

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU SAPL : MISE AU POINT

par

L. ARNAUD* et Z. AMOURA*

INTRODUCTION

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) est individualisé depuis plus de 20 ans [1] comme l'association de manifestations thrombotiques et/ou d'avortements répétés, et la présence durable d'anticorps dirigés contre les phospholipides (aPL), anticoagulant circulant de type lupique (*lupus anticoagulant* ou LA) et/ou anticorps anticardiolipine (aCL), ou leur co-facteurs protéiques [2], principalement la β 2-glycoprotéine 1 (β 2GPI). Le SAPL peut être rencontré en dehors de tout cadre pathologique défini (syndrome « primaire » des antiphospholipides) [1, 3] ou associé à une des grandes connectivites (SAPL « secondaire »), essentiellement le lupus érythémateux systémique (LES). Au cours du LES, la prévalence du SAPL est de 20 à 30 %, celle des aCL de 25 à 45 % et celle du LA d'environ 15 à 30 %. Cette affection survient essentiellement chez l'adulte jeune, avec une prépondérance féminine moins marquée que celle du LES [4]. Même si le traitement de cette maladie thrombophilique repose encore pour l'essentiel sur une anticoagulation par anti-vitamine K (AVK), la prise en charge thérapeutique a considérablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure définition clinique, de la caractérisation

* Service de médecine interne 2, Centre National de Référence Lupus Systémique et Syndrome des Anticorps anti-phospholipides, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM UMR-S 945, Paris. UPMC Université Paris 06.

de sous-groupes cliniques et d'une meilleure compréhension de la physiopathologie permettant d'identifier de nouvelles cibles.

ACTUALITÉS CLINIQUES

Actualisation des critères de classification

Les critères de classifications du SAPL [5] ont été mis à jour en 2006 et comportent des modifications par rapport aux critères de 1998 (Tableau I) :

- taux d'aPL supérieurs à 40 unités GPL ou MPL ou au 99^e percentile ;
- la durée qui sépare deux recherches positives d'aPL a été portée de 6 à 12 semaines ;
- enfin la détection des anticorps anti- β 2GPI a été incluse dans les critères.

Ces modifications permettent une meilleure définition du cadre nosologique car elles éliminent les taux faibles ou indéterminés d'aPL, et ne prennent en compte que les taux persistants.

TABLEAU I. – CONSENSUS INTERNATIONAL SUR LA MISE À JOUR DES CRITÈRES SAPL (D'APRÈS MIYAKIS ET AL. J THROMB HAEMOSTASIS, 2006, 4 : 295-306).

Critères cliniques :

1. Thrombose vasculaire :

Au moins 1 épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou pour l'examen anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans qu'il y ait présence d'une inflammation vasculaire sous-jacente)

2. Morbidité obstétricale :

- a) Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicquée, à la 10^e semaine d'aménorrhée ou après la 10^e semaine d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique
- b) Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une prééclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire
- c) Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicquées avant la 10^e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle

Critères biologiques :

1. Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'ISTH
2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins deux reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL, ou > 99^e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99^e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée

Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents

Notons toutefois que la détection d'aPL de classe IgA, ou d'anticorps dirigés contre d'autre aPL ou co-facteurs protéiques (antiphosphatidylsérine, antiphosphatidylethanolamine, anti-annexine V, etc.) n'est toujours pas incluse dans cette nouvelle définition du SAPL, alors que des manifestations cliniques typiques de cette pathologie ont été rapportés avec ces différentes spécificités [6-10].

Nouveaux sous-groupes cliniques de SAPL

SAPL VEINEUX OU ARTÉRIEL ?

Le SAPL est caractérisé sur le plan pathologique par la survenue d'une thrombose dans un vaisseau, veineux ou artériel. Des études prospectives ont néanmoins permis d'identifier des sous-groupes cliniques distincts par la nature des vaisseaux initialement atteints et du site de récurrence [11, 12]. Certains malades ne développeraient que des thromboses veineuses ou des embolies pulmonaires (SAPL veineux), et d'autres des manifestations essentiellement artérielles (SAPL artériel) : ischémie cérébrale, comitialité, livedo, valvulopathie cardiaque et néphropathie [11, 12]. Cette distinction nosologique aux conséquences thérapeutiques majeures n'est toutefois pas absolue car 15 % des malades combinent épisodes artériels et veineux.

SYNDROME CATASTROPHIQUE DES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le deuxième cadre clinique d'individualisation récente est le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (SAPLC). Il s'agit d'une entité rare, concernant moins de 1 % des patients avec SAPL, mais dont le nombre de cas rapportés a considérablement augmenté depuis la description initiale (moins de 10 cas en 1992, 50 cas en 1998, 130 cas en 2001, et plus de 400 cas en 2010). Le SAPLC est caractérisé par la survenue simultanée de multiples thromboses, typiques par leur

TABLEAU II. – SYNDROME CATASTROPHIQUE DES ANTIPHOSPHOLIPIDES : CONSENSUS INTERNATIONAL SUR LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION (D'APRÈS ASHERSON ET AL. LUPUS, 2003, 12 : 530-534).

Critères de classification :

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine
3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un anticorps anti-cardiolipines)

SAPLC certain : présence des 4 critères

SAPLC probable :

- *Présence des critères 2, 3 et 4 mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus*
- *Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du SAPLC*
- *Présence des critères 1, 2 et 4*
- *Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3^e événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant*

prédominance microcirculatoire, conduisant à un tableau de défaillance multiviscérale [13, 14]. La classification du SAPLC repose sur des critères ayant fait l'objet d'un consensus international [15], le SAPLC étant considéré comme « certain » devant (Tableau II) : l'atteinte d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus, se constituant en moins d'une semaine, en présence d'anticorps antiphospholipides, avec confirmation anatomopathologique d'une occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu. En pratique, ces critères servent plus à constituer des cohortes homogènes de patients qu'à porter le diagnostic de SAPLC à l'échelon individuel [16].

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Vers une meilleure stratification du risque ?

Aucune méthode ne permettant actuellement de faire disparaître durablement les aPL, le traitement se résume pour l'essentiel au choix des modalités du traitement antithrombotique. L'évolution du cadre nosologique a permis de mieux stratifier le risque thrombotique et de proposer des indications thérapeutiques mieux définies (Tableau III), même si le niveau de preuves de certaines d'entre elles est toutefois insuffisant [17].

