

**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 Juin 2017

par

**SABRI Sarah**

Née le 19 Août 1989 à Beauvais (Oise)

---

**Thrombose intra-stent et Syndrome des anticorps  
anti-phospholipides**

---

Examineurs de la thèse :

M. le Dr Chandrah GOBURDHUN

M. le Professeur Daniel BUCHON

M<sup>me</sup> le Professeur Nathalie DUMOITIER

M. le Professeur Patrice VIROT

M. le Dr Philippe DUPUY

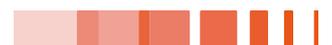
Directeur de thèse

Président et Juge

Juge

Juge

Juge





**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 Juin 2017

par

**SABRI Sarah**

Née le 19 Août 1989 à Beauvais (Oise)

---

**Thrombose intra-stent et Syndrome des anticorps  
anti-phospholipides**

---

Examineurs de la thèse :

M. le Dr Chandrah GOBURDHUN

M. le Professeur Daniel BUCHON

M<sup>me</sup> le Professeur Nathalie DUMOITIER

M. le Professeur Patrice VIROT

M. le Dr Philippe DUPUY

Directeur de thèse

Président et Juge

Juge

Juge

Juge



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE

<b>PLOY Marie-Cécile</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX Pierre-Marie</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT Pierre-Yves</b>	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE Jean-Yves</b>	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU Denis</b>	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ Franck</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre</b>	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES Richard</b>	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU Nicole</b>	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX Denis</b>	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE Alain</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE Pascale</b>	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON Philippe</b>	REANIMATION
<b>VINCENT François</b>	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK Pierre</b>	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN Catherine</b>	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE Joël</b>	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG Daniel</b>	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>BARRAUD Olivier</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU Sylvie</b>	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE Bernard</b>	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE Hélène</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND Karine</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE Françoise</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE

<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>BUCHON</b> Daniel
<b>DUMOITIER</b> Nathalie

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>MENARD</b> Dominique
<b>PREVOST</b> Martine

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01.09.2015 au 31.08.2017
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2015 au 31.08.2017
<b>MOULIES</b> Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2017
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2017



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2015

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHUFFART</b> Etienne	ANATOMIE
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FAYE</b> Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>KASPAR</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>OLOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASSIKAR</b> Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BIANCHI</b> Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CASSON-MASSELIN</b> Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CHAPELLAS</b> Catherine	REANIMATION
<b>CHATAINIER</b> Pauline	NEUROLOGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)

<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GONZALEZ</b> Céline	REANIMATION
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HOUMAÏDA</b> Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAVIGNE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LE BIVIC</b> Louis	CARDIOLOGIE
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MATT</b> Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE
<b>PAPON</b> Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE
<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE

<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE
<b>SCOMPARIN</b> Aurélie	O.R.L.
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	CANCEROLOGIE
<b>TRIGOLET</b> Marine	PEDIATRIE

**CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

**CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

**LAUCHET** Nadège

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
--------------------------	---

<b>CROS</b> Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 <sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)
--------------------	---

*Ceux avec qui nous vivons, qui nous sont proches, et que nous sommes censés connaître le mieux, sont ceux qui nous échappent le plus.*

**Norman Maclean**

# Remerciements

---

Je remercie en premier lieu Dieu qui me guide chaque jour et qui m'a donné la capacité d'aller jusqu'au bout de ces études.

Remerciements à mes parents qui m'ont toujours soutenue.

A mon père qui m'a toujours poussée vers le chemin de l'excellence.

A ma mère qui a été présente chaque jour.

A mes frères et soeur Zacharie, Sonia et Sofiane.

Merci à Monsieur le Pr Patrice VIROT de m'avoir donné l'honneur de siéger parmi le jury

Merci à Monsieur le Pr Daniel BUCHON d'avoir eu la gentillesse d'accepter de présider ce jury

Merci à Madame le Pr Nathalie DUMOITIER pour sa participation dévouée et spontanée

Merci à Monsieur le Dr Chandrah GOBURDHUN, Directeur de thèse, pour son temps et son aide précieuse.

Merci au Dr Antoine BUFFAUD pour sa sérénité.

Merci au Dr Philippe DUPUY et au Dr Françoise BEAUJEAN-SISTI qui m'ont motivée à la réalisation de ce projet.

Merci au Dr Azeddine BENFIFI pour ses conseils.

Merci aux amies qui m'ont toujours soutenue Pauline, Peggy.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités pour leur soutien et leur aide à la réalisation de ce projet.

Merci à Mme Michèle BRO sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

Merci Michaela, toi qui m'as toujours faite rêver.

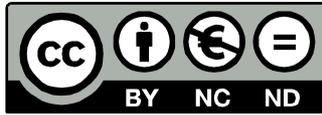
# Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



# Table des matières

---

<b>Table des figures</b> .....	<b>19</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>21</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>24</b>
<b>I. Généralités</b> .....	<b>25</b>
I.1.Historique.....	25
I.2.Fonction des phospholipides .....	25
I.3.Physiopathologie.....	26
I.3.1.Anticorps anticoagulant circulant .....	26
I.3.2.Anticorps anti-cardiolipine.....	26
I.3.3.Anticorps anti B2 glycoprotéine .....	26
I.4.Signes cliniques .....	26
I.5.Diagnostiques différentiels .....	27
I.6.Explorations biologiques .....	28
I.7.Syndrome APL primaire .....	30
I.8.Syndrome APL secondaire.....	30
I.9.Traitement .....	31
<b>II.Situations à risque</b> .....	<b>32</b>
II.1.Morbidité péri-opératoire .....	32
II.2.Grossesse .....	32
II.3.AVC et AIT .....	33
II.4.Syndrome catastrophique des anti-phospholipides.....	33
II.4.1.Pathogenèse .....	33
II.4.2.Clinique .....	34
II.4.3.Diagnostiques différentiels .....	34
<b>III.Manifestations Cardiaques</b> .....	<b>36</b>
III.1. Lésions valvulaires cardiaques.....	36
III.2.Atteinte coronarienne et athérosclérose accélérée .....	37
III.3.Hypertension pulmonaire .....	38
III.4.Hypertrophie ventriculaire et dysfonction ventriculaire .....	39
III.5.Thrombus intracardiaque .....	40

<b>IV.Mécanisme de thrombose intra-stent.....</b>	<b>41</b>
IV.1.Historique .....	41
IV.2.Thrombose intra-stent et SAPL .....	41
IV.2.1.Anomalie endothéliale.....	42
IV.2.2.Molécules d'adhérences .....	43
IV.2.3.Toll-Like Receptor.....	44
IV.2.4.Anomalie de génération des Eicosanoïdes.....	46
IV.2.5.Activation de la voie AKT/Mtor .....	47
IV.2.6.Le Glycocalyx .....	49
IV.2.7.Augmentation du facteur tissulaire .....	50
IV.2.8.Complexe immun circulant .....	51
IV.2.9.Activité croisée des anticorps.....	53
IV.2.10.Protéines C et S .....	53
IV.2.11 Anomalie plaquettaire .....	54
IV.3.Conduite à tenir .....	55
IV.3.1.L'anti-coagulation.....	56
IV.3.2.L'anti-agrégation plaquettaire .....	56
IV.3.3.Pontage coronarien.....	56
IV.3.4.Test sérologique.....	56
<b>V. Cas Cliniques .....</b>	<b>58</b>
V.1.Cas numéro 1 .....	58
V.1.1.Antécédents .....	58
V.1.2.Histoire de la maladie .....	58
V.1.3.Coronarographie .....	59
V.1.4.Consultation de contrôle .....	60
V.1.5.Deuxième épisode de SCA non ST+ .....	60
V.1.6.Coronarographie .....	60
V.1.7.Angioplastie.....	60
V.1.8.Troisième épisode de SCA .....	61
V.2.Cas numéro 2 .....	62
V.2.1.Antécédents.....	62
V.2.2.Histoire de la maladie .....	62
V.2.3.Coronarographie .....	62
V.2.4.Deuxième épisode de SCA .....	62
V.2.5.Pontage.....	63
V.3.Cas numéro 3 .....	63
V.3.1.Antécédents .....	63
V.3.2.Traitement .....	64
V.3.3.Histoire de la maladie .....	64
V.3.4.Pontage.....	64
V.3.5.Traitement de sortie .....	65
V.4.Cas numéro 4 .....	65
V.4.1.Antécédents .....	65
V.4.2.Traitement.....	65
V.4.3.Histoire de la maladie .....	65

<i>V.4.4. Coronarographie à J1</i> .....	66
<i>V.4.5. Episodes ischémiques</i> .....	66
<b>VI. Conclusion</b> .....	<b>67</b>
<b>VII. Bibliographie</b> .....	<b>69</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>75</b>

Je soussignée, Sarah SABRI, doctorante en médecine générale et auteur de cette thèse, déclare n'avoir aucun lien d'intérêt de quelque nature que ce soit, direct ou indirect, avec des entreprises fabriquant des produits de santé.

# Table des figures

---

- I. Dysfonction endothéliale au cours du SAPL : du concept a la thérapeutique Ygal Benhamou Inserm U1096 (Figure 1)
- II. Fonctionnement des récepteurs TLR. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/mecanismes\\_dactivation\\_cellulaire\\_par\\_les\\_anticorps\\_antiphospholipides\\_279050/article.phtml?tab=images](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/mecanismes_dactivation_cellulaire_par_les_anticorps_antiphospholipides_279050/article.phtml?tab=images) ( Figure 2)
- III. Fabrication des Ecosanoides par les plaquettes et les cellules endothéliales. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome\\_des\\_antiphospholipides\\_de\\_la\\_reconnaissance\\_des\\_phospholipides\\_a\\_celle\\_des\\_antiphospholipides\\_proteines\\_\\_140503/article.phtml?tab=images](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome_des_antiphospholipides_de_la_reconnaissance_des_phospholipides_a_celle_des_antiphospholipides_proteines__140503/article.phtml?tab=images) (Figure 3)
- IV. Activation du complexe Mtor. Disponible sur : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/19/2/450/F4.large.jpg> (Figure 4)
- V. Action APL sur complexe Mtor. Disponible sur : [http://www.medecine.parisdescartes.fr/STOCK/img\\_content/img\\_une\\_mtor-schema.gif](http://www.medecine.parisdescartes.fr/STOCK/img_content/img_une_mtor-schema.gif) ( Figure 5)
- VI. Augmentation du facteur tissulaire induit par les APL dans les cellules endothéliales et monocytes. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome\\_des\\_antiphospholipides\\_de\\_la\\_reconnaissance\\_des\\_phospholipides\\_a\\_celle\\_des\\_antiphospholipides\\_proteines\\_\\_140503/article.phtml?tab=images](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome_des_antiphospholipides_de_la_reconnaissance_des_phospholipides_a_celle_des_antiphospholipides_proteines__140503/article.phtml?tab=images) (Figure 6)
- VII. Voie de dégradation du complément. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me\\_du\\_compl%C3%A9ment](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_du_compl%C3%A9ment) (Figure 7)
- VIII. Action des APL sur la protéine C et S. Disponible sur : <http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/>

syndrome\_des\_antiphospholipides\_de\_la\_reconnaissance\_des\_phospholipides\_a\_celle\_des\_antiphospholipides\_proteines\_\_140503/article.phtml?tab=images (Figure 8 )

IX.Sensibilisation des plaquettes par le complexe B2GPI/AC anti-B2GPI. Disponible sur :

<http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/>

mecanismes\_dactivation\_cellulaire\_par\_les\_anticorps\_antiphospholipides\_279050/

article.phtml?tab=images ( Figure 9)

# Liste des abréviations

---

**ACL** : Anticorps anti-cardiolipine

**APL** : Anticorps anti-phospholipide

**AVK** : Anti-vitamine K

**AKT** : Protéine kinase B

**AIT** : Accident ischémique transitoire

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**B2GP1** : B2 glycoprotéine

**C1** : Complément 1

**C3** : Complément 3

**C4** : Complément 4

**CIVD** : Coagulation intra-vasculaire disséminée

**CMV** : Cytomégalovirus

**CX** : Circonflexe

**EBV** : Epstein Barr Virus

**FT** : Facteur tissulaire

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HELLP** : Hemolysis elevated liver enzymes

**HTA** : Hypertension artérielle

**IRAK** : Kinase associé à l'interleukine

**IL** : Interleukine

**INF** : Interferon

**ICAM** : Intercellular adhesion molecule

**IDM** : Infarctus du myocarde

**IGG** : Immunoglobuline G

**IGM** : Immunoglobuline M

**INR** : International normalized ratio

**IVA** : Inter-ventriculaire antérieure

**LA** : Anticoagulant lupique

**LES** : Lupus érythémateux systémique

**Myd88** : Myeloid differentiation primary response 88

**MTOR** : Mammalian target of rapamycin

**MAP-Kinase** : Mitogen activated protein kinase

**NF-KB** : Nuclear factor kappa b

**PI3K** : Phosphoinositide 3 kinase

**PLA2** : Phospholipase A2

**PGI2** : Prostacycline

**S6RP** : Phosphorylated S6

**SAPL** : Syndrome des anticorps anti-phospholipides

**SCA** : Syndrome coronarien aigu

**TLR** : Toll like receptor

**TRAM** : TRIF related adaptator molecule

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TRAF6** : TRF receptor associated factor

**TORC2** : Transducer of regulated CREB protein 2

**TAX** : Thromboxane

**TCA** : Temps de céphaline activée

**TIH** : Thrombopénie induite par l'héparine

**TLR4** : Toll-like Receptor 4

**TP** : Temps de pro-thrombine

**TPHA** : Treponema pallidum hemagglutinations assay

**VCAM** : Vascular adhesion molecule

**VDRL** : Veneral disease research laboratory

**VHC** : Virus hépatite C

**VHB** : Virus hépatite B

**VIH** : Virus de l'immuno-déficience humaine

# Introduction

---

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides est aujourd'hui une pathologie bien décrite dans la littérature bien que son mécanisme ne soit pas encore entièrement résolu.

Il est principalement défini par la présence d'épisodes thrombotiques veineux ou artériels ainsi que la présence plasmatique d'un anticorps anti-phospholipide durant au moins 12 semaines.

Les manifestations cardiaques sont courantes, et nous allons ici mettre l'accent sur une complication peu décrite, la thrombose intra-stent.

Il s'avère que la thrombose de stent ne soit pas une complication si rare mais en nette diminution depuis l'introduction des stents de dernière génération. La littérature trouve de nombreux cas de thrombose intra-stent chez les patients porteurs d'un SAPL, cependant les étiologies restent encore floues et semblent prendre en compte de nombreux facteurs, même encore en cours d'étude pour certains.

Notre objectif est d'essayer d'expliquer ce mécanisme en rassemblant les différentes étiologies décrites jusqu'alors. A travers quelques cas cliniques retrouvés dans la pratique hospitalière, nous montrerons les possibilités d'amélioration du pronostic pour les patients.

# I. Généralités

---

## I.1. Historique

Le SAPL est connu sous le nom de syndrome de Soulier et Boffa qui découvrent l'association entre avortements multiples, thrombose et lupus anticoagulant en 1980. Dans les pays anglo-saxons il est appelé syndrome de Hughes suite à la description du syndrome par Hughes et Harries en 1983.

Il est appelé syndrome des anticorps anti phospholipides en 1987.

