

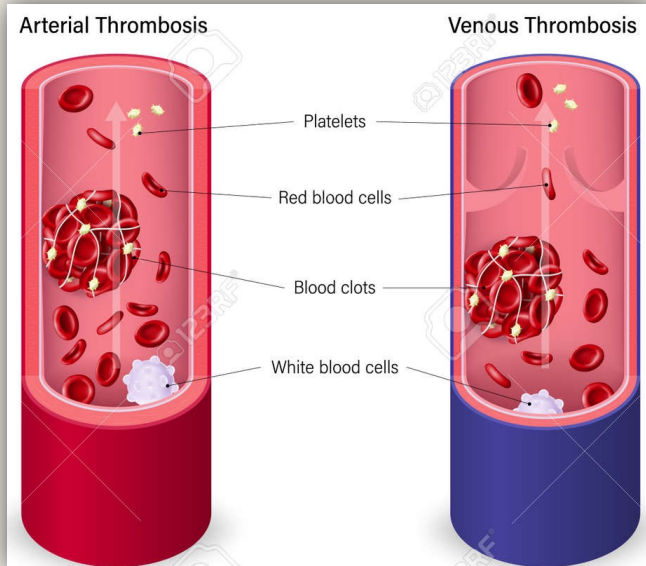


SAPL: MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE AU LABORATOIRE

Les jeudis de Fleurus

Dr. Manon Potvin – candidate spécialiste en Biologie Clinique
CNDG, Gosselies

Bilan de thrombophilie



Mécanismes par « perte de fonction »

Mécanismes par « gain de fonction »

Mécanismes acquis

Facteurs de risque recherchés	Tests de dépistage	Tests de confirmation
Déficit en antithrombine	Activité de l'anti-thrombine	Antithrombine antigénique
Déficit en protéine C	Protéine C chromogénique	Mesure de la protéine C par une méthode coagulante et protéine C antigénique
Déficit en protéine S	Protéine S libre	Protéine S totale et mesure de la protéine S par une méthode coagulante
Facteur V Leiden	Résistance à la protéine C activée	Facteur V Leiden par PCR
Mutation de la prothrombine G20210A	Recherche de la mutation de la prothrombine par PCR	
Lupus anticoagulant	Deux tests coagulants: PTT-LA et dRVVT. Un anticoagulant lupique est présent lorsque l'un des deux tests est positif	
Anticorps anticardiolipine	ELISA pour les isotypes IgG et IgM	
Anticorps anti-β2-glycoprotéine I	ELISA pour les isotypes IgG et IgM	
Hyperhomocystéinémie	Dosage de l'homocystéine à jeun	

Le SAPL, en bref...



Définition

Syndrome auto-immun caractérisé par une ou plusieurs manifestations cliniques (thromboses veineuses/artérielles, complications obstétricales, thrombopénie) + persistance d'un anticorps anti-phospholipides circulant.

Epidémiologie

- Encore relativement floue... Difficile à établir!
- Prévalence: 40-50 cas/100 000 habitants
- SAPL primaire VS SAPL secondaire
- 6% complications obstétricales, 13% AVC, 11% IDM, 10% TVP

Diagnostic

Au moins **1 critère clinique** et
1 critère biologique

- Revue récente des critères de classification pour le SAPL (ACR/EULAR 2023)

Prise en charge thérapeutique

- ⇒ Prévention events thrombotiques
- ⇒ Anticoagulation appropriée



Le SAPL au laboratoire

1 critère clinique...



1 critère biologique

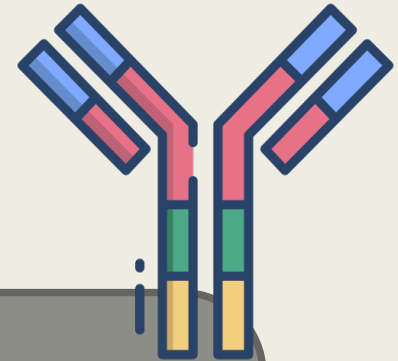
Test de détection de
l'anticoagulant lupique

« Three steps procedure »



Dosage d'anticorps anti-
phospholipides

- ⇒ Anti-cardiolipine (IgM/IgG)
- ⇒ Anti-B2GPI (IgM/IgG)