Prophylaxie secondaire de la thrombose

La prévention de la récurrence thrombotique est l'objectif essentiel du traitement du SAPL. L'incidence de la récurrence thrombotique est élevée sous traitement anticoagulant au cours du SAPL, de l'ordre de 12 % à 1 an, 26 % à 5 ans, et 44 % à 10 ans [18, 19]. Les modalités thérapeutiques (INR cible, durée du traitement) sont discutées. Deux éléments nouveaux semblent intervenir dans le choix du niveau de l'anticoagulation : le caractère « veineux » ou « artériel » du SAPL et le profil immunologique des patients.

INTENSITÉ DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN FONCTION DU TERRITOIRE VASCULAIRE ATTEINT ?

La méta-analyse réalisée par Ruiz-Irastorza et coll. [20] plaide en faveur d'une stratification du l'intensité du traitement anticoagulant en fonction du caractère veineux ou artériel du premier événement thrombotique. Dans cette revue systématique, qui a inclus 1 740 patients issus de 16 publications, ceux ayant un SAPL défini et ayant présenté un premier événement thrombotique veineux étaient efficacement protégés contre la récurrence lorsqu'ils recevaient une anticoagulation avec un INR cible compris entre 2 et 3. En revanche, les patients avec un SAPL défini avec un premier événement thrombotique artériel étaient à risque accru de récurrence lorsqu'ils recevaient une anticoagulation avec un INR cible compris entre 2 et 3. A contrario, ces récurrences étaient très rares chez les patients ayant réellement reçu une anticoagulation avec un INR cible compris entre 3 et 4, ce qui suggère l'intérêt de cette cible chez les patients avec un profil « artériel ». Les données issues de deux

TABLEAU III. – RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES AU COURS DU SAPL.

SITUATION CLINIQUE	TRAITEMENT PROPOSÉ	NIVEAU DE PREUVE
<i>Prophylaxie primaire</i>		
Porteur d'un aPL asymptomatique	Pas de traitement (ou aspirine à dose antiagrégante)	C
Patient lupique avec aPL	Aspirine à dose antiagrégante	C
SAPL obstétrical sans antécédent thrombotique	Aspirine à dose antiagrégante	C
<i>Prophylaxie secondaire</i>		
SAPL avec première thrombose veineuse	AVK (INR cible : 2 à 3)	A
	Traitement prolongé	B
SAPL avec première thrombose artérielle (AIT/AVC)	AVK (INR cible : 1,4 à 2,8)	A
	ou aspirine Traitement prolongé	B
SAPL avec première thrombose artérielle (hors AIT/AVC)	AVK (INR cible : 3 à 4)	B
	Traitement prolongé	C
Récidive thrombotique en dépit d'un traitement correctement conduit	AVK (INR cible : 3 à 4) si cible initiale entre 2 et 3	C
	Ou AVK (INR cible : 2 à 3) + aspirine	C
	Traitement prolongé	C
SAPL obstétrical avec fausses couches précoces récidivantes	HNF (à dose prophylactique) et aspirine	A
	ou HBPM (à dose prophylactique) et aspirine	B
SAPL obstétrical avec morts fœtales in utero récidivantes	HNF (à dose prophylactique ou intermédiaire) et aspirine	B
	ou HBPM (à dose prophylactique ou intermédiaire) et aspirine	C
Grossesse au cours du SAPL avec antécédent thrombotique	HNF (à dose curative) et aspirine	C
	ou HBPM (à dose curative) et aspirine	C

essais prospectifs randomisés [21, 22] vont en partie à l'encontre de ces conclusions. Dans ces deux études, une stratégie d'anticoagulation modérée (INR entre 2 et 3), était équivalente à une anticoagulation forte (INR entre 3 et 4) et semblait entraîner un risque hémorragique moindre. Cependant ces deux études comportaient de nombreux biais méthodologiques – inclusion de patients ayant majoritairement un SAPL « veineux », exclusion des patients avec accidents vasculaires cérébraux, cible d'anticoagulation souvent non atteinte dans le bras avec stratégie d'anticoagulation forte et récurrence thrombotique avec un INR inférieur à 3 – qui affaiblissent leurs conclusions.

La durée optimale du traitement anticoagulant est actuellement incertaine. Dans un essai prospectif randomisé évaluant le risque de récurrence thrombotique veineux, Kearon et coll. ont montré [23] que les patients avec aPL avaient un risque accru de récurrence thrombotique lorsqu'ils n'étaient traités que 3 mois, comparativement aux patients sans anticoagulant circulant. Cela suggère logiquement qu'il existe un bénéfice à traiter la maladie thromboembolique veineuse plus de 3 mois au cours du SAPL, mais la durée exacte n'est pas connue. La plupart des auteurs s'accordent cependant pour traiter de manière très prolongée, et peut-être indéfinie les SAPL « veineux » et « artériels ».

INTENSITÉ DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN FONCTION DU PROFIL IMMUNOLOGIQUE ?

L'attitude thérapeutique est susceptible d'évoluer en fonction du profil immunologique des patients. Les données récentes soulignent en effet que le risque de récurrence thrombotique des patients SAPL est largement dépendant de leur profil d'aPL. Une méta-analyse [24] regroupant 25 études et plus de 7 000 patients a montré que le risque de récurrence thrombotique était très supérieur chez les patients avec LA (odds ratio [OR] moyen : 11,0), que chez ceux avec aCL (OR moyen : 1,6). A contrario, la présence d'anticorps anti- β 2GPI isolée n'est pas associée à la survenue de thromboses ou de manifestations obstétricales dans trois méta-analyses [24-26], et majore modérément (OR : 2,3 [1,4-3,7]) le risque d'accident vasculaire cérébral mais pas d'infarctus du myocarde (OR : 0,9 [0,5-1,6]) dans une étude cas-témoin [27]. D'autres données suggèrent que la présence de plus d'un type d'aPL majore significativement le risque thrombotique [28], et deux études rétrospectives [29, 30] suggèrent qu'il existe un risque encore supérieur chez les patients avec la triple positivité LA, aCL et anti- β 2GPI. À l'avenir, ces données pourraient être utilisées pour stratifier de manière plus fine le risque thrombotique et identifier la stratégie d'anticoagulation la plus appropriée chez un patient donné, en fonction de son profil aPL.