## I.2. Fonction des phospholipides

Les glycérophospholipides acides comprennent :

- l'acide phosphatidique
- le diphosphatidyl glycérol (appelé communément la cardiolipine)
- le phosphatidyl-inositol
- la phosphatidyl-sérine.

Les glycérophospholipides neutres ou zwitterioniques comprennent :

- la phosphatidylcholine (lécithine)
- la phosphatidyl éthanolamine.

Les phospholipides dans les membranes sont asymétriques, la phosphatidylsérine est localisée sur le feuillet interne. L'asymétrie est maintenue par une pompe. La cardiolipine est seulement présente sur les membranes des mitochondries. Deux anticorps spécifiques des mitochondries sont retrouvés chez les sujets ayant des anticorps anti-phospholipides, le type 1 est observé dans la syphilis et le type 5 dans le SAPL. Sur les plaquettes activées, la phosphatidylsérine apparaît quasi instantanément sur le feuillet externe (facteur 3 plaquettaire) et correspond à l'apparition de l'activité pro-coagulante de la plaquette. Le taux de phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane augmente avec le vieillissement cellulaire et c'est un des marqueurs précoces de l'apoptose. Les anticorps antiphospholipides

pourraient intervenir dans l'élimination des cellules vieillissantes ou en apoptose. Chez les sujets normaux, des auto-anticorps naturels rempliraient cette fonction. [1]

## **I.3. Physiopathologie**

### **I.3.1. Anticorps anticoagulant circulant**

Il s'agit d'un auto-anticorps, encore appelé anticoagulant circulant (du fait de son effet *in vitro* sur le TCA bien qu'il ait un effet thrombogène *in vivo*). Il a souvent une spécificité anti-prothrombinase. Il entraîne un allongement spontané du temps de céphaline activé (TCA), test fonctionnel de coagulation qui dépend des phospholipides ; cet allongement n'est pas corrigé par l'adjonction d'un plasma normal ce qui permet d'écarter un déficit en facteur de la coagulation et de conclure à la présence d'un anticorps inhibiteur. [2]

### **I.3.2. Anticorps anti-cardiolipine**

Il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre la cardiolipine, phospholipide présent à la surface des mitochondries. Ces anticorps peuvent être de type IgM ou IgG (plus thrombogènes). Ils sont dosés par ELISA. [3]

### **I.3.3. Anticorps anti B2 glycoprotéine**

Il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre la  $\beta$ 2GPI, protéine ayant une grande affinité pour les phospholipides chargés négativement. La  $\beta$ 2GPI joue un rôle dans la coagulation et dans la réponse immune ; c'est un cofacteur associé à la cardiolipine. Les anticorps anti- $\beta$ 2GPI, notamment de type IgG, sont potentiellement thrombogènes. [4]

## **I.4. Signes cliniques**

Le diagnostic du SAPL repose sur la présence d'au moins un des signes cliniques suivants associé à au moins une anomalie biologique révélatrice d'APL :

- Thrombose veineuse, artérielle ou microvasculaire ;
- Une mort fœtale inexpliquée ou une naissance prématurée (moins de 34

semaines) provoquée par pré-éclampsie ou syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver

enzymes, Low Platelet). [4]

La présence d'anticorps anti phospholipides :

- Anti- B2 glycoprotéine
- Anti-cardiolipide
- Anticoagulant circulant

La présence d'un seul de ces anticorps est suffisant au diagnostic mais doit être présent chez le patient pendant au moins douze semaines.

Possibilité d'atteinte de plusieurs organes :

- Signes cutanés : livedo reticularis, purpura nécrotique, nécroses distales.
- Cardio-vasculaires : Infarctus du myocarde, valvulopathies, embolie pulmonaire.
- Neurologiques : atteintes centrales ou périphériques.

Certaines de ces manifestations sont indépendantes d'une occlusion vasculaire.

- Hématologique:thrombopénie immunologique, anémie hémolytique autoimmune.
- Endocrinien : Insuffisance surrénale par thrombose veineuse.
- Osseux : Ostéonécrose aseptique.[5]

## **I.5.Diagnostiques différentiels**

Devant une thrombose vasculaire il faudra premièrement éliminer :

- 1) Les facteurs de risque acquis de thrombose artérielle : le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hyperlipémie, la contraception orale, la polyglobulie, l'hyperviscosité...
- 2) Les facteurs de risque de thrombose veineuse : l'immobilisation, la chirurgie, le cancer, le syndrome néphrotique, la contraception orale, l'insuffisance cardiaque congestive, l'obésité....
- 3) Les facteurs de risque congénitaux : on recherchera un déficit en protéine C, protéine S et anti-thrombine III, une résistance à la protéine C activée (facteur V de Leiden), polymorphismes de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène, augmentation du facteur VIII, défauts du facteur XII, dysfibrinogénémie, homocystéinémie...[6]

- 4) Devant des fausses couches répétées : il faudra rechercher une anomalie chromosomique fœtale, une pathologie maternelle telle que le diabète, l'hypothyroïdie, une infection, une endométriose, une anomalie utérines (malformation, fibrome...) [7]
- 5) Devant un allongement spontané du TCA ( $> 1,3$  x témoin) :
- si le temps de Quick est allongé (TP  $< 75$  %, INR augmenté) ou si les plaquettes sont diminuées rechercher une CIVD [8]
  - si les cofacteurs II, VII, X sont diminués rechercher la cause d'une carence en vitamine K (traitement AVK, malabsorption...) [9]
  - si le facteur V est diminué : rechercher une cause d'insuffisance hépatocellulaire.[10]
- 6) Si le temps de Quick est normal (TP  $> 75$  %, INR normal) ou si on note une correction du TCA après mélange du plasma du malade avec un plasma témoin :
- si le temps de saignement est allongé ( $> 8$  minutes) il faudra rechercher une maladie de Willebrand, s'il existe une baisse isolée du facteur VIII hémophilie A. [11]
  - s'il existe une baisse isolée du facteur IX rechercher une hémophilie B
  - sinon il faudra rechercher autres déficits rares en XI, XII, pré-kallicréine, kininogène de haut poids moléculaire.[12]
- 7) S'il n'y a pas de correction du TCA après mélange du plasma du malade avec un plasma témoin on recherchera la présence d'un anticoagulant circulant et anticoagulant lupique.[13]

## I.6.Explorations biologiques

Les tests explorant les APL peuvent donner des résultats dissociés, la stratégie de l'exploration doit inclure un minimum de plusieurs tests.

Le bilan d'hémostase minimum inclus la recherche de LA. Des auto-anticorps anti cardiolipine et  $\beta 2$ GPI devront être recherchés. On recherchera également au cours d'une NFS une cytopénie.

Les anomalies biologiques les plus souvent retrouvées sont la thrombopénie (fréquente, rarement < 20 G/l), l'allongement spontané du TCA (> 1,3 x témoin) et une fausse réaction syphilitique positive (VDRL+, TPHA-). Plus rarement, on peut observer une anémie hémolytique.[14]

D'autres perturbations peuvent s'observer, selon les organes concernés par les thromboses :

- élévation des D-dimères (non spécifique) en cas de thrombose veineuse,
- une hypoxie en cas d'embolie pulmonaire grave.
- élévation de la myoglobine et de la troponine en cas d'infarctus.
- hématurie, protéinurie, élévation de l'urée et de la créatininémie, élévation des enzymes hépatiques...[15]

Il est possible de rechercher et de doser divers types d'anticorps anti-phospholipides ou anti-cofacteurs. Cependant, ces examens sont coûteux et ne sont pas toujours parfaitement standardisés. Il importe donc de limiter les dosages aux anticorps ayant une signification clinique et ainsi une utilité diagnostique évidente.[17]

Parmi les anticorps anti-phospholipides ou anti-cofacteurs, certains sont plus volontiers associés à des thromboses : c'est le cas de façon certaine pour le LA et possiblement pour les anticorps anti-cardiolipines et anti-β2GPI.[18]

Il existe d'autres anticorps anti-phospholipides (anti-phosphatidyl-inositol, anti-phosphatidyl-sérine) ou anti-cofacteurs dont le dosage n'a pas d'intérêt clinique démontré en dehors d'études de recherche clinique ; une exception doit être faite pour les anticorps anti-phosphatidyl-éthanolamine (anti-PE) notamment IgM, anti-prothrombine et anti-annexine V qui peuvent être recherchés en deuxième intention en cas de thrombose ou de fausses couches répétées. Certains proposent aussi de rechercher en troisième intention les anticorps anti-mitochondries type 5 (anti-M5). Enfin, lorsque le syndrome des anti-phospholipides est «secondaire», d'autres anomalies biologiques peuvent s'observer : présence d'anticorps antinucléaires en cas de lupus, sérologie VIH + en cas d'infection par le VIH...[19]

## **I.7.Syndrome APL primaire**

Le diagnostic de SAPL primaire sera posé en l'absence de Lupus érythémateux systémique (LES) ou d'une autre maladie auto-immune. Le SAPL primaire peut évoluer vers un SAPL secondaire.

## **I.8.Syndrome APL secondaire**

Le SAPL peut être secondaire à des pathologies auto-immunes telles que :

- Le Lupus
- Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot -Sjogren
- Sclérodémie
- Diabète, Thyroïdite auto immune
- Purpura thrombopénique immunologique
- Myasthénie

Le SAPL peut également être secondaire à des pathologies malignes telles que :

- Thymome, cancers solides
- Lymphome, Maladie de Waldenstrom
- Leucémie

Certaines maladies infectieuses peuvent également engendrer un SAPL :

- VIH 1, 2, VHC, VHB, CMV, EBV
- Syphilis, Maladie de Lyme, fièvre Q
- Mycoplasme
- Staphylocoque doré
- Tuberculose
- Rougeole , rubéole, parvovirus B19
- Paludisme, toxoplasmose

Enfin, d'autres causes peuvent déclencher un SAPL :

- Médicaments
- Horton, spondylarthrite

- Cirrhose
- Drépanocytose ...

## I.9.Traitement

La découverte fortuite d'APL à la suite d'un bilan systématique ne justifie pas d'entreprendre un traitement. Si le diagnostic de SAPL est établi le traitement dépendra des complications. En cas d'antécédent de thrombose artérielle ou veineuse, il y a récurrence dans au moins deux tiers des cas et souvent dans le même type de vaisseaux en l'absence de traitement.

La prévention primaire des thromboses comporte un traitement par Aspirine 100 mg/j.

Le traitement prophylactique traite les autres facteurs de risque de thrombose, athérosclérose, HTA, obésité, diabète.

Traitement curatif et prévention secondaire : Héparine ou HBPM adaptée à l'activité anti-Xa, relais par un anti-vitamine K. (Il faut obtenir un INR entre 2 et 3 ou 3 et 3,5 pour les formes graves).

Dans le cas de complications obstétricales on emploiera aspirine 100 mg/j ou association aspirine et héparine.

Les œstrogènes constituent un facteur de risque et la pilule œstro-progestative ne peut être prescrite. Il faudra conseiller d'autres moyens contraceptifs.[20]

## II.Situations à risque

---

### II.1.Morbidité péri-opératoire

Les patients SAPL sont considérés à haut risque de complication post-opératoire, en particulier de thrombose veineuse du fait du SAPL lui-même, de l'arrêt des anticoagulants oraux, de l'état hypercoagulable dû à la chirurgie ou à la survenue du syndrome catastrophique du SAPL. A contrario les complications hémorragiques sont plus fréquentes du fait de la thrombopénie, de la présence d'anticorps anti-prothrombine ou par iatrogénie du fait d'une anticoagulation parfois excessive.

La littérature portant sur la morbidité du SAPL dans la période post-opératoire est principalement constituée de cas cliniques et concerne surtout la chirurgie cardiaque valvulaire (en effet il y a 32 à 38% de valvulopathies chez les patients atteints de SAPL). Les principaux événements relevés sont les AVC ischémiques et hémorragiques, les infarctus du myocarde, les infections du site opératoire et le décès. [21]

Une autre cause de surmortalité des patients SAPL pourrait être le lien avec la survenue de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) de type 2. Ces deux pathologies ont de nombreuses similarités dans leur présentation clinique (thromboses multiples), leur physiopathologies (maladies auto-immunes avec auto-anticorps dirigés contre des cibles vasculaires, agrégation plaquettaire et activation de la cascade de la coagulation).

### II.2.Grossesse

Pendant la grossesse, une prise en charge rigoureuse doit être mise en place pour prévenir du mieux possible le risque de fausses-couches et de complications.

Les femmes enceintes ne peuvent pas prendre d'anti-vitamines K pendant le premier et troisième semestre car ils peuvent avoir un effet tératogène sur le fœtus. Ainsi, dès que la grossesse est déclarée, ces médicaments doivent être interrompus et remplacés par de l'aspirine à la dose de 100 mg par jour, associée ou pas, suivant la clinique, à l'administration d'héparine par injection sous-cutanée.

La prise d'aspirine est souvent arrêtée à la fin du huitième mois de grossesse (36 semaines) pour permettre l'anesthésie péridurale et éviter les saignements. Elle est remplacée par de l'héparine sous-cutanée seule.

Dans certains cas rares, l'association héparine-aspirine n'empêche pas la survenue de complications pendant la grossesse.

Des analyses de sang et des échographies-Doppler doivent être effectuées fréquemment. [22]

### **II.3.AVC et AIT**

Les thromboses artérielles (moins fréquentes que les thromboses veineuses) siègent le plus souvent dans le cerveau. Elles peuvent être responsables d'accidents vasculaires cérébraux. Dans certains cas rares, ces thromboses cérébrales à répétition sont responsables de troubles psychologiques ou de démence.

### **II.4.Syndrome catastrophique des anti-phospholipides**

Une forme rare, très grave et accélérée de SAPL a été individualisée sous le nom de syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Le SAPL est caractérisé par la survenue, presque simultanée, de thromboses de la micro-circulation de localisations multiples conduisant à une défaillance multi-viscérale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Contrairement au SAPL simple, les thromboses veineuses ou artérielles touchant des vaisseaux de moyen ou gros calibre sont rares. Un facteur déclenchant est souvent noté. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, nécessitant le plus souvent une prise en charge du patient en unité de soins intensifs.

#### **II.4.1.Pathogenèse**

Le facteur déclenchant du SAPL étant très souvent une infection, le rôle de celle-ci dans la survenue de la thrombose a été plus particulièrement étudié. Il existe une homologie de structure entre la partie de la  $\beta 2$ GPI reconnue par les anti- $\beta 2$ GPI et des séquences peptidiques

présentes sur certains virus et bactéries. Un mécanisme d'activation cellulaire commun aux infections et au SAPL a ainsi été évoqué et mettant en jeu le Toll-Like Receptor 4 (TLR-4).

Ainsi les anti- $\beta$ 2GPI activeraient les cellules endothéliales, selon un mécanisme dépendant du TLR-4. La production excessive de cytokines qui en résulte serait responsable :

- d'une réponse inflammatoire systémique.
- de l'acquisition d'un phénotype endothélial pro-coagulant et pro-thrombotique associée à une augmentation de synthèse et/ou d'expression de facteur tissulaire.

