

Olga NAHAS¹, Lina SERHAL¹, Myrna GERMANOS², Stéphanie ABOU NAKAD¹, Georges MAALOULY¹
Fady HADDAD¹, Aline TOHMÉ¹

Nahas O, Serhal L, Germanos M, Abou Nakad S, Maalouly G, Haddad F, Tohmé A. Syndrome des antiphospholipides: À propos de 30 cas. J Med Liban 2016; 64 (2): 78-83.

RÉSUMÉ • Objectifs : Analyser les manifestations cliniques et immunologiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans une série libanaise. **Patients et Méthodes :** L'étude rétrospective a porté sur les dossiers de malades hospitalisés entre 2001 et 2013. Tous ces malades répondaient aux critères diagnostiques du syndrome des anticorps antiphospholipides selon le consensus international de Sydney. **Résultats :** Sur les 30 malades retenus, nous avons noté une prédominance féminine (sex ratio : 2,75). L'âge au moment du diagnostic a varié entre 9 et 72 ans avec un âge moyen de 43 ± 17 ans. Le SAPL était primaire chez 21 patients (70%) ; associé au lupus érythémateux dans 23% des cas, à une connectivite mixte dans 3% des cas et à une vasculite systémique dans 3% des cas. Un syndrome catastrophique des antiphospholipides est survenu chez 3 malades (10%). Les manifestations cliniques inaugurales au moment du diagnostic étaient les thromboses veineuses profondes (53%), l'embolie pulmonaire (33%) et les accidents vasculaires cérébraux constitués (13%). Onze patients (37%) ont eu des thromboses veineuses isolées, 7 (23%) des thromboses artérielles isolées et 7 (23%) des thromboses artérielles et veineuses. Les thromboses veineuses profondes ont touché principalement les membres inférieurs (70%) alors que les thromboses artérielles ont intéressé principalement les cérébrales (50%). Les complications fœtales les plus fréquentes étaient les fausses couches précoces (62,5%). Les anticorps anticardiolipines étaient les anticorps les plus fréquemment identifiés (83%), suivis par les anti- β 2GPI (70%) et le lupus anticoagulant (11%). Une anticoagulation efficace a été instaurée chez 29 patients. Les corticoïdes ont été prescrits dans 13 cas, en association à des immunosuppresseurs dans 6 cas de SAPL secondaire et dans les 3 syndromes catastrophiques. Les 3 malades ayant le syndrome catastrophique ont aussi reçu des immunoglobulines en intraveineux. La réponse au traitement était favorable dans 86% des cas avec un suivi moyen de 6 ± 4 ans. Nous avons déploré 4 décès dont 2 syndromes catastrophiques. **Conclusion :** Le SAPL ne semble pas avoir de particularités au Liban. La forme primaire semble être la plus fréquente. Il est important de poser le diagnostic plus précocement avant la survenue de complications sérieuses.

Mots-clés : antiphospholipides, thromboses vasculaires, syndrome catastrophique des antiphospholipides, fausses couches à répétition.

¹Service de Médecine Interne, Hôtel-Dieu de France (HDF); Université Saint-Joseph, Faculté de Médecine, Beyrouth, Liban.

²Laboratoires d'immunologie, HDF.

Correspondance : Docteur Aline Tohmé.
e-mail: atohme2@inco.com.lb

Nahas O, Serhal L, Germanos M, Abou Nakad S, Maalouly G, Haddad F, Tohmé A. Antiphospholipid syndrome : Report of 30 patients. J Med Liban 2016; 64 (2): 78-83.