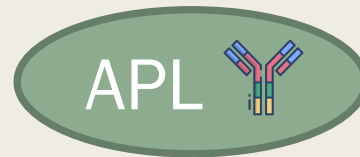


Les anticorps anti-phospholipides

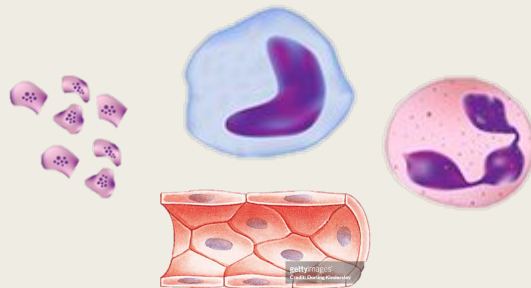
- Famille d'auto-AC très hétérogènes



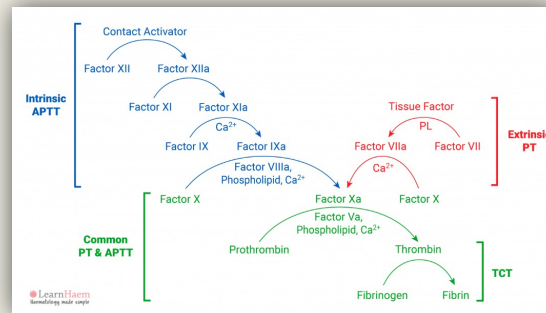
Dirigés contre les PPL anioniques (= cardiolipines) ou protéines liées aux PPL



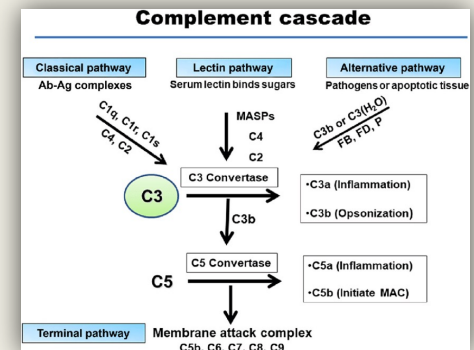
Activation cellulaire



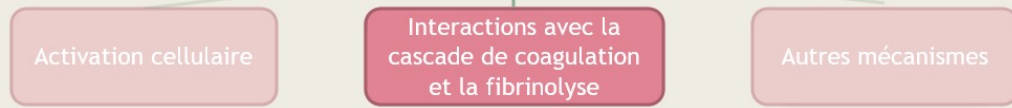
Interactions avec la cascade de coagulation et la fibrinolyse



Autres mécanismes



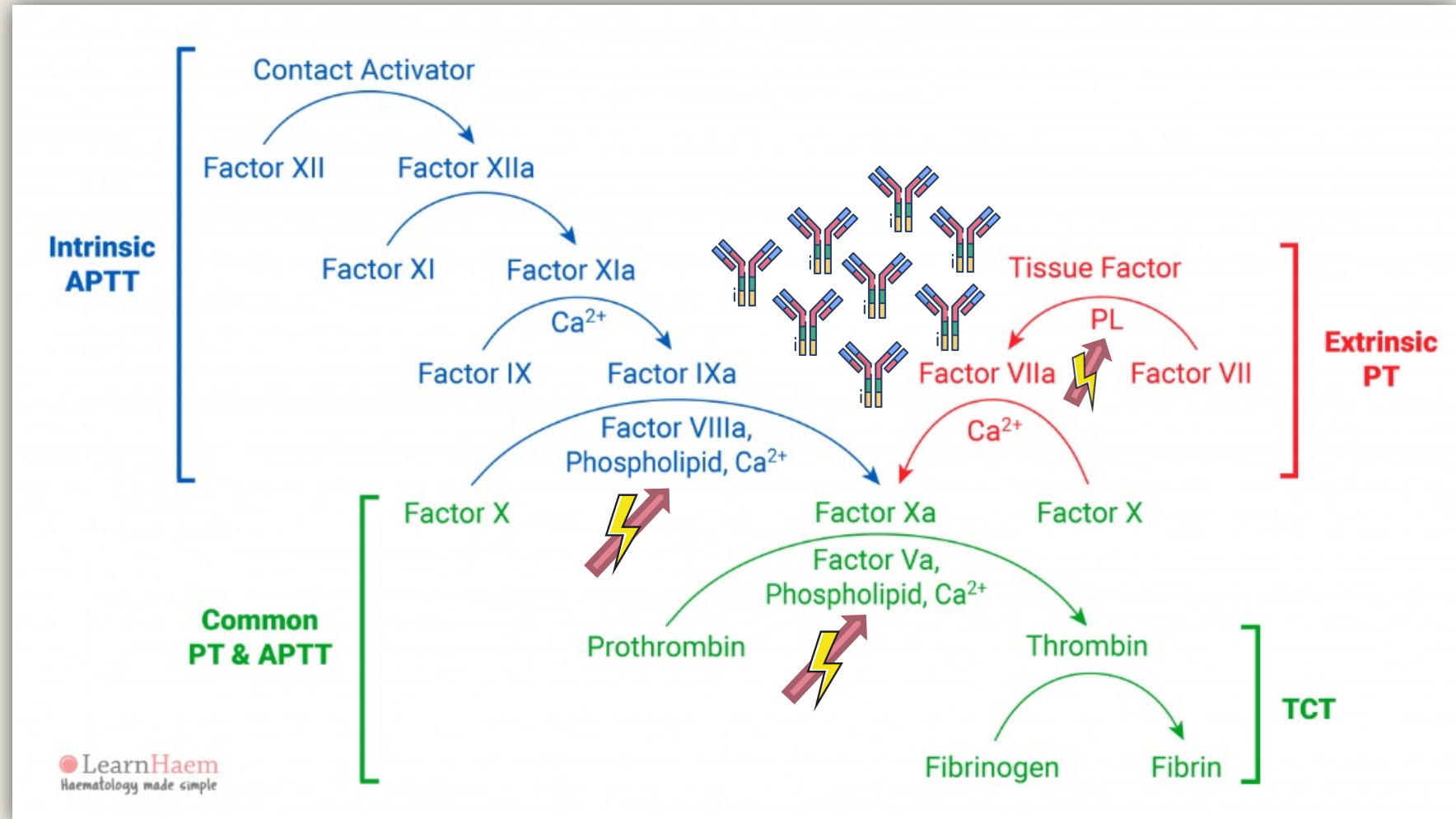
Un peu de physiopath...