La thrombose elle-même entretiendrait le processus thrombotique avec génération excessive de thrombine et de fibrine associée à une diminution de la fibrinolyse par augmentation de synthèse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), observée au cours de cette pathologie. [23]

#### **II.4.2.Clinique**

Au cours de l'épisode de SAPL, l'atteinte rénale hypertensive est la plus fréquente suivie de l'atteinte pulmonaire : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et embolie pulmonaire. L'atteinte cérébrale est également fréquente. L'atteinte cardiaque se présente le plus souvent sous forme d'une insuffisance cardiaque, ou d'un infarctus du myocarde, parfois en association à des lésions valvulaires préalables. L'atteinte cutanée avec un livedo réticulaire, des ulcères de jambes, des lésions nécrotiques, une gangrène digitale, des hémorragies sous-unguéales, ou des ecchymoses multiples.

Il faudra la mise en évidence d'au moins 3 des critères suivant :

- Une atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
- Survenue simultanée des différentes atteintes en moins d'une semaine
- Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
- Confirmation biologique de la présence d'anticorps anti-phospholipides (LA et/ou aCL et/ou anti- $\beta$  GPI)

#### **II.4.3.Diagnostiques différentiels**

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant la découverte d'un SAPL

sont :

Sarah SABRI | Thrombose intra-stent et Syndrome des anticorps anti-phospholipides | Université de Limoges | 16 Juin 2017

- La CIVD
- Les micro-angiopathies
- La thrombopénie induite par l'héparine

# III. Manifestations Cardiaques

---

## III.1. Lésions valvulaires cardiaques

Elles sont fréquentes chez les patients présentant un SAPL, associées ou non à un lupus érythémateux systémique. Ce n'est que plus tardivement qu'un certain nombre d'auteurs ont observé l'association de ces lésions vasculaires avec la présence d'APL.[24]

La très grande variabilité de prévalence d'une atteinte valvulaire au cours du SAPL s'explique d'une part par l'inhomogénéité des populations examinées, d'autre part par les différentes techniques biologiques de recherche d'APL, et bien entendu par les différentes techniques d'échocardiographie utilisées. Chez les patients présentant des APL isolés, des anomalies valvulaires peuvent être observées chez 6 % à 83 % d'entre eux selon les études . Les atteintes valvulaires au cours du SAPL sont un facteur de risque de comitialité, d'accidents vasculaires cérébraux et d'autres manifestations neurologiques centrales, et plus particulièrement au cours de la forme primaire de SAPL.[25]

Au cours du SAPL primaire, une atteinte valvulaire est rapportée dans 32 % à 38 % des cas, *versus* 0 % à 5 % chez les sujets contrôles.[26]

L'utilisation de l'échographie trans-œsophagienne, plus sensible que l'échographie trans-thoracique, a permis de détecter des anomalies valvulaires chez 33 sur 40 (82 %) patients atteints d'un SAPL primaire. Chez ces patients, le risque de manifestations thrombo-emboliques était corrélé au titre d'anticorps anticardiolipines qui, quand il était supérieur à 40 unités GPL, entraînait des complications thrombo-emboliques dans 25 % des cas. L'épaississement mitral était l'anomalie la plus fréquemment retrouvée (63 % des cas). On notait par ailleurs l'existence d'un épaississement aortique dans 32 % des cas, et d'un épaississement tricuspide dans seulement 8 % des cas.[27]

Dans une étude récente comportant 31 patients atteints d'un SAPL primaire explorés par échographie trans-œsophagienne, des anomalies valvulaires fonctionnelles et structurales, touchant principalement la valve mitrale, étaient retrouvées chez 84 % d'entre eux. Ces lésions valvulaires étaient particulièrement fréquentes chez les patients avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral, chez les patients (91,6 %) ayant présenté un événement de thrombose artérielle, enfin chez les patients avec un titre élevé d'anticorps anti-cardiolipines.

Sur le plan histopathologique, les anomalies observées se situent au niveau du tissu sous-endothélial et comportent des dépôts linéaires d'immunoglobulines, d'anticorps anti-cardiolipines, d'isotype IgG le plus souvent et de complément. Le caractère granuleux des dépôts de C1q, de C3 et de C4 suggère l'existence de complexes immuns, impliquant fortement le rôle de ces dépôts dans la physiopathologie d'une atteinte valvulaire au cours du SAPL.[28]

Sur le plan thérapeutique, il semble que l'utilisation d'une anticoagulation efficace ne permette pas la régression de ces anomalies valvulaires, qui persistent dans le temps. Ainsi, Turiel *et al.* ont prospectivement étudié 56 patients porteurs d'un SAPL primaire par la réalisation annuelle d'une échographie trans-œsophagienne. 54 % d'entre eux avaient une atteinte valvulaire initiale. Après 5 ans de suivi, l'atteinte cardiaque n'était pas modifiée chez 64 % d'entre eux, alors que 17 % avaient de nouvelles lésions. Sur 39 patients porteurs d'un SAPL primaire suivis pendant 10 ans, 13 % ont bénéficié d'un remplacement valvulaire. Au vu du jeune âge de ces patients, il est habituellement proposé de réaliser un remplacement valvulaire par valve mécanique plutôt que par bioprothèse.[29]

### **III.2. Atteinte coronarienne et athérosclérose accélérée**

L'athérosclérose accélérée ou prématurée est une cause très importante de morbi-mortalité chez les patients présentant des maladies rhumatologiques d'origine auto-immune. Les facteurs de risque traditionnels pour les maladies cardiovasculaires ne peuvent expliquer le risque accru de ces complications. Ces facteurs de risque supplémentaires pourraient être attribués à l'inflammation et à l'auto-immunité.[30]

L'atteinte pré-clinique (plaque carotidienne) et clinique (infarctus du myocarde) de la maladie athéroscléreuse est plus importante chez les patients présentant un lupus érythémateux systémique que dans la population générale, comme cela a été démontré il y a quelques années. Il n'existe cependant pas d'étude prospective permettant de confirmer ce risque augmenté au cours du SAPL.[31]

Cependant, certains suggèrent que la présence d'anti-phospholipides serait un facteur de risque indépendant d'athérosclérose accélérée. Des travaux récents ont souligné le rôle à la fois de l'immunité innée et de l'immunité adaptative dans le développement des plaques d'athérosclérose.[32]

Il existe une relation croisée entre les ACC et les anticorps anti-LDL-oxydé. Les complexes immuns formés par les ACC et anti-LDL-oxydé sont rapidement internalisés par les macrophages des parois vasculaires donnant des cellules spumeuses et entraînent l'évolution vers la strie lipidique, premier stade de l'athérosclérose. [33]

Nous expliquerons ce mécanisme plus en détail dans le mécanisme de compréhension de thrombose intra-stent. [34]

Le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ischémique a tout à fait récemment été évalué au cours de l'étude *RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives)* en rapport avec l'existence d'APL. Il s'agissait d'une étude visant à évaluer le risque cardiovasculaire chez des femmes de moins de 50 ans. 175 patientes avec un AVC ischémique, 203 avec un infarctus du myocarde et 628 sujets contrôles ont été inclus dans cette étude. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique était de façon très significative associée à la survenue d'un AVC (OR = 43,1), d'un IDM (OR = 5,3), ce risque était nettement augmenté en cas de prise de contraceptifs oraux ou de tabagisme actif. La présence d'un anticorps anti-β2GP1 augmentait le risque d'AVC (OR = 2,3) mais pas d'IDM. Dans cette étude, la présence d'anticorps anti-cardiolipines n'était pas associée à un risque particulier.[35]

Le traitement d'un événement de thrombose artérielle repose chez ces patients sur une anticoagulation efficace. L'hydroxychloroquine, en plus de son action protectrice au cours du lupus, pourrait être efficace dans la prévention de la formation de thrombus induits par les APL. Les statines n'ont pas été étudiées dans des études contrôlées au cours du SAPL, mais elles constituent très certainement un traitement de choix chez ces patients à risque. Ainsi, la fluvastatine pourrait inhiber l'activation des cellules endothéliales induite par les APL.[36]

### **III.3.Hypertension pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire est une des complications létales du SAPL. Elle peut être la conséquence d'embolies pulmonaires à répétition ou encore d'une thrombose *in situ*. [37]

La prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire au cours du SAPL est comprise entre 1,8 % et 3,5 %. La prévalence des APL chez des patients atteints d'une hypertension

artérielle pulmonaire chronique d'origine thrombo-embolique varie entre 10 à 20 %. Dans ces conditions, il est nécessaire de proposer aux patients une anticoagulation efficace de façon à prévenir la survenue de nouveaux épisodes thrombo-emboliques. Si l'hypertension artérielle est secondaire à des embolies pulmonaires récurrentes, il est nécessaire de proposer la mise en place d'un filtre sur la veine cave inférieure.[38]

Une étude soigneuse par cathétérisme droit doit être proposée en centre spécialisé, de façon à déterminer le mécanisme précis de l'HTAP au cours du SAPL et adapter le traitement. Cette étude peut déboucher sur une prise en charge thérapeutique spécifique, en particulier l'utilisation d'epoprosténol, qui peut être bénéfique dans les formes secondaires sévères d'HTAP. Aucune donnée n'est encore disponible concernant les antagonistes non spécifiques des récepteurs à l'endothéline 1 dans cette pathologie, qui n'est cependant pas indiquée dans ces formes secondaires. Les patientes avec hypertension artérielle pulmonaire doivent être informées du risque élevé de mortalité maternelle associée à la grossesse.[39]

### **III.4.Hypertrophie ventriculaire et dysfonction ventriculaire**

Une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction systolique ou diastolique sont potentiellement associées à une hypertension artérielle, une maladie valvulaire, une atteinte coronaire d'origine athéroscléreuse, une myocardite, ou à un lupus érythémateux systémique, en particulier lorsque la maladie est active. Nous ne disposons cependant que de données limitées concernant les anomalies ventriculaires et leur prévalence au cours du SAPL.[40]

Quelques études comportant un faible nombre de patients ont retrouvé des anomalies de la relaxation ventriculaire chez des patients porteurs d'un SAPL primaire par rapport à des contrôles. D'autres auteurs ont montré au sein d'une population de lupus systémique une association entre une dysfonction myocardique globale, ou segmentaire avec la présence d'APL. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la prise en charge thérapeutique de ces atteintes myocardiques. A défaut, il est justifié de traiter de façon habituelle une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque.[41]

### III.5.Thrombus intracardiaque

La survenue d'un thrombus intracardiaque est une complication rare du SAPL, engageant le pronostic vital. La formation de thrombus peut survenir dans toutes les chambres cardiaques, avec une prédilection pour les cavités droites pouvant aboutir à des embolies pulmonaires ou systémiques. Ces thrombus peuvent survenir sur des valves natives ou prothétiques ou encore sur l'endocarde. Ils sont favorisés par la mise en place d'un cathéter veineux.[42]

Dans une série de 40 patients atteints d'un SAPL primaire, les thrombus intracardiaques étaient plus régulièrement retrouvés dans les cavités droites, contrairement aux atteintes valvulaires qui concernent plus fréquemment les valves gauches.[43]

Dans l'un des cas, le thrombus se situait au niveau de l'auricule gauche. Les auteurs suggéraient qu'il s'agissait là d'une source emboligène qui justifie d'être attentivement explorée, en particulier chez les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral. La régurgitation mitrale, en altérant le fonctionnement de l'auricule gauche, pourrait également contribuer à la formation de ces thrombus intracardiaques.[44]

Sur le plan thérapeutique, l'existence d'un thrombus intracardiaque justifie une anticoagulation intensive, et dans de rare cas une excision chirurgicale. Des résorptions complètes de thrombus sous anticoagulants seuls ont été décrites. Il va de soi que ces patients doivent être anti-coagulés de façon prolongée, voire permanente.[45]

# IV.Mécanisme de thrombose intra-stent

---

## IV.1.Historique

Le première essai d'angioplastie périphérique chez l'homme a été réalisé en 1974 par Andreas Gruentzig. L'histoire est mise en marche le 7 Janvier 1971 par la première angioplastie coronarienne réalisée le Pr Jean Léon Guermonprez en France avant que n'arrive en 1986 la première implantation d'endoprothèse coronaire puis la technique de Rotablator en 1988. Malgré l'ère nouvelle des stents de dernière génération associés au nouveaux traitements anti-agrégants plaquettaires, il persiste toujours dans un nombre très limité des cas des thromboses intra-stent. Jusqu'alors aucunes étiologies véritablement fondées n'a été retrouvée. Cependant la littérature trouve quelques facteurs récurrents à prendre en compte encore en voie d'exploration. Les plus généralement retrouvés sont le facteur patient (âge, sexe, facteurs de risques), le facteur stent (longueur, composition) et le facteur technique (malapposition, multiples stents sur le même vaisseau).

## IV.2.Thrombose intra-stent et SAPL

La littérature retrouve peu de cas de thrombose intra-stent chez des patients porteur de SAPL qui reste un phénomène rare. Cependant quelques cas on été décrits.

Su *et al.* ont décrit un cas de thrombose de stent aiguë après stenting chez un patient souffrant de SAPL.[46]

De même Muir *et al.* ont trouvé un cas de thrombose intra-stent aiguë chez un patient portant un SAPL.[47]

Weissman et Coplan ont décrit une thrombose intra-stent après intervention coronarienne. Dans leur cas une chirurgie par pontage aorto-coronarien s'est montré nécessaire.[48]

Zuckerman *et al.* ont trouvé un niveau élevé d'anticorps anti-cardiolipine dans 17 (14%) des 124 patients présentant un infarctus du myocarde aigu (âgés de 65 ans ou moins) à l' admission et à l'exception d'un cas, ces niveaux ont persisté 3 mois après l'infarctus.[49]

La thrombose de stent et SAPL est un phénomène rare, il est donc difficile de montrer une relation entre les deux. On a cependant réussi à trouver quelques étiologies qui pourraient expliquer l'augmentation des thromboses de stent chez ces patients.

#### **IV.2.1. Anomalie endothéliale**

Dans les conditions physiologiques, l'endothélium est un « organe » actif répondant à diverses modifications de l'environnement et assurant différentes fonctions comme le contrôle de la vasomotricité, le contrôle de la coagulation et le maintien de l'équilibre local entre les influences pro et anti-inflammatoires.

Au plan expérimental l'incubation *ex-vivo* d'APL en présence de cellules endothéliales d'origine humaine en culture a permis de mettre en évidence l'existence d'une dysfonction endothéliale caractérisée par l'apparition d'un phénotype pro-coagulant (sur-expression du facteur tissulaire et modulation du système protéine C/S), pro-inflammatoire et pro-adhésif. Cette dysfonction endothéliale peut expliquer la survenue clinique de thromboses intra-stent et contribuer au développement de l'athérosclérose.

Il est souvent retrouvé que les Ac anti- B2GPI sont les anticorps les plus étroitement liés aux complications thrombotiques. Sa formation au complexe formé naturellement par les

phospholipides et les B2GPI induit une activation anormale des cellules endothéliales.

