Analyse des anti phospholipides et thromboses vasculaires au cours du lupus érythémateux systémique dans une population de l'ouest d'Algérie

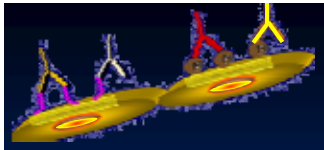
K. Taouli
laboratoire d'hémobiologie CHU Tlemcen

PROBLEMATIQUE (1)

- Le lupus érythémateux systémique (LES) :maladie auto-immune, étiologie inconnue,contrôle génétique multigénique ,expression clinique hétérogène.

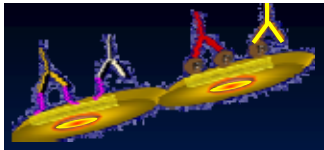
- Le syndrome des anti phospholipides ou SAPL initialement considéré comme un sous groupe /LES a été reconnu ultérieurement en dehors de tout cadre pathologique connu(SAPL primaire).

- Le SAPL et le LED ont en commun la production d'une famille d'auto anticorps spécifiques à une ou plusieurs molécules retrouvées dans les cellules ou le système de la coagulation : deux désordres différents



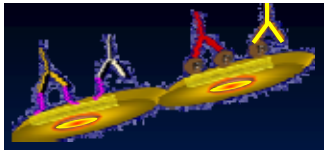
PROBLEMATIQUE(2)

- **Le SAPL : entité clinico-biologique (1980)**
- **Association d'au moins une thrombose et/ou pathologie obstétricale et d'anti-phospholipides (aPA/LA/aβ2GPI)**
- **Cibles des anticorps anti-phospholipides: Protéines β2Glycoproteine I +++**
- **Incidence des thromboses artérielles ou veineuses plus élevée en cas de LES et APL** (Levine et al 2002): **forme compliquée de LES.**



PROBLEMATIQUE(3)

- Examens biologiques multiples, place+++ pratique quotidienne/chronicité et gravité potentielle du SAPL
- Interprétation difficile
- Débat important concernant la spécificité et la sensibilité des tests de détection des aPL et leur signification clinique exacte.

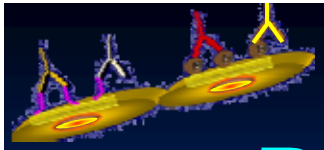


OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. **Déterminer les prévalences des aPL/ LES et du SAPL.**

2. **Analyse des profils biologiques des anti-phospholipides/LES/SAPL.**

Étude descriptive transversale d'une population de malades atteints de LES recrutés de l'ouest algérien réalisée au CHU de Tlemcen de septembre 2003 à 2006



Définition: spécificités des aPL

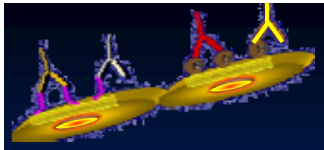
Lupus Anticoagulants (LA)

Anticorps Antiphospholipides (aPA)

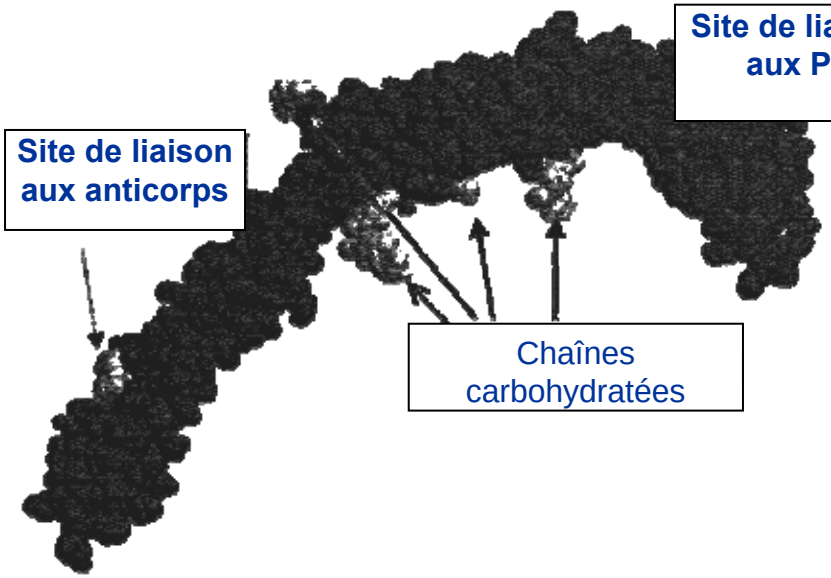
Tests de coagulation Phospholipide dépendant

ELISA (aPA/β2GPI) aβ2GPI

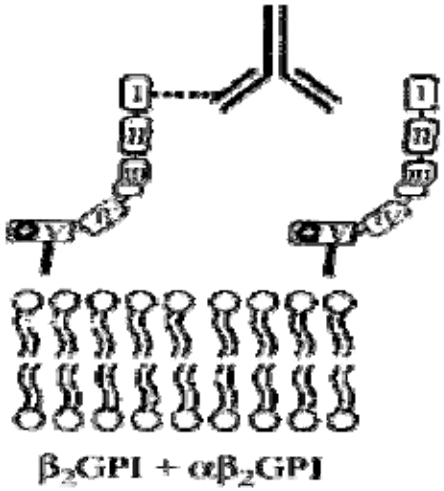
- **Principales protéines cibles : β2GP1 -prothrombine**
- **Critères biologiques / SAPL (aPA/LA /Aβ2GPI)**
- **Taux de recouvrement LA /aCL 60%**



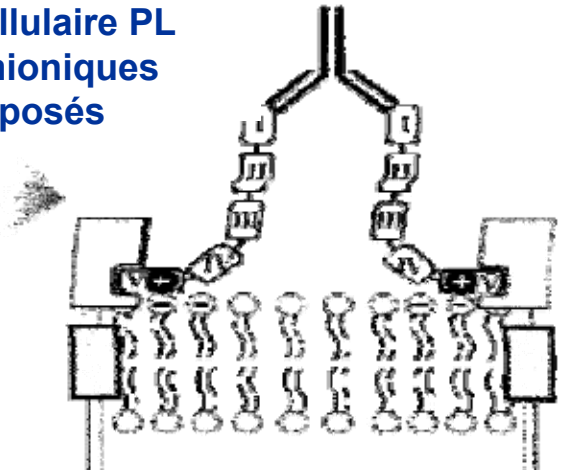
aβ2GPI



D'après De Groot 2005

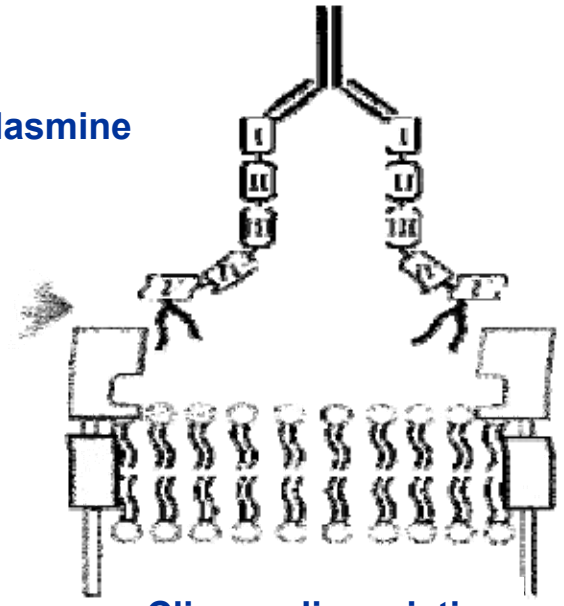


Activation cellulaire PL Anioniques exposés

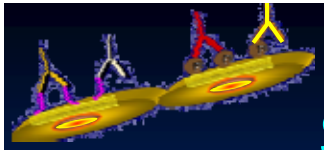


Dimérisation de la β2GPI liaison au récepteur ApoER2 et signal cellulaire

Plasmine



Clivage dissociation de la β2GPI,



Syndrome des anti-phospholipides : Définition

VIII^{ème} Consensus international de classification (1998), Sapporo (Japon) *Wilson*

UNE MANIFESTATION CLINIQUE parmi :

- ≥ **1 thrombose vasculaire :** artérielle, veineuse profonde, capillaire confirmée par imagerie ou histologie (pas de vascularite).
- **Complications obstétricales :**
  - ≥ 3 FCS, consécutives inexpliquées
  - ≥ 1 MFIU inexpliquée
  - ≥ 1 accouchement prématuré par pré-éclampsie sévère, éclampsie ou insuffisance placentaire avec fœtus de morphologie normale

ET UNE ANOMALIE BIOLOGIQUE

- LA recherchés selon les recommandations de 1995
- Anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM à taux moyens ou élevés.