Interactions avec la cascade de coagulation et la fibrinolyse

- Perturbation des tests de coagulation PL-dépendants
- In vitro (APTT allongé) >< In vivo (thromboses +++)

↻ Inhibition fibrinolyse + mécanismes naturels AC

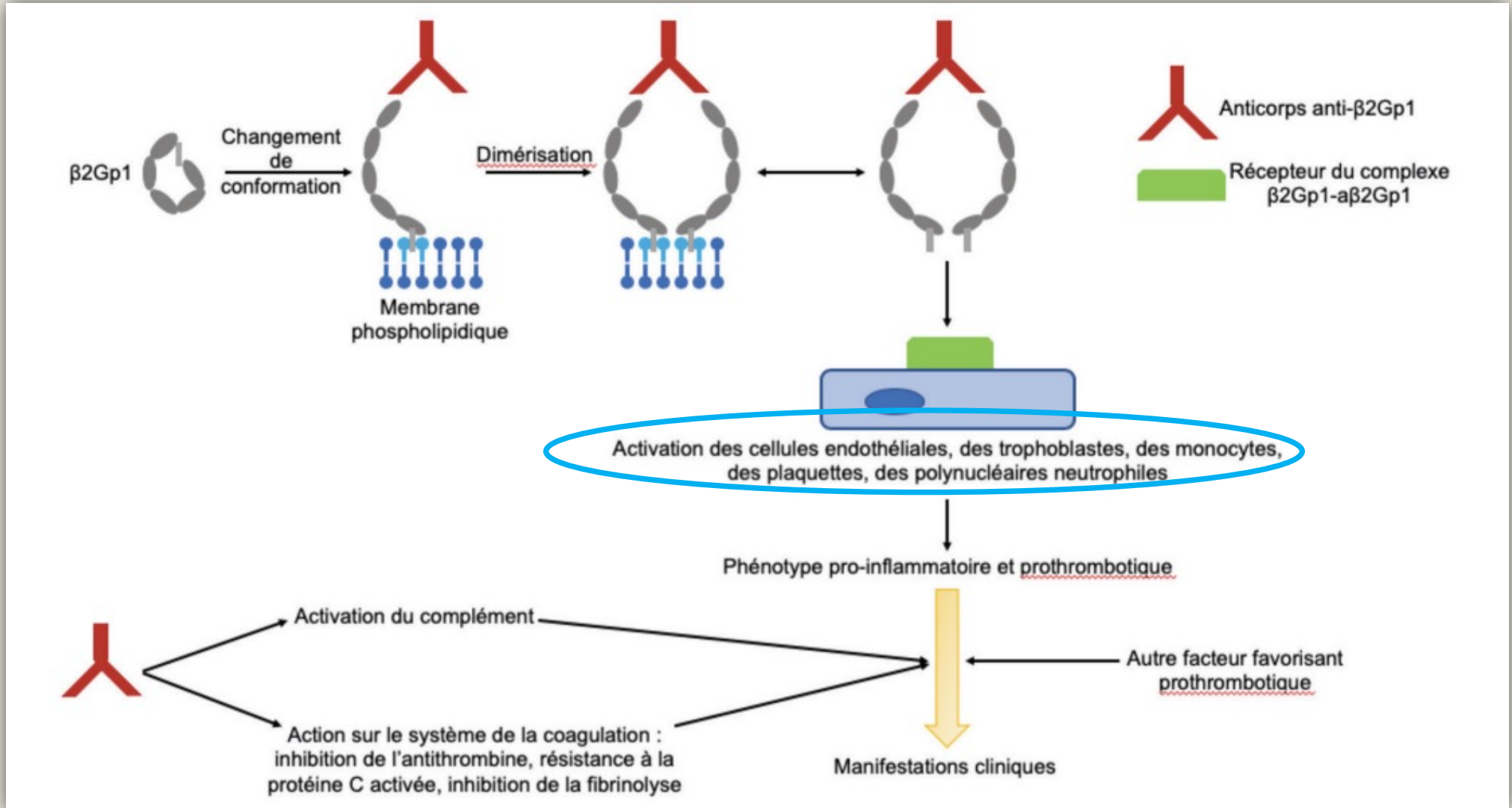


Un peu de physiopath...