## Dysfonction endothéliale: comment ça marche ?

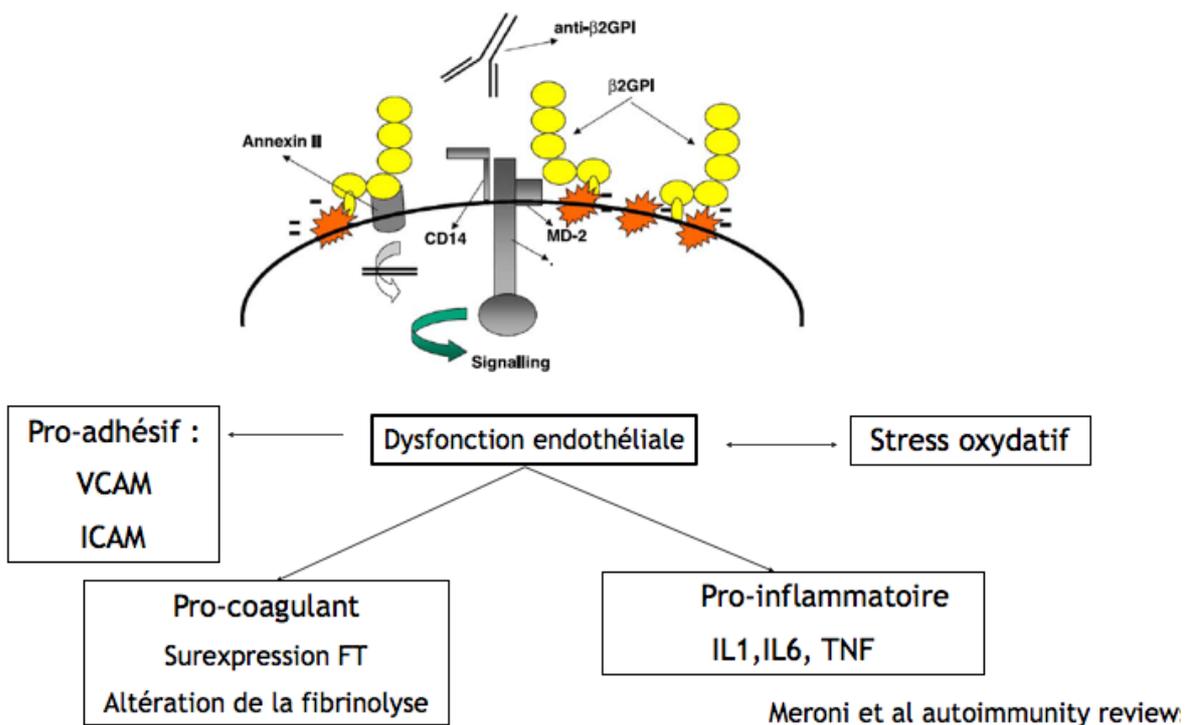


Figure 1: Mécanisme de dysfonction endothéliale

De nombreux mécanismes thrombotiques sont mis en cause plus ou moins justifiées par des études in vitro ou in vivo. Nous allons essayer d'étayer les différentes étiologies les plus souvent rencontrées dans la littérature.

### IV.2.2. Molécules d'adhérences

Les molécules d'adhérence ICAM, VCAM, E-selectine et P-selectine sont des glycoprotéines permettant :

- une reconnaissance spécifique entre les cellules
- la formation de contact stable entre les cellules
- la réalisation d'une communication inter-cellulaire

L'association du complexe phospholipide/B2GPI met en jeu la sur-activation de la voie NF/KB provoquant une sur-expression des molécules d'adhérences induisant :

- une augmentation de l'adhérence des monocytes circulant à l'endothélium
- l'activation de monocytes entraînant une expression du facteur tissulaire.[50]

### **IV.2.3.Toll-Like Receptor**

La signalisation intracellulaire induite dans les cellules endothéliale (CE) par les APL implique les facteurs transcriptionnels NF-kB et MAPkinase, les médiateurs intracellulaires TRAF-6 et Myd88. Ces deux derniers fonctionnent principalement avec une famille de récepteurs dénommée les récepteurs toll-like (TLR). Il existe dix TLR fonctionnels chez l'homme. Les TLR interviennent dans l'immunité innée en tant que premiers détecteurs de pathogènes. Ils reconnaissent de façon très spécifique des motifs pathogéniques présentés par un grand nombre de bactéries, virus ou champignons et ils déclenchent la réponse immune spécifique.[51]

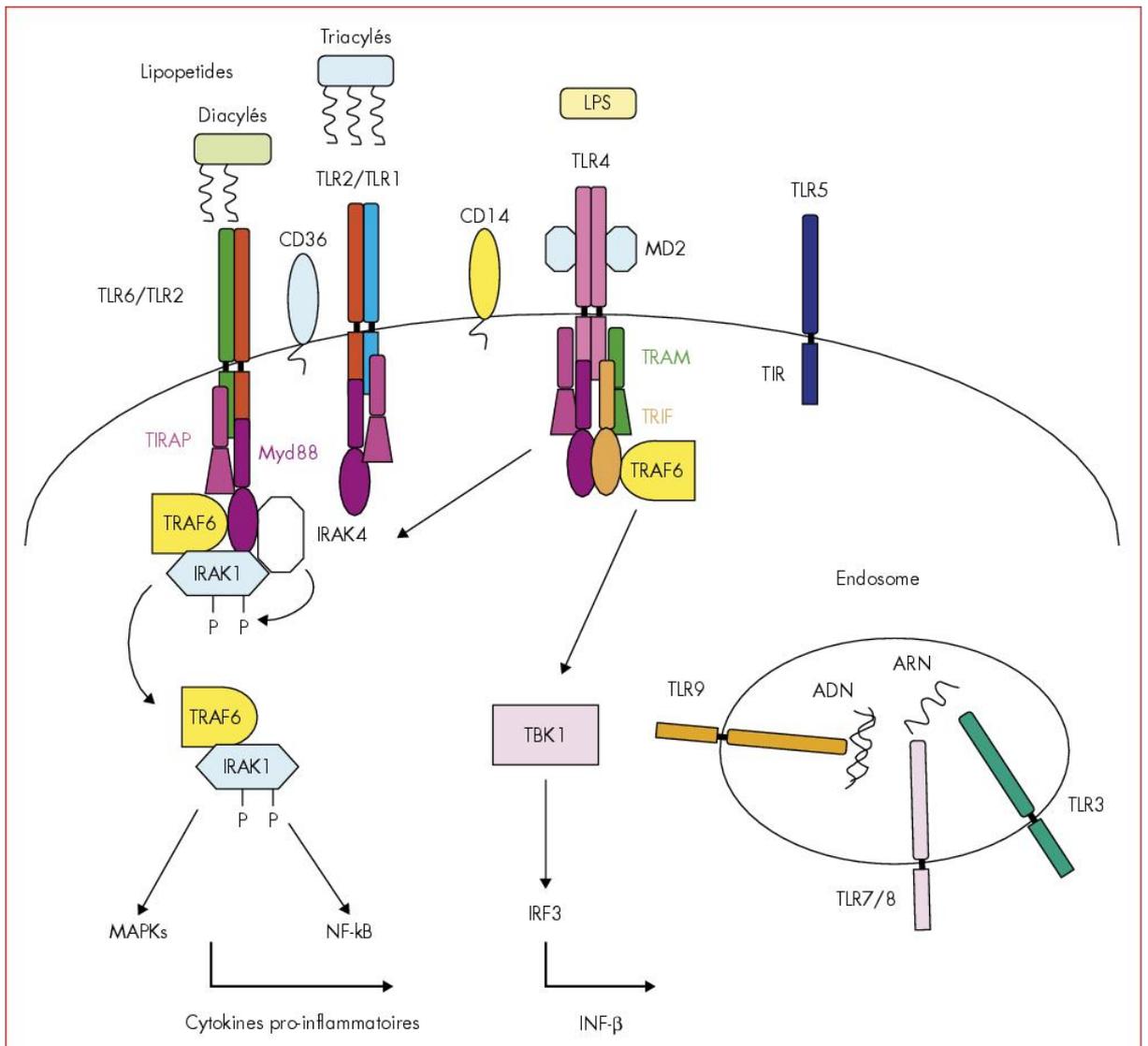


Figure 2: Fonctionnement des récepteurs TLR

L'interaction du pathogène avec le TLR correspondant entraîne une dimérisation du récepteur et un signal stimulateur est transmis. Il comprend le recrutement des médiateurs Myd88 et TIRAP au niveau des domaines TIR des TLR. Il s'ensuit le recrutement de l'enzyme IRAK4 et du complexe TRAF6-IRAK1. IRAK4 induit la phosphorylation de IRAK1 ce qui libère le complexe TRAF6-IRAK1 qui va alors pouvoir activer les MAPkinases et NF- $\kappa$ B. Une voie alterne existe pour le TLR4 employant le médiateur TRIF complexé au TRAM. Cette voie stimule spécialement la synthèse de INF $\beta$ . TLR3 fonctionne également avec les médiateurs TRIF/TRAM.

Une étude INSERM montre sur les murins que l'injection d'APL humains induit une réaction inflammatoire ainsi qu'une dysfonction endothéliale abolie en l'absence de récepteur

TLR 2 et 4. Cette découverte serait une nouvelle voie thérapeutique dans le SAPL par blocage de ces récepteurs évitant ainsi une dysfonction endothéliale. [52]

#### IV.2.4. Anomalie de génération des Eicosanoïdes

La thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) est fabriquée par les plaquettes et provoque :

- une agrégation plaquettaire,
- une vasoconstriction,
- une prolifération de cellules musculaires lisses.

La prostacycline (PGI<sub>2</sub>) est fabriquée par les cellules endothéliales et provoque :

- une inhibition de l'agrégation plaquettaire,
- une vasodilatation
- une inhibition de prolifération des cellules musculaires lisses.

TXA<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub> s'équilibrent afin de maintenir une coagulation physiologique.

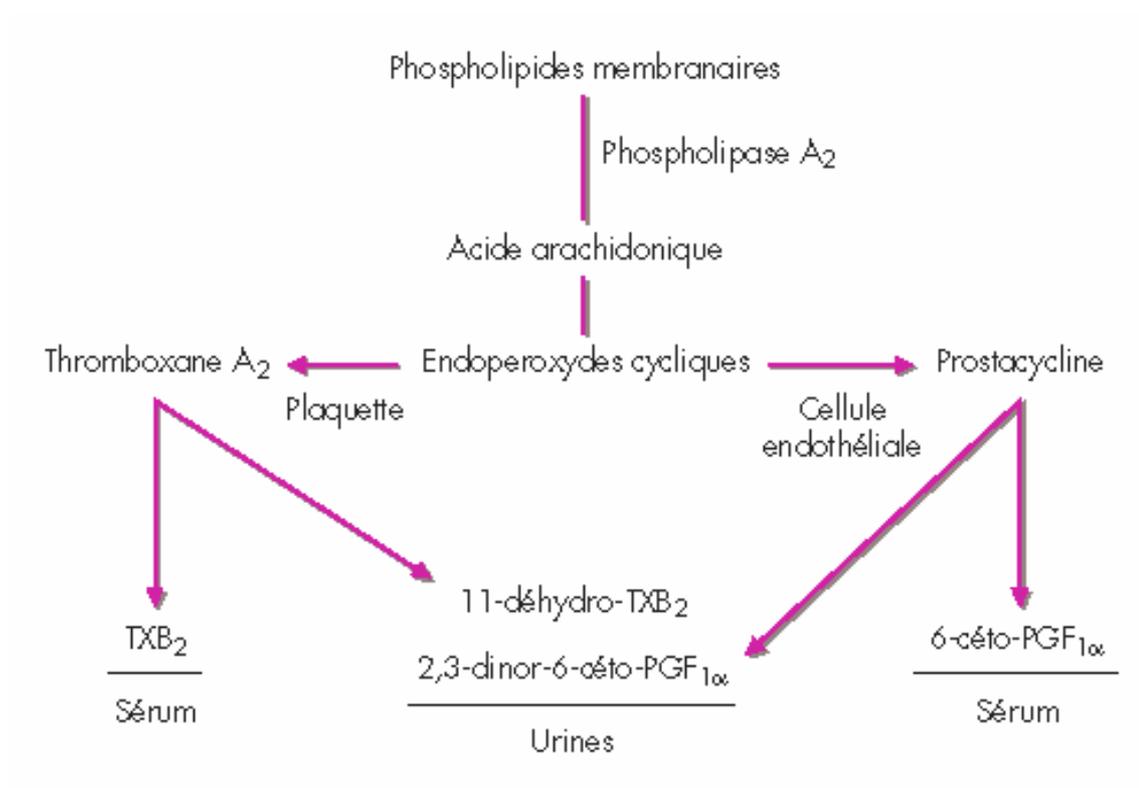


Figure 3: Fabrication des Eicosanoïdes par les plaquettes et cellules endothéliales

Un déséquilibre de la relation TXA<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub> pourrait prédisposer aux thromboses chez le patient atteint de SAPL.

Les Ac APL interagissent dans le complexe PLA2-phospholipide provoquant une augmentation de formation de TXA2 et une réponse insuffisante de production de PGI2.

Ainsi la sur-expression de TXA2 induit une augmentation du risque thrombotique par élévation de l'agrégation plaquettaire et prolifération du tissu musculaire lisse, non compensé par la PGI2.

#### **IV.2.5.Activation de la voie AKT/Mtor**

Une étude française de 2014 a émis l'hypothèse qu'une sur-activation de la voie Mammalian target of rapamycin (Mtor) par les Ac APL jouerait un rôle crucial dans la formation de thromboses chez les patients atteint de SAPL. Elle met en évidence in vitro mais aussi chez l'homme que les Ac APL pathogènes pour l'endothélium induisent l'activation de la voie AKT/Mtor provoquant une prolifération de cellules endothéliale. La littérature trouve d'autres articles reprenant cette hypothèse qui pourrait également expliquer le mécanisme de thrombose intra-stent.

La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse.[53]

Le complexe Mtor se composé de :

- Mtorc 1 est constitué de Mtor et PRAS 40 il intègre les signaux nutriment,énergie, potentiel et permet la biosynthèse des protéines
- Mtorc 2 est constitué de Mtor et de la protéine kinase permet une régulation du cytosquelette.