Prophylaxie primaire des thromboses : qui et comment traiter ?

QUEL EST LE RISQUE THROMBOTIQUE ASSOCIÉ À LA PRÉSENCE D'UN APL ?

La présence d'un aPL constitue indiscutablement un facteur de risque de thrombose au cours du LES ou du SAPL obstétrical, mais moins clairement dans la population générale. En effet, l'incidence de la thrombose chez les patients lupiques porteurs d'un aPL était de l'ordre de 3 à 4 % par an dans une étude rétrospective [11], et de 2 pour 100 patients-années dans une étude de cohorte prospective regroupant 551 patients lupiques, dont 49 % étaient porteurs d'un anticoagulant circulant et/ou d'un aCL [31]. De plus, et en dépit d'une forte variabilité selon les études, l'incidence de la thrombose est comprise entre 1 et 7 % par an chez les patientes avec SAPL obstétrical [11, 32, 33]. En revanche, une étude prospective [34] portant sur 552 donneurs de sang sélectionnés au hasard a montré qu'aucun événement thrombotique n'était enregistré chez les sujets sains porteurs d'un aCL. L'incidence de la thrombose était nulle chez les patients porteurs d'un aPL asymptomatique inclus dans un essai prospectif randomisé [35]. Enfin, la présence d'aCL isolés était associée à un risque accru d'événements cérébraux vasculaires chez les femmes, mais pas chez les hommes dans l'étude de cohorte Framingham [36]. Ces données soulignent qu'au cours du LES ou du SAPL obstétrical [37] le risque thrombotique associé à la

présence d'un aPL n'est pas négligeable. En revanche, en dehors de ces situations cliniques, ce risque est probablement très faible.

FAUT-IL TRAITER PAR ASPIRINE LES PATIENTS PORTEURS D'UN APL ASYMPTOMATIQUE ?

Dans un essai prospectif randomisé, Erkan et coll. [35] ont montré que le traitement prolongé par aspirine de patients porteurs d'aPL asymptomatiques n'était pas supérieur au placebo, en terme de survenue d'événements thrombotiques. Cependant, la puissance de l'étude semble avoir été insuffisante pour pouvoir détecter un éventuel effet protecteur de l'aspirine [17]. A contrario, plusieurs études observationnelles suggèrent un effet protecteur de l'aspirine chez les patients lupiques porteurs d'aPL asymptomatiques, ainsi qu'au cours du SAPL obstétrical [27, 32, 38-41]. Il paraît donc raisonnable de proposer une prophylaxie primaire de la thrombose chez les patients lupiques porteurs d'un aPL asymptomatique, de même qu'au cours du SAPL obstétrical, mais pas devant la découverte fortuite d'un aPL dans la population générale, d'autant qu'il existe un risque de complications hémorragiques graves ($\approx 1\%$ par an) sous aspirine au long cours [42].

Prise en charge thérapeutique des complications obstétricales du SAPL

La prévention des complications obstétricales du SAPL repose sur la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant et antiagrégant adapté. Il est alors important de faire le distinguo entre les patientes avec SAPL purement obstétrical – et dans ce cas de distinguer les fausses couches des morts fœtales in utero – et la survenue d'une grossesse chez les patientes avec SAPL antérieurement défini par un évènement thrombotique. Chez les patientes avec SAPL obstétrical et fausses couches récidivantes, deux essais prospectifs ont souligné que l'association HNF et aspirine améliorerait considérablement le pronostic fœtal par rapport à l'aspirine seule [43, 44]. De plus, une méta-analyse [45] a montré que l'association héparine non fractionnée (HNF) et aspirine était très largement supérieure à l'aspirine seule, pour la prévention des pertes fœtales chez les patients SAPL. L'intérêt des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) par rapport à l'HNF est contradictoire, certaines études indiquent que l'association HBPM et aspirine n'est pas supérieure à l'aspirine seule [46, 47], alors que d'autres montrent que l'association HBPM et aspirine est équivalente à l'association HNF et aspirine [48, 49]. Cependant, l'utilisation de l'HNF étant beaucoup plus contraignante que celle des HBPM, nous avons tendance à privilégier ces dernières au cours de la grossesse.

L'attitude à tenir vis-à-vis du SAPL obstétrical avec morts fœtales in utero récidivantes est beaucoup moins claire, aucun essai n'ayant été réalisé dans ce contexte précis. Sur la bases des essais réalisés dans le SAPL avec fausses couches récidivantes, l'attitude consensuelle est alors de proposer l'association aspirine et HNF/HBPM à dose prophylactique ou intermédiaire [17]. En l'absence d'essai dédié, l'attitude proposée devant la survenue d'une grossesse chez les patientes avec SAPL défini par un évènement thrombotique, est de remplacer les AVK, qui sont tératogènes, par de l'HNF ou une HBPM à dose efficace et d'y adjoindre de l'aspirine. Les corticoïdes n'ont pas d'intérêt obstétrical au cours du SAPL [50, 51], et ne sont généralement pas prescrits en l'absence de lupus associé. Plusieurs essais randomisés n'ont pas montré de bénéfice à l'utilisation d'immunoglobulines

intraveineuses [52-54]. En France, l'aspirine est interrompue à la fin du huitième mois pour permettre l'analgésie péridurale. Une anticoagulation préventive doit être maintenue pendant le post-partum. Cependant, dans une étude observationnelle [55], les patientes avec fausses couches récidivantes n'ayant pas eu d'événement thrombotique, mais ayant un anticoagulant circulant ou un aCL persistant n'avaient pas un risque accru de thrombose dans le post-partum, comparativement à des patients ayant les mêmes antécédents cliniques, mais chez qui la recherche d'aPL était négative.

Lorsque la prise en charge thérapeutique est adéquate, plus de 70 % des patientes avec SAPL donneront naissance à un enfant vivant [56]. Nous recommandons un suivi bimensuel, multidisciplinaire associant le médecin interniste, néphrologue ou rhumatologue et un obstétricien, qui doit être parfaitement au fait du SAPL et de ses complications. Une consultation spécialisée préconceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications (insuffisance rénale, HTA sévère, valvulopathie mal tolérée, HTAP), de préciser les indications thérapeutiques et d'informer le couple sur les risques gravidiques.

