prothrombine. Lorsque le LA est présent, il allonge le dRVVT par inhibition de l'une ou plusieurs des étapes enzymatiques dans la voie induite par le venin.

Les trousse commercialisées sont conçues pour réaliser le dRVVT en test intégré. Chaque plasma est ainsi testé en parallèle dans une même série, avec une faible (test de dépistage) et une forte (test de confirmation) concentration en PL. En principe, il n'est alors pas nécessaire d'effectuer le test du mélange. Plusieurs trousse existent sur le marché : dRVVT screen/dRVVT confirm IL (HemosIL), LA1screen/LA2confirm (Siemens), dRVVT screen et confirm (Stago), DVVtest (American

Diagnostic), LA screen/confirm (Technoclone). L'hétérogénéité des réactifs proposés résulte de la sensibilité et de la spécificité variables du dRVVT vis-à-vis du LA en fonction de la nature des PL et du type de venin utilisé.

Ce test contient un agent neutralisant l'héparine. Cela est important car fréquemment les patients viennent de débiter un traitement par anticoagulant car la recherche de LA est effectuée au moment de la découverte de l'épisode thrombotique aigu.

### **II.3.3.2 Le temps de céphaline avec activateur**

Le TCA avec de la silice comme activateur et contenant une concentration faible en PL est le test de deuxième intention car il a une bonne sensibilité aux LA.

En effet, la sensibilité aux LA des réactifs commerciaux est variable en fonction du type d'activateur, de la nature des PL et de sa concentration. On peut distinguer 3 niveaux de sensibilité :

- Les réactifs très sensibles : PTT-LA (Stago)
- Les réactifs sensibles : Actin FSL (Siemens), HemosIL aPTT-SP (Beckman Coulter)
- Les réactifs peu sensibles : avec des PL extraits du soja (Actin FS, Siemens), d'origine végétale (Pathrombin, Siemens) ou avec du kaolin comme activateur (CK Prest, Stago)

Le TCA de routine ne peut pas être utilisé comme test de dépistage car il est faiblement sensible au LA, en partie due à la concentration relativement élevée en PL. Il ne détecte donc pas les LA d'intensité faible.

Les autres tests de TCA ne sont pas recommandés tels que :

- Le TCA avec le kaolin comme activateur : il a une faible sensibilité aux LA, une faible reproductibilité en raison des longs temps de coagulation, de la variation lipidique plasmatique résiduelle et de la nécessité d'une préparation méticuleuse du plasma. Il n'a pas de test de confirmation largement utilisé et son utilisation est difficile sur les automates à lecture optique.
- Le TCA avec l'acide ellagique comme activateur : sa sensibilité au LA est faible (19)

### **II.3.3.3 Autres tests**

Il existe plusieurs autres tests de dépistage de LA mais leur utilisation n'est pas recommandée dans cette indication d'après les recommandations de l'ISTH :

- Le temps de thrombine dilué : il existe une grande variabilité dans les réactifs

- Les tests utilisant des venins de serpent comme l'écarine et la textarine : ce sont des activateurs de la thrombine. Il existe aussi une grande variabilité dans les réactifs ce qui entraîne une mauvaise reproductibilité
- Le temps de coagulation au kaolin (Kaolin Clotting Time KCT) : il a une pauvre reproductibilité

## II.4 Les anticorps anticardioline

La cardioline est un phospholipide anionique présent à la surface de la membrane interne des mitochondries mais absent des membranes cellulaires. Sa présence dans le plasma a été établie principalement associée à des lipoprotéines (LDL oxydés) (20).

Les aCL reconnaissent des PL anioniques tels que la cardioline, ou la phosphatidylsérine et la phosphatidylinositol, mais également les cofacteurs comme la  $\beta$ 2GPI, cofacteur principal.

Les aCL sont habituellement recherchés par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) avec comme antigène une cardioline (d'origine humaine ou bovine) fixée sur les plaques. La technique nécessite l'addition de plasma ou sérum animal constituant la source de  $\beta$ 2GPI. Certains fabricants ajoutent dans leurs kits de la  $\beta$ 2GPI humaine pour détecter les anticorps aCL dépendants de la  $\beta$ 2GPI humaine, plus prédictifs du risque thrombotique (21). D'autres tests immunologiques sont possibles tels que la chimioluminescence ou l'utilisation de billes multiplex.

Des conditions pré-analytiques doivent être respectées pour réaliser ce dosage (22):

- Le dosage peut être réalisé sur sérum ou plasma. Toutefois s'il est effectué sur un plasma citraté, il faut tenir compte de la dilution de 10% et de la nécessité d'un plasma pauvre en plaquettes
- Les prélèvements chauffés à 56°C ne doivent pas être utilisés car ils peuvent entraîner des résultats faux positifs en IgM aCL
- Ils ne doivent pas être hémolysés ni lipémiques en raison de la possible interférence analytique générée
- Il est conseillé de réaliser le dosage dans les 24h après le prélèvement. Néanmoins, les échantillons peuvent être conservés à 2-8°C pour être testés dans les 2 à 3 jours.
- Les échantillons peuvent être conservés à -20°C pour une plus longue durée
- Les échantillons ne doivent pas subir de congélation-décongélation à répétition.

Les test ELISA détectent au moins deux types d'anticorps :

- Les aCL « vrais » : ils reconnaissent la cardioline en absence de cofacteur protéique. Ils sont rencontrés au cours d'infections, leur présence est transitoire (< 12 semaines)



- Les aCL « dépendants » : ils reconnaissent le complexe formé par un cofacteur et la cardiolipine, voire le cofacteur lui-même. Lorsque le cofacteur est la  $\beta$ 2GPI, ils peuvent être pathogènes selon le domaine de liaison à cette protéine. Ils sont rencontrés au cours du SAPL associé ou non au LES. Leur présence est durable.

Les isotypes IgG et IgM doivent être recherchés. Les aCL sont dans la majorité des cas d'isotype IgG au cours du SAPL. Les IgM aCL sont plus rares et presque toujours associées aux IgG. La présence d'IgM aCL isolées est peu fréquente (12,2% des 1000 patients avec SAPL dans l'« Euro-phospholipid project» (2)) et est le plus souvent transitoire et associée à une infection ou à la prise de certains médicaments (anti-épileptiques). De plus, les IgM isolés peuvent se révéler être de faux positifs, notamment du fait d'interférences avec le facteur rhumatoïde (22, 23). Il existe néanmoins d'authentiques SAPL ayant pour seul marqueur les IgM aCL.

Les résultats peuvent être exprimés en unités GPL pour les IgG et unités MPL pour les IgM, déterminés à partir de courbes de calibration utilisant les « standards de Harris ». Une unité GPL/MPL est définie comme la liaison de 1  $\mu$ g/mL d'IgG ou IgM purifié à la cardiolipine (22). Pour être inclus dans les critères biologiques du SAPL, les résultats doivent être supérieurs à 40 U GPL ou MPL, ou supérieurs au 99<sup>ème</sup> percentile (3).

Il existe une grande variabilité inter-laboratoire, en raison de la diversité des trousses commerciales disponibles sur le marché (composition du mélange cardiolipine/  $\beta$ 2GPI), de la difficulté de calibration et d'établissement de seuils de référence.

## **II.5 Les anticorps anti- $\beta$ 2 glycoprotéine-I**

La  $\beta$ 2GPI, appelée aussi apolipoprotéine H, est considérée comme la cible antigénique la plus importante dans le SAPL.

La  $\beta$ 2GPI native circule dans le plasma humain, à environ 200  $\mu$ g/ml (50-400), sous forme de monomère circulaire fermée libre ou associée aux lipoprotéines. C'est une glycoprotéine (de 326 acides aminés) synthétisée essentiellement par le foie (24).

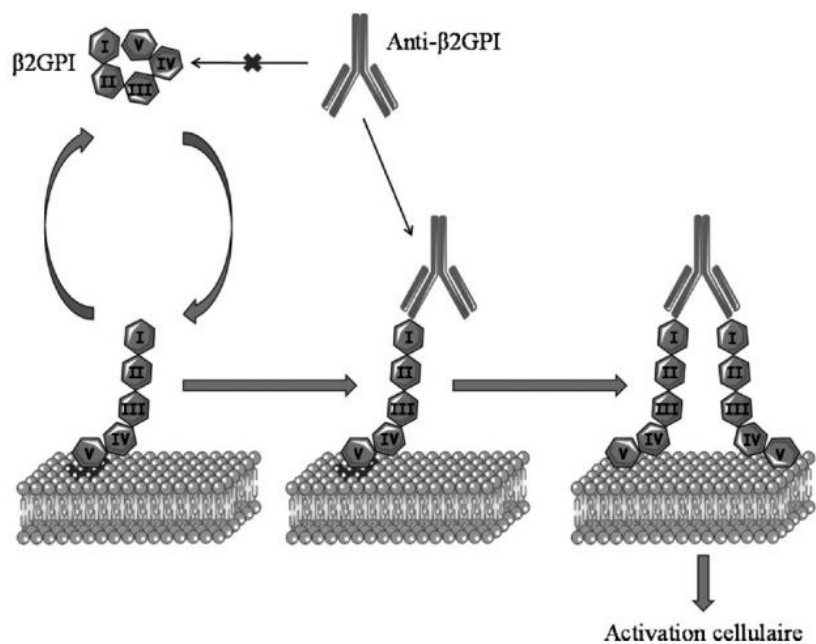
Elle est constituée de 5 domaines homologues répétés (appelés domaines « sushi »).

Le domaine I permet la liaison aux  $\alpha$  $\beta$ 2GPI car il contient un épitope localisé dans une structure cryptique, cible de ces anticorps. Le domaine V, chargé positivement, permet d'interagir avec les PL anioniques tel que la phosphatidylsérine ou la cardiolipine.

L'affinité aux PL anioniques est faible lorsque la  $\beta$ 2GPI est sous forme monomérique, elle est augmentée quand elle est dimérisée par les anticorps. Comme ces PL exprimés à la surface sont habituellement cachés de la circulation, la  $\beta$ 2GPI peut circuler librement.

Lors d'une stimulation cellulaire, les PL anioniques de la bicouche lipidique deviennent exposés sur la surface extracellulaire. Cette situation entraîne un changement de conformation de la  $\beta$ 2GPI, passant de la conformation circulaire fermée à une protéine ouverte active, en forme d'hameçon. La  $\beta$ 2GPI peut alors se lier à la membrane cellulaire par liaison à un des PL via son domaine V. Elle va également exposer l'épitope cryptique présent dans le domaine I, caché en conformation circulaire, qui permet la liaison des anticorps de haute affinité (25) (figure 1). Ces anticorps vont entraîner sa dimérisation et permettre sa stabilité en conformation ouverte en augmentant son affinité pour les PL.

Dans cette nouvelle conformation ouverte, elle va également pouvoir interagir avec les protéines impliquées dans la coagulation grâce au domaine V et allonger ainsi les temps de coagulation. Ce complexe anticorps- $\beta$ 2GPI peut aussi interagir avec de nombreux récepteurs cellulaires qui ne se lient pas lorsque la  $\beta$ 2GPI est sous forme monomérique. Cela va entraîner l'induction de cascades de signalisation intracellulaires menant à la formation de thrombose et à la perte fœtale.



**Figure 1 : Activation cellulaire par les  $\alpha\beta$ 2GP1 (24)**

Parmi les  $\alpha\beta$ 2GP1, seuls ceux qui sont dirigés contre le domaine I de la  $\beta$ 2GPI seraient responsables de l'effet LA *in vitro* et seraient fortement associés à un risque thrombotique (24).

La technique ELISA est utilisée pour la détection des  $\alpha\beta$ 2GPI. L'antigène fixé doit être de préférence une  $\beta$ 2GPI humaine. Des plaques chargées négativement (irradiées) sont utilisées car elles augmentent la densité antigénique en  $\beta$ 2GPI et miment les PL chargés négativement de la membrane permettant ainsi d'obtenir une conformation similaire à celle adoptée après liaisons aux PL *in vivo*.

Les conditions pré-analytiques sont identiques au dosage des aCL.

Les deux isotypes, IgG et IgM, doivent être recherchés.

Il n'existe pas, actuellement, de calibrant de référence. Les résultats sont exprimés en unités arbitraires spécifiques à chaque kit de réactifs utilisé.

Tout comme pour la recherche des autres aPL, il existe une grande variabilité inter-laboratoire en raison de la diversité des kits commercialisées ou « faits maison », notamment par rapport à la nature de l'antigène utilisé (variabilité d'accessibilité de l'épitope cryptique), des tampons et de la nature de la microplaque utilisée. Pour limiter cela, les experts européens recommandent d'analyser chaque échantillon en double, de déterminer le seuil de positivité au 99<sup>ème</sup> percentile et d'inclure à chaque série un contrôle externe reproductible (22).

La spécificité du test ELISA a $\beta$ 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). Cependant, sa sensibilité est plus faible (21).

## **II.6 Les autres anticorps antiphospholipides apparentés**

D'autres aPL ont été décrits témoignant de la grande hétérogénéité des cibles antigéniques. Cependant, leur signification clinique est encore mal établie et leur modalité pratique de recherche est peu standardisée. Ils ne font pas partis des critères diagnostiques du SAPL et ne sont pas recherchés en pratique courante.

Les anticorps anti-phosphatidyléthanolamine (aPE) ont été détectés de manière isolée chez certains patients présentant des accidents thrombotiques ou des complications obstétricales (7).

Les anticorps anti-prothrombine peuvent induire une augmentation de la clairance de la prothrombine et être ainsi responsables de rares cas de LA associés à des hypoprothrombinémies. Ils peuvent être mis en évidence par un ELISA spécifique. Ces anticorps font partie des aPL en raison de l'affinité de la prothrombine pour les PL, mais leur présence n'est pas corrélée au risque thrombotique (7).

Les anticorps dirigés contre le complexe phosphatidylsérine/prothrombine peuvent être associés à la présence d'un LA. Leur corrélation avec le risque thrombotique est meilleure que les anti-prothrombines seuls (21).

Les anticorps anti-annexine V ont été décrit dans quelques études chez des patients présentant des évènements cliniques évocateurs d'un SAPL. L'annexine V est une protéine anti-coagulante qui a une forte affinité pour les PL anioniques. L'affinité pour les PL anioniques du complexe a  $\beta$ 2GPI/  $\beta$ 2GPI est supérieure à celle de l'annexine V empêchant la formation du « bouclier » anticoagulant. Un test

de coagulation évaluant la résistance à l'annexine V a été mis au point (21). Cependant, la prévalence de ces anti-annexine V dans le SAPL est faible (26) et les études sont peu nombreuses.

Les aCL d'isotype IgA ne sont pas recherchés en routine devant la suspicion d'un SAPL car ils sont rares et pratiquement toujours associés à des aCL d'isotype IgG (22).

### **III. Physiopathologie**

La physiopathologie du SAPL reste encore peu connue à ce jour. Les complications thrombotiques et obstétricales provoquées par les aPL seraient expliquées par différents mécanismes physiopathologiques. Les aPL entraîneraient l'activation de cellules impliquées dans la coagulation et interfèreraient avec certains composants du système de coagulation et du complément.

#### **III.1 Rappels d'hémostase**

L'hémostase est un processus physiologique permettant de maintenir l'intégrité du vaisseau sanguin lors d'une agression vasculaire par la formation d'un caillot constitué de plaquettes agrégées et de fibrine enserrant dans ses mailles les éléments figurés du sang. Lors d'une brèche vasculaire, la continuité de l'endothélium est rompue et le sous-endothélium, thrombogène, est alors exposé à la circulation sanguine ce qui entraîne l'activation du système hémostatique composé de trois étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire permet la formation d'un agrégat plaquettaire au niveau du sous-endothélium exposé. Il se déroule en plusieurs étapes : vasoconstriction du vaisseau lésé, puis adhésion, activation, sécrétion et enfin agrégation plaquettaire. Il fait intervenir l'endothélium, le sous-endothélium, les plaquettes et des facteurs plasmatiques : le facteur Von Willebrand et le fibrinogène.