à 2 déterminations séparées d'au moins 6 semaines

Wilson et al., Arthritis Rheum 1999;42(7)1309-11

Critères de Sapporo révisés (S. Miyakis)

FORUM DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES SYDNEY 2005

Le SAPL est toujours défini sur l'association d'au moins:

1 critère clinique

1 critère biologique

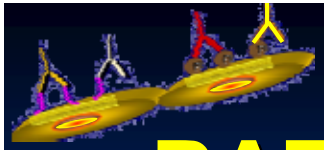
Lupus anticoagulants

Anticorps anti-cardiolipine (titre>40 GPL ou MPL)

Anticorps anti-β2GPI(IgG et IgM)

à 2 déterminations séparées d'au moins 12 semain

S. MIYAKIS et al. J. Thromb Haemost, sous presse 2006



PATIENTS-MATERIEL ET METHODES

- **Population sélectionnée**

  Série de 60 sujets, 51 femmes (85%) et 9 hommes(15%)

  Âge de 10 à 65 ans ,moyenne d'âge 32 ans ± 11,84.

  4 critères ACR (LES)

  Données recueillies / dossiers cliniques des patients

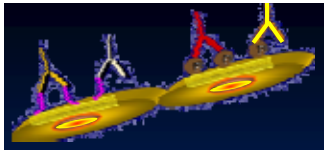
- **Patients étudiés**

  Manifestations du SAPL (critères révisés de Wilson)

- **Donneurs de sang (témoins)**

  62 donneurs de sang 30 hommes (48,4%) et 32 femmes (51,6%), moyenne d'âge 29 ans

METHODES
Stratégie de recherche des LA au laboratoire



Test 1 : PTTLA

Test 2 : TTD

Anormal

Test du mélange

Normal

Arrêt de la recherche de LA

Plasma normal + Plasma du patient

Normal

Test du mélange Après incubation

Anormal

Dépendance en phospholipide

Confirmation

Test 1 : Staclot LA

Anormal

LA Confirmé

Test 2 : TTD (T+M)

Normal

Inhibiteur spécifique

Test de dépistage

Normal

Dosage des facteurs

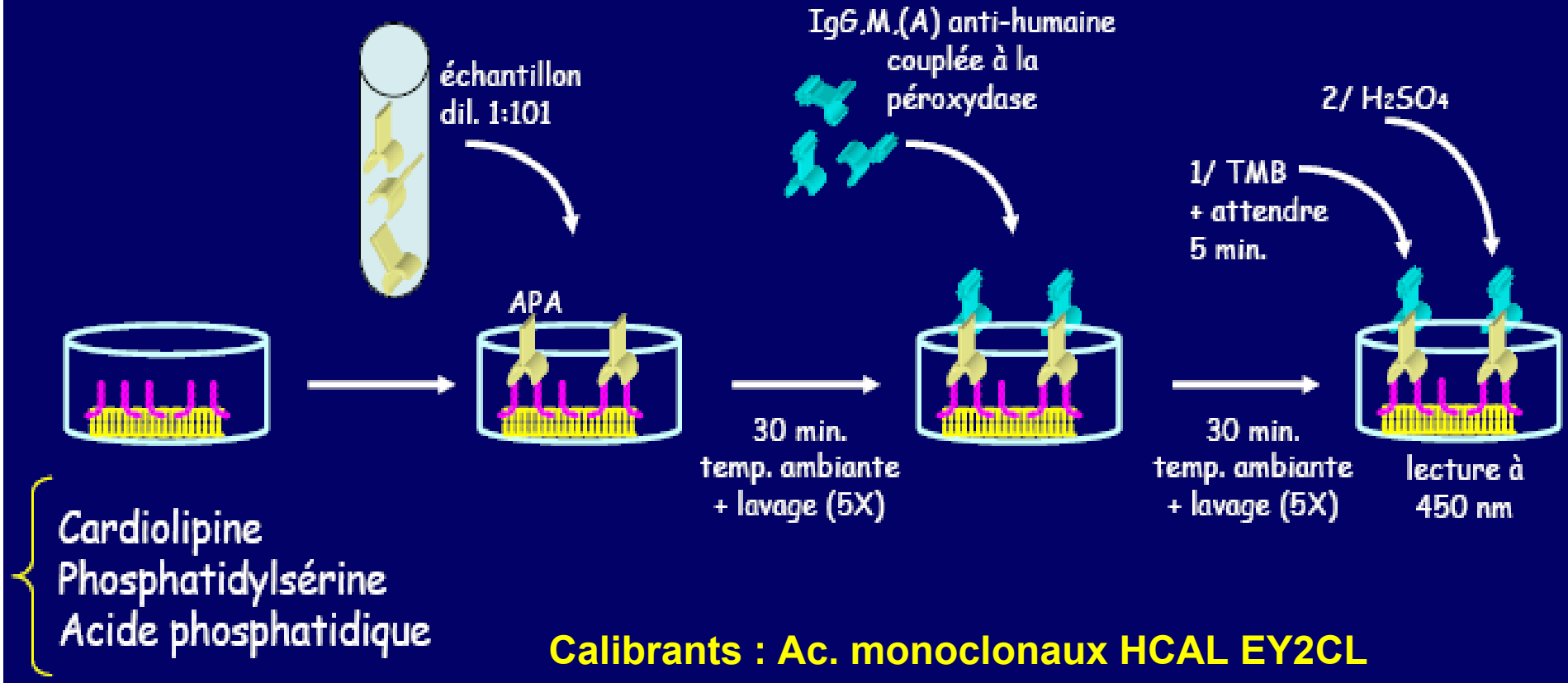
Déficience en facteur

Anomalies persistantes /12 semaines facteur de risque +++

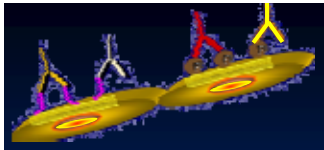
Techniques immunologiques (ELISA)

aPA/ β2GPI IgG – IgM

Anticorps anti-β2GPI



Calibrants : Ac. monoclonaux HCAL EY2CL

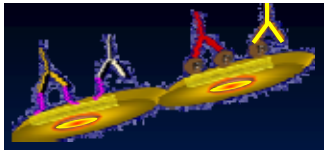


Tests complémentaires

- **Tests d'hémostase de routine**:

  (TQ-TCA /APTT- Facteurs de la coagulation -Temps de thrombine- Temps de reptilase- Fg- PLQ)

- **Bilan de thrombophilie**
  - **AT-PC-PS(Elisa) ↘**
  - **RPCA**
  - **FVIII ↗**