Traitement du SAPL catastrophique

Il convient de réserver une place à part au traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides (SAPLC). Le traitement du SAPLC est largement empirique (Figure 1) et repose avant tout sur l'anticoagulation à dose efficace,

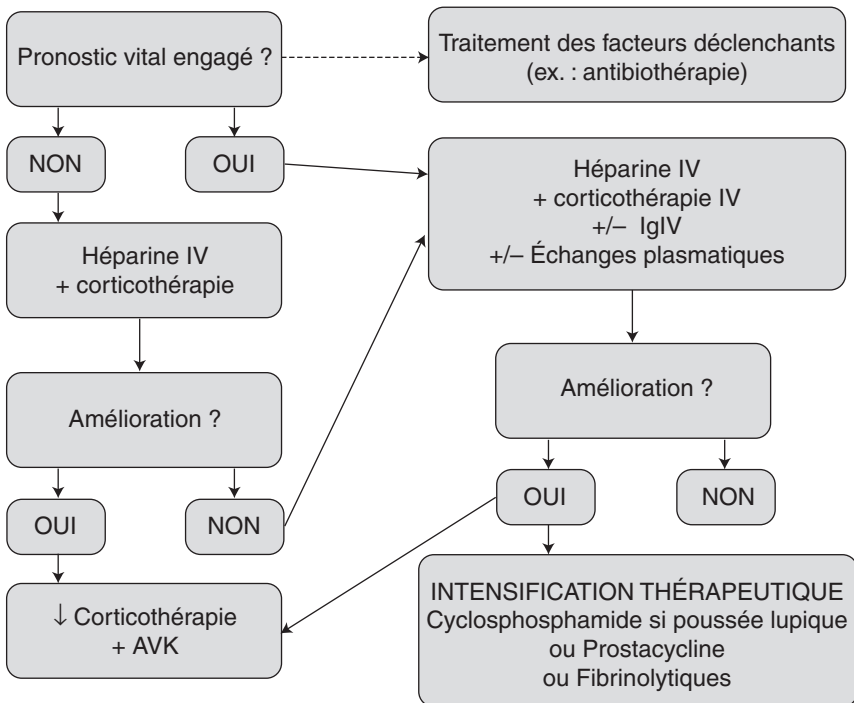


Fig. 1. – Proposition de prise en charge thérapeutique face à une suspicion de syndrome catastrophique des antiphospholipides.

débutée le plus précocement possible, quelle que soit l'importance de la thrombopénie associée [57]. L'étude rétrospective de Bucciarelli a montré que 15 % des 250 patients qui n'avaient pas bénéficié d'un traitement anticoagulant, avaient un pronostic très péjoratif [14]. La grande fréquence des complications infectieuses doit faire envisager l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste systématique chez ces patients. Une corticothérapie à forte posologie est fréquemment prescrite (78 % des cas). Même si le bénéfice de cette attitude n'est pas formellement démontré, l'usage et la prudence incitent à sa mise en œuvre systématique dans un tel contexte. Les autres traitements (cyclophosphamide, plasmaphèreses [58], immunoglobulines intraveineuses [59-61], rituximab [62-65], eculizumab [66]) associés aux anticoagulants et corticoïdes n'ont pas formellement démontré leur efficacité, et leur utilisation reste empirique [67, 68].

LES TRAITEMENTS DU FUTUR

Pathogénie

La pathogénie du SAPL n'est que partiellement élucidée [17, 69], mais permet déjà d'envisager de futures cibles thérapeutiques (Figures 2 et 3, voir Planche couleurs p. 310 et 311). Le rôle des cellules endothéliales, des plaquettes, des monocytes, et du système du complément dans la survenue des complications thrombotiques et obstétricales du SAPL a été largement souligné. La séquence pathologique actuellement proposée fait intervenir l'activation des monocytes et des cellules endothéliales par les aPL, via différents récepteurs (TLR4, TLR 8, annexine A2) [70-72] et les facteurs de transcription *nuclear factor κB* (NFκB) et *p38 mitogen-activated protein kinase* (p38 MAPK) [73-77]. Les cellules endothéliales expriment alors des molécules d'adhésion telles que ICAM-1, VCAM-1 et E-selectin, et libèrent, de même que les monocytes activés, du facteur tissulaire. Celui-ci, associé au facteur VII activé, est le principal activateur de la coagulation. Les plaquettes activées via les récepteur APO-E2 et GP1b [78], puis par la voie de la p38 MAPK, expriment la glycoprotéine GPIIb/IIIa impliquée dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire via le fibrinogène, et libèrent du thromboxane A₂, puissant agent pro-agrégant et vasoconstricteur [79]. De plus, les anti-β₂GP1 seraient susceptibles de neutraliser l'interaction inhibitrice naturelle qui existe entre la β₂GP1 et le facteur Willebrand, majorant ainsi l'adhésion plaquettaire [80]. Parallèlement, l'interaction des aPL avec différents facteurs de la coagulation (protéine C, protéine S, facteur X, prothrombine, annexine V) majore l'état procoagulant [81, 82]. Enfin, il existe un déséquilibre de la balance pro- et antifibrinolytique, qui majore l'état procoagulant [83].

Un des éléments au cœur de la pathogénie du SAPL semble être le système du complément [84]. Plusieurs études montrent en effet qu'il existe une consommation des protéines du complément lors des processus thrombotiques [85-89] et de la grossesse [90-92] au cours du SAPL, mais également de manière permanente [93]. Il a ainsi été proposé que la libération des anaphylatoxines C3a et C5a, sous l'influence des aPL, puisse entraîner ou amplifier l'activation des cellules endothéliales, des plaquettes, et des monocytes circulants. Cependant, il n'existe pas d'association

claire entre les taux d'anaphylatoxine et la survenue de thromboses [84, 93]. Il existe des dépôts anormaux de C3 et C4, ainsi qu'une diminution de l'expression du *decay accelerating factor* (DAF), une protéine de régulation du complément, dans le tissu endométrial des patientes avec aPL [94, 95]. Plusieurs études soulignent plus particulièrement le rôle des composants terminaux du complément, et en particulier du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) [95]. De plus, l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 s'est avéré efficace pour la prévention de la thrombose dans des modèle murins de SAPL [86, 96], de même que l'utilisation d'un antagoniste du récepteur du C5a [97]. Enfin, les souris C5aR^{-/-} sont protégées contre la thrombose induite par les aPL [88]. Cette cible pourrait donc s'avérer particulièrement intéressante au cours du SAPL.