APL

- Activation cellulaire
- Interactions avec la cascade de coagulation et la fibrinolyse
- Autres mécanismes

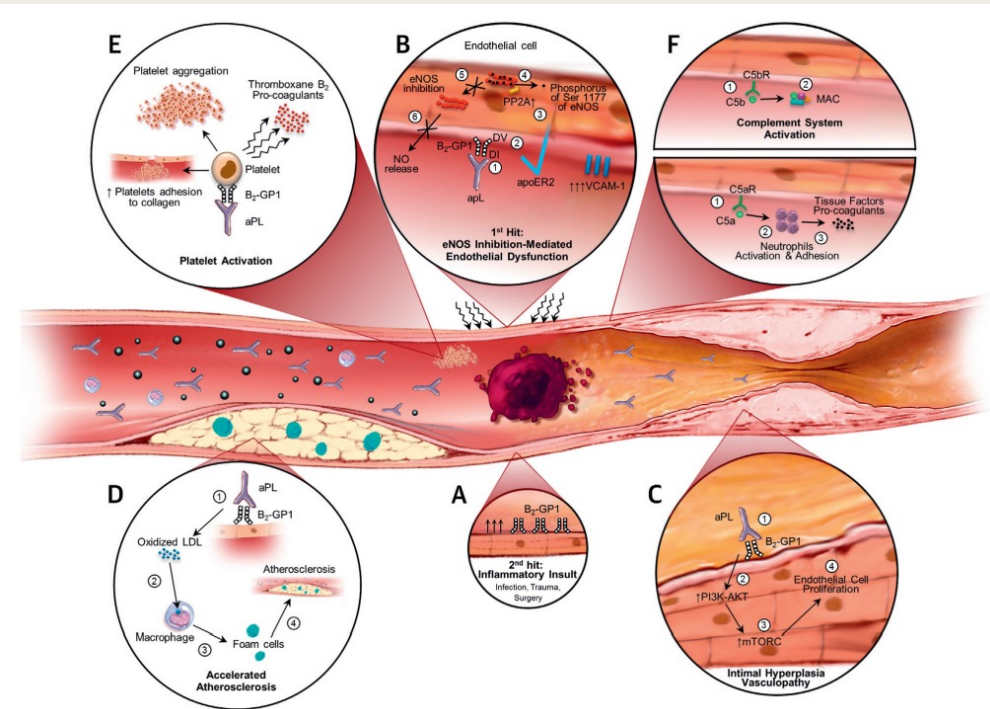
Activation cellulaire



Désage et al. Revue francophone des laboratoires. 2020 Mars; n° 520.

Un peu de physiopath...