La coagulation va permettre de consolider l'agrégat plaquettaire en formant un réseau de fibrine qui va le recouvrir. Pour cela, le fibrinogène soluble est transformé en fibrine insoluble, conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à la surface des plaquettes, à laquelle participe les facteurs de la coagulation en présence de PL et de calcium.

La fibrinolyse correspond au processus de dégradation du caillot de fibrine après réparation de la paroi vasculaire. Elle fait intervenir la plasmine, enzyme capable de protéolyser la fibrine, qui provient de la conversion du plasminogène. Ce mécanisme est finement régulé dans lequel interviennent des inhibiteurs dont le PAI-1 (= Plasminogen Activator Inhibitor-1) et des activateurs comme le tPA (= tissue Plasminogen Activator).

Toutes ces étapes sont contrôlées par des inhibiteurs et des activateurs permettant un équilibre entre coagulation et fibrinolyse en situation physiologique.

### III.2 Pathogénèse du SAPL thrombotique

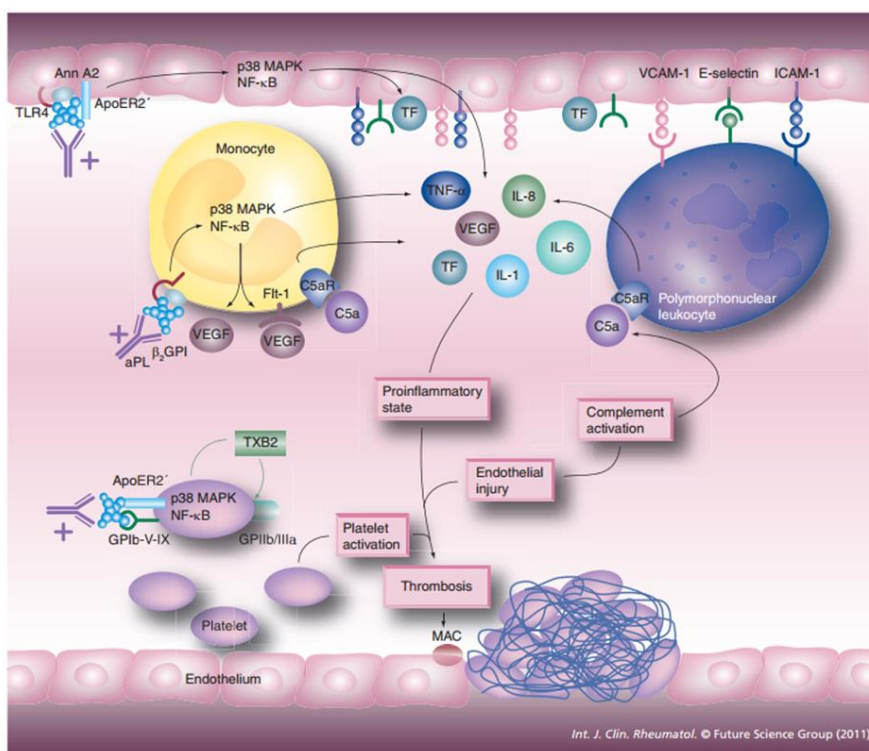
Les aPL, en présence de  $\beta$ 2GPI, seraient capables d'activer les cellules telles que les cellules endothéliales, les monocytes ainsi que les plaquettes. Cela conduirait à l'induction d'un état pro-coagulant, notamment par surexpression du facteur tissulaire (FT), activateur de la coagulation, et d'un état pro-inflammatoire.

Des études ont montré que les a $\beta$ 2GPI reconnaissent la  $\beta$ 2GPI présente à la surface des cellules endothéliales, et activent ces cellules (27). Le mécanisme d'activation cellulaire fait intervenir l'annexine A2, considéré comme un récepteur membranaire de la  $\beta$ 2GPI, qui interagit avec le complexe a $\beta$ 2GPI/ $\beta$ 2GPI (28). Pour transmettre un signal intracellulaire, la participation du TLR-4 (= Toll-Like Receptor-4), et de MyD88 (= Myeloid Differentiation factor 88), molécule adaptatrice des TLR (toll-like récepteur), est nécessaire. Le TLR-4 appartient à la famille des TLR intervenant dans l'immunité innée. Similairement à la description des effets intracellulaires induits par les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries Gram-négatives, ligands naturels du TLR-4, le complexe a $\beta$ 2GPI/ $\beta$ 2GPI active les cellules endothéliales par phosphorylation de la MAPKinase p38 (= Mitogen-Activated Protein Kinase p38) et entraîne la translocation du NF- $\kappa$ B (=Nuclear Factor kappa B) (29) (figure 2).

Cela aboutit à l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion leucocytaires (ICAM-1 = InterCellular Adhesion Molecule-1, VCAM-1 = Vascular-Cell Adhesion Molecule-1, E-sélectines, P-sélectines), du FT, ainsi que de la sécrétion de chémokines et cytokines inflammatoires (MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1, IL-6 = InterLeukine-6, IL-1 = InterLeukine-1). Ces facteurs sont alors responsables de l'attraction, de l'adhésion et de l'activation des cellules du système immunitaire (monocytes, leucocytes) contribuant à l'amplification locale des activités procoagulantes et pro-inflammatoires et augmentant le risque d'occlusions thrombotiques (figure 2).

Les monocytes jouent également un rôle important dans le risque thrombotique médié par les aPL. Après activation, ils induisent la production de FT et la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor alpha). L'initiation de ces voies de signalisation implique également le TLR-4, l'annexine A2 et MyD88 permettant le recrutement d'IRAK (Interleukin Receptor Associated Kinase) pour activer MAPK p38 et NF- $\kappa$ B et enfin augmenter l'expression du FT (30). L'expression accrue de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) plasmatique et membranaire ainsi que de son récepteur Flt-1 (= Fms-related Tyrosine kinase-1) est régulée par la voie de la MAPK p38 et pourrait participer également à l'augmentation du FT (31) (figure 2).

Les plaquettes sont également la cible des aPL. Leur activation est médiée par au moins deux récepteurs : l'ApoER2' (= Apolipoprotein E Receptor 2') récepteur plaquettaire aux LDL et la Gplb $\alpha$  (= Glycoprotéine Ib alpha) sous-unité du récepteur Gplb-IX-V (32). Les a $\beta$ 2PG1 liés à la  $\beta$ 2GPI à la surface plaquettaire, vont interagir avec le complexe ApoER2'/Gplb $\alpha$  ce qui va activer la voie de la MAPKp38 induisant la synthèse de thromboxane B2 et la stimulation de la GpIIb/IIIa (33) (figure 2). Cette cascade conduit à l'induction d'un effet pro-coagulant et mène à la thrombose.



**Figure 2 : Mécanismes d'activation cellulaire dans le SAPL (27)**

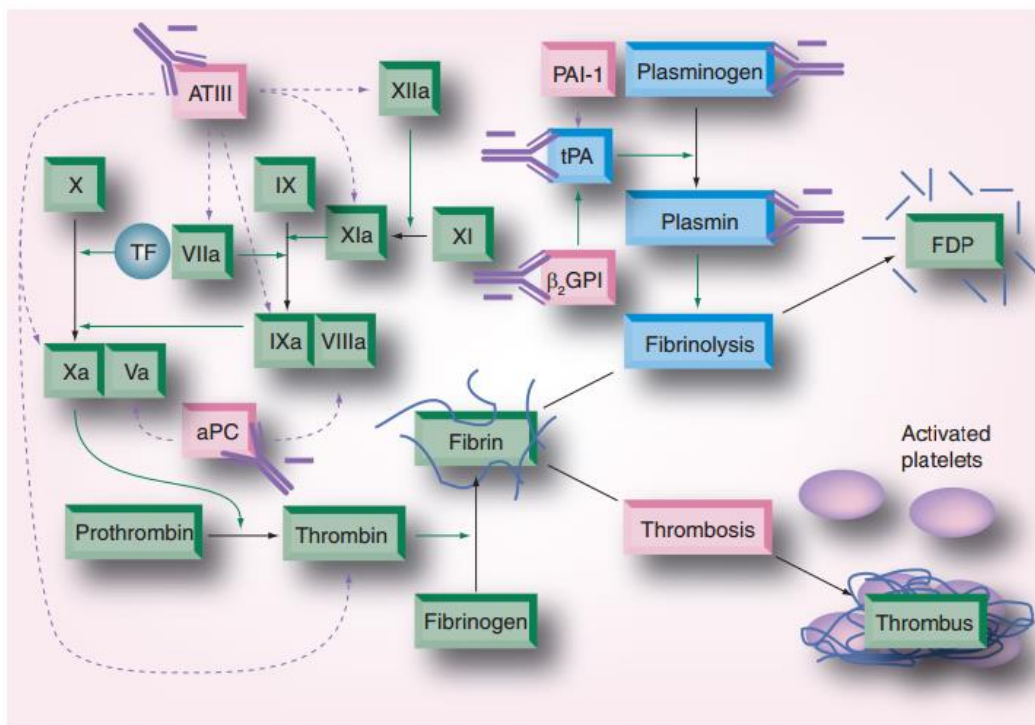
Les aPL peuvent aussi interférer directement avec certains composants du système de la coagulation tels que (33) (figure 3) :

- La protéine C activée (PCa), anticoagulante, induisant une résistance acquise à la PCa
- Le TFPI (= Tissue Factor Pathway Inhibitor) levant l'inhibition du facteur X activé
- L'activité de l'antithrombine favorisant ainsi la formation de fibrine par la thrombine.

Les aPL jouent également un rôle dans la fibrinolyse (33) (figure 3) :

- Effet inhibiteur de la  $\beta$ 2GPI sous forme clivée en se fixant au plasminogène limitant l'action du système fibrinolytique
- Augmentation de la sécrétion de PAI-1
- Liaison au niveau de l'annexine A2 pouvant empêcher la fixation du plasminogène ou du tPA à la surface des cellules endothéliales et par conséquent leur activation.

Tous ces effets favorisent le maintien du thrombus.



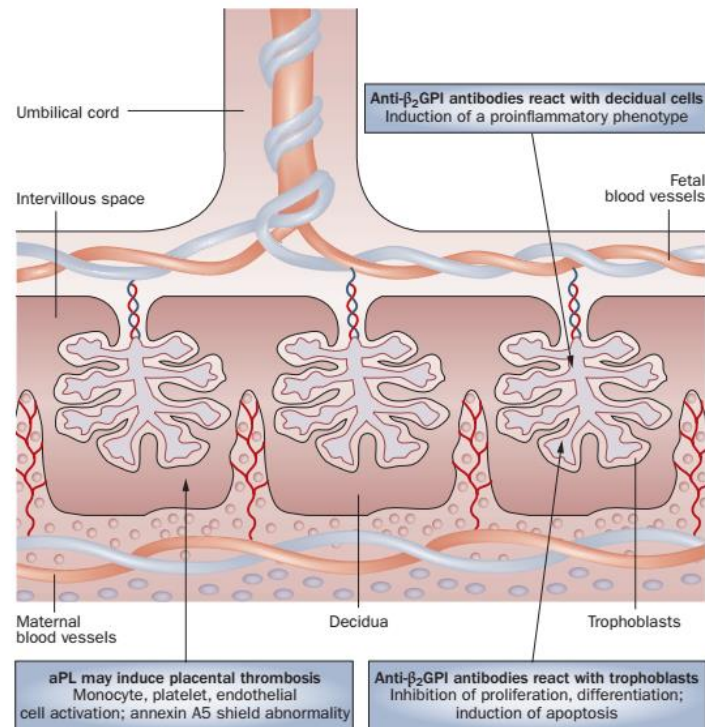
**Figure 3 : Perturbation du système de coagulation dans le SAPL (27)**

Un processus d'activation cellulaire en deux étapes ou « two-hit » est actuellement avancé dans la physiopathologie du SAPL. Les aPL (« first hit ») induisent un dysfonctionnement endothélial conduisant à un environnement pro-coagulant. Le « second hit » entraîne la formation du thrombus après exacerbation de la réponse pro-coagulante qui nécessite un déclencheur activant la voie du complément (34). Ceci explique pourquoi bien que les anticorps soient présents en permanence dans le plasma des patients, les patients ne souffrent pas continuellement de complications thrombotiques. Seul le risque de développer une thrombose est augmenté.

### III.3 Pathogénèse du SAPL obstétrical

Le système du complément joue un rôle important dans les complications obstétricales provoquées par les aPL. Le complexe aβ<sub>2</sub>GPI/β<sub>2</sub>GPI se fixe sur le tissu placentaire et active la voie classique du complément. Cette cascade, menée par la production d'anaphylatoxines (C5a et C3a), induit un état pro-inflammatoire par recrutement des cellules de la réponse inflammatoire et une augmentation des cytokines, des enzymes protéolytiques ou encore du FT. Cet environnement pro-inflammatoire aboutit aux lésions trophoblastiques et aux pertes fœtales. L'héparine semble être efficace sur les complications obstétricales par son effet anticoagulant mais également par son effet inhibiteur de l'activation du complément (35).

Une autre cible antigénique importante des aPL est l'annexine V. C'est une protéine capable de masquer les phosphatidylsérines au cours de l'activation plaquettaire pour former un « bouclier » protecteur qui va limiter la disponibilité de ces PL pour les enzymes de la coagulation et exercer ainsi une action anticoagulante. Ainsi elle maintient la fluidité et la circulation sanguine à travers les villosités trophoblastiques. Le complexe  $\alpha\beta 2PG1/\beta 2GPI$  la bloque et donc inhibe ses propriétés anticoagulantes, aboutissant aux complications thrombotiques et obstétricales (24). L'ensemble de la pathogénèse du SAPL obstétrical est résumée sur la figure 4.



**Figure 4 : Pathogénèse du SAPL obstétrical (34)**



## **IV. Prise en charge thérapeutique**

L'élimination des aPL peut être réalisée par différents types de thérapeutique (corticothérapie à fortes doses, immunosuppression, échange plasmatique) mais cela n'est que temporaire. En effet, les anticorps reviennent rapidement après arrêt du traitement (1 à 3 semaines). Un traitement visant à diminuer le taux d'aPL n'est donc pas indiqué hormis dans certains cas tels que le traitement associé d'une maladie sous-jacente, comme le LES (8, 36).

Ainsi, le traitement principal est prophylactique afin de limiter la survenue d'évènements thrombo-emboliques (37). Des propositions thérapeutiques sont définies mais la prise en charge reste controversée dans certaines situations (36).

La prise en charge d'une MAI associée et des facteurs de risque thrombotique coexistants est indispensable.

### **IV.1 Prise en charge du SAPL thrombotique**

La prise en charge des patients atteints de SAPL présentant un évènement thrombotique repose principalement sur un traitement anticoagulant. Une anticoagulation orale, telle que les AVK, avec une prise au long cours est recommandée. En effet, il peut y avoir un effet "rebond" dans les 6 premiers mois après arrêt (36). Cependant la durée optimale de traitement sera « personnalisée » en fonction du profil des aPL (nombre et type d'anticorps), de la présence de facteurs de risque thrombotique associés, d'une MAI sous-jacente et du risque hémorragique inhérent.

La place des anticoagulants oraux directs dans cette indication n'est pas définie. Les essais thérapeutiques ne fournissent pas de données à ce sujet (37).