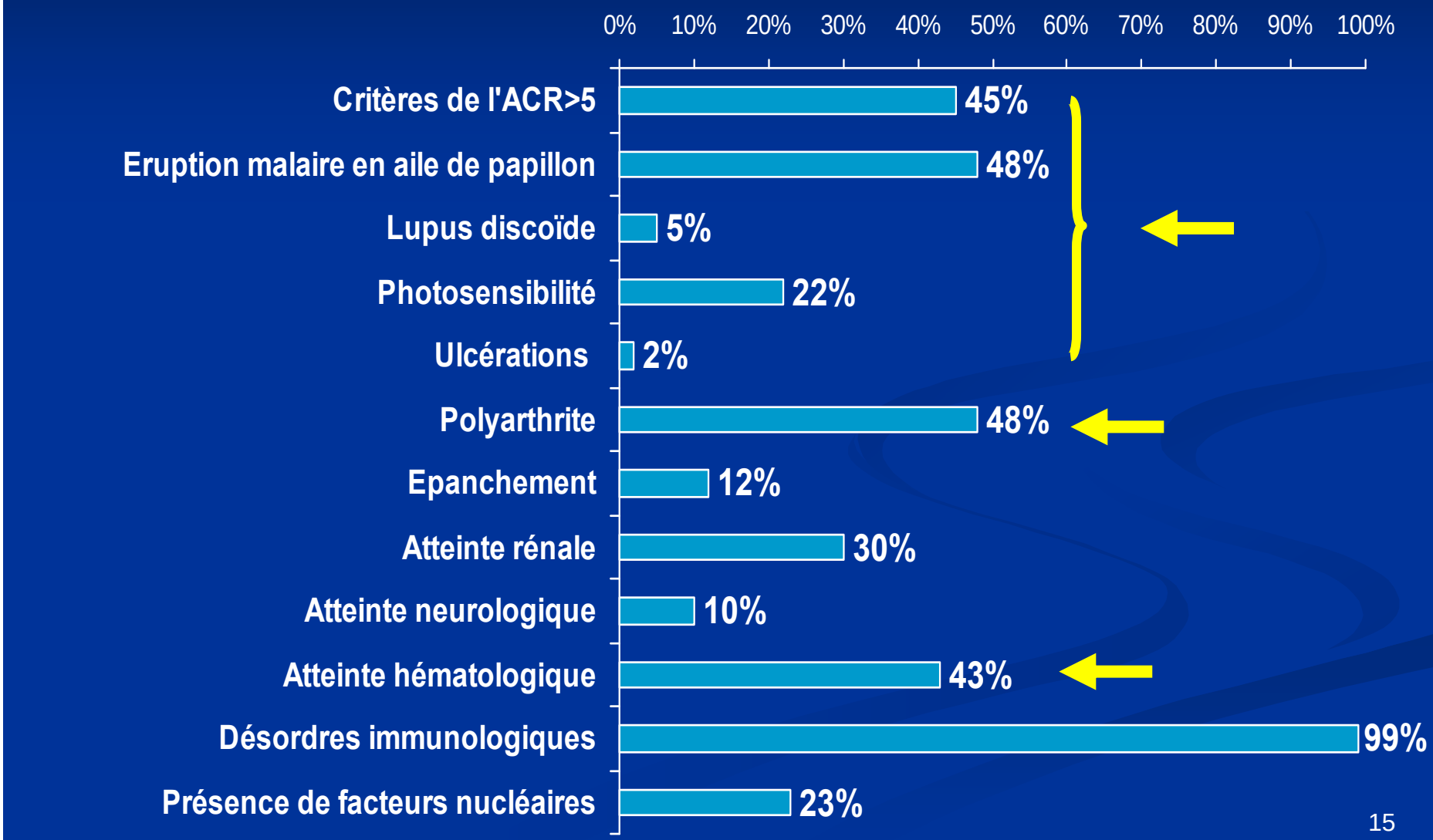


RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

- Les patients atteints de LES avaient une durée moyenne d'évolution de la maladie variant entre 1 et 10 ans
- Services de Médecine Interne et de Dermatologie+++
- Territoire couvert assez vaste (Ouest Algérien)

Manifestations cliniques des patients critères du LES

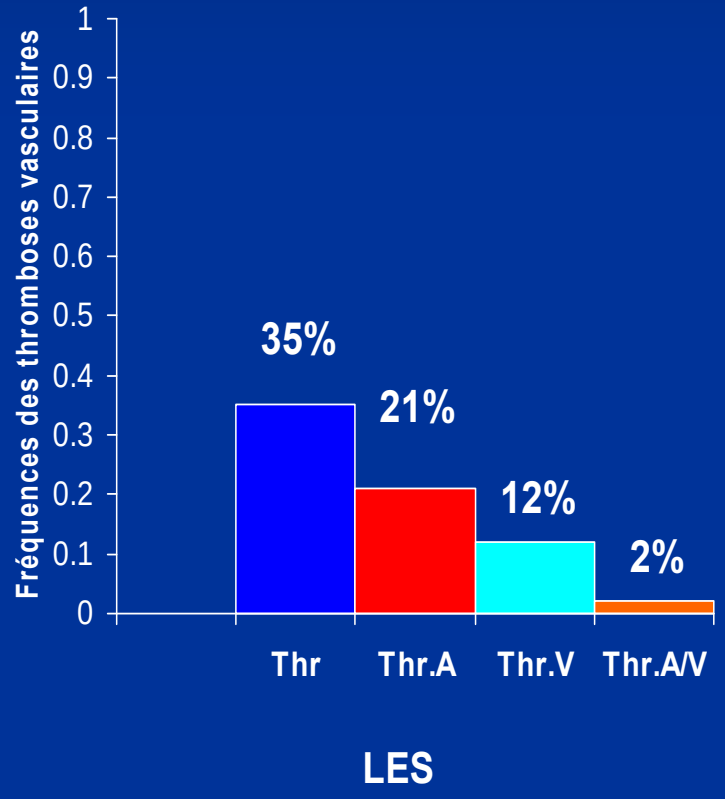


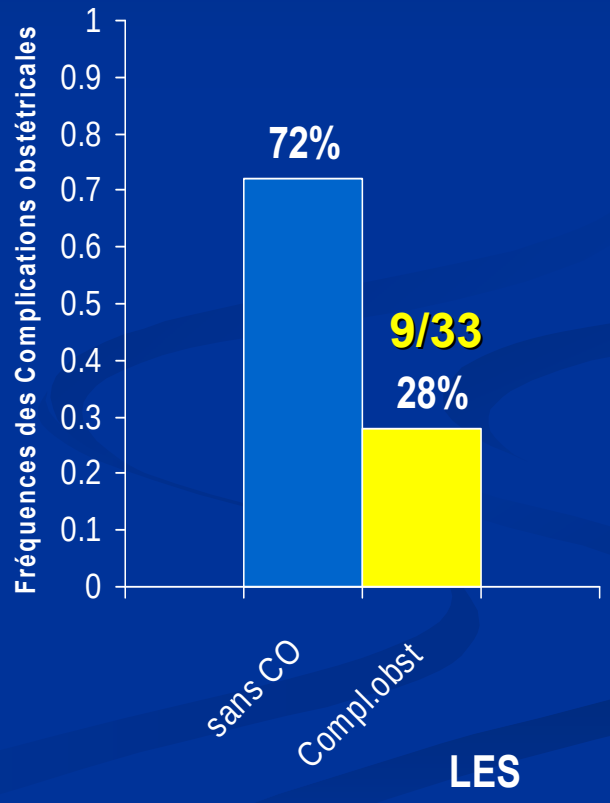
Manifestations dermatologiques du LES
Chez les patients de la série

Lupus érythémateux aigu du visage
(Érythème en vespertilio)

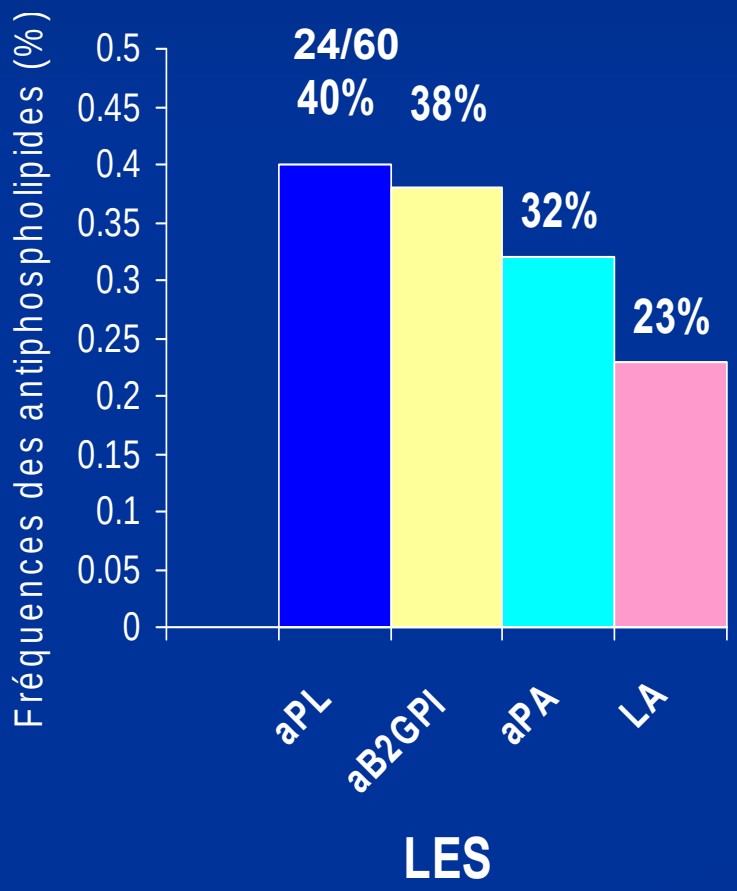
Télangiectasies périunguéales
(Lésion vasculaire)