Les nouveaux traitements du SAPL

Les progrès récents réalisés dans la compréhension de la pathogénie du SAPL ont permis d'identifier de nouvelles cibles moléculaires (Figures 2 et 3, voir Planche couleurs p. 310 et 311), qui représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles. À côté des « nouveaux » traitements anticoagulants, qui pourraient s'avérer prometteurs au cours du SAPL, les traitements du futur s'attacheront certainement à limiter la production des aPL, ou à antagoniser leurs effets.

Les nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires

Au cours de ces dernières années, d'importants efforts ont été réalisés afin de développer des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires conçus pour être plus spécifiques, plus simples d'administration (parfois par voie orale) et, au moins en partie, dépourvus des effets secondaires de leurs prédécesseurs (Figure 3, voir Planche couleurs p. 310 et 311). Il a ainsi été montré que le fondaparinux, un pentasaccharide inhibiteur du facteur Xa, était au moins aussi efficace, et mieux toléré que l'énoxaparine, au cours du syndrome coronar aigu [98]. Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur Xa administré par voie orale qui a, pour l'instant, surtout été évalué dans la prévention de la maladie thromboembolique au cours du remplacement prothétique de hanche, situation classiquement considérée comme à haut risque thromboembolique [99, 100]. Il a été montré que le dabigatran, un inhibiteur compétitif de la thrombine administré par voie orale, était aussi efficace que la warfarine dans la maladie thromboembolique veineuse [101] et l'ACFA [102]. Enfin, les inhibiteurs de la GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide) ont montrés des résultats très prometteurs dans les syndromes coronaires aigus ou l'angor instable hors angioplastie [103]. Les aPL régulent positivement l'expression de la GPIIb/IIIa plaquettaire, récepteur qui joue un rôle crucial dans l'agrégation plaquettaire. De manière intéressante, l'utilisation d'un antagoniste du récepteur de la GPIIb/IIIa s'est avéré efficace dans un modèle murin de SAPL, et pourrait donc constituer une thérapeutique d'avenir au cours de cette pathologie [104]. Cependant, ces molécules, de même que la ticlopidine ou le clopidogrel, n'ont été évalués que dans des essais prospectifs randomisés excluant les patients SAPL, et leur intérêt au cours de cette pathologie est donc actuellement incertain.

Les statines

Les statines, traitements couramment utilisés pour leurs propriétés hypocholestérolémiantes, possèdent de nombreux effets sur l'activation de l'endothélium vasculaire et l'inflammation qui pourraient être mis à profit au cours du SAPL. Dans les modèles murins, les statines réduisent l'activation des cellules endothéliales induite par les aPL [105, 106], ainsi que la survenue de thromboses ou de pertes fœtales [107-109]. De plus, il a été récemment montré chez des patients avec SAPL que le traitement par fluvastatine réduisait les taux sériques de facteur tissulaire, de TNF α et de VEGF par rapport au groupe contrôle [110]. Ces résultats encourageants doivent bien entendu être confirmés à plus grande échelle par un essai randomisé avant qu'il puisse être recommandé de prescrire les statines au cours du SAPL.

Les modulateurs des facteurs de transcription et des kinases intracellulaires

NF κ B et p38MAPK sont impliqués dans la pathogénie du SAPL, via leur rôle-clé dans la production du facteur tissulaire, l'expression des molécules d'adhésion par l'endothélium vasculaire, et la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [73-77]. L'utilisation d'un inhibiteur de p38MAPK, le SB 203580, a permis de souligner la pertinence de l'inhibition de cette voie métabolique, en réduisant la production de TXA2 et de facteur tissulaire dans un modèle *in vitro* [111]. De même, le MG132, un inhibiteur de NF κ B, a montré des résultats encourageants dans un modèle murin de SAPL [77]. Des inhibiteurs de ces voies sont actuellement en cours de développement chez l'homme [112-114] et, du fait du rôle très central de NF κ B et p38MAPK dans la pathogénie du SAPL, pourraient s'avérer être des stratégies particulièrement intéressantes à l'avenir.

Les inhibiteurs des récepteurs cellulaires

La β 2GP1 et les aPL se lient aux cellules endothéliales et aux monocytes par l'intermédiaire du TLR4, du TLR8 et de l'annexine A2 [70-72]. L'inhibition de ces interactions, et donc des événements pathogéniques qui en découlent, pourrait donc être une stratégie intéressante au cours du SAPL. Quelques études ont ainsi montré que l'utilisation d'antagonistes du TLR4 ou de l'annexine A2 pouvait conduire à des résultats intéressants dans des modèles murins de SAPL [72, 115]. Parallèlement, des inhibiteurs compétitifs de la β 2GP1, susceptibles d'inhiber son interaction avec les cellules cibles ont également été développés, avec des résultats encourageants [116]. Ces stratégies ne sont pas encore transposées de l'animal à l'homme mais pourraient être des stratégies thérapeutiques intéressantes au cours du SAPL, bien que n'inhibant pas les éléments les plus initiaux de la pathogénie de la maladie. Enfin, le développement de petits peptides inhibiteurs des aPL à partir de la région immunodominante de la β 2GP1 pourrait également s'avérer être une stratégie intéressante, et a d'ores et déjà montré sa capacité à réduire l'incidence des thromboses dans des modèles murins de SAPL, en se liant aux aPL et en favorisant leur élimination [117, 118].

Les modulateurs du complément

L'importance du complément dans la pathogénie du SAPL a été largement soulignée [84-95], et les inhibiteurs du complément ou de ses récepteurs ont montré des résultats intéressants dans les modèles murins de SAPL [86, 96, 97]. L'eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, qui a profondément modifié la prise en charge des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, pathologie au cours de laquelle il existe une activation inappropriée du complément par déficit de l'expression de CD55 et CD59 [119]. Cette molécule pourrait donc s'avérer intéressante au cours du SAPL, mais les données dont nous disposons à ce jour sont anecdotiques [66], et un autre anti-C5, le pexelizumab, a échoué à démontrer son efficacité au cours de l'angioplastie coronaire pour infarctus du myocarde avec élévation du segment ST [120].