ABSTRACT • Objectives : To analyze clinical and immunologic manifestations of Lebanese patients with the antiphospholipid syndrome (APS). **Patients and Methods :** Our study was retrospective and was done on hospitalized patients between 2001 and 2013. All these patients fulfilled the international criteria for diagnosis (Sydney criteria). **Results :** Of the 30 patients selected, we noticed a female predominance (sex ratio: 2.75). The age at diagnosis ranged between 9 and 72 years with a mean age of 43 ± 17 years. "Primary" APS was present in 70% of patients; APS was associated with systemic lupus erythematosus (SLE) in 23% of patients, with a mixed connective tissue disease in 3% and systemic vasculitis in 3%. A catastrophic APS occurred in 3 cases (10%). The most common presenting manifestations were deep venous thrombosis (53%), pulmonary embolism (33%) and stroke (13%). Eleven patients (37%) had venous thrombosis, 7 (23%) had arterial thrombosis alone and 7 (23%) both arterial and venous thrombosis. Deep venous thrombosis occurred mostly in the lower limbs (70%) whereas arterial thrombosis occurred in cerebral arteries in 50% of cases. The most common fetal complications were early fetal loss (62.5%). Anticardiolipin antibodies were the most frequently identified antibodies (83%), followed by anti- β 2GPI (70%) and anticoagulant lupus (11%). An effective anticoagulation by anti-vitamin K was performed in 29 patients. Corticosteroids were prescribed in 13 cases and were associated to immunosuppressant drugs in 6 cases of secondary APS and the 3 catastrophic APS. The patients with catastrophic APS received also intravenous immunoglobulin. Response to treatment was favorable in 86% of patients with a mean follow up of 6 ± 4 years. We deplored 4 deaths, 2 within the catastrophic APS. **Conclusion :** The APS does not seem to have particular features in Lebanon. The primary form seems to be the most common. It is important to diagnose this syndrome earlier before the onset of serious complications.

INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection systémique auto-immune définie initialement en 1987 [1] puis les critères diagnostiques ont été affinés en 1999 par Sapporo [2] et révisés en 2005 lors de la conférence de Sydney [3]. Le SAPL se caractérise au plan clinique par des événements thrombotiques et/ou obstétricaux et au plan immunologique par la présence d'au moins un des anticorps antiphospholipides (aPL) : les anticardiolipines (aCL) et les anti- β 2 glycoprotéine 1

(anti- β 2GPI), identifiés par des tests immunologiques (ELISA) et les anticoagulants circulants de type lupique (LA), identifiés par des tests fonctionnels de coagulation [3,4].

La présence de ces auto-anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines car ils peuvent être retrouvés de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections. D'autres auto-anticorps comme les anti-phosphatidyléthanolamines ou les anti-complexes phosphatidylsérine/prothrombine pourraient avoir un intérêt diagnostique en l'absence des anticorps habituellement présents, mais font encore l'objet d'évaluation [5].

Le syndrome peut être isolé (SAPL primaire) ou associé à une maladie auto-immune (SAPL secondaire), en particulier au lupus systémique [6].

Inconnues dans notre population, nous décrivons ici les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques du SAPL dans une série libanaise.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur les dossiers de malades hospitalisés à l'Hôtel-Dieu de France de Beyrouth entre 2001 et 2013.

Nous avons recueilli à partir des archives de l'hôpital tous les dossiers classés « syndrome des antiphospholipides » selon le code CIM-10. Ces dossiers ont été spécifiquement examinés pour l'étude et nous avons retenu ceux qui répondaient aux critères diagnostiques selon le consensus international de Sydney (Tableau 1) [3]. Le recueil des données a comporté: l'âge au moment du diagnostic, le sexe, les facteurs de risque cardiovascu-

laires (tabagisme, hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie), les antécédents familiaux similaires, la présentation clinique lors du diagnostic et lors des autres admissions, le dosage des aPL (aCL, anti- β 2GPI, LA), la formule numération sanguine et la crase, le bilan auto-immun et le traitement. Les données manquantes dans les dossiers ont été complétées par retour au dossier du médecin. Les aCL et anti- β 2GPI ont été dosés respectivement par les trousse ELISA commercialisées par Euroimmun®. La recherche du LA a été effectuée selon les recommandations de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) en se basant sur le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT) [7]. Les anticorps antinucléaires (ANA) ont été déterminés par immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat des cellules HEP-20-10/rein/estomac/foie de rat à l'aide du kit commercialisé par Euroimmun®. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) ont été recherchés par une trousse ELISA fabriquée par Euroimmun®. Les critères retenus pour le diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED) étaient les critères révisés de l'American College of Rheumatology [8]. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) était défini par la survenue de thromboses au niveau de plus de trois organes en moins d'une semaine [9]. Ont été exclus les dossiers classés SAPL sans thromboses vasculaires ou complications obstétricales, et ceux chez qui les aPL se sont négativés au bout de plusieurs semaines. À noter un certain biais de recrutement puisqu'il s'agit de malades hospitalisés dans un centre universitaire.

Les tests t de Student et χ^2 de Yates furent utilisés pour l'analyse statistique. Le degré de significativité statistique était fixé à 0,05.