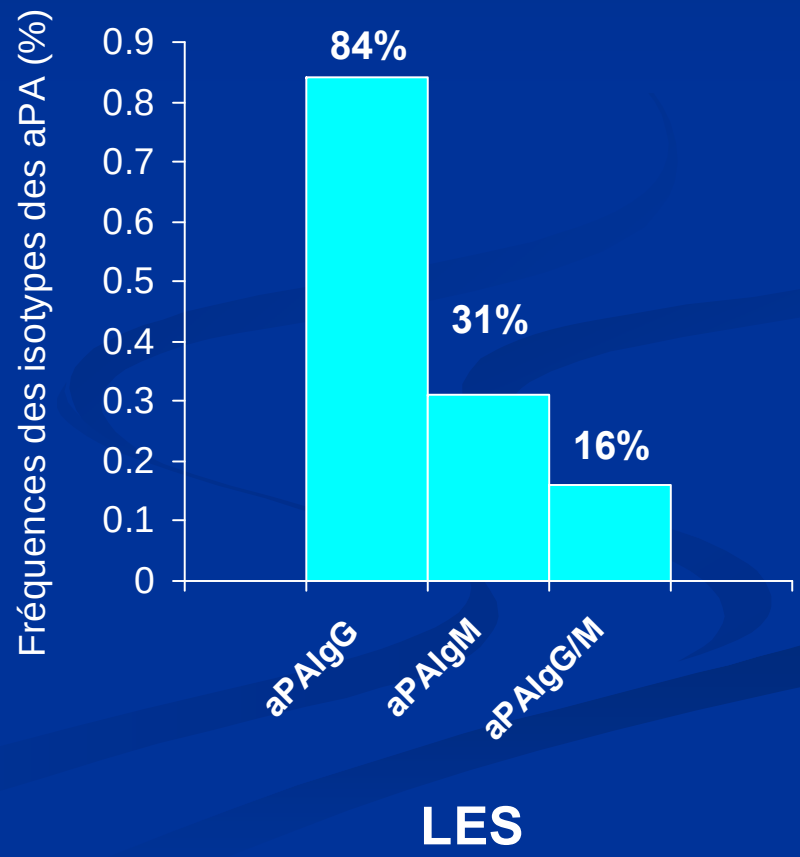
Fréquences des manifestations thrombotiques et des complications obstétricales observés au cours du LES

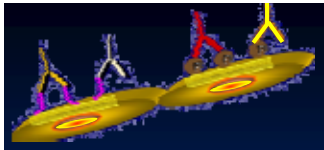




Fréquences des aPL au cours du LES



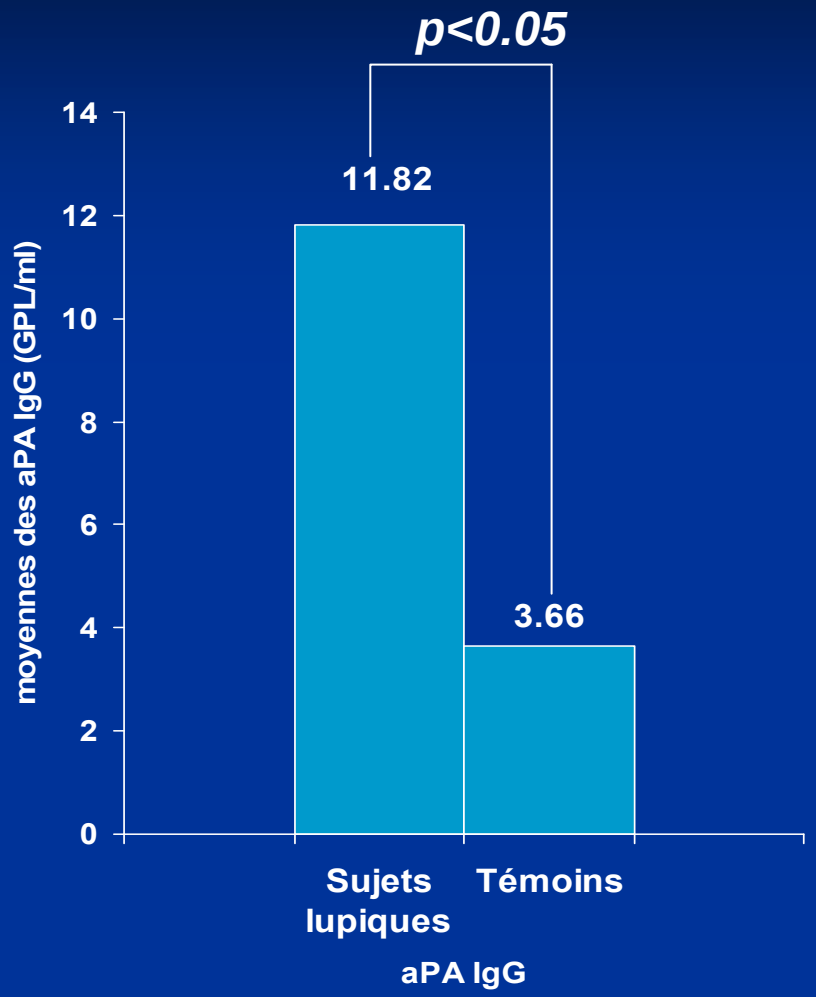


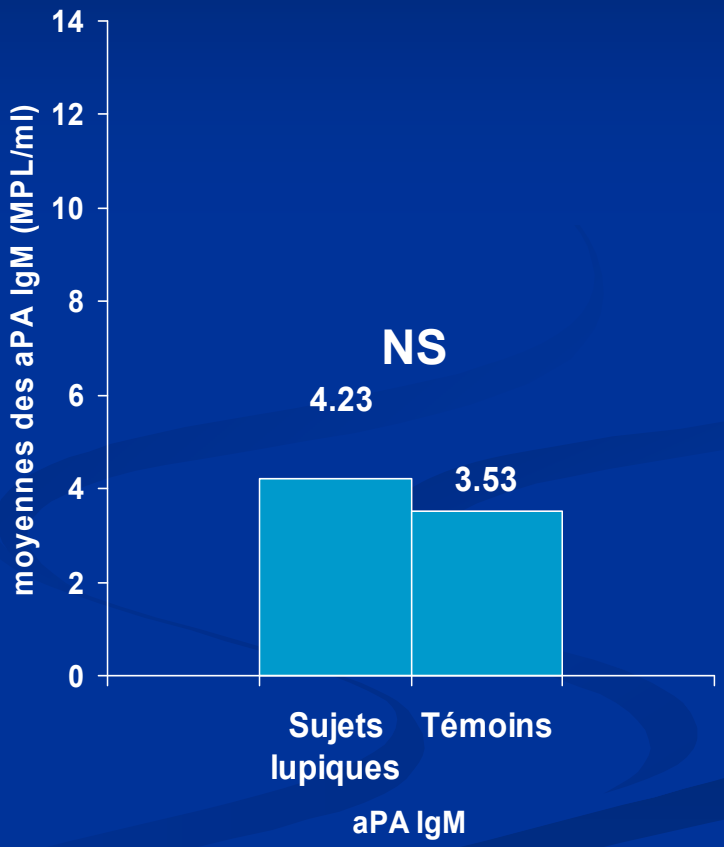


LES/Donneurs de sang :Tests LA

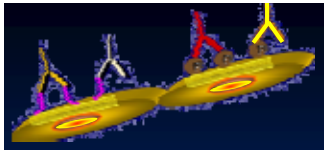
	Tests de dépistage				Test de confirmation	
	PTTLA (sec)		TTD (sec)		Staclot LA (sec)	
	Témoins	Patients	Témoins	Patients	Témoins	Patients
Moyenne	39	38,81	79,81	85.43	1,85	1.58
Écart type	4.79	17.68	7.77	23.2	3.39	17.03
Nombre	62	60	57	60	34	36
p	NS		NS		NS	

LES/Témoins. Tests aPA





Fréquence des aPA IgG augmentée chez les malades ayant un LES / aux donneurs de sang (p<0.05)



Prévalence du SAPL/LES

SAPL 33% 20/60 3 sous groupes cliniques individualisés

OBSTETRICAL PUR 2/20

ARTERIEL 14/20

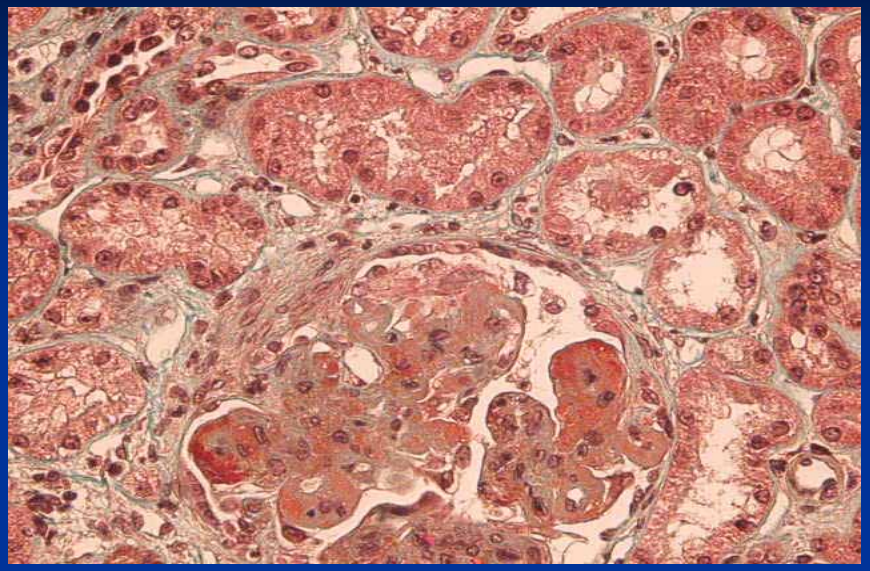
- Thr.A cérébrales .AVC 4/20
- Thr. rénale. 5/20
- Thr.A. mésentérique 1/20
- Gangrène des doigts 1/20
- Thr. Intracardiaques 1/20
- Thr. rétiniennes 1/20