Autres mécanismes

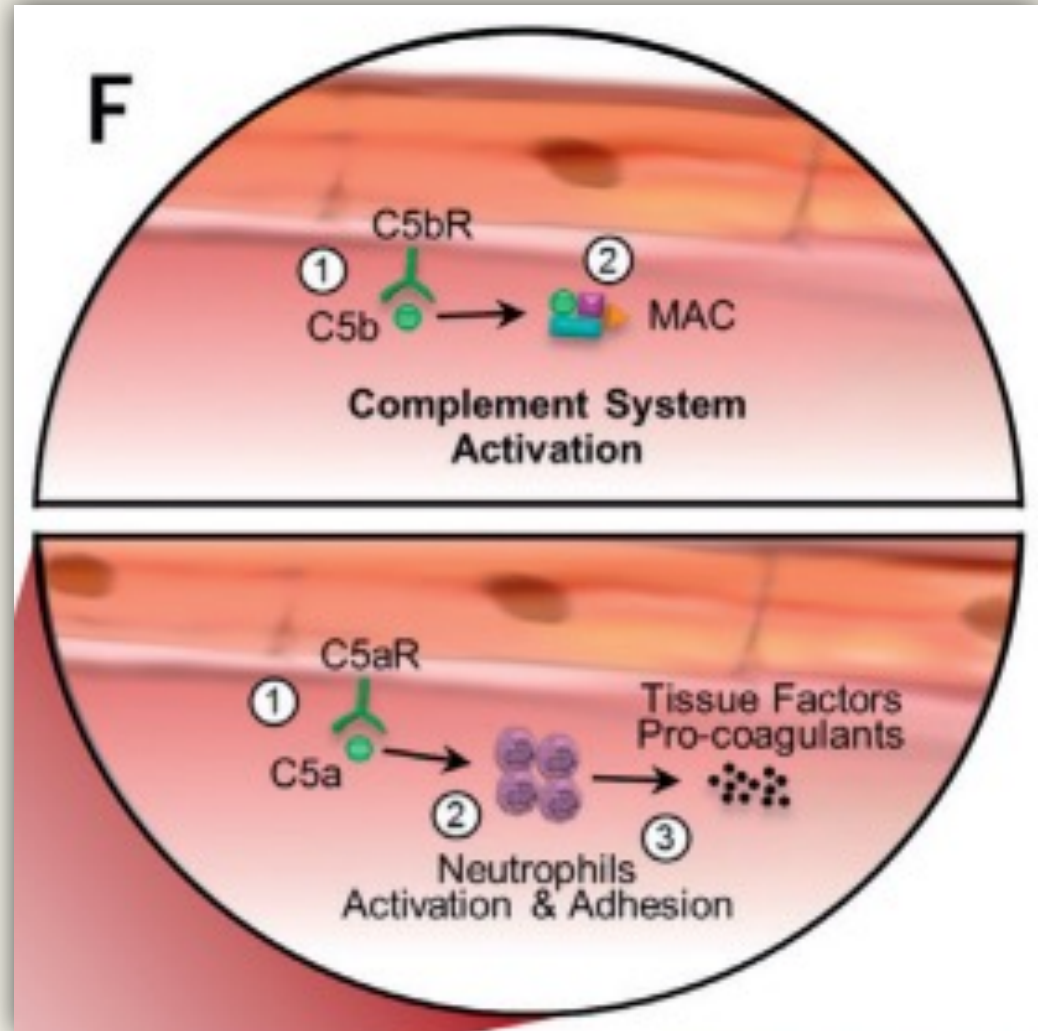


APL

Activation cellulaire

Interactions avec la cascade de coagulation et la fibrinolyse

Autres mécanismes



Le SAPL au laboratoire: qui teste-t-on?

1. LA testing should be performed, together with testing for aCL, and a β 2GPI, to assess the risk profile, in patients who are likely to have APS:
 - younger patients (<50 years) with unprovoked venous thromboembolism (VTE)
 - VTE at unusual sites
 - younger patients (<50 years) with ischemic stroke, transient ischemic attack or other evidence of brain ischemia
 - arterial thrombosis in other sites in younger patients (<50 years)
 - microvascular thrombosis
 - recurrent VTE unexplained by subtherapeutic anticoagulation, patient nonadherence, or malignancy
 - pregnancy morbidity: fetal loss after 10 weeks, recurrent early (first trimester) miscarriages, prematurity (<34 weeks' gestation) associated with severe (pre)eclampsia, HELLP syndrome, placental insufficiency (fetal growth restriction), stillbirth
 - systemic lupus erythematosus: testing for LA is part of the diagnostic criteria and contributes to risk assessment
2. LA testing could be considered in the following situations:
 - immune thrombocytopenia, particularly with presence of arthralgias or arthritis, hair loss, sun sensitivity, mouth ulcers, rash, thromboembolism
 - livedo reticularis, particularly with presence of symptoms of other systemic autoimmune diseases or mild thrombocytopenia
 - younger patients (<50 years) with noncriteria clinical manifestations, ie those not included in the Sydney criteria, eg cognitive dysfunction, valvular heart disease with presence of evidence of other systemic autoimmune diseases
 - patients of younger age (<50 years) following provoked VTE when the provoking environmental factor is disproportionately mild
 - patients with unexplained prolonged aPTT as an incidental finding