TABLE I CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES [3]

Le diagnostic de SAPL nécessite la présence d'au moins un des deux critères cliniques et d'au moins un des critères biologiques.

Critères cliniques

- *Thromboses vasculaires* : Un ou plusieurs épisodes cliniques de thromboses veineuses, artérielles ou microvasculaires dans tout tissu ou organe documenté par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie.
- *Complications de la grossesse* :
 - o Au moins une mort fœtale (dès 10 semaines de gestation) inexplicable sans anomalies morphologiques fœtales décelables par échographie ou examen direct.
 - o Au moins une naissance prématurée (< 34 semaines de gestation) d'un nouveau-né morphologiquement normal, liée à une pré-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère.
 - o Au moins 3 avortements précoces (< 10 semaines de gestation) spontanés consécutifs inexplicables non liés à une anomalie maternelle ou hormonale ou chromosomique parentale.

Critères biologiques

- Présence d'un anticoagulant circulant (lupus anticoagulant, LA), à 2 reprises au moins à 12 semaines d'intervalle, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- Anticorps anticardiolipines (aCL) d'isotypes IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 UGPL ou UMPL, ou > 99^e percentile), présents à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle au moins, par ELISA standardisé.
- Anticorps anti- β 2GPI de type IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 99^e percentile), présents à 2 reprises à 12 semaines d'intervalle au moins, par ELISA standardisé.

RÉSULTATS

Données cliniques

Sur les 30 malades retenus, nous avons noté une prédominance féminine (73%). L'âge au moment du diagnostic a varié entre 9 et 72 ans avec un âge moyen de 43 ± 17 ans ; 73% avaient moins de 50 ans lors du diagnostic. Le tabac, l'hypertension et l'hyperlipidémie étaient les principaux facteurs de risque cardiovasculaires retrouvés chez 20% des malades. Une histoire familiale du syndrome est retrouvée chez 6,7% des patients.

Le SAPL était primaire chez 21 patients (70%) ; il était associé au lupus érythémateux dans 23% (7/30) des cas, à une connectivite mixte dans 3% des cas (1/30) et à une vasculite systémique dans 3% des cas. Une des malades considérée initialement avoir un SAPL primaire a développé 4 ans plus tard un LED. Un CAPS est survenu chez 3 malades (10%) ; il était inaugural chez une d'entre elles.

Les manifestations cliniques inaugurales au moment du diagnostic étaient les thromboses veineuses profondes (53%), l'embolie pulmonaire (33%) et les accidents vasculaires cérébraux constitués (13%) (Tableau II). Le délai moyen entre la première manifestation et le diagnostic de la maladie était de 42 mois et le nombre médian de manifestations par patient de 2,6. Onze patients (37%) ont eu des thromboses veineuses isolées, 7 (23%) des thromboses artérielles isolées et 7 (23%) des thromboses artérielles et veineuses.

Les manifestations cliniques cumulatives durant l'évolution (depuis les premiers symptômes jusqu'à la fin de l'étude) sont représentées dans le tableau III. Dix-huit patients (60%) ont présenté 27 épisodes de thromboses veineuses profondes touchant avec prédilection les membres inférieurs (19/27, 70%). Les autres localisations ont intéressé les veines sus-hépatiques (2 cas), la veine mésentérique supérieure (3 cas), la veine splénique (2 cas). Une embolie pulmonaire concomitante aux phlébites est survenue dans 55,5% (10/18) des cas. Les thromboses artérielles (18 épisodes) chez 14 patients (47%) ont intéressé principalement les artères cérébrales (9/18, 50%). Cinq de ces malades étaient déjà sous anticoagulants lors de la survenue d'un événement artériel. Les complications fœtales les plus fréquentes étaient les fausses

TABLE II
MANIFESTATIONS CLINIQUES INAUGURALES
CHEZ NOS MALADES.