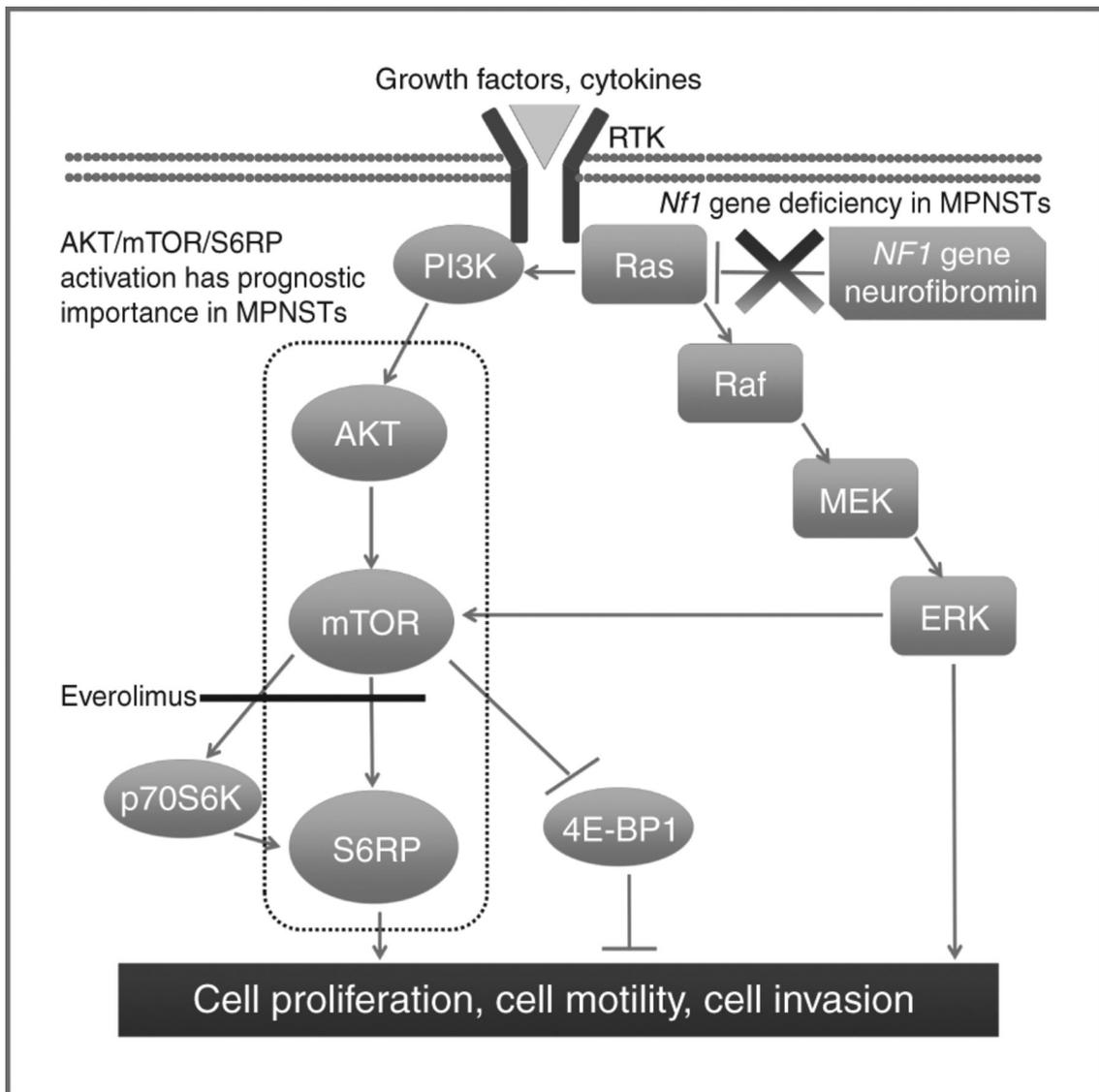
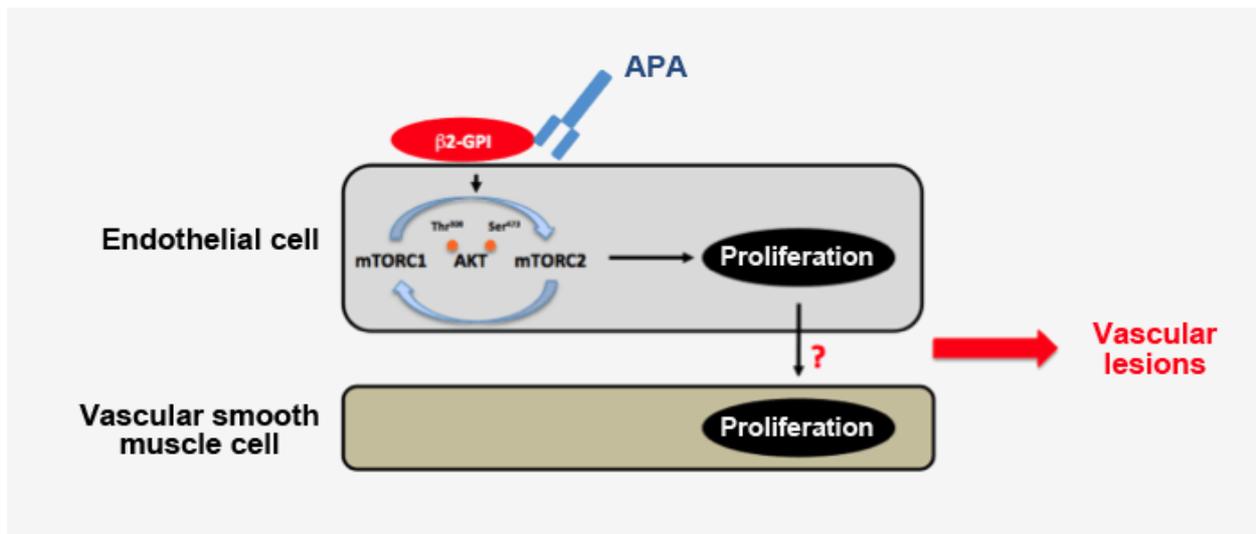


Figure 4: Activation du complexe Mtor

Les APL provoquent une phosphorylation accrue de S6RP et AKT induisant une suractivation de la voie Mtor et une hyperproduction cellulaire intra-intimale ainsi qu'un hyper développement des cellules musculaires lisses. Cette hyperproduction cellulaire provoque un développement des lésions vasculaires.[54]

Figure 5 . Action APL sur complexe Mtor



Les anticorps APL en se liant à la  $\beta 2$ -GPI à la surface de l'endothélium induisent le recrutement des voies PI3K et mTORC2 avec phosphorylation d'AKT. L'activation de la voie AKT/mTORC induit la prolifération endothéliale mais aussi la synthèse d'un facteur mitogène d'origine endothéliale ciblant les cellules musculaires lisses.

L'inhibition de cette voie par le Sirolimus ( immunosuppresseur) inhibiteur de Mtorc est couramment utilisée en clinique. Son action anti-proliférative et pro-apoptotique des cellules tumorales en font un traitement des carcinomes rénaux et des lymphomes. En permettant de prévenir le développement de lésion vasculaire il peut être maintenant envisagé en traitement de prévention de sténose intra-stent chez les patients porteurs de SAPL.

#### IV.2.6. Le Glycocalyx

Le glycocalyx fait parti des nouvelles voies d'exploration dans l'étude des thromboses dans le SAPL.

Le glycocalyx est un complexe constitué de :

- glycosaminoglycane,
- protéoglycane,
- protéines solubles [55]

Il est présent à la surface interne des cellules endothéliale de l'ensemble du réseau vasculaire. Il présente de nombreuses fonctions :

- limiter l'activation de la coagulation
- adapter la perfusion capillaire

- rigidifier la membrane cellulaire
- diminuer l'adhérence cellulaire

Le rôle qui nous intéresse ici est celui d'inhibition de la coagulation. Plusieurs protéines jouant un rôle dans la coagulation sont portées par la glycocalyx :

- l'anti-thrombine
- la thrombomoduline
- le co-facteur II

Il a été montré qu'une diminution du glycocalyx induisait une activation de la coagulation et une augmentation du risque thrombotique. [56]

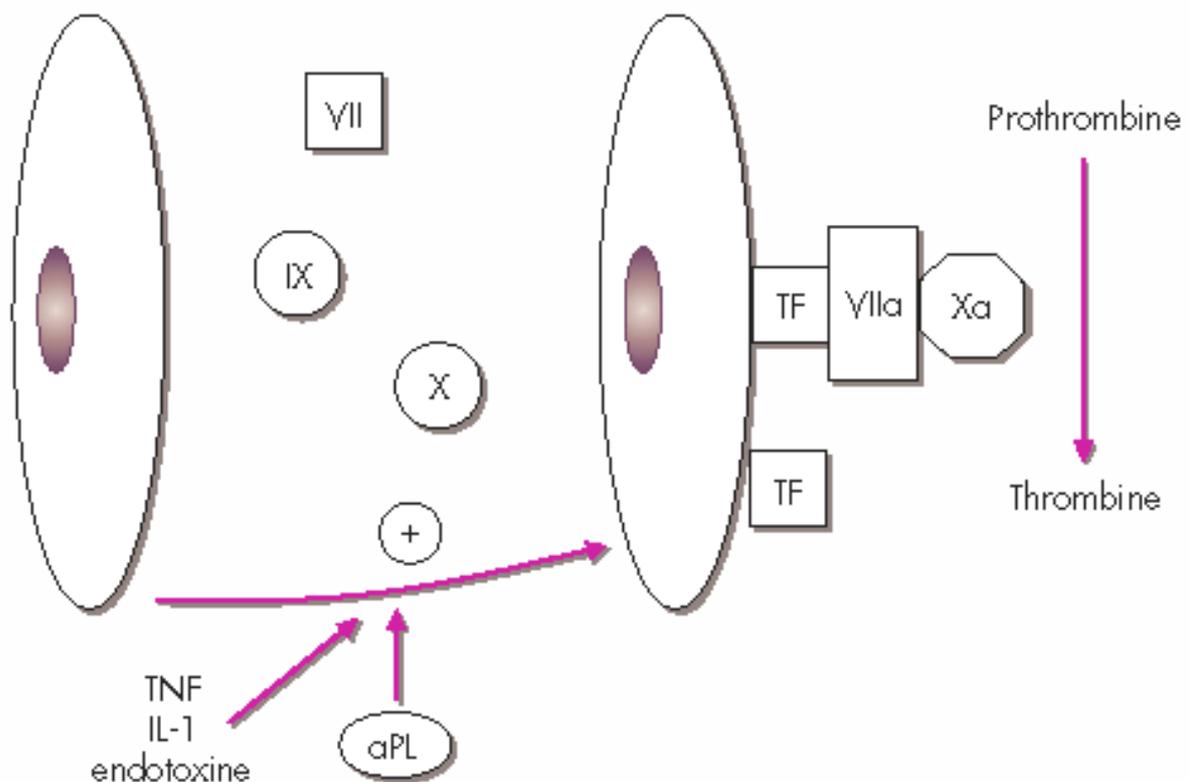
Une étude a exploré l'épaisseur du glycolax par microscopie électronique chez les patients porteurs de SAPL et sclérodermie. Une diminution significative de l'épaisseur de glycocalyx chez les patients porteurs d'un SAPL a été démontrée. Cette corrélation entre la diminution d'épaisseur du glycocalyx et la dysfonction endothéliale pourrait expliquer un des multiples mécanismes de thrombose dans le SAPL.

#### **IV.2.7. Augmentation du facteur tissulaire**

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine trans-membranaire qui est le récepteur cellulaire des facteurs VII et VII activé (VIIa) de la coagulation et le cofacteur du VIIa. Comme la fixation du VII/VIIa sur son récepteur constitue la première étape de l'activation de la coagulation, le facteur tissulaire n'est pas, normalement, exprimé par les cellules du sang. Les monocytes et les cellules endothéliales sont cependant capables d'en produire en réponse à de nombreux agents stimulants. Cette expression est responsable des complications thrombotiques associées à certaines maladies.[57]

Une étude récente a montré que le sérum de patients contenant des APL peut induire directement l'expression de facteurs tissulaires par les cellules endothéliales. [58]

*Figure 6 : Augmentation du facteur tissulaire induit par les APL dans les cellules endothéliales et monocytes.*



Il est largement démontré que les APL activent les monocytes et induisent la production de facteurs tissulaires [59]. De même, il a été prouvé que les monocytes chez les patients atteints de SAPL expriment du FT à leur surface.

L'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules activées par les APL permet la formation du complexe facteur tissulaire-facteur VII. A son tour, le facteur VII s'auto-active et le complexe déclenche l'activation des facteurs IX et X ce qui conduit à la génération de thrombine.[60]

#### IV.2.8.Complexe immun circulant

Il est rapporté que la formation de complexes immuns formés par l'association AC -AG peuvent se déposer au niveau de la paroi endothéliale et provoquer une inflammation altérant ainsi le processus d'endothélisation. Le complexe immun est normalement dégradé par le complément et le récepteur CR1.

L'activation des protéines de la voie classique (C1, C2, C4 et C3) permet la solubilisation des complexes, et les récepteurs CR1 érythrocytaires permettent leur transport.

En effet, les fragments C3b et C4b écartent les molécules d'IgG fixées sur le même antigène, et surtout, les récepteurs CR1 érythrocytaires fixent les complexes immuns ayant activé le complément.[61]

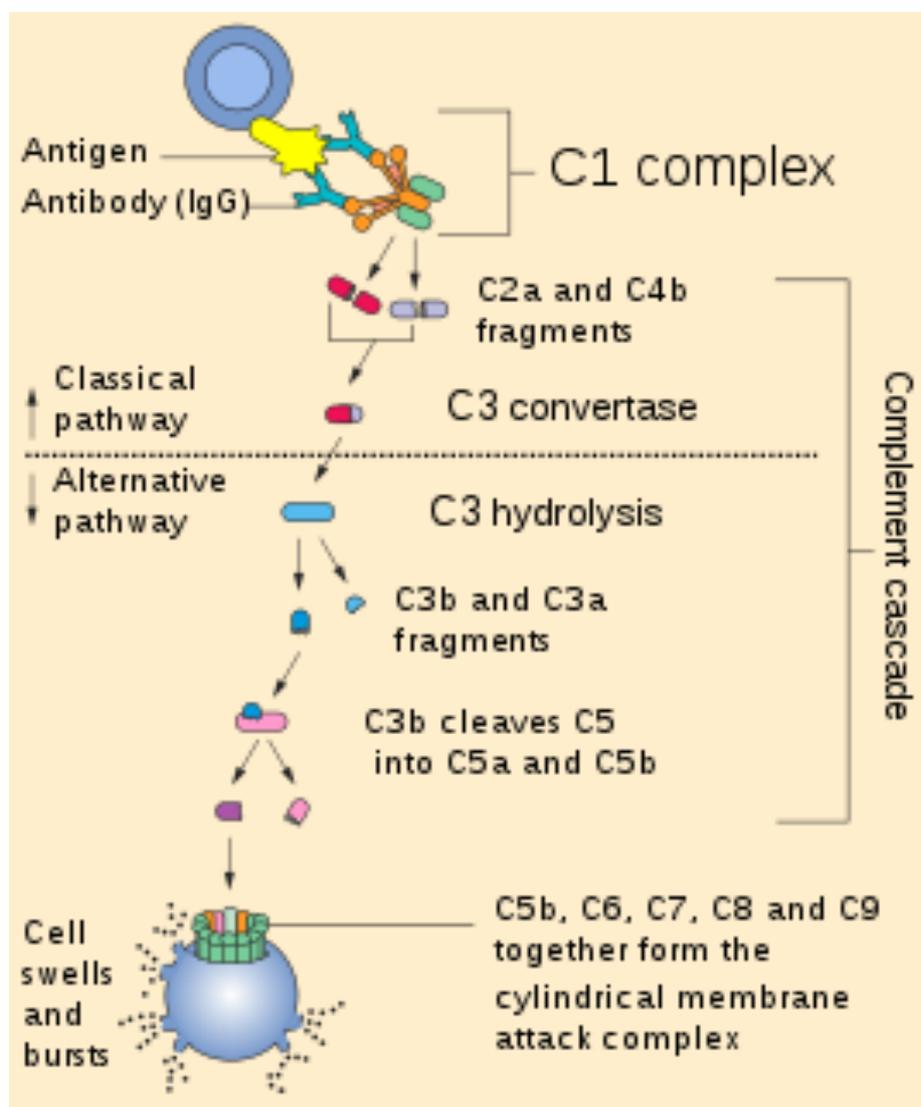


Figure 7 : Voie de dégradation du complément

Le SAPL peut s'accompagner d'un déficit en protéines C2 ou C3 induisant un trouble d'élimination du complexe immunitaire circulant. Les CIC ne sont donc pas phagocytés et se déposent au sein de l'endothélium vasculaire générant ainsi une réponse inflammatoire.