VEINEUX 5/20

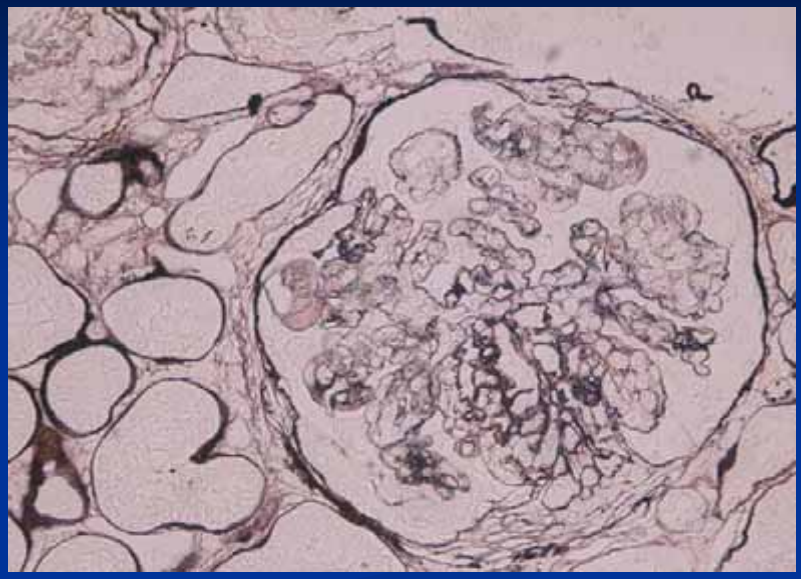
- TVP du membre inférieur 2/20
- T Veine centrale de la rétine 1/20
- Thr.fistule de dialyse 1/20

SAPL CATASTROPHIQUE 1/20

Observations particulières des patients de la série



Thrombi capillaires glomérulaires obstructifs

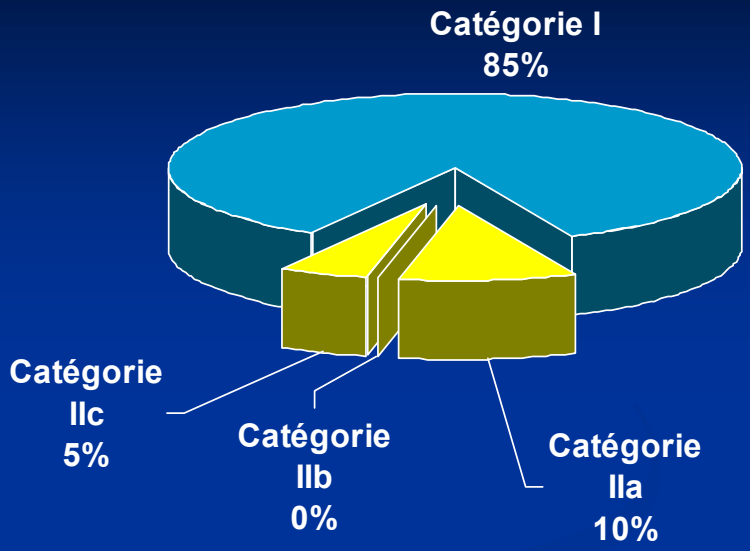


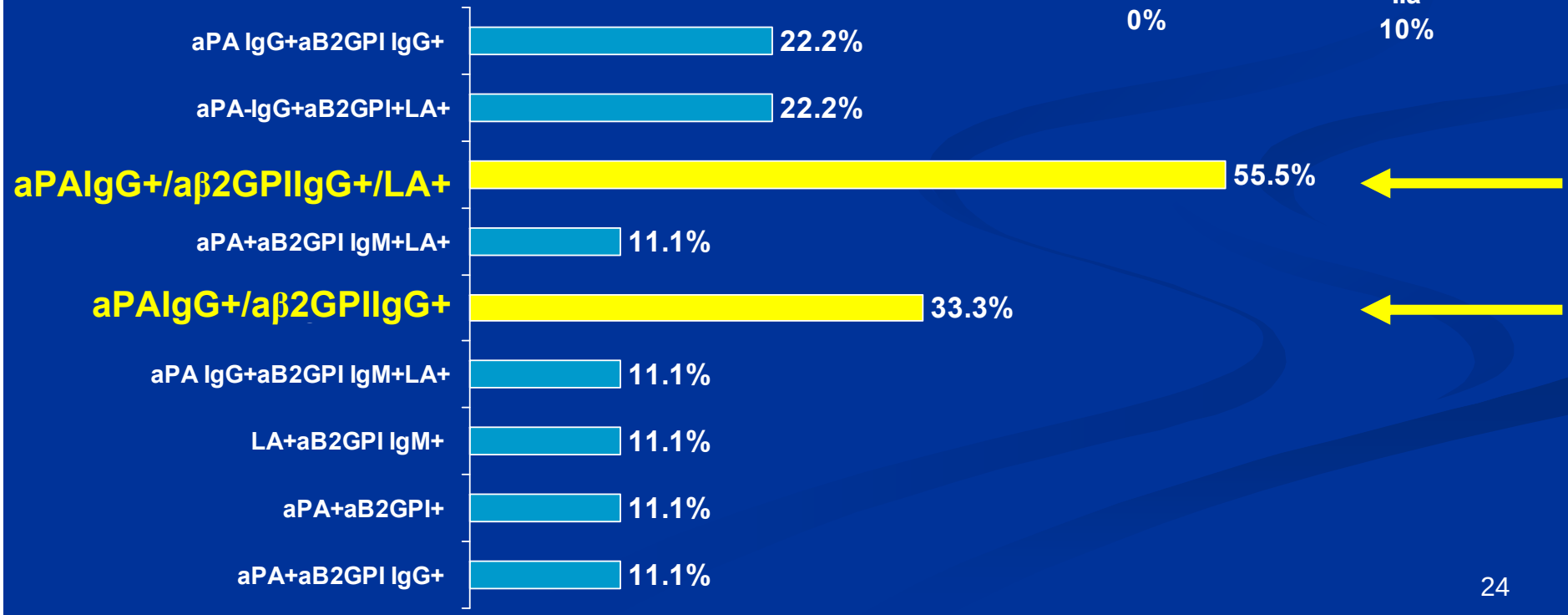
Coloration argentique doubles contours

Endocardite de Liebman sachs et Embolie intracardiaque M30

"lésions cutanées livédoides au

SAPL Profils biologiques des aPL





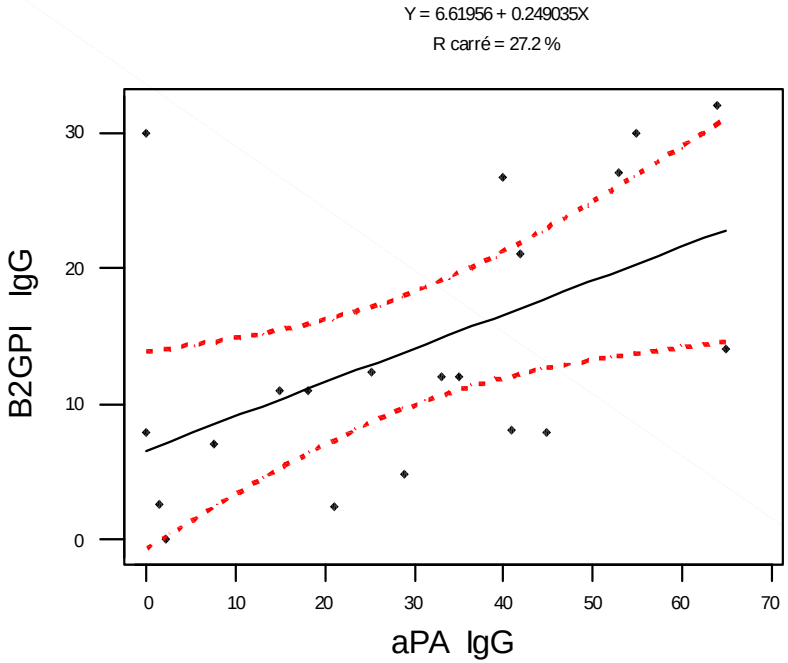
Valeurs diagnostiques des aPL au cours du SAPL