Manifestations	Nombre	(%)
Thrombose veineuse profonde	16	(53)
Embolie pulmonaire	10	(33)
Accident vasculaire cérébral constitué	4	(13)
Lésions cutanées (livédo, gangrène)	2	(7)
Fausses couches	2	(7)
Éclampsie	1	(3)
Thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$)	1	(3)

TABLE III
COMPARAISON DE NOS RÉSULTATS À CEUX
DE LA SÉRIE EUROPÉENNE

Manifestations	Notre série (n = 30) n (%)	Série européenne (n = 1000) n (%)
Thromboses		
Veineuses profondes MI	14 46,7%	389 38,9%
Veineuses profondes MS	1 3,3%	34 3,4%
Veineuses superficielles	4 13,3%	117 11,7%
Artérielles membres	2 6,7%	70 7,0%
Manifestations neurologiques		
Accident vasculaire cérébral	6 20,0%	198 19,8%
Accident ischémique transitoire	3 10,0%	111 11,1%
Epilepsie	1 3,3%	70 7,0%
Manifestations pulmonaires		
Embolie pulmonaire	12 40,0%	141 14,1%
Autres (hémorragie pulmonaire, SDRA)	1 3,3%	7 0,7%
Manifestations rénales		
Thrombose artères rénales, infarctus	3 10,0%	27 2,7%
Manifestations gastro-intestinales		
Infarctus mésentérique, hépatique	3 10,0%	15 1,5%
Pancréatite ischémique	1 3,3%	5 0,5%
Budd-Chiari	2 6,7%	7 0,7%
Autres thromboses veineuses abdominales	3 10,0%	0 0,0%
Manifestations cutanées		
Livédo	3 10,0%	241 24,1%
Gangrène orteils	2 6,7%	33 3,3%
Manifestations hématologiques		
Thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$)	3 10,0%	296 29,6%
Anémie hémolytique	3 10,0%	97 9,7%
Autres		
Valvulopathies	2 6,7%	116 11,6%
Cardiomyopathie	1 3,3%	29 2,9%
Thrombose artère centrale rétine	1 3,3%	15 1,5%
Manifestations fœtales, obstétricales		
Fausses couches précoces (< 10 SA)	10 33,3%	560 56,0%
Fausses couches tardives (> 10 SA)	5 16,7%	267 26,7%
Eclampsie	1 3,3%	26 2,6%
SAPL primaire	21 70,0%	531 53,1%
SAPL secondaire	7 23,3%	362 36,2%
SAPL catastrophique	3 10,0%	8 0,8%
Thromboses veineuses isolées	11 36,7%	371 37,1%
Thromboses artérielles isolées	7 23,3%	270 27,0%
Thromboses veineuses et artérielles	7 23,3%	152 15,2%

MI: membres inférieurs MS: membres supérieurs
SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë

couches précoces (10/16, 62,5%). Une des malades a présenté un tableau d'éclampsie en fin de grossesse.

Nous avons comparé les différentes manifestations cliniques selon le sexe sans trouver de différence. Nous avons aussi comparé les malades selon le type de SALP, primaire ou secondaire, qu'ils présentaient mais n'avons pas noté de différence quant au sex ratio, à l'âge moyen lors du diagnostic ni par rapport aux diverses manifestations cliniques à l'exception de l'embolie pulmonaire qui était plus fréquente dans les formes secondaires (67% vs 28,5% ; $p < 0,05$).

Données biologiques

Une anémie (hémoglobine < 12 g/dl) et une thrombopénie (plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$) ont été notées dans 40% et 17% des cas, respectivement. Les ANA étaient présents dans 40% des cas (12/30), les ds-DNA dans 10% (3/10) et l'ANAblot était positif chez la malade ayant une connectivité mixte.

Les anticorps aCL de type IgG et/ou IgM sont les anticorps antiphospholipides les plus fréquemment identifiés (25/30, 83%), suivis par les anti- β 2GPI de type IgG et/ou IgM (21/30, 70%) puis par le LA (3/28, 11%). Les aCL étaient associés aux anti- β 2GPI dans 64% (16/25) des cas et au LA dans 12% (3/25) des cas. Les trois auto-anticorps ont été retrouvés simultanément dans deux des syndromes catastrophiques. Les trois malades ayant le LA sont décédés.

Traitement et évolution

Une anticoagulation efficace (héparine puis anti-vitamines K) a été instaurée chez 29 patients ; une seule malade ayant un simple livedo était encore sous aspirine seule. Les corticoïdes (bolus de solumédrol pour 3 jours et/ou prednisone 1 mg/kg/j ou équivalents) ont été prescrits dans 13 cas ; ils ont été associés à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) dans 6 cas de SALP secondaire et dans les trois syndromes catastrophiques. Les trois malades ayant le syndrome catastrophique ont aussi reçu des immunoglobulines en intraveineux. La réponse au traitement était favorable dans 86% des cas avec un suivi moyen de 6 ± 4 ans. Nous avons déploré 4 décès dont 2 syndromes catastrophiques [10]. Un troisième malade est décédé dans un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), deux semaines après greffe rénale. Une quatrième est décédée d'une autre cause.