Une étude suggère que l'activation du complément par les APL est nécessaire à la formation de thrombose. Les auteurs ont injecté à des souris des IgG humains anti-phospholipides APL ou bien des IgG humains normaux. La moitié des souris dans chaque groupe a été traitée par un inhibiteur de la C3 convertase (Crryg-Ig). La formation d'un

thrombus a été provoquée par une lésion chirurgicale sur la veine fémorale. Ils ont observé des thrombus cinq fois plus gros chez les souris ayant reçues des APL et cet effet est inhibé par le traitement par les inhibiteurs de la C3 convertase. Le Crry-Ig ne modifie pas la taille du thrombus chez les souris contrôles. Le taux des APL est le même chez les souris traitées par Crry-Ig et les souris non traitées. Chez des souris déficientes en C3, l'injection d'APL n'entraîne pas d'augmentation de la taille du thrombus. Ces résultats démontrent que l'induction de la thrombose par les APL nécessite l'activation du complément.[62]

#### **IV.2.9. Activité croisée des anticorps**

L'existence d'une activité croisée entre les anticorps anti-LDL oxydé et les anticorps anti-cardiolipides peut expliquer l'augmentation de l'athérosclérose dans la SAPL. Certains des Ac anti-LDL oxydé semblent être protecteurs et d'autres pro-athérogène. Les LDL oxydé se lient aux B2 glycoprotéine et forment des complexes associés accélérant la formation d'athérosclérose.[63]

Les complexes formés par les AcAPL et les anti-LDL-oxydé sont plus rapidement internalisés par les macrophages des parois vasculaires, donnant des cellules spumeuses, entraînant l'évolution vers la strie lipidique qui est le premier stade de l'athérosclérose. Ce mécanisme semble même intervenir en l'absence d'hyperlipidémie.[64]

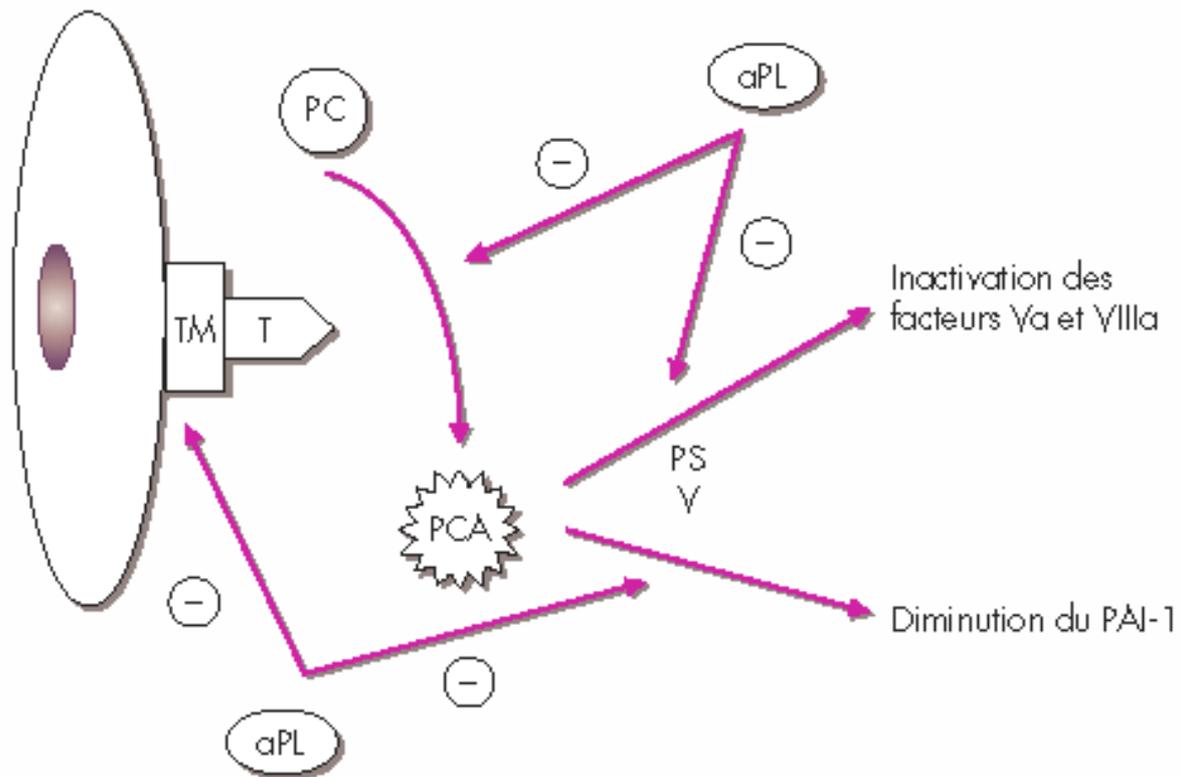
#### **IV.2.10. Protéines C et S**

Les protéines C et S servent d'anticoagulant naturel. Leurs carences induisent une hyper-caogulabilité se manifestant par des thromboses récurrentes.

La protéine C est activée par le complexe thrombine-thromoduline. La protéine C activée catalyse la dégradation des facteurs Va et VIIa de la cascade de coagulation et inhibe la formation de thrombine. Son action est augmentée par l'activation de la protéine S.[65]

L'un des mécanismes pathogènes les plus largement proposés dans le syndrome des antiphospholipides est l'inhibition de la protéine C et /ou S par des anticorps anti-phospholipides augmentant de ce fait le risque de thrombose.[66]

*Figure 8: Action des AcAPL sur la protéine C et S*



Les Ac APL inhibe la protéine C par le biais du complexe thrombine-thrombomoduline. L'inhibition est indépendante de la présence de phospholipide et serait due à une reconnaissance de la thrombomoduline par les AcAPL.[67]

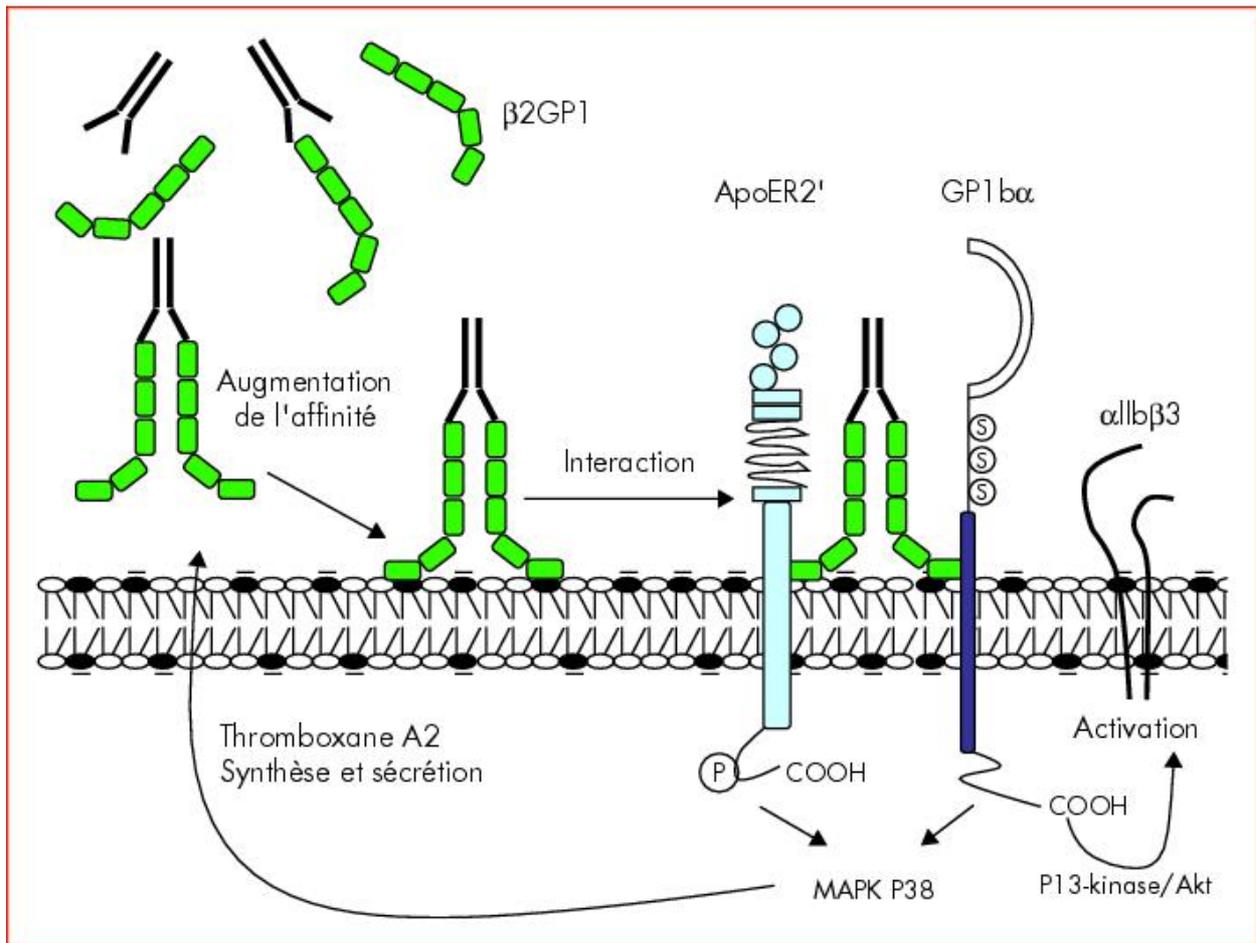
#### IV.2.11. Anomalie plaquettaire

L'activation plaquettaire semble jouer un rôle dans l'augmentation du risque thrombogène chez les patients porteurs d'un SAPL. Plusieurs études ont montré que le premier marqueur d'activation a été le taux d'excrétion urinaire du 11 désy-thromboxane B2 qui reflète la production de 11 desy-thromboxane B2 synthétisé et relargué par les plaquettes en réponse à des stimuli variés entraînant l'agrégation plaquettaire.[68]

Une étude a montré une élévation significative de l'excrétion urinaire de thromboxane B2 chez les patients porteurs de SAPL, celle-ci était réduite de 80% après huit jours d'aspirine. [69]

La littérature trouve différentes explications à cette augmentation d'activation plaquettaire cependant une est largement reprise :

*Figure 9: sensibilisation des plaquettes par le complexe B2GPI/Ac anti-B2GPI*



Les anticorps anti- $\beta 2\text{GPI}$  induisent la dimérisation de la  $\beta 2\text{GPI}$  ce qui augmente son affinité pour la membrane. La fixation du complexe sur la membrane entraîne un changement conformationnel de la  $\beta 2\text{GPI}$  faisant apparaître un site de liaison pour le récepteur ApoER2' et pour la GPIb $\alpha$ . La dimérisation des deux récepteurs par la  $\beta 2\text{GPI}$  induit un signal intracellulaire aboutissant à la synthèse de thromboxane A2 et à la stimulation de l'intégrine  $\alpha\text{IIb}\beta 3$ . [70]

### IV.3. Conduite à tenir

La prise en charge des patients atteints de SAPL et présentant un épisode coronarien va mettre l'accent sur l'importance de la durée de l'anti-coagulation et l'anti-agrégation plaquettaire.

Comme tout patient il faudra traiter de manière exigeante les facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, obésité, tabac...)

### **IV.3.1.L'anti-coagulation**

Instaurer une anti-coagulation efficace de préférence par Warfarine en dépit de preuves insuffisantes avec un INR cible entre 2,5 et 3,5.[71]

L'augmentation de l'intensité de la Warfarine a un INR supérieur entre 3-4 est recommandé pour les patients présentant des thromboses récurrentes malgré un traitement par Warfarine optimal.

Pour ce qui est des anticoagulants oraux directs ils ne doivent pas être prescrits, en attendant le résultat des essais thérapeutiques dédiés.[72]

L'héparinothérapie lors d'un épisode coronarien devra être maintenue plus longtemps que pour un patient lambda. En effet elle devra être instaurée pour au moins 48 à 72h.

### **IV.3.2.L'anti-agrégation plaquettaire**

Il faudra instaurer une double anti-agrégation plaquettaire par Aspirine et Clopigogrel au long cours. Il n'y a pas d'étude dans la littérature au sujet des nouveaux anti-agrégant plaquettaire qui ne sont donc pas une indication.

La trithérapie a réduit de manière significative le taux de thrombose aiguë et subaiguë de stent de 0,5 à 1%.[73]

### **IV.3.3.Pontage coronarien**

Chez un patient connu de SAPL il sera préférable de privilégier le pontage aorto-coronarien au stenting. Cakir *et al.* ont rapporté l'efficacité du pontage coronarien et de l'anti-coagulation systématique chez les patients présentant une thrombophilie. Ninomiya *et al.* ont également rapporté des résultats satisfaisants avec la chirurgie coronarienne et l'anti-coagulation orale chez trois patients atteints de cardiopathie ischémique associée à une carence en protéine C. [74]

### **IV.3.4.Test sérologique**

Tout patient jeune atteint de coronaropathie devrait bénéficier avant réalisation d'une revascularisation per cutanée d'un bilan de thrombophilie ainsi que d'une recherche d'anticorps

anti-phospholipide. Cela permettrait une adaptation de la prise en charge en fonction du résultat.

# V. Cas Cliniques

---

## V.1.Cas numéro 1

Mme BEL.N alors âgée de 43 ans est admise aux urgences pour un syndrome coronarien aiguë non ST+ avec élévation de la troponine.

### V.1.1.Antécédents

- surcharge pondérale
- pas de dyslipidémie
- pas d'HTA
- pas d'hérédité familiale
- pas de tabagisme
- pas de diabète
- rectocolite hémorragique traitée par Fivasa 80 mg une fois par jour

### V.1.2.Histoire de la maladie

La patiente a été admise aux urgences en Février 2014 suite à l'apparition de douleurs thoraciques constrictives survenant à l'effort depuis environ 10 jours cédant au repos. L'aggravation de cette douleur l'a motivé à consulter . Elle n'avait par ailleurs jamais présenté d'épisode similaire.

L'examen aux urgences ne trouve pas de douleur, l'ECG inscrit un rythme régulier sinusal à 75/min un sous décalage du ST de V3 à V6 ainsi qu'en D2-D3 et AVF en faveur d'une ischémie sous endocardique postéro-apico-latéral.

La biologie retrouve une troponine à 5,135 ng/ml et le cycle montre un pic montant jusqu'à 10,4 ng/ml .

L'échocardiographie retrouve un ventricule gauche non dilaté normocinétique avec une fraction d'éjection du VG conservée. Les cavités droites ne sont pas dilatées le péricarde est sec elle ne présente pas d'HTAP.

Elle bénéficie aux urgences d'une anti-coagulation par Héparine associée à une double anticoagulation plaquettaire par Plavix et Aspirine associé au Bbloquant et statine puis est transférée pour la réalisation d'une coronarographie .