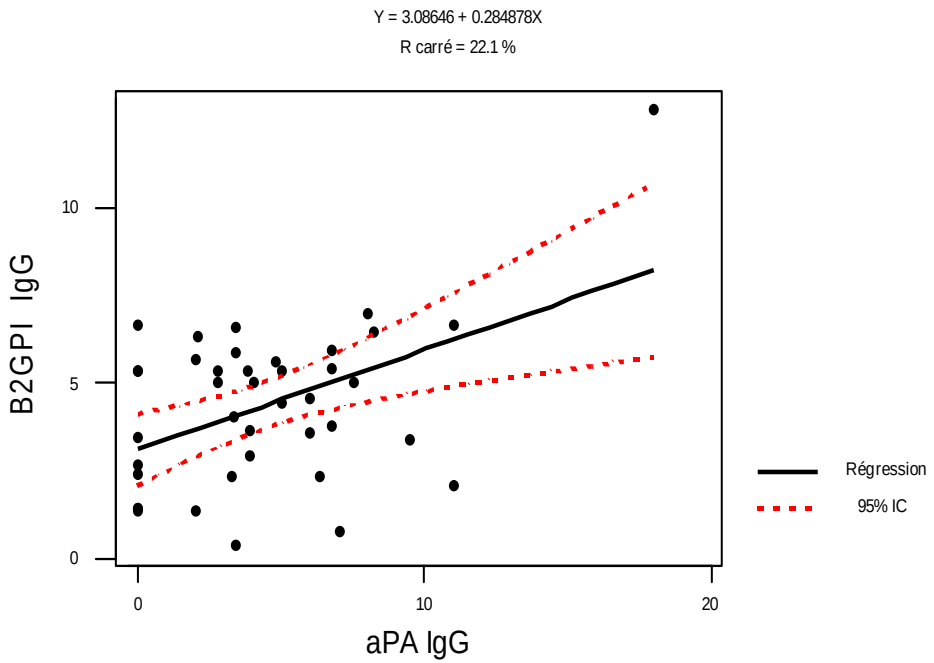
Tests	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP	VPN	p/SAPL
LA	60	97	97,5	83	<0.001
aPAIgG	80	95	80	90.5	<0.001
aPA IgM	10	95	50	68	NS
a-β2GPI IgG	75	97	94	88	<0.001
a-β2GPI IgM	55	87	68	79,5	<0.001

Corrélation aPA IgG/aβ2GPI IgG

Résultat

Corrélation significative aPA IgG /aβ2GPI IgG SAPL (p=0.018). et non SAPL

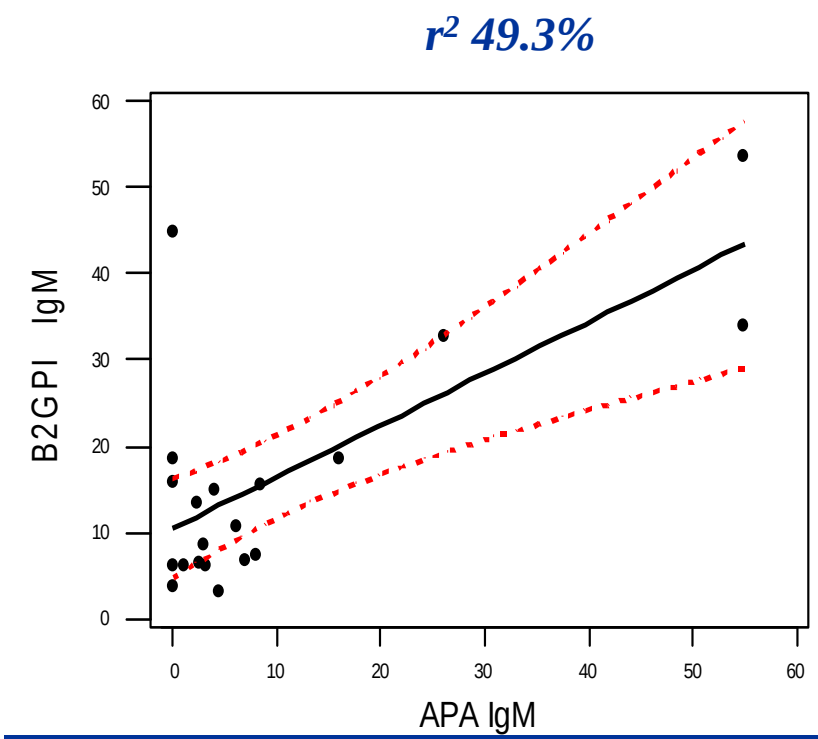


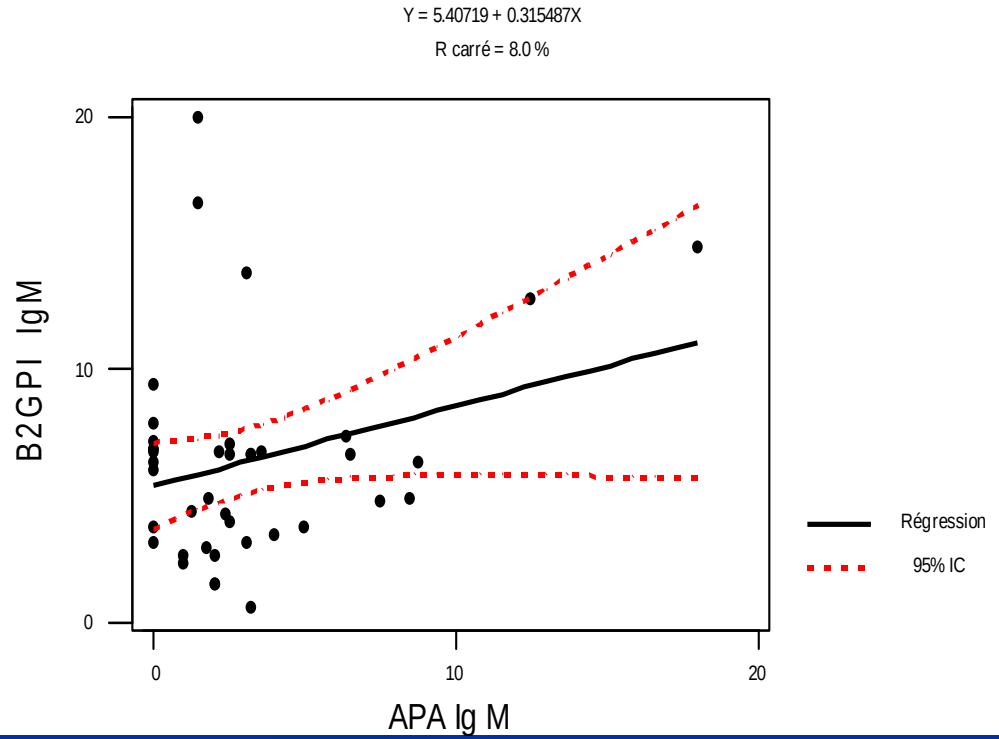


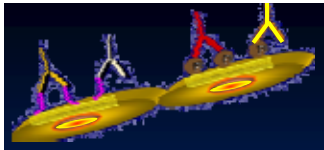
Corrélation aPA IgM/aβ2GPI IgM

Résultat

Corrélation significative aPA IgM/aβ2GPIIgM SAPL (p=0.001)

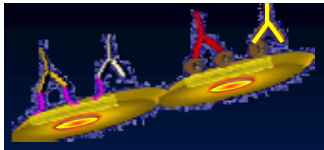






Analyse univariée
Corrélations clinicobiologiques

ODD	TA	TV	CO
LA	3.62	4.27	7.06
aβ2GPI IgG	15	4.27	NS
aβ2GPI IgM	5.29	4.68	NS
aPA IgG	26	6.05	NS



Analyse multivariée des aPL et thromboses vasculaires au cours du LES

Variables explicatives	OR	p
aβ2GPI	5.71	0.01
LA	7.09	0.02
aPAIgG/aβ2GPI IgG/LA	6.39	0.04

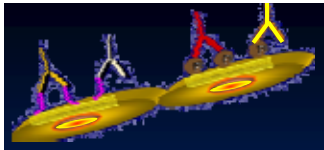
Fréquences des anticorps anticardiolipine/LES

(Emakova et al 2001)

12-30%	Patients(n)	Fréquence (%)
Petri et al.	60	25
Wilson et al.	44	27
McHugh et al.	58	29
Guerin et al.	20	30
Shimada et al.	**31**	**31**
Cervera et al.	**100**	**36**
Fanopoulos et al.	48	37
Worral et al.	**100**	**38**
Alarcon-Segovia et al(1989)	500	39
Meyer et al.	108	40
Notre série	**60**	**33**

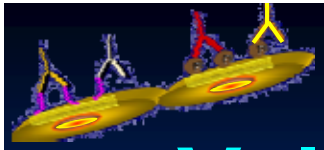
Fréquences des anticorps β2GPI/LES

Séries	Patients(n)	Fréquence (%)
Viard, (1992)	47	36(IgG)
Kaburati, 1995	140	15
Puurperen 1996	139	49
Romero, 1998	118	17
Tubach, 2000	102	19
Bruce 2000	**133**	**37**
Nojima 2001	**168**	**30**
Notre série	**60**	**38**