En présence d'aPL sans manifestations thrombotiques, la conduite à tenir est d'éliminer ou traiter les facteurs de risques associés (arrêt de la contraception oestro-progestative, arrêt du tabac, traitement de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie...) (8). La prophylaxie primaire par un antiplaquettaire seul (aspirine) est discutée. L'étude APLASA (AntiPhosphoLipid antibody AcetylSalicylic Acid) (38), essai contrôlé randomisé de la prophylaxie par aspirine versus placebo chez les patients ayant des aPL asymptomatiques, ne montre pas d'effet bénéfique de l'aspirine par rapport au placebo. Toutefois, cette étude est limitée par un effectif faible.

Les différentes propositions thérapeutiques de prophylaxie anti-thrombotique du SAPL thrombotique sont résumées dans le tableau 4 (37, 39).

<u>Situation clinique</u>	<u>Traitement proposé</u>
<b>Prophylaxie primaire</b>	
Porteur asymptomatique d'un aPL	Pas de traitement (contrôle des facteurs de risque thrombotique)
Patient lupique avec un aPL	Aspirine à dose antiagrégante Traitement au long cours
<b>Prophylaxie secondaire</b>	
SAPL avec première thrombose veineuse	AVK (INR cible : 2-3) Traitement au long cours
SAPL avec première thrombose artérielle	AVK (INR cible : 3-4) +/- aspirine en fonction du type de thrombose Traitement au long cours
SAPL avec thromboses récidivantes malgré une anticoagulation bien menée	AVK (INR cible : 3-4) si cible initiale entre 2 et 3 ou AVK (INR cible : 2-3) + aspirine Traitement au long cours

**Tableau 4 : Recommandations de prise en charge thérapeutique du SAPL thrombotique (37, 39)**

De nouvelles thérapeutiques visant des cibles différentes ont émergées, toutefois leurs niveaux de preuve sont encore insuffisants à ce jour. L'hydroxychloroquine, par son action immunomodulatrice, pourrait être proposée aux patients réfractaires. Par son action anticoagulante, elle semble être efficace pour réduire le risque de thrombose chez les patients présentant un LES associé à des aPL (33). Elle a montré son efficacité à diminuer le taux des aPL et réduire le risque thrombotique également chez les patients avec un SAPL primaire (40).

Les statines, par leurs effets hypolipémiants voire antithrombotiques et anti-inflammatoires, peuvent être bénéfiques (41). Le Rituximab a montré son intérêt dans certaines formes sévères de SAPL en inhibant la production des aPL par les lymphocytes B (4).

## **IV.2 Prise en charge du SAPL obstétrical**

L'objectif du traitement d'un SAPL dit « obstétrical » est de prévenir la survenue de complications maternelles et fœtales (39). Il justifie une prise en charge pluridisciplinaire médico-obstétricale optimale (4).

La prévention secondaire repose sur la mise en place d'un traitement anticoagulant associé à un antiplaquettaire durant la grossesse. L'HBPM est privilégiée pour ses modalités d'utilisation plus pratiques par rapport à l'HNF (39). Ce traitement peut débuter au premier trimestre dès que la viabilité de l'embryon est confirmée. L'aspirine à dose anti-agrégante, introduite dès le début de grossesse, peut être poursuivie jusqu'à 10 jours avant la date du terme (4, 8).

Chez une patiente habituellement sous AVK, dès la prise de connaissance de la grossesse, un relai par HBPM est impératif au vu du risque tératogène du traitement (37).

Pendant toute la grossesse, il est recommandé d'avoir un suivi clinique rapproché à la recherche de signes de pré-éclampsie. Mais également, un suivi par échographie-Doppler à la recherche de signes d'insuffisance placentaire (croissance fœtale, quantité de liquide amniotique, circulation vasculaire utéro-placentaire) et une surveillance des signes de souffrance fœtale sont nécessaires (8, 37, 42).

En post-partum, une couverture antithrombotique est recommandée dans tous les cas de SAPL obstétrical avec ou sans antécédent thrombotique. Après l'accouchement, la reprise des AVK peut être fait dès que possible. S'il n'y a pas eu d'événement thrombotique antérieur, la poursuite du traitement par HBPM ou HNF est préconisée à dose prophylactique durant 4 à 6 semaines (37, 43).

En présence d'aPL isolés et asymptomatiques chez une femme enceinte, la prise d'aspirine à dose anti-agrégante semble pertinente mais les études sont controversées (4).

Les différentes propositions thérapeutiques de prophylaxie des complications obstétricales dans le SAPL sont résumées dans le tableau 5 (37, 39).

<u>Situation clinique</u>	<u>Traitement proposé (pendant la grossesse)</u>
<b>Prophylaxie primaire</b>	
Patiente asymptomatique enceinte avec un aPL	Aspirine à dose antiagrégante ou surveillance rapprochée sans traitement
<b>Prophylaxie secondaire</b>	
SAPL obstétrical avec FCS précoces récidivantes	HBPM ou HNF (à dose prophylactique) + aspirine
SAPL avec $\geq 1$ MFIU ou naissance prématurée due à une pré-éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire	HBPM ou HNF (à dose prophylactique ou intermédiaire) + aspirine
Grossesse au cours du SAPL avec antécédent thrombotique	HBPM ou HNF (à dose curative) + aspirine

**Tableau 5 : Recommandations de prise en charge thérapeutique du SAPL obstétrical (37, 39)**

# DEUXIEME PARTIE : Etude

---

## I. Objectifs

Le LA persistant est corrélé à la présence d'évènements thrombotiques, il appartient ainsi aux critères biologiques définissant le SAPL (44). Sa prise en compte dans la mise en place du traitement est donc importante. Toutefois, chez certains patients le LA est de faible intensité, leur prise en charge est alors discutée.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser de manière biologique et clinique une population de patients dont le LA est de faible intensité. Pour chaque patient, nous avons suivi l'évolution du LA dans le temps, souligné les difficultés rencontrées dans l'interprétation des résultats et analysé la prise en charge proposée par les cliniciens.

Enfin, les ratios dRVVT Screen ont été étudiés pour évaluer le retentissement, sur notre population, de l'utilisation du test dRVVT en 2 temps et non en méthode intégrée comme actuellement dans notre laboratoire.

## II. Matériels et Méthodes

### II.1 Population étudiée

Nous avons analysé, rétrospectivement, les dossiers de patients dont le LA était de faible intensité lors d'une recherche au laboratoire d'hémostase spécialisée du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux (hôpital Haut-Lévêque), entre le 1<sup>er</sup> Septembre 2016 et le 31 Août 2017 (période de sélection des dossiers).

L'évolution du LA dans le temps a, quant à elle, été étudiée de la première recherche réalisée pour chaque patient, jusqu'à mi-juin 2018.

### II.2 Méthodes

#### II.2.1 Conditions pré-analytiques

La recherche de LA a été réalisée sur des échantillons plasmatiques obtenus après double centrifugation du sang veineux prélevé sur des tubes citratés plastiques (BD Vacutainer®, citrate trisodique, 3,2% ou 0,109M).

Les tubes primaires ont été centrifugés une première fois à 2300g pendant 10 min à +18°C. Les plasmas décantés dans des tubes secondaires ont été à leur tour centrifugés dans les mêmes conditions puis congelés à -80°C pour conservation. Avant analyse, ils ont été décongelés au bain-marie à 37°C pendant 5 min.

## II.2.2 Tests biologiques

La recherche de LA a été effectuée dans notre laboratoire d'hémostase spécialisée du CHU de Bordeaux (hôpital Haut-lévêque). Les échantillons ont été analysés par réalisation de deux tests de détection de LA sur les automates ACL TOP 500 ou ACL TOP 700 : le dRVVT (en test intégré) et le TCA sensibilisé.

Le test du dRVVT, utilisant une trousse commerciale (HemosIL® dRVVT Screen/dRVVT Confirm, Instrumentation Laboratory), a été réalisé en méthode intégrée, en accord avec les recommandations du fournisseur et de l'ISTH (11). Les tests de dépistage (screen) et de confirmation (confirm) du dRVVT ont ainsi été effectués en parallèle. Des contrôles de qualité internes (CQI) (normal et pathologique) ont encadré chaque série. Le CQI normal était un pool de plasma normal (CRYOcheck®), le CQI pathologique était un plasma lyophilisé préparé à partir de plasmas humains sélectionnés en tant que LA positif selon les critères de l'ISTH (LA Positive Control HemosIL®). Des contrôles de qualité externes ont été également réalisés selon le programme de contrôle de qualité européen ECAT (External quality Control for Assays and Tests).

Les résultats ont été exprimés sous forme de Lupus anticoagulant ratio (LAC ratio ou Ratio dRVVT Normalisé) :

$$\text{LAC ratio} = \frac{\text{Ratio dRVVT Screen}}{\text{Ratio dRVVT Confirm}}$$

$$\text{Avec ratio dRVVT Screen} = \frac{\text{Résultats du dRVVT Screen du patient (secondes)}}{\text{Moyenne des Valeurs Normales dRVVT Screen (secondes)}}$$

$$\text{Et ratio dRVVT Confirm} = \frac{\text{Résultats du dRVVT Confirm du patient (secondes)}}{\text{Moyenne des Valeurs Normales dRVVT Confirm (secondes)}}$$

Les moyennes des valeurs normales du dRVVT Screen et Confirm ont été calculées à chaque changement de lot de réactif avec un nombre d'échantillons de donneurs sélectionnés entre 30 et 40. Par exemple, pour un lot de réactifs utilisé sur l'automate ACL TOP 700 durant la période de sélection des dossiers, les moyennes des temps témoins des dRVVT Screen et Confirm et les intervalles de références des ratios étaient (tableau 6) :

<b>N = 35</b>	<b>Valeurs</b>
Moyenne dRVVT Screen (sec1)	33,1 (26,6-44,5)
Moyenne dRVVT Confirm (sec)	28,6 (25,3-34,2)
Intervalle de référence du ratio dRVVT Screen	0,78-1,28
Intervalle de référence du ratio dRVVT Confirm	0,87-1,17
Intervalle de référence du LAC ratio	0,84-1,21
Seuil de positivité du LAC ratio (99 <sup>ème</sup> percentile)	≥ 1,20

**Tableau 6 : Moyennes des valeurs normales des dRVVT Screen et Confirm et intervalles de référence des ratios**

Le seuil de positivité du LAC ratio à  $\geq 1,20$  a été déterminé en utilisant la moyenne des valeurs normales + 2,3 SD (Standard Deviation) soit au 99<sup>ème</sup> percentile selon les recommandations de l'ISTH (17).

Le deuxième test de dépistage du LA utilisé est le TCA sensibilisé (TCAsé) utilisant le réactif PTTLA (Diagnostica Stago, France) avec de la céphaline et de la silice comme activateur. Le TCA du patient a été considéré comme allongé lorsqu'il était supérieur au TCA témoin (seuil fixé au 99<sup>ème</sup> percentile). Un test du mélange a alors été effectué avec calcul de l'indice de Rosner. Pour la confirmation de la dépendance en PL, le test STACLOT LA (Diagnostica Stago, France) a été réalisé.

Lorsque le dRVVT était le seul test positif avec un LAC ratio entre 1,21 et 1,30, nous avons considéré que le LA est de faible intensité.

Lorsque le LAC ratio était à la limite de positivité, soit à 1,20, nous avons préconisé d'effectuer un nouveau prélèvement sans délai pour contrôler ce résultat limite, c'est pourquoi nous les avons volontairement exclus de notre étude.

Les autres paramètres caractérisant le diagnostic biologique du SAPL ont été recherchés : les  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  et les aCL. Les valeurs seuils de positivité ont été déterminées au 99<sup>ème</sup> percentile en accord avec les critères révisés de Sapporo (3).

La recherche des anticorps  $\alpha\beta 2\text{GPI}$  (d'isotype IgG et IgM) a été réalisée dans le même laboratoire d'hémostase spécialisée. Après double centrifugation, le plasma a été analysé par une technique ELISA maison. L'antigène utilisé était une  $\beta 2\text{GPI}$  humaine purifiée (AROTEC® Diagnostics) immobilisée au fond des puits. La valeur seuil a été déterminée à partir de 100 témoins normaux. Les résultats exprimés étaient semi-quantitatifs.

La recherche des aCL (d'isotype IgG et IgM) a été réalisée dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Bordeaux (hôpital Pellegrin). Le sérum a été analysé avec un kit commercialisé (QUANTA Flash® Cardiolipin IgG/IgM, INNOVA Diagnostics) sur automate BIO-FLASH par immunodosage en

chimiluminescence. Les résultats étaient positifs lorsque la valeur des IgG et IgM était supérieure à 20 UC (Unités de Chimiluminescence).

### **II.3 Recueil des données**

Le recueil des données biologiques a été effectué sur SYNERGY®, le système de gestion d'information de laboratoire du CHU de Bordeaux. Nous avons récupéré :

- Les valeurs des temps de coagulation et du ratio du dRVVT Screen
- Les valeurs des temps de coagulation et du ratio du dRVVT Confirm
- Les valeurs du LAC ratio
- Les résultats du TCA sensibilisé avec les valeurs de l'indice de Rosner si calculé
- Les taux des aCL et a $\beta$ 2GPI d'isotype IgG et IgM
- Les taux de fibrinogène et CRP pour évaluer la présence éventuelle d'un syndrome inflammatoire

Les renseignements cliniques et thérapeutiques ont été obtenus à partir des données récupérées sur le logiciel médical DXCare®. Nous avons recueilli :

- Les données démographiques : âge, sexe
- Le service prescripteur du prélèvement effectué dans la période de sélection des dossiers
- Les indications de recherche de LA : événements thrombotiques (type, localisation), complications obstétricales (type), suivi d'une MAI, autres manifestations cliniques, allongement du TCA isolé...
- Les facteurs de risque thrombotiques éventuellement associés : facteurs favorisants (immobilisation, contraception orale...), facteurs de risque cardio-vasculaires (tabac, hypertension artérielle...), facteurs de risque biologique de thrombophilie (mutation du facteur V Leiden, déficit en protéine C...)
- La présence d'une MAI sous-jacente
- Les autres aPL recherchés (aPE, anti-annexine V)
- Le diagnostic principal retenu et la prise en charge thérapeutique proposée
- Les éventuelles autres situations cliniques pouvant être responsables de la présence d'aPL en dehors de tout SAPL : traitements inducteurs, infection ou inflammation en cours, cancer...
- Le contexte clinique au moment de chaque prélèvement : grossesse, événement aigu thrombotique, traitements en cours...

## II.4 Méthode d'analyse

L'analyse des données est majoritairement descriptive.

Les données qualitatives sont exprimées par leurs effectifs et pourcentages.

Les données quantitatives sont exprimées par leurs moyennes, écarts-types et étendues.

## III. Résultats

### III.1 Population étudiée

Durant la période de sélection des dossiers, 3976 recherches de LA ont été demandées. Parmi elles, 433 (10,9%) étaient positives. Le dRVVT était le seul test positif pour 200 dossiers de LA positif (46,2%), dont 129 (64,5%) avec un LAC ratio entre 1,21 et 1,30. Ont été exclus les dossiers avec des dRVVT réalisés par mélange lorsque l'INR était entre 1,5 et 3 (8 dossiers) en supposant que les anticorps ont été dilués et seraient probablement à des taux plus élevés. Les patients sous anticoagulants oraux directs au moment du prélèvement (2 dossiers) ont été également exclus à cause des interférences analytiques engendrées.

Au total, 119 dossiers (soit 114 patients) avec un LA de faible intensité (= LA faible), défini par un dRVVT positif faible isolément, ont été étudiés ce qui correspond à 27,5% des LA positifs (figure 5).