### **V.1.3. Coronarographie**

La coronarographie effectuée par voie radiale après adjonction de l'héparine à 5000 UI, Risordan 1 mg retrouve une sténose ostiale du tronc commun et de la bifurcation IVA-diagonale ainsi que de l'ostium de l'artère coronaire droite proximale.

La sonde diagnostic au niveau du tronc commun sera d'emblée occlusive et entrainera un slow flow critique avec une chute tensionnelle et une perte de conscience de la patiente nécessitant une ventilation assistée avec des drogues inotropes positives.

Elle bénéficie d'une revascularisation directe du tronc commun au moyen d'un stent nu qui permettra de stabiliser les constantes hémodynamique de la patiente sous couverture d'une adjonction d'héparine intra-coronaire et de thrombolytique intra-coronaire. La bifurcation IVA-diagonale est abordée avec un stent et la diagonale est ouverte par un ballon avec kissing ballon finale. Quelques minutes après elle présente une re-thrombose du tronc distal nécessitant l'implantation d'un autre stent couvrant le tronc distal jusqu'au stent de la bifurcation. La circonflexe est sub-occluse nécessitant la réalisation d'une thrombectomie et finalement l'implantation d'un autre stent actif sur l'axe tronc commun et de la circonflexe.

Bon résultat final avec flux TIMI 3 sur les deux axes IVA et CX mais persistance d'une sténose ostiale sur la première diagonale. La coronaire droite n'a pas été abordée.

A noté qu'après la deuxième administration de l'héparine intra-coronaire la charge thrombotique avait tendance à diminuer à la fin de la procédure.

Un contrôle coronarographique est prévu 6 mois après. Le dosage d'APL a été effectué et les résultats sont transmis au référant de médecine interne à l'hôpital de Tulle qui par la suite a adressé le dossier au CHU de Limoges où cette patiente s'est rendu en consultation. Plusieurs prélèvements complémentaires ont été alors effectués.

La patiente sortira d'hospitalisation sous:

- Cardensiel 1.25 mg matin est soir
- Brilique 90 mg matin et soir

- Kardégic 75 mg un sachet le midi
- Crestor 5 mg le soir
- Triatec 1.25 mg matin et soir
- Fivasa 800 mg matin et soir

#### **V.1.4.Consultation de contrôle**

Une consultation de contrôle en Avril 2014 trouve une patiente stable sur le plan coronarien, un ECG normale et une échographie cardiaque trouvant un VG avec une hypokinésie du septum basal et moyen, sans altération de la fonction systolique du VG.

Les résultats des AC anti-phospholipide demandés au mois de Février reviennent positifs 68UA/ml pour une normale inférieur à 10 UA/ml.

En Mai 2014, on reçoit l'intégralité de la biologie qui montre un allongement spontané du TCA correspondant à un anticoagulant de type lupique alors que les APL sont globalement négatifs et qu'il n'y a pas de consommation de complément. Le traitement à base de Brilique a été interrompu pour être remplacé par du Plavix et un traitement à base d'AVK est mis en route tout en poursuivant le traitement à base d'Aspirine.

#### **V.1.5.Deuxième épisode de SCA non ST+**

Fin Mai 2014, la patiente est de nouveau admise aux urgences pour une douleur thoracique avec troponines positives à 0.7 ng/ml.

Son ECG inscrit un sous décalage diffus avec sus décalage de ST en AVR faisant suspecter une lésion du tronc commun gauche.

#### **V.1.6.Coronarographie**

La coronarographie en urgence montre une thrombose intra stent de la circonflexe proximale et de l'IVA moyenne.

#### **V.1.7.Angioplastie**

La réalisation d'une nouvelle coronarographie trouve une coronaire droite occluse dès l'ostium. La coronaire gauche présente une lésion thrombotique ostio-proximal du tronc

commun, l'évaluation par IVUS montre une re-thrombose précoce. La patiente a été récusée à un traitement chirurgical par pontage devant le risque hémorragique et le risque d'occlusion précoce de pontage. Elle a donc bénéficié d'une revascularisation par angioplastie au ballon avec post-dilatation du tronc commun et kissing-ballon au niveau de l'IVA proximal et de l'artère circonflexe proximale avec un bon résultat finale. La patiente regagne son domicile avec un traitement par:

- Cardentiel 1,25 mg
- Previscan un comprimé en fonction de l'INR
- Crestor 5 mg le soir
- Kardégic 75 mg un sachet le midi
- Plavix 75 mg le midi
- Triatec 5mg le matin

### **V.1.8.Troisième épisode de SCA**

Fin Aout 2014 elle présente une récurrence angineuse alors qu'elle était sous AVK et anti-agrégation plaquettaire. L'ECG retrouve un sous décalage de 4mm dans le territoire antérieur sans signes cliniques. A son arrivée dans le service, la patiente présente toujours un fond douloureux. La coronarographie réalisée en urgence confirme la lésion pré-occlusive du tronc commun et une contre pulsion intra aortique sera mise en place pour stabiliser l'état hémodynamique. Un pontages aorto coronarien a été alors programmé le lendemain.

Une revascularisation myocardique est donc réalisée avec triple pontage de l'IVA/Mammaire gauche, Latéral/Mammaire droite, Coronaire droite/Saphène. L'intervention se déroule sans complications. La patiente se réveille sans déficit. Elle ne pose aucun problème hémodynamique. La voie centrale posée au bloc opératoire n'était pas fonctionnelle, une voie fémorale gauche a donc été posée. Ce geste a été suivi d'un collapsus rapidement mis en rapport avec un hémopneumothorax gauche. La patiente est transférée au bloc opératoire en urgence. Une plaie transfixiante de l'artère sous-clavière gauche à l'origine de l'hémorragie a été trouvée. L'importance de l'hypovolémie a rapidement dégradé la cinétique du VG suivi de l'apparition d'une fibrillation ventriculaire.

La patiente est choquée à plusieurs reprises mais la dégradation de la cinétique du ventricule et l'hypovolémie ont conduit à son décès.

## V.2.Cas numéro 2

Mr DUP.M âgé de 39 ans s'est présenté aux urgences pour une douleur thoracique constrictive.

### V.2.1.Antécédents

- Tabagisme actifs à 30 paquets années

### V.2.2.Histoire de la maladie

Le patient présente un SCA non ST+ avec des troponines positives avec modification électrique en inféro-apicale. L'échographie montre un ventricule gauche de taille normale, une fraction d'éjection à 61% et aucune anomalie de cinétique ventriculaire. Le patient est rapidement mis sous héparine à la seringue électrique, et reçoit 250mg d'aspirine en intra veineux ainsi que 600mg de Clopidogrel.

### V.2.3.Coronarographie

La coronarographie réalisée en urgence à H4 montre une occlusion thrombotique de l'IVA 2 ainsi qu'une sténose serrée de la coronaire droite segment 2. On opte pour la pose d'un stent nu après pré-dilatation au ballon sur la coronaire droite et thrombectomie avec dilatation de l'IVA au ballon avec pose d'un stent nu. Flux TIMI 3 sur l'IVA et la coronaire droite.

### V.2.4.Deuxième épisode de SCA

4h après l'arrêt de l'héparine à J2 le patient se plaint d'une douleur vive de la région thoracique. L'ECG trouve un ST+ de V1 à V6 et la nouvelle coronarographie montre une thrombose intra-stent de l'IVA. Il bénéficie d'une trombo-aspiration avec anti GP2IIIa en perfusion suivi d'une ATC avec ballon seul qui a permis d'avoir un flux TIMI 3. L'héparinothérapie est reprise pendant 5 jours

A J7 l'héparine est arrêtée et 4h après le patient présente les mêmes douleurs trouvées cinq jours avant avec un ST + en territoire antérieure qui nécessite une nouvelle thrombo-aspiration.Adjonction d'un traitement par héparine intra-coronaire

anti GP2IIIA, thrombectomie et on retrouve un flux TIMI 3 sur l'IVA. La patiente devient stable sur le plan hémodynamique avec régression de signes électrique et il est décidé d'une revascularisation chirurgicale.

### **V.2.5.Pontage**

Le patient a bénéficié par la suite d'un pontage mammaire interne-IVA, saphène-diagonale et saphène-coronaire droite.

Après le deuxième épisode de thrombose on décide de rechercher la présence d'APL. L'anticoagulant circulant est trouvé positif.

Le diagnostic de SAPL est posé devant des critères cliniques et biologiques.

Après chirurgie le malade est sorti sous :

- Coumadine en fonction de l'INR le soir
- Aspirine 100 mg le midi
- Metropolol 100 mg un demi matin et soir
- Tahor 40 mg le soir

Les consultations de contrôle s'avéreront normales sans complication.

## **V.3.Cas numéro 3**

Mr GUE.D âgé de 52 ans, se présente aux urgences pour une douleur thoracique constrictive.

### **V.3.1.Antécédents**

- Syndrome de Raynaud
- Syndrome des anticorps anti-phospholipides
- Hépatite C
- Appendicectomie
- Fracture du radius
- Hérité coronarienne, infarctus du myocarde chez son père à l'âge de 46 ans
- Tabagisme actifs 35 PA

### **V.3.2.Traitement**

- Tahor 40 mg le soir
- Previscan le soir selon l'INR
- Plavix 75 mg le midi
- Lorazépam 0.25 mg le soir
- Kardegic 75 mg le midi

### **V.3.3.Histoire de la maladie**

Le patient présentait depuis environ un mois une douleur thoracique constructive à l'effort irradiant dans la mâchoire cédant au repos.

L'électrocardiogramme retrouve alors un rythme sinusal régulier sans trouble de repolarisation ni de conduction avec une fréquence cardiaque à 80/min.

Le bilan biologique s'avère normal avec des troponines négatives.

L'échocardiographie montre une fraction d'éjection supérieur à 50% avec présence d'une hypokinésie antero-septo-apicale, pas d'anomalie valvulaire et pas d'épanchement péricardique.

L'épreuve d'effort est cliniquement et électriquement positive avec apparition d'un sous-décalage du segment ST à un palier précoce de 60 Watts à 60 % de la FMT.

Compte tenu des antécédents de syndrome d'anticorps anti-phospholipides et du risque de re sténose intra stent, il est décidé de réaliser une revascularisation par pontage aorto-coronarien au CHU de Limoges.

### **V.3.4.Pontage**

Le patient bénéficie d'une revascularisation avec un double pontage de l'artère Mammaire interne gauche/IVA, Mammaire droite/Mammaire gauche latéro-diagonale.

L'intervention se déroule sans complication. Les suites opératoires sont simples.

### **V.3.5.Traitement de sortie**

Le Patient sort sous double anti-aggrégation plaquettaire et anticoagulant :

- Kardégic 160 mg le midi
- Tahor 40 mg le soir
- Bisoprolol 2.5 mg le matin
- Inexium 20 mg le soir
- Previscan le soir en fonction de l'INR

Les consultations de suivi montrent un patient stable sans complications.

## **V.4.Cas numéro 4**

Mme PIN.A âgée de 48 ans est admise pour un SCA ST- troponine positive

### **V.4.1.Antécédents**

- Hypertension artérielle traitée depuis 5 ans par monothérapie
- Tabagisme actif 30 paquets année
- Cholécystectomie il y a 10 ans
- Appendicectomie il y a 15 ans
- Pas de notion de fausse couche

### **V.4.2.Traitement**

- Perindopril 4mg le matin
- Cymbalta 60mg le soir
- Tahor 80 mg le soir
- Ogaste 30 mg le midi

### **V.4.3.Histoire de la maladie**

La patiente présente une douleur thoracique typique aux urgences et un traitement par HBPM, statine et BBloquant est alors immédiatement mis en route.

#### **V.4.4. Coronarographie à J1**

L'examen trouve une occlusion de l'artère circonflexe ainsi qu'une sténose non significative de l'artère IVA moyenne et de la coronaire droite proximale.

Elle bénéficie de la pose d'un stent actif sur la circonflexe proximale. L'intervention se déroule sans complication. Elle quitte l'hôpital avec une double anti-agrégation plaquettaire associé à son traitement habituel

#### **V.4.5. Episodes ischémiques**

La patiente présente un mois plus tard une occlusion sur bride avec perforation digestive. Elle est alors admise au bloc opératoire où une résection grêlique avec double iléostomie est réalisée. S'en suit un rétablissement de la continuité digestive avec retard de reprise du transit. L'anatomopathologie trouve une iléite nécrotique aspécifique.

Elle présente quelques semaines plus tard un choc septique sur lâchage de suture d'anastomose digestive avec une défaillance multiviscérale. Admise au bloc une laparotomie est réalisée avec découverte d'abcès sous phrénique. Une iléostomie de protection est confectionnée.

Sur le plan digestif on note une nécrose hépatique droite nécessitant une hepatectomie ainsi que de multiples péritonites stercorales sur nécroses grêlique.

Les multiples épisodes ischémiques mènent à un dosage des anticorps anti-phospholipides qui s'avèrent positif.

Devant ces multiples épisodes d'ischémie et l'antécédent de SCA, un probable syndrome catastrophique des anti-phospholipides avec multiples thromboses est évoqué et traité par échange plasmatique et cures d'immunoglobulines.

Cependant, devant un tableau de sepsis, les multiples reprises chirurgicales et la défaillance multiviscérale, la patiente décède quelques jours après son arrivée dans le service de réanimation.

## VI. Conclusion

---

La thrombose intra-stent est une complication rare et peu décrite dans la littérature. Elle représente une partie très limitée des complications post angioplastie. Pour comprendre le mécanisme de thrombose, plusieurs étiologies multifactorielles sont à prendre en compte telles que les facteurs de risque du patient, les longueurs de stent ou encore les anomalies de la coagulation.

Le syndrome des anticorps anti-phospholipide est défini comme un état d'hypércoagulabilité acquise. Son diagnostic est confirmé sur la base de critères cliniques et biologiques. Il s'avère que les maladies coronariennes et cérébro-vasculaires sont les principales causes de morbidité chez les patients atteints par ce syndrome.

Malgré le peu de cas retrouvés dans la littérature nous pouvons aujourd'hui qualifier le SAPL de facteur de risque de thrombose intra-stent. En effet à travers plusieurs cas cliniques il est démontré que la SAPL augmente le risque de thrombose.

Ceci peut s'expliquer par de nombreuses étiologies, pour certaines encore en cours de recherche. Le mécanisme s'expliquerait essentiellement par une dysfonction endothéliale due à la présence des anticorps antiphospholipides. Non pas un mais plusieurs mécanismes suggèrent que les AC anti-phospholipides interfèrent avec les protéines antithrombotiques de la membrane. Il faudra retenir qu'elle est la résultante de plusieurs événements, l'aggravation de l'hypércoagulabilité, la diminution des protéines C et S, une activité croisée avec les anticorps anti LDL oxydé accélérant la formation de plaque d'athérosclérose et une augmentation des facteur tissulaire.

La connaissance du diagnostique de SAPL chez un patient doit impliquer un changement de prise en charge si celui-ci présente un événement ischémique. En effet la conduite à tenir ne sera pas la même. Il faudra privilégier une prise en charge chirurgicale à une angioplastie complexe. Dans le cas clinique numéro 3 le patient a bénéficié d'un pontage tout artériel ce qui explique qu'il n'y ai pas eu de complications tardives chez ce patient.