DISCUSSION

La prévalence du syndrome des antiphospholipides est de 40 à 50 cas par 100 000 habitants et son incidence est de 5 nouveaux cas par 100 000 habitants par an mais les aPL sont retrouvés chez 5% de la population générale sans provoquer de symptômes et leur prévalence semble augmenter chez les sujets âgés [11]. La prévalence des aPL est plus élevée au cours du lupus érythémateux disséminé (LED), avec 12 à 30% d'aCL et 15 à 34% de LA. Un véri-

table SALP survient chez 50 à 70% des patients lupiques porteurs d'aPL après un suivi de 20 ans. Une base génétique est suggérée par l'association d'une part entre le SALP primaire et le sérotype HLA-DR7 et d'autre part, entre le SALP secondaire et les HLA-B8, DR2 ou DR3 [12].

Le SALP atteint préférentiellement la femme jeune et cette prédominance est retrouvée dans notre série. Il est primaire dans 70% de nos cas alors qu'il l'est dans 53% des cas de la série européenne de Cervera (Tableau III) [13]. Cette différence peut être simplement liée au biais de sélection. La maladie systémique souvent retrouvée dans nos formes secondaires est le LED et il est impératif d'éliminer ce diagnostic devant tout SALP. Dans l'étude de Cervera, les autres maladies associées au SALP étaient: le syndrome de Sjögren (2,2%), la polyarthrite rhumatoïde (1,8%), la sclérodémie systémique (0,7%), une vascularite systémique (0,7%) et la dermatomyosite (0,5%) [13].

Les thromboses dominent la symptomatologie et surviennent sur une paroi vasculaire indemne d'inflammation [14]. Tous les vaisseaux peuvent être concernés, les artères comme les veines. L'association entre aPL et thrombose veineuse est bien établie et cette association est plus forte avec le LA qu'avec les aCL [15-17]. Trois hypothèses principales ont été proposées pour expliquer les mécanismes par lesquels les aPL provoquent des thromboses. Ils agiraient par le biais d'une activation des cellules endothéliales, de phénomènes d'oxydation au niveau de l'endothélium vasculaire, et d'une possible interaction entre les aPL et les protéines liant les phospholipides impliquées dans la régulation de la coagulation.

Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes avec une prédominance au niveau des territoires profonds des membres inférieurs, mais toutes les localisations sont possibles. Comme dans la littérature, les thromboses dans notre série sont surtout survenues au niveau des membres inférieurs (70% des cas) et elles étaient volontiers emboligènes [13,18]. Elles sont survenues dans des territoires inhabituels dans 26% des cas et de telles localisations doivent toujours faire rechercher un SALP [16]. La fréquence des thromboses artérielles varie dans la littérature entre 10 et 45% [13,19-22], elle est de 47% dans notre série. Elle peut concerner tous les territoires artériels mais le territoire cérébral est le plus fréquemment concerné [13,18]. Cette incidence élevée de thromboses artérielles est retrouvée dans les nouvelles séries [18,22] et dans leur étude de morbidité-mortalité sur 10 ans, Cervera *et al.* ont remarqué que le traitement anticoagulant a réduit la fréquence des thromboses veineuses mais pas celle des thromboses artérielles, et ils ont conclu à la nécessité d'atteindre un seuil d'anticoagulation plus élevé chez ce groupe de malades [18].

À part les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, nous avons observé un cas de comitativité dans le cadre d'un SALP secondaire. Dans la littérature, la comitativité est aussi statistiquement associée à la présence d'aPL au cours du LED [13,23]. Les accidents isché-

miques, en l'absence de traitement, comportent un risque considérable de récurrence à court ou moyen terme, pouvant conduire à une démence vasculaire irréversible avant l'âge de 50 ans. Une des malades ayant eu de multiples infarctus cérébraux, avait aussi un livedo reticularis, association qui définit le syndrome de Sneddon. Le livedo reticularis, marqueur important du SAPL, est considéré un facteur de risque de thromboses artérielles [17, 21,24] mais le livedo n'est signalé que chez 10% de nos malades, probablement dû au fait que notre étude est rétrospective.