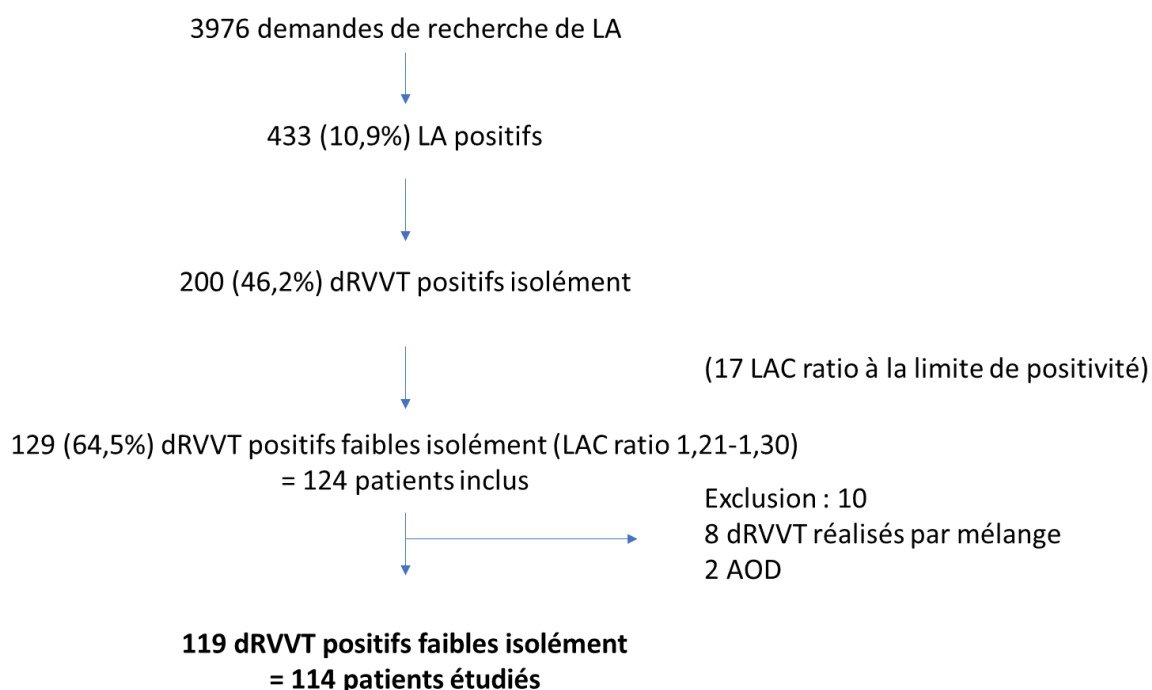


Figure 5 : Flow chart



Nous avons analysé cette population de LA faible et séparé les patients en fonction de la cinétique du LA dans le temps. Puis, nous avons relevé la présence associée des autres aPL, les indications justifiant la recherche de LA, les diagnostics retenus et la prise en charge proposée par le clinicien.

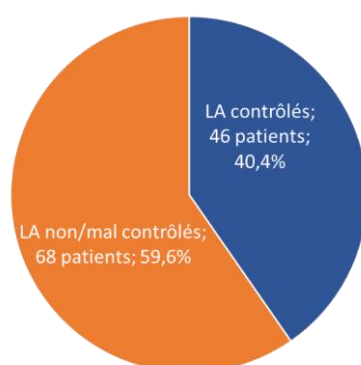
Enfin, les ratios dRVVT Screen ont été étudiés pour une première approche de l'utilisation en 2 temps du dRVVT.

### III.2 Répartition des patients en fonction du profil de LA

Selon les critères révisés de Sapporo, lorsque la recherche de LA est positive, un contrôle est nécessaire et doit être effectué à plus de 12 semaines d'intervalle et à moins de 5 ans des manifestations cliniques pour confirmer sa persistance (3).

Parmi les 114 patients présentant un LA faible, la positivité du LA a été contrôlée chez 46 patients (40,4%) (figure 6). Cependant, la présence de LA n'a pas été contrôlée ou nécessite un nouveau contrôle, pour 68 patients (59,6%) (figure 6). Nous avons répertorié les cas suivants :

- Soit le LA n'a pas été contrôlé
- Soit le LA a été contrôlé mais un nouveau prélèvement était encore nécessaire : l'intervalle entre 2 prélèvements de 12 semaines à 5 ans n'a pas été respecté, le TCA était le seul test positif dans un contexte inflammatoire évoquant une interférence des protéines inflammatoires, le LAC ratio contrôlé a été retrouvé à la limite du seuil de positivité.

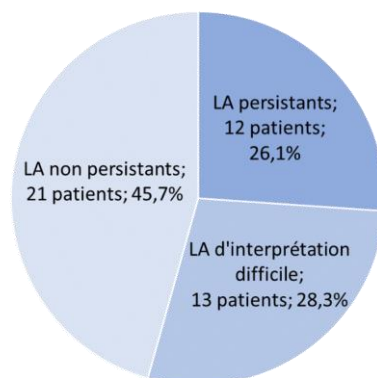


**Figure 6 : Répartition des patients avec un LA faible selon la réalisation de contrôle (114 patients)**

Parmi les 46 patients dont le LA était contrôlé, ce dernier était persistant chez 12 patients (26,1%) (figure 7).

Cependant la persistance du LA n'était pas aussi évidente pour 13 patients (28,3%) (figure 7). Après plusieurs contrôles du LA, nous avons distingué 2 cas de figure :

- Soit le LA était intermittent avec un LAC ratio qui oscille dans le temps entre des valeurs positives et négatives (8 patients)
- Soit le LA était bien persistant sur 2 prélèvements à plus de 12 semaines mais un prélèvement suivant a été retrouvé négatif (5 patients)

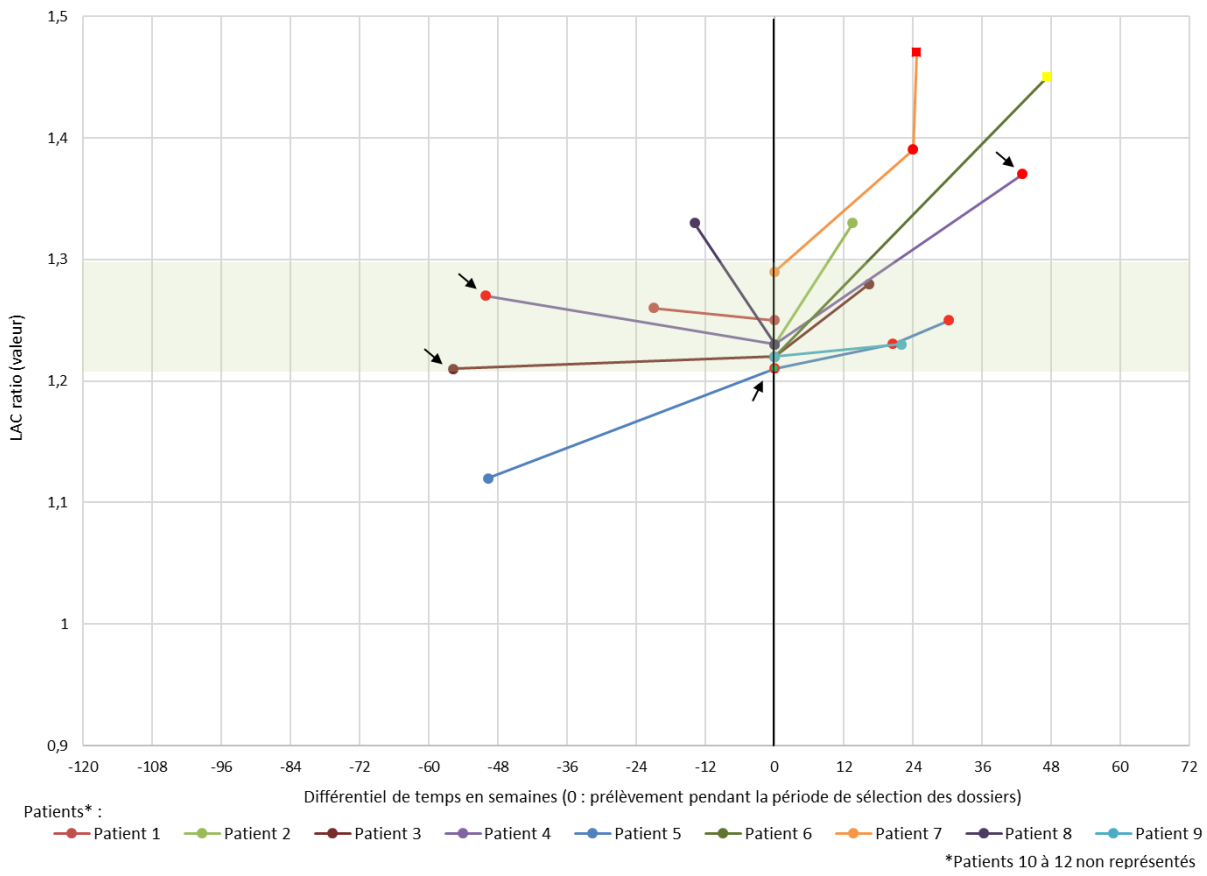
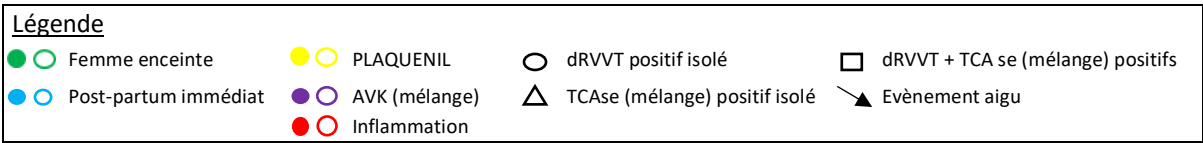


**Figure 7 : Répartition des patients avec un LA contrôlé (46 patients)**

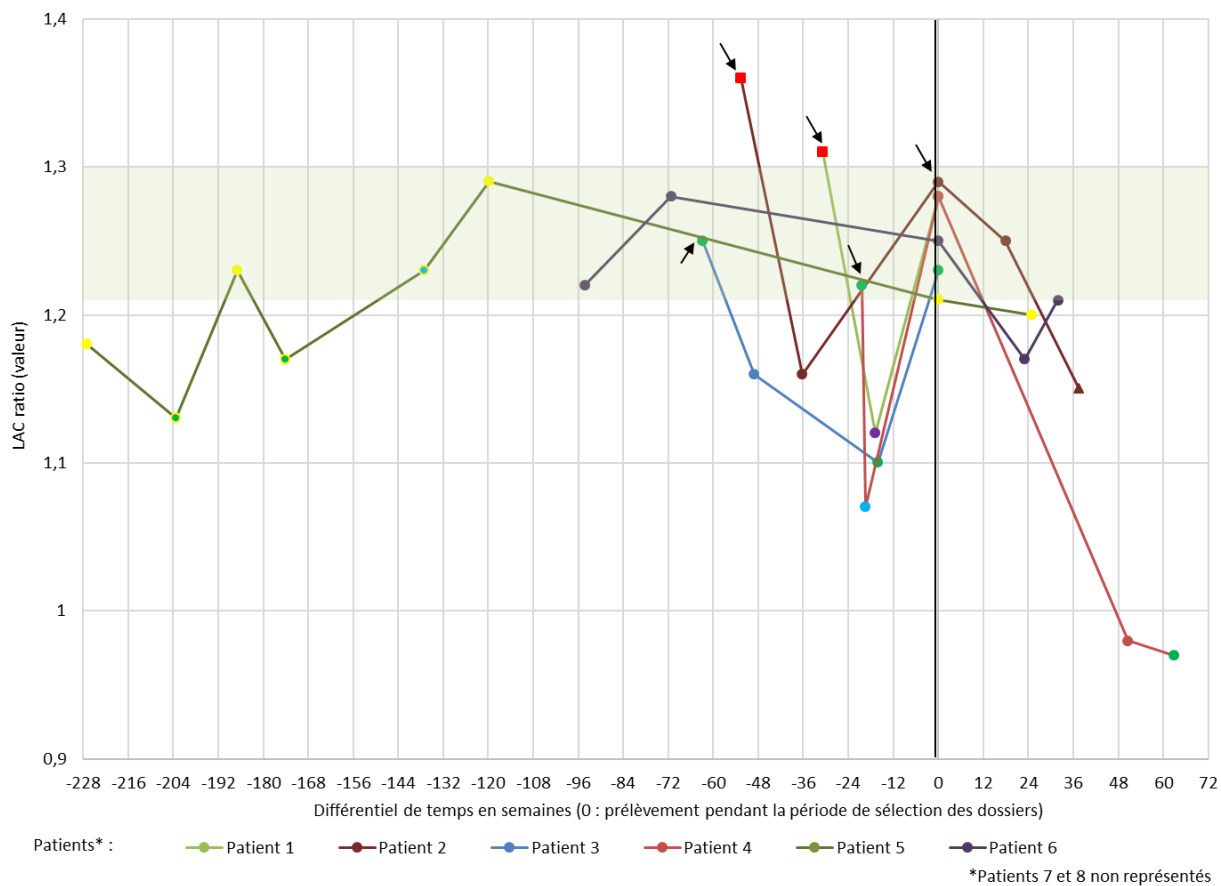
Par ailleurs, le LA a disparu chez 21 patients (45,7%) (figure 7). La positivité faible du LA a été retrouvée pour 8 d'entre eux au cours d'une maladie infectieuse ou dans un contexte inflammatoire et pour 2 au décours d'une prise récente d'une contraception oestro-progestative. Le LA faible a été identifié pour 11 patients lors d'un événement thrombotique aigu ou d'une complication obstétricale définie selon les critères diagnostiques du SAPL.

La cinétique du LA (via le LAC ratio) a été représentée pour chaque patient à partir des données antérieures et postérieures à la période de sélection des dossiers. Elle est illustrée sur les figures 8 à 11 en fonction des différents profils du LA observés. Toutefois, 8 patients n'ont pas été représentés car au moins une recherche de LA a été réalisée dans un autre laboratoire pour laquelle les données numériques étaient absentes et non comparables aux nôtres.