L'anti-coagulation par Héparinothérapie devra être prolongée comme démontré dans le cas clinique numéro 1. L'adjonction de l'héparine intra-coronaire a permis de diminuer le fardeau thrombotique et ainsi, les procédures d'angioplastie à la fin de la procédure ont été

facilitées. Dans le cas clinique numéro 2 l'arrêt de l'héparine précoce a fait ressurgir les épisodes thrombotiques qui ont régressé dès lors que la patiente a été de nouveau mise sous héparine intra-coronaire. Malgré nos cas limités, très peu décrit par ailleurs dans la littérature, il nous semble utile pour éviter le syndrome catastrophique des anti-phospholipides de prolonger l'hospitalisation avec la mise en route d'un traitement par héparine non fractionnée.

Si un geste interventionnel a été réalisé avec des stents actifs, il faudra privilégier un double anti-agrégant plaquettaire avec de la Warfarine au moins pendant un an.

Les anticoagulants directs oraux n'ont pas encore leur place dans le traitement du SAPL car ils n'ont pas été étudiés dans cette indication. Les nouveaux anti-agrégants plaquettaires n'ont pas encore leur place dans le traitement de fond du SAPL en l'attente d'études supplémentaires.

La prise en charge dans les services des urgences d'un jeune patient présentant un épisode coronarien devra motiver la recherche soignée de signes cliniques en faveur d'un SAPL et ceci devra être signalé à l'angioplasticien qui prolongera l'héparinothérapie en attendant de résultats confirmant ou non l'hypothèse d'un SAPL. Cette hypothèse devra être confirmée par d'autres études sur ce terrain.

## VII. Bibliographie

---

- [1] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies p.4.(cité le 9 févr 2017). Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_117b/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf)
- [2] Syndrome des anti-phospholipides Dr Françoise Sarrot Reynaud Novembre 2015. p8( cité le 22 mars 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf>
- [3] Syndrome des anti-phospholipides. Dr Françoise Sarrot Reynaud Novembre 2015. p8( cité le 24 mars 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf> p.8 (3)
- [4] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies p.6.(cité le 9 févr 2017). Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_117b/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf)
- [5] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies p.7.(cité le 9 févr 2017). Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_117b/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf)
- [6] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies.(cité le 3 Janv 2017). Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_117b/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf)
- [7][8][9][10][11][12][13][14] Syndrome des anti-phospholipides Dr Françoise Sarrot Reynaud Novembre 2015. p20( cité le 16 Fev 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf>
- [15] Syndrome des anti-phospholipides Dr Françoise sarrot Reynaud Novembre 2015. p16 ( cité le 24 mars 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf>
- [16] Syndrome des anti-phospholipides Dr Françoise sarrot Reynaud Novembre 2015. p16 ( cité le 24 mars 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf>

- [17] Syndrome des anti-phospholipides Dr Françoise Sarrot Reynaud Novembre 2015. p17( cité le 24 mars 2017). Disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/medint/gdsyndr/117b/leconimprim.pdf>
- [18] Long-Term Outcome of Patients with Antiphospholipid Syndrome Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention.  
Leor Perl Adi Netzer Eldad Rechavia Tamir Bental Abid Assali Pablo Codner Aviv Mager Alexander Battler Ran Kornowski Eli I. Lev
- [19] Anticorps anti LDL oxydés dans une série prospective de 55 patients SAPL. Journal des maladies vasculaires volume 38 N°5 p.311.
- [20] Les anticorps anti-phospholipides dans le syndrome des antiphospholipides et autres pathologies p.4.(cité le 12 Mars 2017). Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_117b/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117b/site/html/cours.pdf)
- [21] Impact du syndrome des anti-phospholipides dans les suites de la thrombo-endarterectomie pulmonaire. Thibault Decrombecq.p.12 (cité le 13 Févr 2017).Disponible sur : <http://desarmir.fr/regions/ile-de-france/memoires/>
- [22] Syndrome des anti-phospholipides syndrome de Hughes. Encyclopédie Orphanet grand public.(cité le 3 Févr 2017). Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Antiphospholipides-FRfrPub5517.pdf>
- [23] Le syndrome catastrophique des antiphospholipides.Dr Luc Darnige Service d'hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou.  
Pr Jean-Charles Piette Service de médecine interne, Pitié-Salpêtrière, Centre national de référence Syndrome des Antiphospholipides.(cité le 5 Févr 2017) disponible sur :  
<http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Syndrome%20catastrophique%20des%20antiphospholipides.pdf>
- [24][25][26][27][28][29][30][31] Manifestations cardiaques au cours du syndrome des antiphospholipides V. Le Guern, L. Guillevain Service de Médecine Interne, Centre de Référence pour les Maladies Autoimmunes, Vascularite et Sclérodémie Systémique, Hôpital Cochin, Paris. p.1, p.2, p.3 ( cité le 7 Mai 2017) disponible sur :  
<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/10/03.pdf>

- [32] Marqueurs d'activation plaquettaire et polymorphismes plaquettaires PLA1/PLA2 dans le syndrome des antiphospholipides et le lupus systémique p.9 Ravet Nathalie
- [33][34][35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45] Manifestations cardiaques au cours du syndrome des antiphospholipides V. Le Guern, L. Guillevin Service de Médecine Interne, Centre de Référence pour les Maladies Autoimmunes, Vascularite et Sclérodermie Systémique, Hôpital Cochin, Paris. p.3, p.4, p.5 ( cité le 7 Mai 2017) disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/10/03.pdf>
- [46] Thrombose aiguë après élective stenting intracoronaire directe dans le syndrome des antiphospholipides primaire: un rapport de cas  
HM Su, KT Lee, CS Chu, SH Sheu, WT Lai  
Kaohsiung J Med Sci, 19 (2003), pp. 177-182
- [47] Thromboses récurrentes de stent associé à un lupus anticoagulant à cause de carcinome rénal  
DF Muir, A. Stevens, RO Napier-Hemy, F. Fath-Ordoubadi, N. Curez  
Int J Cardiovasc Intervent, 5 (2003), p. 44-46
- [48] Syndrome des anticorps antiphospholipides et la thrombose de stent aiguë  
A. Weissman, NL Coplan Rev Cardiovasc Med, 7 (2006), pp. 244-246
- [49] Very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in a patient with antiphospholipid syndrome p.3  
Tatsuya Hondo (MD, FJCC), Shin Eno (MD), Keiji Matsuda (MD), Akinori Sairaku (MD), Tomohiko Kisaka (MD)  
Department of Cardiology, Chugoku Rosai Hospital, Hiroshima, Japan
- [50] Hétérogénéité Des Atteintes Rénales Associées Au Syndrome Des Anticorps Antiphospholipides (Sapl)F. Fakhouri, L.-H. Noël,H. Beaufiles, J.-P. Grünfeld, J.-C. Piette Et P. Lesavre
- [51] Mécanismes d'activation cellulaire par les anticorps antiphospholipides [Volume 14](#), numéro 5, Septembre-Octobre 2008Nathalie Satta, Egbert KO Kruithof, Guido Reber, Philippe de Moerloose. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/mecanismes\\_dactivation\\_cellulaire\\_par\\_les\\_anticorps\\_antiphospholipides\\_279050/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/mecanismes_dactivation_cellulaire_par_les_anticorps_antiphospholipides_279050/article.phtml?tab=texte)

- [52] Dysfonction endothéliale au cours du SAPL : du concept a la thérapeutique Ygal Benhamou Inserm U1096
- [53] La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR  
Chantal Dreyer, Éric Raymond, Sandrine Faivre Cancéro dig. Vol. 1 N° 3 - 2009 - 187-189 DOI 10.4267/2042/28434 (cité le 25 Févr 2017). Disponible sur :  
[http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/28434/Cancero\\_dig\\_2009\\_3\\_187\\_189.pdf;jsessionid=723EA75CE559DE5556B147A8985D83A8?sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/28434/Cancero_dig_2009_3_187_189.pdf;jsessionid=723EA75CE559DE5556B147A8985D83A8?sequence=1)
- [54] Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome.  
Revue : The New England Journal of Medicine 24 Jul 2014;371(4):303-312
- [55][56] Intérêt d'un nouvel outil d'évaluation de la microcirculation et du glycocalyx endothélial en médecine interne : résultats préliminaires dans la sclérodémie systémique et le syndrome des antiphospholipides. Thèse Sébastien Miranda. Université de Rouen-UFR Medecine et Pharmacie (cité le 25 Févr 2017). Disponible sur :  
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01116988>
- [57] Le facteur tissulaire : structure, expression normale et pathologique, fonctions et régulation Volume 1, numéro 5, Septembre - Octobre 1995  
Catherine Ternisien, Dominique de Prost (cité le 26 Févr 2017). Disponible sur :  
[http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/le\\_facteur\\_tissulaire\\_structure\\_expression\\_normale\\_et\\_pathologique\\_fonctions\\_et\\_regulation\\_140465/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/le_facteur_tissulaire_structure_expression_normale_et_pathologique_fonctions_et_regulation_140465/article.phtml?tab=texte)
- [58] Syndrome des antiphospholipides : de la reconnaissance des phospholipides à celle des « antiphospholipides-protéines » Volume 2, numéro 3, Mai - Juin 1996  
Luis Carreras, Ricardo Forastiero, Cristina Falcón, Jacques Maclouf ( cité le 26 Févr 2017). Disponible sur :  
[http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome\\_des\\_antiphospholipides\\_de\\_la\\_reconnaissance\\_des\\_phospholipides\\_a\\_celle\\_des\\_antiphospholipides\\_proteines\\_140503/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/syndrome_des_antiphospholipides_de_la_reconnaissance_des_phospholipides_a_celle_des_antiphospholipides_proteines_140503/article.phtml?tab=texte)

[59] Mécanismes d'activation cellulaire par les anticorps antiphospholipides Volume 14, numéro 5, Septembre-Octobre 2008 Nathalie Satta, Egbert KO Kruihof, Guido Reber, Philippe de Moerloose

[60] Syndrome des antiphospholipides : de la reconnaissance des phospholipides à celle des « antiphospholipides-protéines » Volume 2, numéro 3, Mai - Juin 1996 Luis Carreras, Ricardo Forastiero, Cristina Falcón, Jacques Maclouf

[61] Kereveur A, Myara I. Physiopathologie des immuns-complexes circulants. Eurobiologiste 1995 ; 29/215 : 51-58.

[62] Quoi de neuf dans le Lupus et le Syndrome des antiphospholipides ? D'après les communications du 65e congrès de l'ACR. San Francisco 11-15 Novembre 2001.(cité le 25 Févr 2017). Disponible sur:

<http://www.santor.net/pdf/rhumato/map/antiphospho.pdf>

[63] Marqueurs d'activation plaquettaire et polymorphismes plaquettaires PLA1/PLA2 dans le syndrome des antiphospholipides et le lupus systémique Ravet Nathalie

[64] Marqueurs d'activation plaquettaire et polymorphismes plaquettaires PLA1/PLA2 dans le syndrome des antiphospholipides et le lupus systémique Ravet Nathalie p.10

[65] Acar, G., Dogan, A., Altinbas, A. et al. Int J Cardiovasc Imaging (2006) 22: 333. doi: 10.1007 / s10554-005-9074-3

[\[66\] Etude de la cinétique des anticorps anticardiolipines dans les grossesses à risques. Thèse Marie-Laure Cambo-Eszto. Septembre 2004. \(cité le 20 Mars 2017\). Disponible sur: \[http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\\_T\\\_2004\\\_CAMBON\\\_ESZTO\\\_MARIE\\\_LAURE.pdf\]\(http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\_T\_2004\_CAMBON\_ESZTO\_MARIE\_LAURE.pdf\)](#)

[67] Syndrome des antiphospholipides : de la reconnaissance des phospholipides à celle des « antiphospholipides-protéines » Volume 2, numéro 3, Mai - Juin 1996 Luis Carreras, Ricardo Forastiero, Cristina Falcón, Jacques Maclouf

[68] Marqueurs d'activation plaquettaire et polymorphismes plaquettaires PLA1/PLA2 dans le syndrome des antiphospholipides et le lupus systémique Ravet Nathalie

[69][70] Mécanismes d'activation cellulaire par les anticorps antiphospholipides Volume 14, numéro 5, Septembre-Octobre 2008 Nathalie Satta, Egbert KO Kruithof, Guido Reber, Philippe de Moerloose (cité le 20 Mars 2017). Disponible sur :

[http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/  
mecanismes\\_dactivation\\_cellulaire\\_par\\_les\\_anticorps\\_antiphospholipides\\_279050/  
article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/mecanismes_dactivation_cellulaire_par_les_anticorps_antiphospholipides_279050/article.phtml?tab=texte)

[71] Recurrent Stent Thrombosis in a Patient with Antiphospholipid Syndrome and Dual Anti-Platelet Therapy Non-Responsiveness . Korean circulation report.

You-Hong Lee, MD1, Hyoung-Mo Yang, MD1, Seung-Jea Tahk, MD1, You-Sun Hong, MD2, Jin-Sun Park, MD1, Kyoung-Woo Seo, MD1, Yong-Woo Choi, MD1, and Choong-Kyun Noh, MD1 1Departments of Cardiology and 2Thoracic and Cardiovascular Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

[72] Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature

Dufrost, V., Risse, J., Zuily, S. et al. Curr Rheumatol Rep (2016) 18: 74. doi:10.1007/s11926-016-0623-7

[73][74] Acar, G., Dogan, A., Altinbas, A. et al. Int J Cardiovasc Imaging (2006) 22: 333. doi: 10.1007 / s10554-005-9074-3 p.3

# Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## **Thrombose intra-stent et syndrome des anticorps anti-phospholipides**

---

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides se diagnostique sur des critères biologiques et cliniques incluant un épisode thrombotique et la présence d'anticorps spécifiques. La thrombose intra-stent est une complication rare mais bien réelle. Le SAPL est considéré ici comme un facteur de risque de cette complication. Son mécanisme repose essentiellement sur une dysfonction endothéliale, qui s'explique par l'interférence des anticorps anti-phospholipides avec les protéines anti-thrombotiques.

Nos cas cliniques nous permettent de déduire un changement de prise en charge chez les patients atteints d'un syndrome coronarien porteur d'un SAPL. Afin de prévenir une complication thrombotique il faudra mettre l'accent sur la prolongation de l'héparinothérapie, l'importance de l'anti-coagulation orale au long terme et privilégier le pontage artériel lors d'un syndrome coronarien.

---

Mots-clés : Thrombose intra-stent, Syndrome des anticorps anti-phospholipides

## **Stent Thrombosis and antiphospholipid syndrome**

---

Antiphospholipid syndrome is diagnosed on biologic and clinic criteria. It includes a thrombotic episode and the presence of specific antibodies. The Stent thrombosis is a rare medical complication but very real. The antiphospholipid syndrome is seen here as a risk for this medical complication. It is based substantially on an endothelial dysfunction which is due to the interference of antiphospholipid antibodies with anti-thrombotic proteins.

Our clinical cases allow us to deduct a change in care in patient with coronary syndrome and carriers of an antiphospholipid syndrome. To prevent a thrombotic complication, it will require a strong emphasis on the extension of the heparin treatments, the importance of long term oral anticoagulation and to favor arterial bypass surgery during a coronary syndrome.

---

Keywords : Stent thrombosis, Antiphospholipid syndrome

Discipline : Médecine