Les manifestations respiratoires sont dominées par les embolies pulmonaires. Elles étaient révélatrices dans 33% de nos cas et l'interrogatoire de ces malades retrouvait dans leurs antécédents d'autres manifestations du syndrome dans 60% des cas, ce qui dénote un certain retard diagnostique et la nécessité de sensibiliser les professionnels de santé de notre pays à ce syndrome afin de l'évoquer plus précocement et avant la survenue de complications [24]. La fréquence plus importante d'embolies pulmonaires dans nos formes secondaires n'est pas retrouvée dans la littérature ; cela pourrait être simplement expliqué par le biais du recrutement et le petit nombre de malades. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec hémorragie intra-alvéolaire est survenu chez une de nos malades ayant un SAPL catastrophique.

Les manifestations obstétricales du SAPL font partie des critères diagnostiques mais peuvent survenir chez une femme n'ayant jamais présenté de thromboses. Elles se manifestent par des morts fœtales, des pertes pré-embryonnaires ou embryonnaires, des avortements précoces répétés avant la 10^e semaine d'aménorrhée [13,18, 25,26]. Il faut signaler qu'une prise en charge adaptée améliore considérablement le pronostic et prévient les pertes fœtales.

Les manifestations néphrologiques, longtemps méconnues, sont dominées par une micro-angiopathie aiguë ou chronique qui se traduit par une hypertension artérielle parfois maligne, une protéinurie et une insuffisance rénale [27]. Un de nos malades avec un SAPL associé à un LED s'est présenté dans un tel tableau et a nécessité une greffe rénale.

Les manifestations cardiaques sont dominées par les valvulopathies qui affectent surtout les valves mitrales et aortiques, et semblent secondaires au dépôt sous-endocardique d'aCL. Leur fréquence réelle est sous-estimée dans notre étude rétrospective. Des infarctus myocardiques peuvent aussi être révélateurs du syndrome chez le sujet jeune [28]. La cardiomyopathie est plus rare, nous l'avons observée une fois dans le post-partum.

Le SAPL primaire comporte fréquemment une thrombopénie périphérique modérée et latente qui ne contre-indique pas l'emploi des anticoagulants. Par contre, l'anémie hémolytique est statistiquement annonciatrice de l'évolution possible vers un LED [29]. Deux de nos malades ont eu une thrombopénie avec anémie hémolytique dans le cadre d'un CAPS primaire.

Le CAPS, complication très grave parfois révélatrice

du SAPL, est caractérisé par la survenue presque simultanée de multiples thromboses de la microcirculation. Un facteur déclenchant est souvent identifié (infection, chirurgie, arrêt du traitement anticoagulant). Le tableau clinique est celui d'une défaillance multiviscérale, associant une hypertension maligne, une insuffisance rénale, des signes neurologiques centraux, une atteinte cardiaque, un syndrome de détresse respiratoire [30,31]. La mortalité du CAPS est de l'ordre de 50%.

Comme dans la littérature, les aCL sont les anticorps les plus fréquemment retrouvés dans notre étude [12,13] mais le LA semble plus étroitement lié aux thromboses et complications obstétricales [16]. Les patients présentant plusieurs anticorps semblent avoir une fréquence accrue d'évènements cliniques par rapport à ceux qui n'en présentent qu'un seul [5,16,32,33].

Le traitement des thromboses repose sur les anticoagulants. Une anticoagulation efficace par anti-vitamine K avec un objectif INR (*International Normalized Ratio*) compris entre 2 et 3 est indiquée dans le cas d'un premier épisode de thrombose veineuse. En cas de thrombose artérielle, de thromboses veineuses récidivantes, l'objectif d'INR sera compris entre 3 et 4 pour une durée très prolongée, voire à vie [16,34,35]. Les nouveaux anticoagulants semblent aussi être efficaces. Une étude est en cours avec le rivaroxaban pour déterminer son efficacité dans le traitement des thromboses de ce syndrome [24,36]. Les statines sont préconisées dans le traitement adjuvant en raison de leur effet anti-inflammatoire et antithrombotique [15,24,37]. L'hydroxylchloroquine est parfois prescrite, même en l'absence de manifestations lupiques, en raison de son activité antithrombotique et hypocholestérolémiant [16,38]. Le Rituximab a aussi été utilisé dans des formes réfractaires de SAPL mais il n'est pas encore approuvé [39]. Le traitement préventif des pertes fœtales repose sur l'utilisation de faibles doses d'aspirine, parfois associée à une héparine de bas poids moléculaire. Le traitement du CAPS est basé sur une forte héparinisation et corticothérapie, en association à une mesure qui vise à réduire le titre des aPL : échanges plasmatiques ou perfusion d'immunoglobulines [16,40].