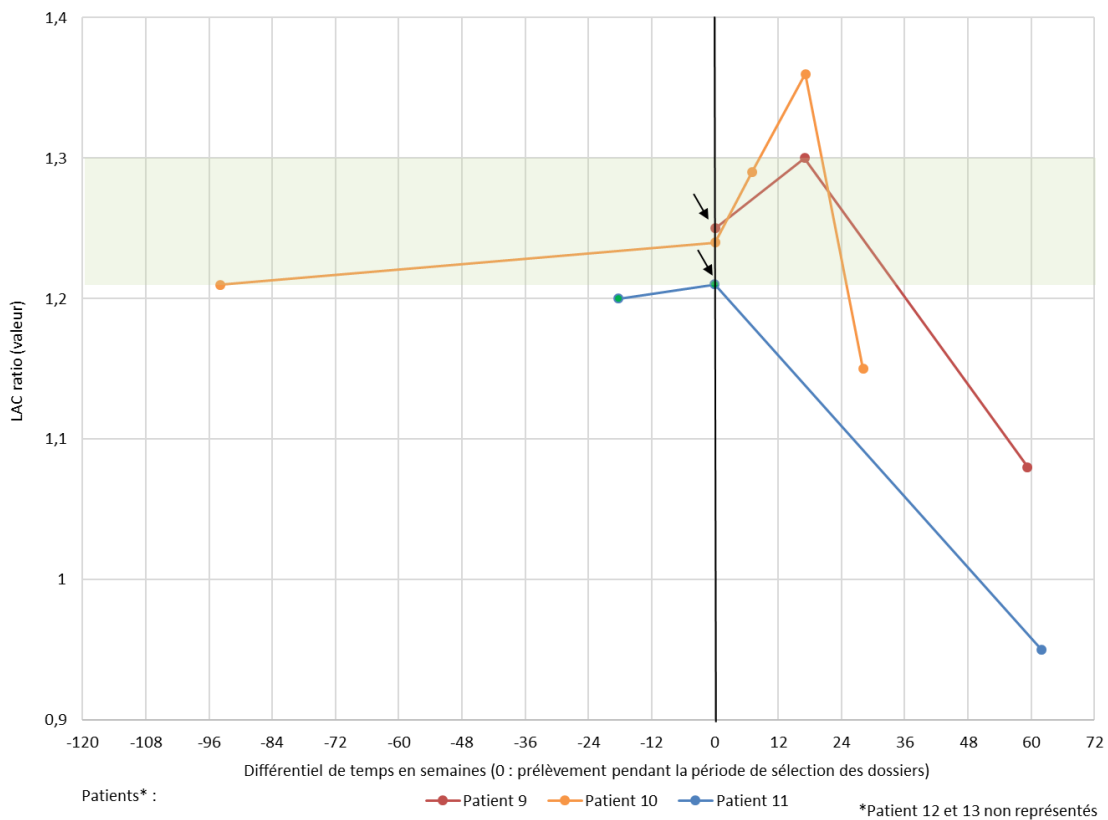
Nous pouvons constater que la négativation du dRVVT a été retrouvée, comme ce qui était attendu, lorsque le dRVVT a été réalisé par mélange du fait de la dilution des anticorps. La prise d'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®), pouvant interférer avec les tests, concernait 3 patients dont le LA était intermittent, voire le LA a été retrouvé plus fort ou au contraire a disparu. La présence d'un contexte obstétrical (grossesse, post-partum immédiat) a été relevée. Pour 2 patientes, le LA a disparu en fin de grossesse ou en post-partum immédiat. Dans la majorité des cas, hormis en présence d'inflammation et d'hydroxychloroquine, le dRVVT était le seul test positif.



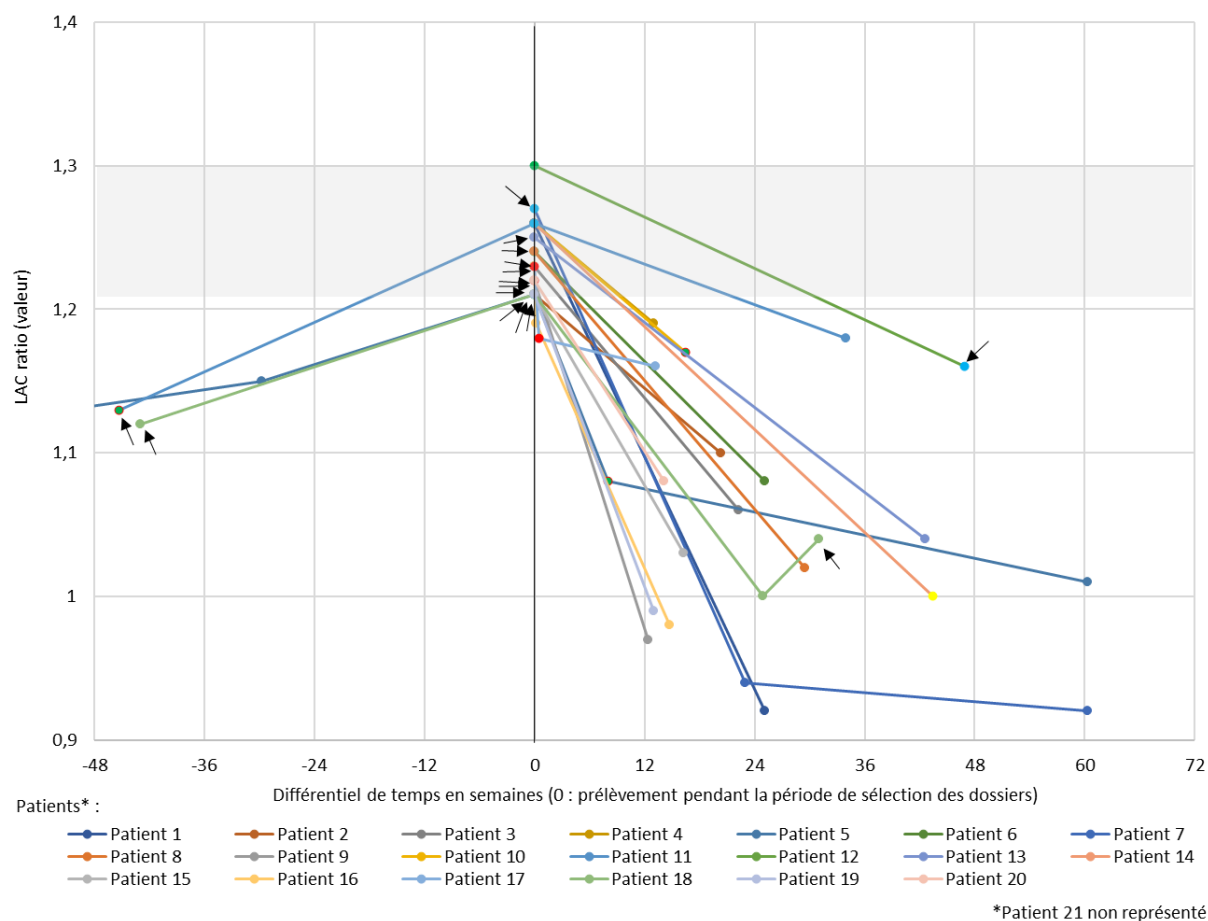
**Figure 8 : Cinétique du LAC ratio des LA persistants**



**Figure 10 : Cinétique du LAC ratio des LA d'interprétation difficile (LA intermittents)**



**Figure 9 : Cinétique du LAC ratio des LA d'interprétation difficile (LA persistants sur 2 prélèvements mais qui deviennent négatifs)**



**Figure 11 : Cinétique du LAC ratio des LA non persistants**

Nous avons donc séparé notre population en 4 groupes en fonction du profil de LA déterminé selon sa cinétique (via le LAC ratio) (tableau 7) :

	LA faibles	LA contrôlés			LA non/mal contrôlés
		LA persistants	LA d'interprétation difficile	LA non persistants	
Nombre de dossiers	119	15	15	21	68
Nombre de patients	114	12	13	21	68

**Tableau 7 : Répartition des dossiers et des patients en fonction du profil du LA**

### III.3 Association aux autres anticorps antiphospholipides

La recherche des autres aPL, aCL et aβ2GPI, doit être associée à la recherche de LA. Il est bien démontré que la triple positivité des aPL identifie des patients à fort risque thrombotique (45) (8). Cependant, seuls les aβ2GPI étaient également validés dans notre laboratoire, ce qui rend difficile l'ajout d'analyse lorsque cela était nécessaire. En effet, pour 8 patients les aCL n'ont pas été recherchés et de même pour les aβ2PG1 de 2 patients. Le tableau 8 résume les différentes associations d'aPL dans notre population avec un LA faible et en fonction des 4 groupes de patients. Les aCL ou aβ2GPI positifs non contrôlés ont été pris en compte. En effet, une double ou triple positivité initiale est confirmée dans 98% et 84% respectivement d'après *Pengo et al.* (46).

Le LA faible était isolé, sans aCL ni aβ2GPI, chez 96 patients (86,0%).

Lorsque d'autres aPL étaient associés, les aCL étaient légèrement plus fréquents que les aβ2GPI (12 aCL vs 10 aβ2GPI). L'isotype IgG était prédominant quel que soit l'anticorps (7 IgG vs 5 IgM aCL, 7 IgG vs 3 IgM aβ2GPI). Dans 2 cas de triple positivité, les isotypes IgG et IgM des aβ2GPI étaient associés.

Comparativement au LA faible, les aCL et aβ2GPI ont été retrouvés à des taux faibles lorsqu'ils étaient positifs (IgG aCL moyenne à 37 (20-110), IgG aβ2GPI rendus douteux ou faiblement positif).

Dans le groupe LA persistants, les IgM aCL étaient les plus fréquemment associés au LA (60,0% des aPL associés).

Dans le groupe LA d'interprétation difficile, seuls les IgG aCL ont été retrouvés.

Chez certains patients les aPE et anti-annexine V ont été recherchés. Ils s'avéraient être positifs chez des patients sans aCL ni aβ2GPI. Dans le groupe LA d'interprétation difficile, 1 patient avait des IgG aPE. Dans le groupe LA non persistants, 1 patient avait également des IgG aPE et 1 des IgG anti-annexine V persistants.

Anticorps antiphospholipides	Nombre de patients (nb (%))				
	LA faibles	LA contrôlés			LA non/mal contrôlés
		LA persistants	LA d'interprétation difficile	LA non persistants	
	114 patients	12 patients	13 patients	21 patients	68 patients
<b>Profil des aPL</b>					
Simple positivité	98 (86,0)	9 (75,0)	10 (76,9)	17 (80,9)	62 (91,2)
Double positivité	13 (11,4)	2 (16,7)	3 (23,1)	3 (14,3)	5 (7,4)
Triple positivité	3 (2,6)	1 (8,3)	0	1 (4,8)	1 (1,4)
<b>Présence d'anticorps</b>					
a $\beta$ 2GPI	16 patients	4 patients	3 patients	4 patients	6 patients
IgG	7 (43,8)	1 (25,0)	0	2 (50,0)	4 (66,7)
IgM	3 (18,8)	1 (25,0)	0	1 (25,0)	1 (16,7)
aCL					
IgG	7 (43,8)	0	3 (100,0)	1 (25,0)	3 (50,0)
IgM	5 (31,3)	3 (75,0)	0	2 (50,0)	0
<b>Taux d'anticorps</b>					
a $\beta$ 2GPI IgG (étendue)	Dtx - Faib. Pos.	Dtx - Faib. Pos.	-	Dtx - Faib. Pos.	Dtx - Faib. Pos.
a $\beta$ 2GPI IgM (étendue)	Dtx - Faib. Pos.	Dtx - Faib. Pos.	-	Faib. Pos.	Dtx
aCL IgG (moy., étend.)	37 (20-110)	-	35 (20-64)	39 (27-72)	42 (20-110)
aCL IgM (moy., étend.)	53 (21-129)	35 (21-47)	-	74 (41-129)	-

*Abréviations : Dtx (Douteux), Faib. Pos. (Faiblement Positif)*

**Tableau 8 : Association aux autres aPL (aCL et a $\beta$ 2GP1)**

### III.4 Indications de recherche de LA

Tout d'abord, nous avons voulu relever le service prenant en charge le patient durant la période de sélection des dossiers (tableau 9).

Les 114 patients, avec un LA faible, provenaient principalement des services de gynécologie-obstétrique (32,5%), de médecine interne (25,4%) et de neurologie (14,9%).

Les patients des groupes LA persistants et LA d'interprétation difficile ont été le plus souvent pris en charge dans le service de médecine interne (33,3% et 76,5% respectivement). Les autres services de provenance des patients du groupe LA persistant (50,0%) étaient divers : néphrologie, rhumatologie, cardiologie, consultation d'hémostase, centre de prélèvement.

Le groupe LA non/mal contrôlés était composé principalement de patientes issues du service de gynécologie-obstétrique (41,2%), de même dans le groupe LA non persistants (33,3%).

Services	LA faibles 114 patients	Nombre de patients (nb (%)) LA contrôlés			LA non/mal contrôlés 68 patients
		LA persistants 12 patients	LA d'interprétation difficile 13 patients	LA non persistants 21 patients	
Gynécologie-obstétrique	37 (32,5)	2 (16,7)	0	7 (33,3)	28 (41,2)
Médecine interne	29 (25,4)	4 (33,3)	10 (76,9)	4 (19,0)	11 (16,2)
Neurologie	17 (14,9)	0	0	4 (19,0)	13 (19,1)
Autres	31 (27,2)	6 (50,0)	3 (23,1)	6 (28,6)	16 (23,5)

Autres : néphrologie, rhumatologie, cardiologie, hémostase (consultations), urgences, réanimation, hématologie clinique, dermatologie, pneumologie, psychiatrie, centre de prélèvement.

**Tableau 9 : Services prenant en charge les patients (période de sélection des dossiers)**

Ensuite, nous avons relevé l'âge, au moment du prélèvement durant la période de sélection des dossiers, et le sexe des patients. Les 114 patients étudiés étaient jeunes avec un âge moyen de 38 ans  $\pm$  15 (2-87) et les femmes étaient majoritaires avec un sexe ratio de 0,4 (32 hommes/82 femmes) (tableau 10).

Enfin, les principales indications de recherche de LA ont été recueillies et résumées dans le tableau 10.

Les 114 patients avec un LA faible ont présentés autant d'évènements thrombotiques veineux (21,1%) que de manifestations obstétricales n'entrant pas dans les critères du SAPL (21,1%).

Dans le groupe LA persistants, les thromboses veineuses ont été les plus fréquentes (41,7%) (tableau 10). La majorité de ces patients (4/5) avait des facteurs de risque thrombotiques associés : contexte obstétrical (post-partum immédiat) et/ou facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, dyslipidémie, surpoids, diabète de type 2, hypertension artérielle) et/ou facteur thrombophilique biologique (mutation hétérozygote du facteur V Leiden). 2 patients avaient récidivé dont un sous anticoagulation sous-dosée et l'autre sans traitement.

D'autre part, une patiente a accouché prématurément dans un contexte de RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérine) et avait également un risque associé de complications obstétricales : facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme sévère, diabète).

En ce qui concerne les patients sans signes cliniques thrombotiques ou obstétricaux de SAPL (50,0%), un patient présentait un lupus induit par HUMIRA, d'autres des situations cliniques inductrices de LA (traitement inducteur, maladie de Takayasu, rectocolite hémorragique) ou des manifestations pouvant être associées aux aPL (néphropathie, atteinte neurologique) ou encore des complications obstétricales n'entrant pas dans les critères de SAPL (pré-éclampsie avec naissance à terme).

Parmi les patients avec un LA d'interprétation difficile, les thromboses vasculaires ont été majoritairement représentées (46,2%) avec également une prédominance veineuse (30,8%) (tableau).



Chacun de ces patients présentait des facteurs de risques thrombotiques associés : âge > 50 ans et/ou facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, surpoids, hypertension artérielle) et/ou immobilisation prolongée et/ou prise d'une contraception oestro-progestative et/ou infections chroniques et/ou dysglobulinémie et/ou facteur thrombophile biologique (mutation hétérozygote du facteur V Leiden). Un seul patient avait récidivé avec un premier épisode artériel puis un second veineux en absence de traitement anticoagulant.

D'autre part, les 2 patientes ayant accouché prématurément avaient également un risque surajouté de complications obstétricales : facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, obésité), facteur de thrombophilie biologique (mutation hétérozygote G20210A du gène de la prothrombine).

En ce qui concerne les patients sans SAPL clinique (46,2%), 3 patients avaient effectué la recherche de LA dans un contexte de MAI (LES, thyroïdite auto-immune). Une recherche de LA a été réalisée chez une patiente dans le cadre d'un bilan d'infertilité et chez une autre patiente pour un RCIU avec une naissance à 39 SA. Un patient était atteint d'une néphropathie d'origine indéterminée.