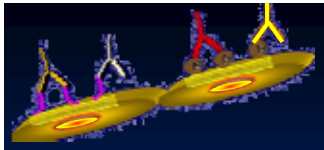
Fréquences des lupus anticoagulants /LES (Ermakova NA et al 2001)

Séries	Patients (n)	Tests utilisés	Fréquence (%)
Hasselaar et al.	74	TTD, KCT	49
Cervera et al.	100	TTD,aPTT, KCT,RVVT	**30**
McHugh et al.	58	KCT ,TTD, RVVT,	**22**
Wong et al.	91	aPTT, RVVT	11
Cervera et al.	1000	Multiple	9
Intraguentornchai et al.	91	PTT, KCT, TTI,PNP	18
Sohngen et al.	80	aPTT, KCT	19
Golstein et al.	92	aPTT,TTD	22
Notre série	**60**	**PTTLA, TTD, Staclot LA**	**23**



Valeurs diagnostiques des aβ2GPI

Nom auteur	Année	Nombre de patients	Prévalence du SAPL	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Cabiedes	1995	**43**	**49%**	90%	**91%**	**90%**	91%
Amengual	1996	**34**	**65%**	77%	**83%**	**89%**	67%
Sanfilippo	1998	**65**	**45%**	62%	**89%**	**82%**	74%
Notre étude	**2003**	**60**	**33%**	**85%**	**84%**	**81%**	**91%**



Analyse univariée
corrélation aPL/ Manifestations cliniques du SAPL

Monica Galli (2003) : Résultats de 25 études publiées de 1988 à 2001, comprenant 7000 patients et contrôles

GALLI et al . *Blood, october2003; vol 102, 15, 8:2717-23.*

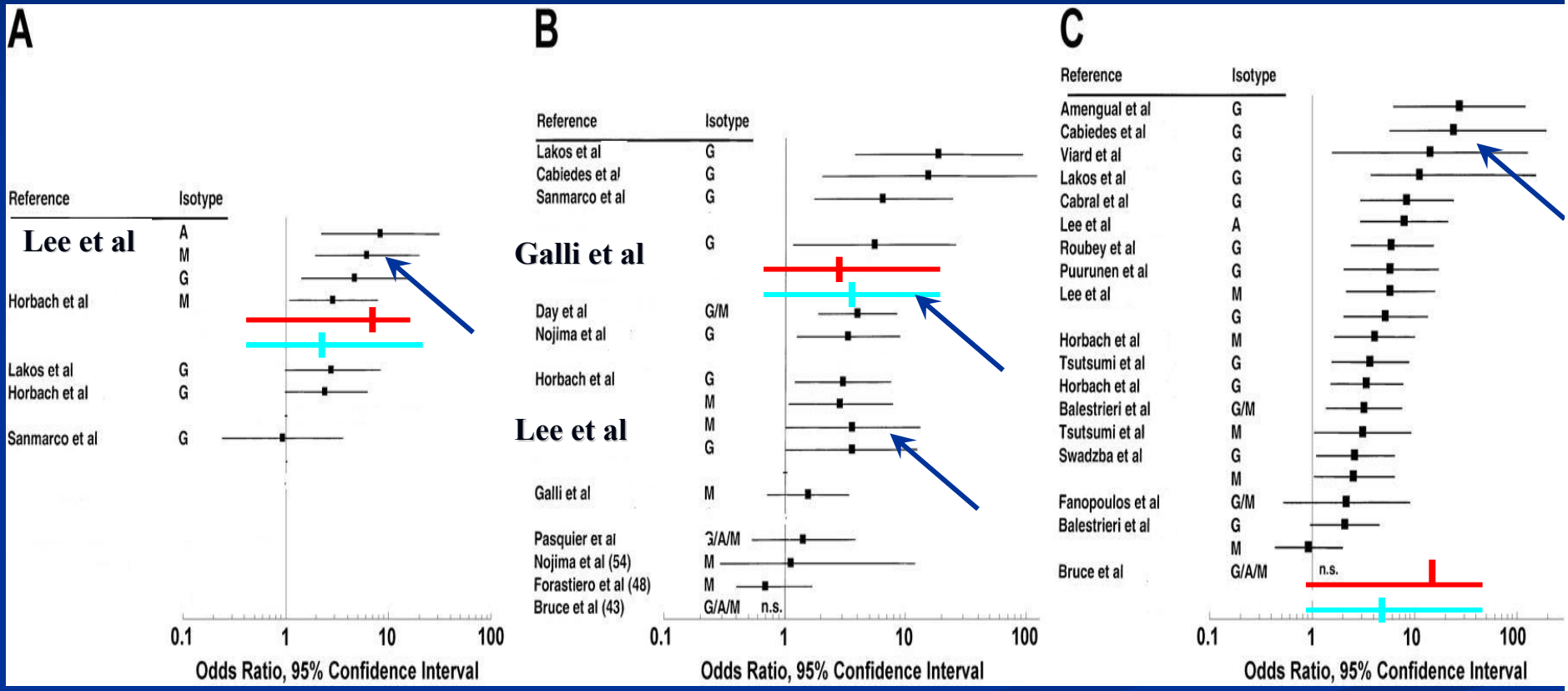
OR	TA	notre série	TV	notre série
LA	8.65-10	3.62 ns-16	4-16	4.27 ns-22
aPA IgG	18	26	2.51	6.05

Anti-β2GPI / thromboses :

12 études, parmi 32 articles regroupant 5102 patients et 1973 contrôles rapportées par Monica Galli

Auteurs	Nombre patients	Critères de selection	Anti-β2-glycoprotein I
Viard et al	**47**	**Lupus érythémateux systémique**	G
Cabiedes et al	**94**	**Lupus érythémateux systémique**	G
Roubey et al	**157**	**Lupus érythémateux systémique**	G
Tsutsumi et al	**308**	**Lupus érythémateux systémique**	G/M
Fanopoulos et al	**48**	**Lupus érythémateux systémique**	G/A/M
Bruce et al	**133**	**Lupus érythémateux systémique**	G/A/M
Lee et al	**270**	**Lupus érythémateux systémique**	G/A/M
Horbach et al	**175**	**Lupus érythémateux systémique**	G/M
Swadzba et al	**127**	**Lupus érythémateux systémique**	G/M
Lakos et al	**70**	**Lupus érythémateux systémique**	G
Nojima et al	**124**	**Lupus érythémateux systémique**	G/M
Bertolaccini et al	**207**	**Lupus érythémateux systémique**	G/M
Notre étude	**60**	**Lupus érythémateux systémique**	**G/M**

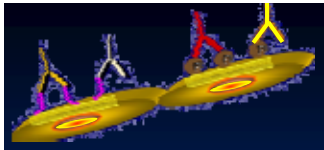
Anti-β2GPI / thromboses chez les lupiques



TA Od **15 IGG**
4.27 IGM

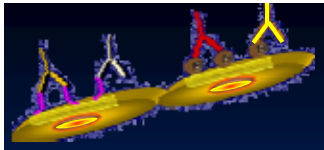
TV Od **4.27 IGG**
4.68 IGM

TA/V Od **20 IGG**
5 IGM



DISCUSSION(1)

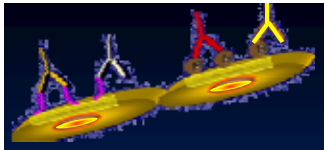
- **Hétérogénéité des anticorps antiphospholipides**
- **Les LA /un seul et unique test insuffisant/combinaison de tests différents (amélioration de la standardisation des tests).**
- *Difficultés méthodologiques (LA faible, correction partielle, interférence des LA avec les dosages des facteurs VIII)*



Discordances ELISA aCL / aβ2GP1

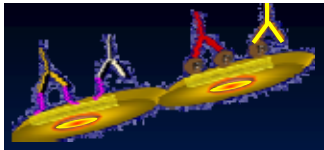
- **M.Galli (congrès ISTH Sydney 2005) / corrélation significative entre les anticorps anti-phospholipides de type IgG et IgM et les anticorps anti-β2GPI au cours du SAPL ($p<0.05$).**

- **aCL négatif / aβ2GP1 positif :**
  - **Ac. ne reconnaissant que la β2GPI humaine**
  - Epitopes situés au niveau du site de liaison au PL
  - Variant : syndrome anti-cofacteur