Les inhibiteurs de la production des aPL

Enfin, une stratégie prometteuse pourrait être de cibler les aPL eux-mêmes, en limitant leur production. Le rôle des lymphocytes B dans la production des aPL pathogènes est ainsi crucial, et les stratégies inhibant l'activation lymphocytaire B potentiellement prometteuses [121]. Il a ainsi été montré que le rituximab permettait de réduire le taux d'aCL au cours du lupus [122]. Cependant, cette étude portait sur un nombre très limité de patients (n = 7), les taux initiaux d'aCL étaient modérés, et les patients n'avaient pas à proprement parler de SAPL. De plus, les résultats décevants récemment obtenus au cours du LES [123, 124] incitent à attendre les résultats d'essais prospectifs bien conduits avant d'envisager l'utilisation du rituximab au cours du SAPL.

CONCLUSION

Les progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénie du SAPL ont permis l'identification de nouvelles cibles moléculaires et une meilleure stratification du risque thrombotique individuel, en fonction du profil aPL. Le traitement du SAPL repose actuellement toujours sur l'anticoagulation, dont les modalités optimales ne pourront être définies qu'au travers d'essais randomisés s'adressant à des populations de patients bien définies, et qui répondront aux critères de classification les plus récents du SAPL. À côté de l'essor considérable des nouveaux anticoagulants et antiagrégants, une multitude de cibles potentielles ont été identifiées, et font l'objet d'un intense développement thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHERSON RA, KHAMASHTA MA, ORDI-ROS J et al. The «primary» antiphospholipid syndrome : major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68 : 366-374.
2. CABRAL AR, CABIEDES J, ALARCON-SEGOVIA D. Antibodies to phospholipid-free beta 2-glycoprotein-I in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 1995, 22 : 1894-1898.

3. ASHERSON RA. A “primary” antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol*, 1988, *15* : 1742-1746.
4. CERVERA R, PIETTE JC, FONT J et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*, 2002, *46* : 1019-1027.
5. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006, *4* : 295-306.
6. MCINTYRE JA, WAGENKNECHT DR. Anti-phosphatidylethanolamine (aPE) antibodies : a survey. *J Autoimmun*, 2000, *15* : 185-193.
7. SZODORAY P, TARR T, TUMPEK J et al. Identification of rare anti-phospholipid/protein co-factor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2009, *42* : 497-506.
8. SHEN YM, LEE R, FRENKEL E, SARODE R. IgA antiphospholipid antibodies are an independent risk factor for thromboses. *Lupus*, 2008, *17* : 996-1003.
9. SWEISS NJ, BO R, KAPADIA R et al. IgA anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies are associated with an increased risk of thromboembolic events in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*, 2010, *5* : e12280.
10. MEHRANI T, PETRI M. Association of IgA anti- β 2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2010.
11. FINAZZI G, BRANCACCIO V, MOIA M et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies : a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med*, 1996, *100* : 530-536.
12. ROSOVE MH, BREWER PM. Antiphospholipid thrombosis : clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*, 1992, *117* : 303-308.
13. ASHERSON RA, CERVERA R, PIETTE JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1998, *77* : 195-207.
14. BUCCIARELLI S, CERVERA R, ESPINOSA G et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome : causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev*, 2006, *6* : 72-75.
15. ASHERSON RA, CERVERA R, DE GROOT PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 2003, *12* : 530-534.
16. CERVERA R, FONT J, GOMEZ-PUERTA JA et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2005, *64* : 1205-1209.
17. RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W, KHAMASHTA MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010, *376* : 1498-1509.
18. TURIEL M, SARZI-PUTTINI P, PERETTI R et al. Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome : a 5-year prospective study. *Stroke*, 2005, *36* : 1490-1494.
19. PENGU V, RUFFATTI A, LEGNANI C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*, 2010, *8* : 237-242.
20. RUIZ-IRASTORZA G, HUNT BJ, KHAMASHTA MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 2007, *57* : 1487-1495.
21. FINAZZI G, MARCHIOLI R, BRANCACCIO V et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*, 2005, *3* : 848-853.
22. CROWTHER MA, GINSBERG JS, Julian J et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 1133-1138.
23. KEARON C, GENT M, HIRSH J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 901-907.
24. GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI G, BARBUI T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome : a systematic review of the literature. *Blood*, 2003, *101* : 1827-1832.
25. OPATRYN L, DAVID M, KAHN SR et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease : a metaanalysis. *J Rheumatol*, 2006, *33* : 2214-2221.

26. GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI G, BARBUI T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2003, *102* : 2717-2723.
27. URBANUS RT, SIEGERINK B, ROEST M et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study : a case-control study. *Lancet Neurol*, 2009, *8* : 998-1005.
28. FORASTIERO R, MARTINUZZO M, POMBO G et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005, *3* : 1231-1238.
29. PENGO V, BIASIOLO A, PEGORARO C et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*, 2005, *93* : 1147-1152.
30. RUFFATTI A, TONELLO M, DEL ROSS T et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost*, 2006, *96* : 337-341.
31. PETRI M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus : the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol*, 1996, *25* : 191-193.
32. ERKAN D, MERRILL JT, YAZICI Y et al. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome : effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*, 2001, *44* : 1466-1467.
33. QUENBY S, FARQUHARSON RG, DAWOOD F et al. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk : a case-control study. *Hum Reprod*, 2005, *20* : 1729-1732.
34. VILA P, HERNANDEZ MC, LOPEZ-FERNANDEZ MF, BATLLE J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*, 1994, *72* : 209-213.
35. ERKAN D, HARRISON MJ, LEVY R et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*, 2007, *56* : 2382-2391.
36. JANARDHAN V, WOLF PA, KASE CS et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack : the Framingham cohort and offspring study. *Stroke*, 2004, *35* : 736-741.
37. GIRON-GONZALEZ JA, GARCIA DEL RIO E, RODRIGUEZ C et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody : prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*, 2004, *31* : 1560-1567.
38. ERKAN D, YAZICI Y, PETERSON MG et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, *41* : 924-929.
39. TARR T, LAKOS G, BHATTOA HP et al. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*, 2007, *16* : 39-45.
40. HERENG T, LAMBERT M, HACHULLA E et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients. *Lupus*, 2008, *17* : 11-15.
41. WAHL DG, BOUNAMEAUX H, DE MOERLOOSE P, SARASIN FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies : do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med*, 2000, *160* : 2042-2048.
42. USMAN MH, NOTARO LA, NAGARAKANTI R et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention : enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol*, 2009, *103* : 1107-1112.
43. RAI R, COHEN H, DAVE M, REGAN L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*, 1997, *314* : 253-257.
44. KUTTEH WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, *174* : 1584-1589.
45. EMPSON M, LASSERE M, CRAIG J, SCOTT J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 : CD002859.
46. LASKIN CA, SPITZER KA, CLARK CA et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss : results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*, 2009, *36* : 279-287.
47. FARQUHARSON RG, QUENBY S, GREAVES M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy : a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol*, 2002, *100* : 408-413.