Dans le groupe LA non/mal contrôlés, comme nous pouvons nous y attendre, les patients ont présenté le plus souvent des complications obstétricales (33 patients, 48,5%). Toutefois, la majorité de ces femmes (20 patientes, 60,6%) n'avaient pas de manifestations respectant les critères diagnostiques du SAPL. Dans ces différents cas, la recherche de LA a été réalisée : soit dans un contexte de pré-éclampsie ou RCIU non associés à une naissance prématurée < 34SA, soit avec un nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel mais n'entrant pas dans la définition de RCIU (47), soit avec un nombre de FCS  $\leq 2$ , soit dans le cadre d'un bilan d'infertilité.

Caractéristiques des patients et indications de recherche de LA	Nombre de patients (nb (%))				
	LA faibles	LA contrôlés			LA non/mal contrôlés
		LA persistants	LA d'interprétation difficile	LA non persistants	
	114 patients	12 patients	13 patients	21 patients	68 patients
Age (ans) moy. + ET (étendue)	38 ± 15 (2-87)	38 ± 7 (24-50)	35 ± 10 (22-59)	34 ± 15 (2-76)	40 ± 17,4 (18-87)
Sexe (Hommes / Femmes)	32 (28) / 82 (72)	7 (58) / 5 (42)	3 (23) / 10 (77)	4 (19) / 17 (81)	18 (26) / 50 (74)
<u>Thromboses vasculaires</u>					
TV	24 (21,1)	5 (41,7)	4 (30,8)	7 (33,3)	8 (11,8)
TV (hors critères)	1 (0,9)	0	0	0	1 (1,5)
TA	20 (17,5)	0	2 (15,4)	4 (19,0)	14 (20,6)
<u>Morbidité obstétricale</u>					
MFIU > 10 SA	1 (0,9)	0	0	0	1 (1,5)
≥3 FCS	7 (6,1)	0	0	2 (9,5)	5 (7,4)
Naiss. < 34 SA	15 (13,2)	1 (8,3)	2 (15,4)	5 (23,8)	7 (10,3)
avec pré-éclampsie / éclampsie / HELLP sd / RCIU					
Manifestations obstétricales (hors critères)	24 (21,1)	1 (8,3)	2 (15,4)	1 (4,8)	20 (29,4)
<u>Suivi MAI</u>	10 (8,8)	1 (8,3)	3 (23,1)	1 (4,8)	5 (7,4)
<u>Allongement du TCA isolé</u>	6 (5,3)	0	0	3 (14,3)	3 (4,4)
<u>Autres manifestations associées</u>	11 (9,6)	3 (25,0)	1 (7,7)	1 (4,8)	6 (8,8)
<u>Sans précision</u>	2 (1,8)	1 (8,3)	0	0	1 (1,5)

Thromboses veineuses (hors critères) : thrombose veineuse superficielle

Manifestations obstétricales (hors critères) : naissance > 34 SA avec pré-éclampsie/RCIU, < 3 FCS, petit poids pour l'âge gestationnel, bilan d'infertilité

Autres manifestations associées : thrombopénie persistante, atteinte rénale, atteinte neurologique

Abréviations : TV (Thromboses Veineuses), TA (Thromboses Artérielles), MFIU (Mort Fœtale In Utero), SA (Semaines d'Aménorrhée), FCS (Fausses Couches Spontanées), HELLP sd (Hemolysis Elevated Liver enzymes, Low Platelets syndrome), RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin), MAI (Maladie Auto-Immune)

**Tableau 10 : Caractéristiques des patients et indications de recherche de LA**

### III.5 Prise en charge

Parmi les patients avec un LA faible, nous avons relevé 12 patients avec un LA persistant et 13 dont le LA était d'interprétation difficile. Nous avons donc recherché quel diagnostic a été retenu par le clinicien et quelle conduite à tenir a été proposée (tableau 11). Toutefois, pour 6 patients, ces informations n'étaient pas renseignées (5 dans le groupe LA persistants, 1 dans le groupe LA d'interprétation difficile) et pour 2 patients étiquetés SAPL « biologique », la prise en charge thérapeutique n'était également pas renseignée.

Diagnostiques retenus et prise en charge	Nombre de patients (nb (%))	
	LA contrôlés	
	LA persistants 12 patients	LA d'interprétation difficile 13 patients
<b><u>SAPL</u></b>	<b>4 (33,3)</b>	<b>4 (30,8)</b>
Au long cours :		
Aspirine	0	1 (25,0)
TAC	2 (50,0)	1 (25,0)
TAC + aspirine	0	1 (25,0)
Pendant la grossesse :		
TAC + aspirine	2 (50,0)	1 (25,0)
<b><u>SAPL "biologique"</u></b>	<b>3 (25,0)</b>	<b>7 (53,8)</b>
Au long cours :		
Aspirine	1 (33,3)	2 (28,6)
Pendant la grossesse :		
Aspirine	0	1 (14,3)
Autres :		
Pas de traitement	1 (33,3)	2 (28,6)
Autre	1 (33,3)	0
Non renseigné	0	2 (28,6)
<b><u>SAPL non retenu</u></b>	<b>0</b>	<b>1 (7,7)</b>
<b><u>Diagnostiques non renseignés</u></b>	<b>5 (41,7)</b>	<b>1 (7,7)</b>

Autre : inhibiteurs de mTOR

Abréviations : TAC (Traitement AntiCoagulant)

**Tableau 11 : Diagnostiques retenus et prise en charge des patients**

Parmi ces 25 patients, le diagnostic de SAPL a été retenu chez 8 patients (32,0%) qui ont alors reçu un traitement. Le diagnostic de SAPL « biologique », soit la présence d'aPL sans signes cliniques de SAPL, a été retenu chez 10 patients dont la moitié (5 patients) a bénéficié d'un traitement. Le diagnostic n'a pas été retenu pour un patient. Au total, la présence de LA faible a été prise en compte chez 18 patients (72,0%) et pour 13 patients (52,0%) une prise en charge thérapeutique a été proposée.

Dans le groupe LA persistants, 4 patients (33,3%) avec le diagnostic de SAPL retenu ont été traités soit par traitement anticoagulant au long cours pour des thromboses veineuses (2 patients) soit un traitement par HBPM et aspirine a été proposé au cours de la grossesse pour 2 patientes.

Les 3 patients étiquetés SAPL « biologique » ont été pris en charge par aspirine au long cours ou inhibiteurs de mTOR. Un de ces patients n'a toutefois pas reçu de traitement anti-thrombotique au long cours car la thrombose veineuse profonde était survenue dans un contexte favorisant (50 ans, tabagisme, dyslipidémie) et le LA n'a pas été considéré significatif. Nous n'avons pas d'informations quant à la survenue d'une récurrence thrombotique pour ce patient.

Dans le groupe LA d'interprétation difficile, le diagnostic de SAPL a été retenu pour 4 patients (30,8%) et une prise en charge thérapeutique a été proposée. Les traitements proposés étaient similaires aux patients du groupe LA persistants sauf pour 2 patients. Un des patients ayant eu un antécédent d'AVC a été traité par anticoagulation associée à de l'aspirine au long cours et l'autre par aspirine seule au long cours pour un accident ischémique transitoire à l'âge de 25 ans dans un contexte de tabagisme, surpoids et dysimmunitaire.

7 autres patients (53,8%) avaient un SAPL « biologique » car ils ne présentaient pas de critères cliniques de SAPL. Ils ont été pris en charge par aspirine au long cours et/ou pendant la grossesse. Un traitement prophylactique par aspirine au cours de la grossesse n'a pas été proposé pour une patiente car elle ne présentait pas de signes cliniques de SAPL. En effet, la recherche de LA a été réalisée lors d'un bilan d'infertilité. De plus, les IgG aCL étaient associés au LA mais intermittents et à taux faible.

### **III.6 Etude du ratio dRVVT Screen**

Le dRVVT a été utilisé en test intégré, mais il est possible de l'utiliser en procédure en 2 temps. Dans ce cas, seul le dRVVT Screen est réalisé en première intention. Lorsque le ratio dépasse un seuil, spécifique à chaque laboratoire, le dRVVT Confirm est réalisé et le LAC ratio est calculé. Dans cette configuration, un test du mélange avec le dRVVT doit être réalisé pour exclure un déficit en facteurs de coagulation et mettre en évidence un effet inhibiteur, mais cela diminue sa sensibilité de détection.

Pour évaluer cette méthode avec notre population présentant un LA faible, et en absence de standardisation, nous avons fixé notre seuil de positivité du dRVVT Screen à 1,20. Le tableau 12 résume la répartition des dossiers.

Ratios dRVVT Screen	LA faibles 119 dossiers	Nombre de dossiers (nb (%))			
		LA contrôlés			LA non/mal contrôlés
		LA persistants	LA d'interprétation difficile	LA non persistants	
≥ 1,20	77 (64,7)	15 dossiers	13 (86,7)	21 dossiers	68 dossiers
< 1,20	42 (35,3)	3 (20,0)	2 (13,3)	6 (28,6)	31 (45,6)

**Tableau 12 : Ratios dRVVT Screen**

Sur les 119 dossiers de LA faible, 42 dossiers (35,3%) avaient un ratio dRVVT Screen < 1,20. 5 d'entre eux (11,9%) appartenaient aux groupes LA persistants et LA d'interprétation difficile (3 dossiers 7,1% et 2 dossiers 4,8% respectivement).

Les 3 patients du groupe LA persistants avec dRVVT Screen < 1,20 ont présenté soit un SAPL thrombotique (1 patient) soit un SAPL « biologique » (1 patient avec une triple positivité des aPL dans un contexte de lupus induit par HUMIRA®). Le diagnostic retenu n'était pas mentionné pour le 3<sup>ème</sup> patient, mais il ne présentait pas de signes cliniques de SAPL, seulement une atteinte neurologique, sans autres aPL associés.

Les 2 patients du groupe LA d'interprétation difficile avec dRVVT Screen < 1,20 présentaient des SAPL « biologiques » en présence d'un LES ou dans un contexte de RCIU avec naissance > 34 SA.

Une prise en charge a été proposée pour tous ces patients (sauf un sans information) par anticoagulation et/ou aspirine.

Nous n'avons pas eu d'informations concernant un nouvel événement thrombotique ou obstétrical durant notre période d'étude pour ces patients.

## IV. Discussion

Dans notre étude, 27,5% des LA positifs étaient des LA de faible intensité avec un test du dRVVT positif faible isolément. Le dépistage par le TCAsé, suivi du test du mélange, semble ne pas être en mesure de les dépister à cause d'une possible dilution des anticorps à taux faibles. L'absence de détection par le TCAsé peut aussi être expliquée par la perturbation isolée de la voie explorée par le dRVVT.

Selon les recommandations de l'ISTH (11), la positivité d'un seul test suffit pour affirmer la présence d'un LA, le rendu positif de nos résultats est donc justifié. Néanmoins, d'après *Swadzba et al.* (48), lorsque deux tests de dépistage sont positifs (« double positivité » du LA), l'association avec des critères cliniques de SAPL est plus importante que la positivité d'un seul test. Cependant, *Simmons et al.* ont montré que le risque thrombotique était similaire entre une positivité isolée du dRVVT ou du TCAsé et lors de l'association dRVVT+TCAsé (49).

Notre population de patients n'est probablement pas complète. La détection de LA à taux faible est difficile, des résultats faussement négatifs ont pu être rendus. Cette difficulté se remarque lorsque l'on compare les résultats des contrôles de qualité externes rendus par différents laboratoires : environ 50% d'entre eux avaient rendu un échantillon de LA normal alors qu'il était faiblement positif (50, 51). Cette problématique d'interprétation provient de l'hétérogénéité des LA, des réactifs commercialisés, de l'absence de standardisation de la technique et d'homogénéité des recommandations par rapport à la détermination du seuil de positivité. En effet, en utilisant le seuil de positivité au 99<sup>ème</sup> percentile comme nous le faisons et selon les recommandations de l'ISTH (11), nous augmentons la spécificité des tests mais au détriment de la sensibilité (17). Toutefois, d'autres recommandations existent, notamment du BCSH et CLSI, avec un seuil proposé plutôt au 97,5<sup>ème</sup> percentile (52).

La présence de LA, à plus de 12 semaines, a été retrouvée chez 54,4% des patients contrôlés (groupes LA persistants et LA d'interprétation difficile), ce qui est un argument en faveur de la probable implication clinique de ces LA faibles. *Simmons et al.* ont montré également que 47% des patients avec un résultat positif de dRVVT isolé restaient positifs à distance (49).

Néanmoins, 28,3% des patients contrôlés avaient une cinétique de LAC ratio dans le temps difficilement interprétable. La négativation du dRVVT observée peut s'expliquer par des diversités analytiques. La réalisation d'un dRVVT sur mélange lorsque l'INR est entre 1,5-3, dilue l'anticorps présent (11). La sensibilité du dRVVT peut être légèrement différente en fonction des lots de réactifs utilisés sur la période d'étude. En effet, la composition du réactif peut varier en fonction de la classe, de la concentration et de la conformation des PL (18). Par ailleurs, l'hétérogénéité des anticorps ayant une activité LA complique leur détection. La présence de traitement tel que l'hydroxychloroquine, en

réduisant la formation du complexe IgG-β2GPI sur la bicouche de PL, peut perturber les tests de détection du LA (16).

Le contexte clinique de grossesse peut également modifier les résultats de recherche de LA (11). D'après une étude des patients de PROMISSE (Predictors of pRegnancy Outcome : bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus)(53) décrivant l'évolution des aPL au cours de la grossesse, les aPL ont tendance à diminuer durant la grossesse. Parmi les 81 patientes de cette étude avec un LA positif au 1<sup>er</sup> trimestre, 74% sont restés positifs au 2<sup>ème</sup> trimestre, 50% au 3<sup>ème</sup> trimestre puis le taux de LA est revenu à sa valeur initiale à 3 mois du post-partum.

Malgré ces hypothèses variées, la cinétique du LA dans le temps n'est pas toujours expliquée.

Pour ces patients dont le LA est difficile à interpréter, le contrôle du LA a été réalisé à plusieurs reprises. La répétition des contrôles n'était pas essentiellement expliquée par l'apparition d'un nouvel évènement thrombotique. Ces recherches répétées ont été, parfois, effectuées en systématique dans un contexte de LES dans le but de traiter les patients en prévention primaire. En effet, le SAPL est fréquemment associé au LES. Dans l'« Euro-phospholip project », 41,2% des SAPL étaient associés à un LES ou un syndrome « lupus-like » (54). Compte tenu du risque de complications obstétricales, les patientes de notre étude avec un LES ont été contrôlées en pré-conceptionnel, en début et au cours de la grossesse.

D'après l'étude PROMISSE (53), comme nous l'avons vu, le taux des aPL avait tendance à diminuer durant la grossesse. A l'inverse, 18% des patientes qui avaient un LA négatif ont vu leur LA se positiver au 2<sup>ème</sup> trimestre, sans association à une augmentation de fréquence des complications obstétricales par rapport à celles avec un LA restant négatif. Toutefois, aucune des patientes atteintes de LES (349) n'ont vu un LA apparaître plus tard dans la grossesse. Cette étude démontre qu'il n'est pas nécessaire de répéter les recherches d'aPL au cours de la grossesse. Un prélèvement uniquement au 1<sup>er</sup> trimestre en prenant compte des critères cliniques de SAPL semblerait suffisant pour permettre d'identifier les patientes à haut risque de complications obstétricales.

La répétition des contrôles a également été réalisée compte tenu de l'intensité faible du LA persistant. La recherche d'une évolution vers un LA d'une intensité plus forte ou de l'apparition d'autres aPL a probablement motivé cette démarche.