En conclusion, Le SAPL ne semble pas avoir de particularités au Liban. La forme primaire semble être la plus fréquente. Il est important de poser le diagnostic plus précocement avant la survenue de complications sérieuses.

RÉFÉRENCES

1. Harris E, Baguley E, Asherson R, Hughes G. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome". *Brit J Rheumatol* 1987; 26: 19.
2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification

- criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
4. Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer AM, Darnige L. Diagnostic du syndrome des antiphospholipides: actualités. *Ann Biol Clin* 2011; 69 (4): 411-18.
 5. Miyara M, Diemert MC, Amoura Z, Musset L. Anticorps anti phospholipides en pratique. *Revue Med Interne* 2012; 33: 176-80.
 6. Sanmarco M. Le syndrome des antiphospholipides: actualités diagnostiques. *Revue du rhumatisme* 2005; 72: 155-8.
 7. Pengo V, Tripodi A, Reber G et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on lupus anticoagulant/antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1737-40.
 8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
 9. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12: 530-4.
 10. Dabar G, Harmouch C. Alveolar haemorrhage associated with the primary antiphospholipid syndrome. *Rev Mal Respir* 2013; 30 (1): 71-6.
 11. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 20-5.
 12. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003; 49 (12): 696-741.
 13. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (4): 1019-27.
 14. Levine JS, Banch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
 15. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
 16. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 675-80.
 17. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P et al. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (6): 595-608.
 18. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (6): 1011-18.
 19. Rahim A, Kumar P, Burns J, Sampath R. Isolated ocular cutaneous involvement in antiphospholipid syndrome. *Orbit* 2012 Oct; 31(5): 367-9.
 20. Ali O, Slagle WS, Hamp AM. Case report: branch retinal vein occlusion and primary antiphospholipid syndrome. *Optometry* 2011 Jul; 82 (7): 428-33.
 21. Matyja-Bednarczyk A, Swadźba J, Iwaniec T et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2014 Feb; 133 (2): 173-6.
 22. Garcia-Carrasco M, Galarza C, Gomez-Ponce M et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus* 2007; 16: 366-73.
 23. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995; 38: 119-24.
 24. Uthman I, Khamashta M. Why antiphospholipid antibody syndrome should be on your radar. www.the-rheumatologist.org.
 25. Munday DN, Jones WR. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993 Aug; 33 (3): 255-8.
 26. Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 159124. doi: 10.1155/2013/159124. Epub 2013 Jul 30.
 27. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol* 2014; 3 (1): 9-17.
 28. Abid L, Frikha F, Bahloul Z, Kammoun S. Acute myocardial infarction in young adults with antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review. *Pan Afr Med J* 2011; 8: 13.
 29. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 87-95.
 30. Vieregge GB, Harrington TJ, Andrews DM et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome with severe acute thrombotic microangiopathy and hemorrhagic complications. *Case Rep Med* 2013; 2013: 915309.
 31. Sciascia S, Lopez-Pedraza C, Roccatello D, Cuadrado MJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2012; 26: 535-41.
 32. Neville C, Rauch J, Kassis J et al. Thromboembolic risk in patients with high titer anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2003; 90: 108-15.
 33. Matta BN, Uthman I, Taher AT, Khamashta MA. The current standing of diagnosis of antiphospholipid syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2013 Jul; 9 (7): 659-68.
 34. Punnialingam S, Khamashta MA. Duration of anticoagulation treatment for thrombosis in APS: is it ever safe to stop? *Curr Rheumatol Rep* 2013 Apr; 15 (4): 318-25.
 35. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20 (2): 206-18.
 36. Giles I, Khamashta MA, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2012; 21: 1263-5.
 37. Lopez-Pedraza C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, et al. Global effects of fluvastatin on thrombotic patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 675-82.
 38. Ruiz-Irastorza G, Ramoz-Casls M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (1): 20-8.
 39. Erkan D, Vega J, Ramon G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of Rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (2): 464-71.
 40. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost* 2012; 38 (4): 333-8.