48. NOBLE LS, KUTTEH WH, LASHEY N et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss : prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril*, 2005, 83 : 684-690.
49. STEPHENSON MD, BALLEM PJ, TSANG P et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy : a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol, Can* 2004, 26 : 729-734.
50. SILVER RK, MACGREGOR SN, SHOLL JS et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169 : 1411-1417.
51. COWCHOCK FS, REECE EA, BALABAN D et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166 : 1318-1323.
52. TRIOLO G, FERRANTE A, CICCIA F et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 : 728-731.
53. BRANCH DW, PEACEMAN AM, DRUZIN M et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182 : 122-127.
54. VAQUERO E, LAZZARIN N, VALENSISE H et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies : a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol*, 2001, 45 : 174-179.
55. CLARK CA, SPITZER KA, CROWTHER MA et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol*, 2007, 34 : 992-996.
56. BRAMHAM K, HUNT BJ, GERMAIN S et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 19 : 58-64.
57. KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 332 : 993-997.
58. BORTOLATI M, MARSON P, FABRIS F et al. Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure : report of four cases and review of the literature. *Autoimmun Rev*, 2009, 8 : 297-301.
59. ZAR T, KAPLAN AA. Predictable removal of anticardiolipin antibody by therapeutic plasma exchange (TPE) in catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS). *Clin Nephrol*, 2008, 70 : 77-81.
60. BOURA P, PAPADOPOULOS S, TSELIOS K et al. Intracerebral hemorrhage in a patient with SLE and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) : report of a case. *Clin Rheumatol*, 2005, 24 : 420-424.
61. NEUWELT CM, DAIKH DI, LINFOOT JA et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum*, 1997, 40 : 1534-1539.
62. IGLESIAS-JIMENEZ E, CAMACHO-LOVILLO M, FALCON-NEYRA D et al. Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. *Pediatrics*, 2010, 125 : e1523-1528.
63. NAGESWARA RAO AA, ARTEAGA GM, REED AM et al. Rituximab for successful management of probable pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52 : 536-538.
64. MANNER H, JUNG B, TONASSI L et al. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome (CAPS) associated with splenic marginal-zone lymphoma with low-molecular weight heparin, rituximab and bendamustine. *Am J Med Sci*, 2008, 335 : 394-397.
65. ASHERSON RA, ESPINOSA G, MENAHEM S et al. Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome : report of three cases. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37 : 366-372.
66. LONZE BE, SINGER AL, MONTGOMERY RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 1744-1745.
67. BURCOGLU-O'RAL A, ERKAN D, ASHERSON R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*, 2002, 29 : 2006-2011.

68. IGLESIAS-JIMENEZ E, CAMACHO-LOVILLO M, FALCON-NEYRA D et al. Infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome successfully managed with rituximab. *Pediatrics*, 2010, *125* : e1523-1528.
69. GIANNAKOPOULOS B, PASSAM F, RAHGOZAR S, KRILIS SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2007, *109* : 422-430.
70. MA K, SIMANTOV R, ZHANG JC et al. High affinity binding of beta 2-glycoprotein I to human endothelial cells is mediated by annexin II. *J Biol Chem*, 2000, *275* : 15541-15548.
71. ZHANG J, MCCRAE KR. Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Blood*, 2005, *105* : 1964-1969.
72. PIERANGELI SS, VEGA-OSTERTAG ME, RASCHI E et al. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis : in vivo studies. *Ann Rheum Dis*, 2007, *66* : 1327-1333.
73. DUNOYER-GEINDRE S, DE MOERLOOSE P, GALVE-DE ROCHEMONTTEIX B et al. NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies. *Thromb Haemost*, 2002, *88* : 851-857.
74. BOHGAKI M, ATSUMI T, YAMASHITA Y et al. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-beta2Glycoprotein I antibodies. *Int Immunol*, 2004, *16* : 1633-1641.
75. VEGA-OSTERTAG M, CASPER K, SWERLICK R et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 2005, *52* : 1545-1554.
76. SIMONCINI S, SAPET C, CAMOIN-JAU L et al. Role of reactive oxygen species and p38 MAPK in the induction of the pro-adhesive endothelial state mediated by IgG from patients with antiphospholipid syndrome. *Int Immunol*, 2005, *17* : 489-500.
77. MONTIEL-MANZANO G, ROMAY-PENABAD Z, PAPALARDO DE MARTINEZ E et al. In vivo effects of an inhibitor of nuclear factor-kappa B on thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, *1108* : 540-553.
78. SHI T, GIANNAKOPOULOS B, YAN X et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum*, 2006, *54* : 2558-2567.
79. LELLOUCHE F, MARTINUZZO M, SAID P et al. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood*, 1991, *78* : 2894-2899.
80. HULSTEIN JJ, LENTING PJ, DE LAAT B et al. beta2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood*, 2007, *110* : 1483-1491.
81. CARIOU R, TOBELEM G, SORIA C, CAEN J. Inhibition of protein C activation by endothelial cells in the presence of lupus anticoagulant. *N Engl J Med*, 1986, *314* : 1193-1194.
82. GALLI M, WILLEMS GM, ROSING J et al. Anti-prothrombin IgG from patients with anti-phospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C. *Br J Haematol*, 2005, *129* : 240-247.
83. AMES PR, TOMMASINO C, IANACCONE L et al. Coagulation activation and fibrinolytic imbalance in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies--a crucial role for acquired free protein S deficiency. *Thromb Haemost*, 1996, *76* : 190-194.
84. DEVRESE KM, HOYLAERTS MF. Is there an association between complement activation and antiphospholipid antibody-related thrombosis? *Thromb Haemost*, 2010, *104* : 1279-1281.
85. PIERANGELI SS, VEGA-OSTERTAG M, LIU X, GIRARDI G. Complement activation : a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, *1051* : 413-420.
86. FISCHETTI F, DURIGUTTO P, PELLIS V et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*, 2005, *106* : 2340-2346.
87. SHINZATO MM, BUENO C, TRINDADE VIANA VS et al. Complement-fixing activity of anticardiolipin antibodies in patients with and without thrombosis. *Lupus*, 2005, *14* : 953-958.
88. ROMAY-PENABAD Z, LIU XX, MONTIEL-MANZANO G et al. C5a receptor-deficient mice are protected from thrombophilia and endothelial cell activation induced by some antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, *1108* : 554-566.
89. PEERSCHKE EI, YIN W, ALPERT DR et al. Serum complement activation on heterologous platelets is associated with arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2009, *18* : 530-538.