Certains prélèvements de patients (8 patients) ont été effectués dans d'autres laboratoires. L'interprétation des résultats a été prise en compte comme ont dû le faire les cliniciens. Toutefois, ces patients n'ont pas été représentés sur les figures du fait de l'absence de données numériques du LAC ratio et l'impossibilité de les comparer avec les nôtres en raison de l'absence de standardisation de cette analyse. Les experts recommandent que le contrôle soit réalisé au sein du même laboratoire,

afin d'améliorer la reproductibilité des analyses. Ces résultats doivent donc être pris en compte avec prudence.

La présence durable du LA n'est pas confirmée chez 45,7% des patients contrôlés. Tout résultat positif nécessite un contrôle à au moins 12 semaines afin d'exclure la présence d'un LA transitoire, non thrombogène pour ne pas traiter à tort les patients. En effet, chez 10 patients (47,6%) nous avons retrouvé des conditions favorables à la présence d'un LA transitoire. Pour 2 patientes, les deux prélèvements ont été effectués au décours de la même grossesse avec négativation en fin de grossesse ou en post-partum immédiat. Le moment au cours de la grossesse où le prélèvement est effectué est important pour ne pas méconnaître un SAPL, le 1<sup>er</sup> trimestre étant le plus adapté compte tenu de la possible dilution des anticorps dans l'évolution de la grossesse (53). Cela nous laisse penser que ces LA faibles qui deviennent négatifs au cours de la grossesse pourraient être plus forts à distance. Un contrôle supplémentaire semblerait nécessaire. Pour les autres patients, nous n'avons pas trouvé d'explications à la présence d'un LA. Le test du dRVVT n'est pas 100% spécifique, argument supplémentaire en faveur de la nécessité de vérifier ces résultats.

Plus de la moitié des patients avec un LA faible (59,6%) font partis du groupe LA non/mal contrôlés. Le manque de contrôle à distance est due en partie à l'absence de prise en compte des résultats de LA faible par le clinicien probablement du fait de leur pertinence clinique peu claire. Au contraire, des conclusions trop hâtives ont été réalisées devant un antécédent de LA, non confirmé, de plus de 5 ans, ce qui est en dehors du délai d'interprétation préconisé. L'absence de compliance des patients à la prise en charge ou les difficultés d'ordre plus pratique (contrôle effectué dans un laboratoire proche du domicile du patient) peuvent faire craindre une ignorance diagnostique pour certains véritables SAPL. De plus, l'absence de données peut être expliquée par la réalisation d'une étude rétrospective.

La recherche d' $\alpha\beta$ 2GPI et d'aCL est associée, au moins une fois, à la recherche de LA chez 98% et 93% des patients respectivement. La prise en compte des 3 aPL dans le diagnostic de SAPL est bien ancrée dans les pratiques.

La présence d'un LA faible isolé est majoritairement représentée (86,0%). *Pengo et al.* ont étudié des patients porteurs d'un LA isolé qui n'avaient pas de signes cliniques de SAPL (55). Ils ont démontré que l'incidence annuelle d'événements thromboemboliques chez cette population est plus faible qu'en présence d'une triple positivité (1,3% personnes/an vs 5,3% personnes/an) mais plus élevée que dans la population générale (caucasiens de 35-55 ans :  $\approx$ 0,4%). Ces données suggèrent que le risque thrombotique serait moins important avec un LA isolé du fait de l'absence d'association à d'autres aPL. Toutefois, *Yelnik et al.* ont montré que la présence de LA isolé au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, est un facteur de risque prédictif de complications obstétricales (53).



L'isotype IgG est le plus fréquemment retrouvé quel que soit l'aPL associé au LA (31,8% des aCL et 31,8% des aβ2GPI). Les anticorps aPL d'isotype IgG semblent être associés de façon plus importante à des événements thrombotiques que les IgM (56). Leur association au LA doit donc être prise en compte dans la prise en charge du patient.

Comparativement au LA, ces aPL sont retrouvés à taux relativement faibles. La patiente avec une triple positivité dans le groupe LA non/mal contrôlés possédait des taux d'IgG aCL élevé (110 UC) dans un contexte favorisant de LES, augmentant ainsi la moyenne des IgG aCL (42 (20-110) UC). De la même manière, la moyenne des IgM aCL dans le groupe LA non persistants (74 (41-129) UC) est biaisée par l'effectif réduit de valeurs (4) et la présence d'une triple positivité à taux élevés (112-129 UC) chez une patiente épileptique. De plus, depuis peu, dans le laboratoire d'immunologie, les aCL sont contrôlés sur un autre automate par dosage fluoro-immuno-enzymatique (FEIA). Il s'avère que certains IgM aCL à taux faible ont été contrôlés négatifs. Ce qui amène à réfléchir sur la technique à utiliser et remet en cause la prise en compte des IgM aCL à taux faibles de notre étude.

Les patients des groupes LA persistants et LA d'interprétation difficile provenaient plus fréquemment du service de médecine interne (56,0%). Cela souligne le fait que le suivi de ces patients nécessite l'avis d'un praticien spécialisé disposant des connaissances lui permettant de reconnaître une situation clinique évocatrice de SAPL et au fait des dernières recommandations. En effet, la prise en charge adaptée de ces patients est primordiale compte tenu du traitement au long cours nécessaire.

Lorsque le LA était persistant ou d'interprétation difficile, les thromboses vasculaires et plus particulièrement de localisation veineuse étaient prédominantes (36,0%). La clinique retrouvée est donc concordante avec les données de la littérature sur le SAPL (1) et même plus précisément sur le LA dépisté par le dRVVT seul (49). Bien que d'autres facteurs de risque de thrombose aient été présents chez la plupart de ces patients, cela n'exclue pas le diagnostic de SAPL (3), même si elle doit le faire discuter. En effet, d'après la théorie du « second-hit », ces facteurs de risque associés seraient responsables du déclenchement de l'événement aigu thrombotique en présence d'aPL (38).

La présence importante de patientes avec des manifestations obstétricales hors critères de SAPL dans le groupe LA non/mal contrôlés (29,4%) nous interpelle. L'étude de l'EUROAPS (European Registry on obstetric Antiphospholip Syndrome) (57) compare les patientes avec des morbidités obstétricales non incluses dans les critères de SAPL associées à des aPL (OMAPS = Obstetric Morbidity related with Antiphospholipid antibodies) à celles avec un SAPL obstétrical objectivé (OAPS = Obstetric Antiphospholip Syndrome). Cette étude montre que la survenue d'une nouvelle complication obstétricale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (43/91 (47,25%) des cas dans le groupe OMAPS vs 129/247 (52,2%) du groupe OAPS,  $p = 0,4811$ ). La nécessité de traiter les patientes avec des manifestations obstétricales n'entrant pas dans les critères de SAPL peut se discuter. Elles

sont actuellement probablement sous-diagnostiquées du fait des critères trop restrictifs de la classification du SAPL obstétrical. Ces données pourraient être un argument pour inciter le contrôle du LA dans cette population.

D'autre part, la nécessité de rechercher le LA dans un bilan d'infertilité est controversée. D'après *Chighizola et De Jesus* (58), la relation entre aPL et infertilité primaire ou échecs de FIV (Fécondation *in vitro*) n'est pas démontrée. Toutefois cette revue de la littérature manque de puissance à cause du faible effectif.

Plus généralement, la recherche de LA chez des patients sans critères cliniques de SAPL est discutée car la conduite à tenir face à un résultat positif n'est pas connue. D'autant plus que des LA positifs peuvent être retrouvés chez des sujets âgés asymptomatiques. A cela s'ajoute, les résultats faussement positifs que l'on peut retrouver en raison de la spécificité limitée du dRVVT (59). Le risque est alors de traiter à tort des patients.

Concernant la prise en charge du SAPL, la prévention du risque de récurrence des événements thrombotiques ou obstétricaux est l'enjeu crucial. Un retard diagnostique peut parfois être à l'origine de complications graves. Au contraire, un diagnostic retenu à tort implique un traitement anti-thrombotique injustifié avec un risque hémorragique inhérent. Dans notre étude, parmi les 25 patients des groupes LA persistants et LA d'interprétation difficile, le LA faible a été pris en considération chez 18 patients (72,0%) et un traitement prophylactique a été proposé pour 13 patients (52,0%). Ces chiffres montrent l'intérêt de contrôler le LA à distance et la nécessité de traiter les patients. Toutefois, le diagnostic de SAPL n'a pas été retenu pour un patient et des informations manquaient pour 8 patients.

La prise en charge proposée du SAPL et du SAPL « biologique » est variée et adaptée au cas par cas. En effet, la prise en compte des facteurs de risque thrombotique associés, de la présence d'une MAI sous-jacente, du profil des aPL doit être effectuée avant l'instauration d'un traitement prophylactique lourd.

Le traitement habituel du SAPL comporte un anticoagulant et/ou de l'aspirine. Toutefois, un traitement par inhibiteurs de mTOR a été proposé pour un patient présentant une néphropathie étiquetée « néphropathie liée aux aPL ». Ce traitement a montré une amélioration du pronostic rénal en post-greffe chez les patients présentant des aPL (60).

*E. Coloma Bazan et al.* (61) ont étudié la possibilité d'interrompre le traitement anticoagulant ou antiplaquettaire chez des patients voyant leurs aPL se négativer ; aucun événement n'était survenu après environ 20 mois de suivi. Ils considèrent alors que ces patients sont à faible risque de récurrence et qu'il ne semble donc pas pertinent de continuer à les traiter. Toutefois, cette étude est limitée par le

nombre de patients inclus, elle ne concerne que des patients avec un SAPL primaire et présentant environ 5 prélèvements négatifs pour les aPL.

La réalisation d'un test intégré permet d'être plus à l'aise sur le dépistage des LA faibles par rapport à la réalisation du test en 2 temps. En effet, certains LA faibles n'allongent pas suffisamment le dRVVT Screen, pourtant le différentiel avec le dRVVT Confirm met en évidence un LA. De plus, la nécessité de réaliser le test du dRVVT par mélange entraîne la dilution des anticorps et le risque de ne pas détecter les LA faibles. De plus, l'absence de standardisation sur la détermination du seuil de positivité du dRVVT Screen rend la démarche difficile. Toutefois, nous avons voulu évaluer l'éventuel retentissement de la réalisation du dRVVT en 2 temps sur les LA faibles de notre population. En effet, de nombreux laboratoires procèdent de la sorte notamment d'un point de vue budgétaire et parce que cette méthode est également proposée par les fournisseurs à côté du test intégré.

Dans ces conditions de réalisation du dRVVT en 2 temps, 11,9% des LA faibles avec un ratio dRVVT Screen < 1,20 seraient rendus à tort négatifs (LA persistants et d'interprétation difficile). Ce pourcentage est probablement encore plus élevé car 31 dossiers (73,8%) de ces LA faibles avec un ratio dRVVT Screen < 1,20 appartiennent au groupe LA non/mal contrôlés. Si nous suivons les propositions de standardisation des pratiques de *Poz et al.* (62), avec un seuil de positivité du ratio dRVVT Screen à 1,17, nous aurions 12,5% de LA faibles rendus négatifs à tort. Ces résultats sont une première approche et sont limités par l'effectif réduit de contrôle de LA réalisé. Il serait nécessaire de faire une étude sur un effectif plus élevé de LA contrôlés et composé de la totalité des LA positifs.

Le manque de recommandations et de standardisation dans la recherche de LA a motivé la réalisation d'une étude par *Poz et al.*, dont le but était d'harmoniser l'expression des résultats intra et inter-laboratoires (62). Un score combiné du LA, LA-CS (Lupus Anticoagulant-Combined Score) a été proposé à partir des résultats du dRVVT et du TCAsé (SCT) après stratification en 4 sous-groupes : négatif, positivité faible, modérée et forte (tableaux 13 et 14).

		dRVVT					
		Negative 0	positive				
			Weak +	Moderate ++	Strong +++		
SCT	Positive	Negative 0	53 (17.0) 0	48 (15.4) +	1 (0.3) ++	0 (0.0) +++	102 (32.8)
		Weak +	65 (20.9) +	63 (20.3) ++	8 (2.6) +++	0 (0.0) ++++	136 (43.7)
		Moderate ++	2 (0.6) ++	20 (6.4) +++	23 (7.4) +++	8 (2.6) ++++	53 (17.0)
		Strong +++	0 (0.0) +++	5 (1.6) ++++	9 (2.9) +++++	6 (1.9) +++++	20 (6.4)
			120 (38.6)	136 (43.7)	41 (13.2)	14 (4.5)	311 (100)

Tableau 13 : LA-CS (62)

LA-CS	LAC group	Comment
0	Negative	LAC absent or negative
+ or ++	weak positive	Results compliant with weak LAC, it's recommended to check again
+++ or ++++	Moderate positive	Results compliant with moderate LAC <sup>a</sup>
+++++ or ++++++	Strong positive	Results compliant with strong LAC <sup>a</sup>

**Tableau 14 : Interprétation du score LA-SC (62)**

Ces données sont intéressantes mais limitées, car la définition du seuil de positivité et des différents sous-groupes est variable d'un laboratoire à un autre selon l'instrumentation et les réactifs utilisés. Bien que l'étude soit effectuée avec des automates et réactifs similaires aux nôtres pour le dRVVT, leur population de LA faible est très différente de celle de notre étude car le LAC ratio est compris entre 1,21 et 1,78. L'évaluation du risque thrombotique en fonction de l'intensité du LA n'a pas été réalisée dans cette étude.

Notre étude présente plusieurs limites. L'utilisation du seuil de positivité du LAC ratio au 99<sup>ème</sup> percentile diminue la sensibilité du dRVVT et entraîne un risque de ne pas dépister des LA faibles. Le recueil rétrospectif des données biologiques et cliniques fait que nous n'avons pu obtenir toutes les informations nécessaires. Il rend également difficile la comparaison des LAC ratios depuis la 1<sup>ère</sup> recherche de LA compte tenu de la variabilité intra-laboratoire qu'il peut y avoir en fonction des lots de réactifs différents. Le suivi de la cinétique du LA n'est pas toujours réalisable car des recherches de LA ont été effectuées dans un autre laboratoire, les données du LAC ratio ne sont alors pas comparables. Son suivi est aussi difficile à effectuer compte tenu du nombre important de patients dont la persistance du LA n'a pas été vérifiée. Quant à la durée de suivi des patients de 10 à 22 mois après la période de sélection des dossiers, elle est probablement trop courte et ne permet pas d'évaluer le risque thrombotique ni d'obtenir les données de contrôles effectués plus tard.

# CONCLUSION

---

Notre étude portait sur 119 dossiers (114 patients) avec un LA de faible intensité, pour lequel seul le dRVVT était rendu faiblement positif, correspondant à une proportion non négligeable de LA positifs (27,5%).

Ce LA faible a été retrouvé isolé, sans aCL ni a $\beta$ 2GPI associés, dans 86,0% des cas. Des études ont montré que le risque thrombotique était plus élevé en présence d'une double ou triple positivité. Devant notre observation, la prise en charge des patients avec un LA faible peut donc se discuter.

La présence de LA faibles persistants, à au moins 12 semaines d'intervalle, associée à la survenue de manifestations cliniques de SAPL met en évidence la possible implication clinique de ces LA pouvant justifier l'instauration d'un traitement chez ces patients. Elle souligne donc la nécessité de prendre en compte ce résultat et de réaliser un contrôle sur un deuxième prélèvement, contrôle encore insuffisamment effectué.

Toutefois, les patients avec un LA persistant ne présentaient pas tous des signes cliniques de SAPL. Cette situation pourrait remettre en cause la signification clinique du LA faible ou au contraire la définition des critères cliniques du SAPL. D'autre part, des LA faibles disparaissant ont également été observés, expliqués ou non par des situations induisant la présence d'un LA transitoire.