Analyse multivariée

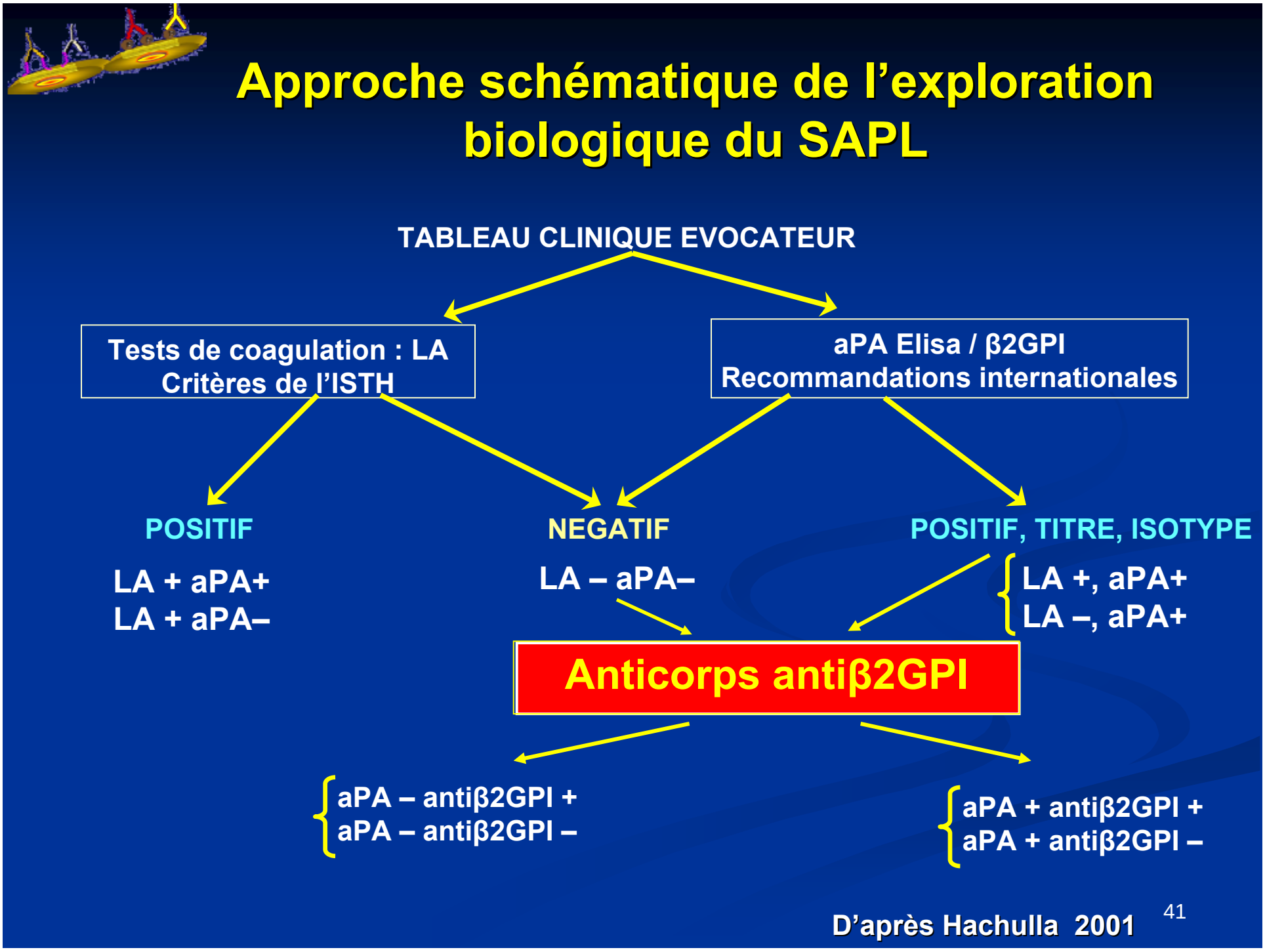
- Les LA et les anti-β2GPI : facteurs de risque majeurs de thromboses artérielle et veineuse /série.
- 10 études ont inclut l'analyse multivariée ; 2 d'entre elles (Nojima 2001.Galli 2003) confirment que les anticorps anti-β2GPI sont des facteurs de risque indépendants de la thrombose veineuse
- aPA IgG+/β2GPI IgG+/LA+. Cette triple positivité augmente le risque thrombotique (OD 6.36).
  (ISTH NORVEGE)



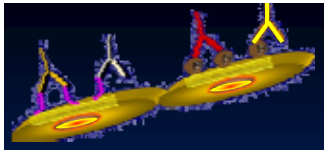
CONCLUSION

- Sur un total de 60 patients lupiques, la fréquence des aPL est élevée 40% (24), 20 d'entre eux soit 33%, ont développé un SAPL.
- SAPL : expression clinico/biologique hétérogène , gravité potentielle
- Profil biologique conditionne le risque thrombotique
  - Isotype IgG et titre élevé
  - Triple positivité LA/ aPA IgG /aβ2GPI IgG
  - Persistance à des déterminations séquentielles
- aβ2GPI bon marqueur biologique spécifique

Approche schématique de l'exploration biologique du SAPL

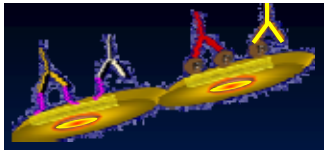


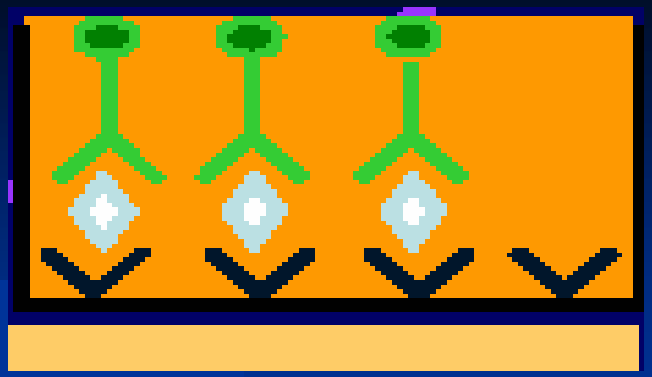
D'après Hachulla 2001

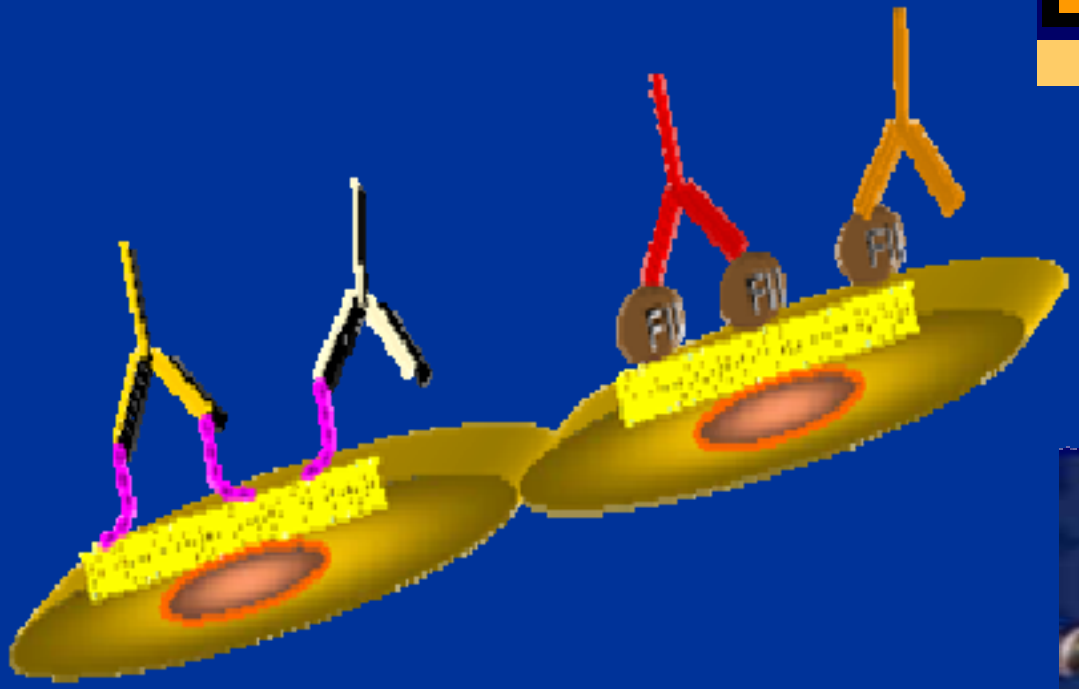


PERSPECTIVES

- Diffusion des tests (Elisa aβ2GPI), laboratoires, maladies auto-immunes
- Études multicentriques (études des complications obstétricales)
- Études prospectives (valeurs seuil discriminantes- valeur pronostique)
- Autres cibles antigéniques pathogènes:nouveaux marqueurs (phosphatidyléthanolamine)







Merci de votre attention