90. HOLERS VM, GIRARDI G, MO L et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*, 2002, *195* : 211-220.
91. REDECHA P, TILLEY R, TENCATI M et al. Tissue factor : a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood*, 2007, *110* : 2423-2431.
92. GIRARDI G, REDECHA P, SALMON JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*, 2004, *10* : 1222-1226.
93. OKU K, ATSUMI T, BOHGAKI M et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2009, *68* : 1030-1035.
94. FRANCIS J, RAI R, SEBIRE NJ et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2006, *12* : 435-442.
95. SHAMONKI JM, SALMON JE, HYJEK E, BAERGEN RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, *196* : 167 e161-165.
96. PIERANGELI SS, GIRARDI G, VEGA-OSTERTAG M et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*, 2005, *52* : 2120-2124.
97. CARRERA-MARIN AL, ROMAY-PENABAD Z, QU H et al. A C5a receptor antagonist ameliorates in vivo effects of antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*, 2009, *60* : s767.
98. YUSUF S, MEHTA SR, CHROLAVICUS S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1464-1476.
99. CAO YB, ZHANG JD, SHEN H, JIANG YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, *66* : 1099-1108.
100. ERIKSSON BI, BORRIS LC, FRIEDMAN RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 2765-2775.
101. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, *361* : 2342-2352.
102. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, *361* : 1139-1151.
103. GURM HS, TAMHANE U, MEIER P et al. A comparison of abciximab and small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention : a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, *2* : 230-236.
104. PIERANGELI SS, VEGA-OSTERTAG M, HARRIS EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells : a pathway to targeted therapies. *Thromb Res*, 2004, *114* : 467-476.
105. MERONI PL, RASCHI E, TESTONI C et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies : effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum*, 2001, *44* : 2870-2878.
106. FERRARA DE, SWERLICK R, CASPER K et al. Fluvastatin inhibits up-regulation of tissue factor expression by antiphospholipid antibodies on endothelial cells. *J Thromb Haemost*, 2004, *2* : 1558-1563.
107. FERRARA DE, LIU X, ESPINOLA RG et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model. *Arthritis Rheum*, 2003, *48* : 3272-3279.
108. GIRARDI G. Pravastatin prevents miscarriages in antiphospholipid antibody-treated mice. *J Reprod Immunol*, 2009, *82* : 126-131.
109. REDECHA P, VAN ROOIJEN N, TORRY D, GIRARDI G. Pravastatin prevents miscarriages in mice : role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood*, 2009, *113* : 4101-4109.
110. JAJORIA P, MURTHY V, PAPALARDO E et al. Statins for the treatment of antiphospholipid syndrome? *Ann N Y Acad Sci*, 2009, *1173* : 736-745.
111. VEGA-OSTERTAG ME, FERRARA DE, ROMAY-PENABAD Z et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in antiphospholipid antibody-mediated thrombosis and endothelial cell activation. *J Thromb Haemost*, 2007, *5* : 1828-1834.

112. GAO F, YUE TL, SHI DW et al. p38 MAPK inhibition reduces myocardial reperfusion injury via inhibition of endothelial adhesion molecule expression and blockade of PMN accumulation. *Cardiovasc Res*, 2002, 53 : 414-422.
113. BARONE FC, IRVING EA, RAY AM et al. SB 239063, a second-generation p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, reduces brain injury and neurological deficits in cerebral focal ischemia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 296 : 312-321.
114. BRANGER J, VAN DEN BLINK B, WEIJER S, GUPTA A et al. Inhibition of coagulation, fibrinolysis, and endothelial cell activation by a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor during human endotoxemia. *Blood*, 2003, 101 : 4446-4448.
115. ROMAY-PENABAD Z, MONTIEL-MANZANO MG, SHILAGARD T et al. Annexin A2 is involved in antiphospholipid antibody-mediated pathogenic effects in vitro and in vivo. *Blood*, 2009, 114 : 3074-3083.
116. OSTERTAG MV, LIU X, HENDERSON V, PIERANGELI SS. A peptide that mimics the Vth region of beta-2-glycoprotein I reverses antiphospholipid-mediated thrombosis in mice. *Lupus*, 2006, 15 : 358-365.
117. IOANNOU Y, PERICLEOUS C, GILES I et al. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of human beta(2)-glycoprotein I : mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis Rheum*, 2007, 56 : 280-290.
118. IOANNOU Y, ROMAY-PENABAD Z, PERICLEOUS C et al. In vivo inhibition of antiphospholipid antibody-induced pathogenicity utilizing the antigenic target peptide domain I of beta2-glycoprotein I : proof of concept. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 : 833-842.
119. HILLMEN P, YOUNG NS, SCHUBERT J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 1233-1243.
120. ARMSTRONG PW, GRANGER CB, ADAMS PX et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297 : 43-51.
121. KAHN P, RAMANUJAM M, BETHUNAICKAN R et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFB blockade. *Arthritis Rheum*, 2008, 58 : 2824-2834.
122. IOANNOU Y, LAMBRIANIDES A, CAMBRIDGE G et al. B cell depletion therapy for patients with systemic lupus erythematosus results in a significant drop in anticardiolipin antibody titres. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67 : 425-426.
123. MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus : the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*, 2009, 62 : 222-233.
124. FURIE R, LOONEY RJ, ROVIN B et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN) : results from the randomized, double-blind phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 : S429.