Le suivi de la cinétique du LA a mis en évidence une variation d'intensité du LA faible avec des négativations parfois inexpliquées chez certains patients. Malgré cela, la majorité des cliniciens ont tout de même pris en considération ce type de LA faible.

Un risque thrombotique moins élevé avec un LA faible par rapport à un LA fort n'a pas été démontré dans la littérature. Le LA expose à un risque thrombotique d'où sa place dans les critères diagnostic du SAPL, il n'est probablement pas à négliger même de faible intensité. Une étude prospective, comparant une population de patients présentant des LA de faible et de forte intensité, pourrait permettre d'évaluer le risque thrombotique et obstétrical justifiant une prise en charge thérapeutique.

Nous espérons que notre travail aura contribué à une meilleure prise en compte de ces LA faibles.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Brock CO, Brohl AS, Običan SG. Incidence, pathophysiology, and clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: REVIEW OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2015 Sep 105(3):201–8.
2. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients: Clinical and Immunologic Manifestations of APS. *Arthritis Rheum*. 2002 Apr 46(4):1019–27.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006 Feb 4(2):295–306.
4. Lambert M, Hatron P-Y. Le syndrome des anticorps antiphospholipides : pathologie et traitement. *Mise Au Point*. 2011 17:6.
5. Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. 2006 12:10.
6. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, 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 Jun 74(6):1011–8.
7. Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer A-M, Darnige L. Antiphospholipid syndrome diagnosis: an update. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011 78 (4):411–418.
8. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014 Mar 48–49:20–5.
9. Sibilia J. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Fr Lab*. 2002
10. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost [Internet]*. 2005 May 3 [cited 2018 Jun 7] Available from: [http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH04-12-0839&no\\_cache=1](http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH04-12-0839&no_cache=1)
11. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct 7(10):1737–40.
12. de Laat HB. 2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2004 Dec 1 104(12):3598–602.
13. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012 Apr 157(1):47–58.
14. Haute Autorité de Santé. Recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant lupique. 2006.
15. Haute Autorité de Santé. Biologie des anomalies de l'hémostase : Détection d'un anticoagulant de type lupique - Rapport d'évaluation : Tome VI. 2011.
16. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, Chen PP, Hathcock JJ, Taatjes DJ. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody- 2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008 Sep 1 112(5):1687–95.
17. Moore GW. Commonalities and contrasts in recent guidelines for lupus anticoagulant detection. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun 36(3):364–73.

18. Dembitzer FR, Ledford Kraemer MR, Meijer P, Peerschke EIB. Lupus Anticoagulant Testing: Performance and Practices by North American Clinical Laboratories. *Am J Clin Pathol.* 2010 Nov 134(5):764–73.
19. Urbanus RT, Derksen RHMW, de Groot PG. Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2008 Mar 22(2):93–105.
20. Deguchi H, Fernandez JA, Hackeng TM, Banka CL, Griffin JH. Cardiolipin is a normal component of human plasma lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 Feb 15 97(4):1743–8.
21. Joste V, Dragon-Durey M-A, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Médecine Interne.* 2018 Jan 39(1):34–41.
22. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein I testing: Report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan 64(1):1–10.
23. Spadaro A, Riccieri V, Terracina S, Rinaldi T, Taccari E, Zoppini A. Class specific rheumatoid factors and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. :5.
24. Masliah-Planchon J, Darnige L. Anticorps antiphospholipides et hémostasie. *Rev Médecine Interne.* 2012 Apr 33(4):181–8.
25. Agar C, van Os GMA, Morgelin M, Sprenger RR, Marquart JA, Urbanus RT, et al. 2-Glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2010 Aug 26 116(8):1336–43.
26. Siaka C., et al. Faible prévalence des anticorps anti-annexine V dans le syndrome des antiphospholipides avec pertes foetales. *Rev Médecine Interne.* 1999
27. Harper BE, Willis R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol.* 2011 Apr 6(2):157–71.
28. Romay-Penabad Z, Montiel-Manzano MG, Shilagard T, Papalardo E, Vargas G, Deora AB, et al. Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood.* 2009 Oct 1 114(14):3074–83.
29. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct 1 66(10):1327–33.
30. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor  $\alpha$  and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 56(8):2687–97.
31. Cuadrado MJ, Buendía P, Velasco F, Aguirre MA, Barbarroja N, Torres LA, et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006 Nov 4(11):2461–9.
32. Urbanus RT, Pennings MTT, Derksen RHMW, De Groot PG. Platelet activation by dimeric  $\beta$ 2-glycoproteinI requires signaling via both glycoproteinIb and apolipoproteinE receptor2. *J Thromb Haemost.* 2008 Aug 6(8):1405–12.
33. Satta N, Kruithof EKO, Reber G. Mécanismes d'activation cellulaire par les anticorps antiphospholipides. 2008 14:12.
34. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun 7(6):330–9.
35. Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2008 10(6):230.
36. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013 2013:675–80.

37. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 30 376(9751):1498–509.
38. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, 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 Jul 56(7):2382–91.
39. ARNAUD L. Prise en charge thérapeutique du SAPL : mise au point. *Actual Biol Jean Hambg*. 2011 18.
40. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res*. 2017 Feb 65(1):17–24.
41. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management-An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res*. 2015 2015:951424.
42. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, Gaybor M, Cordero C, Cabrera S, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012 Feb 11(4):288–95.
43. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec 120(6):1514–21.
44. Galli M. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1 101(5):1827–32.
45. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010 Feb 8(2):237–42.
46. Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *J Thromb Haemost*. 2013 Aug 11(8):1527–31.
47. Ego A. Définitions : petit poids pour l’âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec 42(8):872–94.
48. Swadzba J, Iwaniec T, Pulka M, De Laat B, De Groot PG, Musial J. Lupus anticoagulant: performance of the tests as recommended by the latest ISTH guidelines: Lupus anticoagulant: performance of the tests. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep 9(9):1776–83.
49. Simmons DP, Herskovits AZ, Battinelli EM, Schur PH, Lemire SJ, Dorfman DM. Lupus anticoagulant testing using two parallel methods detects additional cases and predicts persistent positivity. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 2016 Jan 15 [cited 2018 May 21] 0(0). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2015-0790/cclm-2015-0790.xml>
50. Favaloro E, Bonar R, Marsden K. Internal Quality Control and External Quality Assurance in Testing for Antiphospholipid Antibodies: Part II—Lupus Anticoagulant. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jun 38(04):404–11.
51. Reber G, Meijer P. *In ECAT veritas? Lupus*. 2012 Jun 21(7):722–4.
52. Moore G. Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Feb 5 40(02):163–71.
53. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, Laskin CA, Merrill JT, Guerra MM, et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes: ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY LEVELS THROUGH PREGNANCY. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug 68(8):1964–9.



54. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Cervera R, Tincani A, editors. *Lupus*. 2009 Sep 18(10):889–93.
55. Pengo V, Testa S, Martinelli I, Ghirarduzzi A, Legnani C, Gresele P, et al. Incidence of a first thromboembolic event in carriers of isolated lupus anticoagulant. *Thromb Res*. 2015 Jan 135(1):46–9.
56. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016 Aug 14(8):1530–48.
57. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, LLurba E, Ruffatti A, Tincani A, et al. Comparative study between obstetric antiphospholipid syndrome and obstetric morbidity related with antiphospholipid antibodies. *Med Clínica [Internet]*. 2017 Dec [cited 2018 Aug 21] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317308928>
58. Chighizola C, de Jesus G. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus*. 2014 Oct 23(12):1232–8.
59. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, Marongiu F, Erba N, Veschi F, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost*. 2007 May 5(5):925–30.
60. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël L-H, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24 371(4):303–12.
61. Coloma Bazán E, Donate López C, Moreno Lozano P, Cervera R, Espinosa G. Discontinuation of anticoagulation or antiaggregation treatment may be safe in patients with primary antiphospholipid syndrome when antiphospholipid antibodies became persistently negative. *Immunol Res*. 2013 Jul 56(2–3):358–61.
62. Poz A, Pradella P, Azzarini G, Santarossa L, Bardin C, Zardo L, et al. Lupus anticoagulant: a multicenter study for a standardized and harmonized reporting. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Mar 27(2):176–84.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## RESUME

---

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par l'association de signes cliniques, thrombotiques ou obstétricaux, à la persistance d'anticorps antiphospholipides (aPL) incluant le lupus anticoagulant (LA). Toutefois, lorsque le LA est de faible intensité, son implication dans l'apparition des événements cliniques est discutée.

Afin de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques associées à la présence d'un LA faible, nous avons étudié les données de 114 patients prélevés entre le 01/09/2016 et le 31/08/2017 pour lesquels seul le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) était positif avec un Lupus AntiCoagulant ratio (LAC ratio) de faible intensité ( $1,20 < \text{LAC ratio} \leq 1,30$ ), suivi l'évolution du LA dans le temps et analysé la prise en charge proposée par les cliniciens.

Le LA faible représentait 27,5% des LA rendus positifs sur cette période. L'association aux autres aPL, anticorps anticardiolipine et anti- $\beta_2$  glycoprotéine-I, n'a pas été retrouvée chez 98 patients (86,0%). La présence persistante de LA a été confirmée chez 25 patients (54,4% des patients contrôlés) dont 14 (56,0%) ont présenté des signes cliniques de SAPL. Néanmoins, parmi les 25 patients, 13 (52,0%) avaient une cinétique de LA difficile à interpréter à cause de négativations inexplicables. Le LA faible a été pris en compte par le clinicien chez 18 (72,0%) des 25 patients et 13 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement prophylactique. Toutefois, 21 patients (45,7% des patients contrôlés) ont vu leur LA disparaître et 68 patients avec un LA faible (59,6%) n'ont pas été contrôlés ou nécessiteraient un nouveau contrôle.

Ces résultats confirment la présence de LA faible persistant associée à des signes cliniques de SAPL justifiant un traitement adapté cependant, devant la diversité des profils clinico-biologiques mis en évidence, la prise en charge reste controversée.

**Mots-clés :** lupus anticoagulant faible, syndrome des antiphospholipides, temps de venin de vipère Russell dilué

## RESUME EN ANGLAIS

---

### **Clinical and biological profiles associated with the presence of a weak lupus anticoagulant: what patient care to adopt?**

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by the association of thrombosis or obstetrical events with the persistence of antiphospholipid antibodies (aPL), including the lupus anticoagulant (LA). However, when LA is weak, its involvement in the occurrence of clinical events is discussed.

In order to determine the clinical and-biological characteristics associated with the presence of a weak LA, we studied data from 114 patients sampled between 01/09/2016 and 31/08/2017 for which only the diluted Russell viper venom time (dRVVT) was positive with a Lupus AntiCoagulant ratio (LAC ratio) of low intensity ( $1.20 < \text{LAC ratio} \leq 1.30$ ), followed the evolution of LA over time and analyzed the patient care proposed by the clinicians.

The weak LA accounted for 27,5% of LA-positives over this period. The association with other aPL, anti-cardiolipin and anti- $\beta 2$  glycoprotein-I antibodies, was not found in 98 patients (86,0%). The presence of LA, on at least two samples more than 12 weeks apart, was confirmed in 25 patients (54,4% of controlled patients) of which 14 (56,0%) presented clinical events of SAPL. Of the 25 patients, 13 (52,0%) had LA kinetics that were difficult to interpret because of unexplained negations. The LA was considered by the clinician in 18 (72,0%) of the 25 patients and 13 of them received treatment in primary or secondary prophylaxis. However, 21 patients (45,7% of controlled patients) had their LA disappeared and 68 patients with a weak LA (59,6%) were not controlled or would require a new control.

These results confirm the presence of persistent weak LA associated with clinical signs of SAPL justifying appropriate treatment however, considering the diversity of clinical and biological profiles highlighted, the patient care remains controversial.

**Keywords** : weak lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome, diluted Russell viper venom time

## **Profils clinico-biologiques associés à la présence d'un lupus anticoagulant de faible intensité : quelle prise en charge adopter ?**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par l'association de signes cliniques, thrombotiques ou obstétricaux, à la persistance d'anticorps antiphospholipides (aPL) incluant le lupus anticoagulant (LA). Toutefois, lorsque le LA est de faible intensité, son implication dans l'apparition des événements cliniques est discutée.

Afin de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques associées à la présence d'un LA faible, nous avons étudié les données de 114 patients prélevés entre le 01/09/2016 et le 31/08/2017 pour lesquels seul le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) était positif avec un Lupus AntiCoagulant ratio (LAC ratio) de faible intensité ( $1,20 < \text{LAC ratio} \leq 1,30$ ), suivi l'évolution du LA dans le temps et analysé la prise en charge proposée par les cliniciens.

Le LA faible représentait 27,5% des LA rendus positifs sur cette période. L'association aux autres aPL, anticorps anticardiolipine et anti- $\beta 2$  glycoprotéine-I, n'a pas été retrouvée chez 98 patients (86,0%). La présence persistante de LA a été confirmée chez 25 patients (54,4% des patients contrôlés) dont 14 (56,0%) ont présenté des signes cliniques de SAPL. Néanmoins, parmi les 25 patients, 13 (52,0%) avaient une cinétique de LA difficile à interpréter à cause de négativations inexpliquées. Le LA faible a été pris en compte par le clinicien chez 18 (72,0%) des 25 patients et 13 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement prophylactique. Toutefois, 21 patients (45,7% des patients contrôlés) ont vu leur LA disparaître et 68 patients avec un LA faible (59,6%) n'ont pas été contrôlés ou nécessiteraient un nouveau contrôle.

Ces résultats confirment la présence de LA faible persistant associée à des signes cliniques de SAPL justifiant un traitement adapté cependant, devant la diversité des profils clinico-biologiques mis en évidence, la prise en charge reste controversée.

**Mots-clés** : lupus anticoagulant faible, syndrome des antiphospholipides, temps de venin de vipère Russell dilué

---

## **Clinical and biological profiles associated with the presence of a weak lupus anticoagulant: what patient care to adopt?**

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by the association of thrombosis or obstetrical events with the persistence of antiphospholipid antibodies (aPL), including the lupus anticoagulant (LA). However, when LA is weak, its involvement in the occurrence of clinical events is discussed.

In order to determine the clinical and biological characteristics associated with the presence of a weak LA, we studied data from 114 patients sampled between 01/09/2016 and 31/08/2017 for which only the diluted Russell viper venom time (dRVVT) was positive with a Lupus AntiCoagulant ratio (LAC ratio) of low intensity ( $1.20 < \text{LAC ratio} \leq 1.30$ ), followed the evolution of LA over time and analyzed the patient care proposed by the clinicians.

The weak LA accounted for 27,5% of LA-positives over this period. The association with other aPL, anti-cardiolipin and anti- $\beta 2$  glycoprotein-I antibodies, was not found in 98 patients (86,0%). The presence of LA, on at least two samples more than 12 weeks apart, was confirmed in 25 patients (54,4% of controlled patients) of which 14 (56,0%) presented clinical events of SAPL. Of the 25 patients, 13 (52,0%) had LA kinetics that were difficult to interpret because of unexplained negations. The LA was considered by the clinician in 18 (72,0%) of the 25 patients and 13 of them received treatment in primary or secondary prophylaxis. However, 21 patients (45,7% of controlled patients) had their LA disappeared and 68 patients with a weak LA (59,6%) were not controlled or would require a new control.

These results confirm the presence of persistent weak LA associated with clinical signs of SAPL justifying appropriate treatment however, considering the diversity of clinical and biological profiles highlighted, the patient care remains controversial.

**Keywords** : weak lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome, diluted Russell viper venom time