Test de détection de l'AC lupique

Facteurs pré-analytiques



**PLEASE
NOTE...**

- Prélèvement sur **tube citaté**
- Nécessité d'obtenir un **plasma PAUVRE en plaquettes** > double centrifugation (15min. – 2000g – T°C ambiante)
- **Congélation** du plasma **endéans les 4h** si analyse post-posée (-80°)
- Décongélation par immersion dans un bain marie (37 °C – 5 minutes)
- Bien mélanger avant analyse!
- Éviter cycles congélation-décongélation!

Avoir une coag. de routine!!

Anticoagulation:

- Idéal: prélever en-dehors de tout TT AC!
- DOAC: pré-traitement de l'échantillon (adsorption) OU checker le taux de DOAC avant analyse (après brève interruption)
- Indiquer le TT AC du patient!

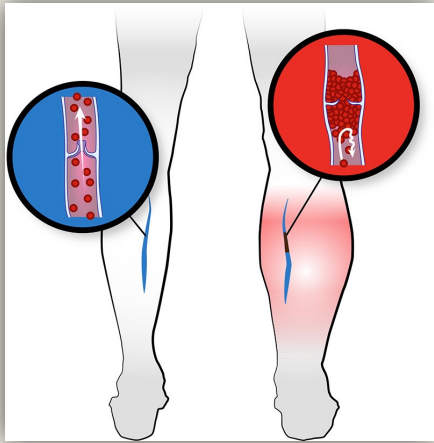
FVIII/CRP > risque FN/FP

Eviter analyses sur échantillons hémolysés!

Cas particulier: event thrombotique/grossesse

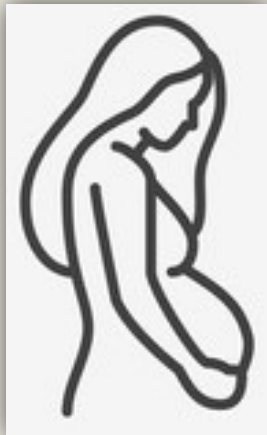
Test de détection de l'AC lupique

Cas particulier: event thrombotique/grossesse



↗ facteur VIII ⇒ ↘ aPTT

↗ CRP ⇒ Interactions avec les PL (→ prolongation des tests coag. dépendants des PL)

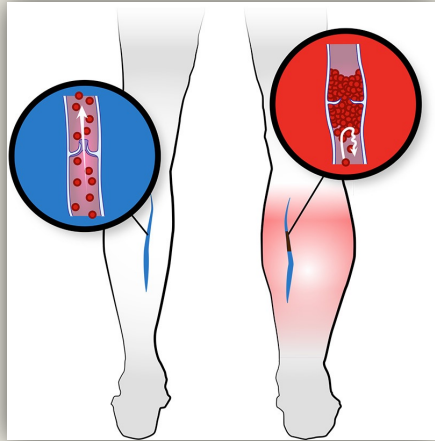


Etat prothrombotique!

- ⇒ ↗ facteurs PROcoagulants (II, VII, VIII, X, XII +- vW)
- ⇒ ↘ facteurs ANTIcoagulants (protéine S)
- ⇒ ↘ fibrinolyse (↗ activité inhibiteurs)

Test de détection de l'AC lupique

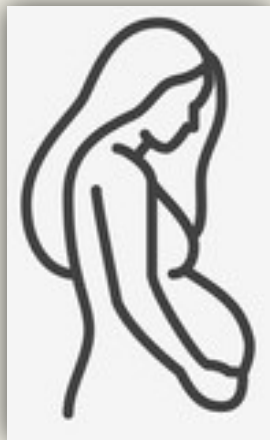
Cas particulier: event thrombotique/grossesse



Etiologie thrombotique?



Quel TT pour mon patient?



!!!Exclure un cAPS!!!



Testing OK 1^{er} T
+ Contrôle PP (timing... ? 6 semaines...?)

IL FAUT LES TESTER!

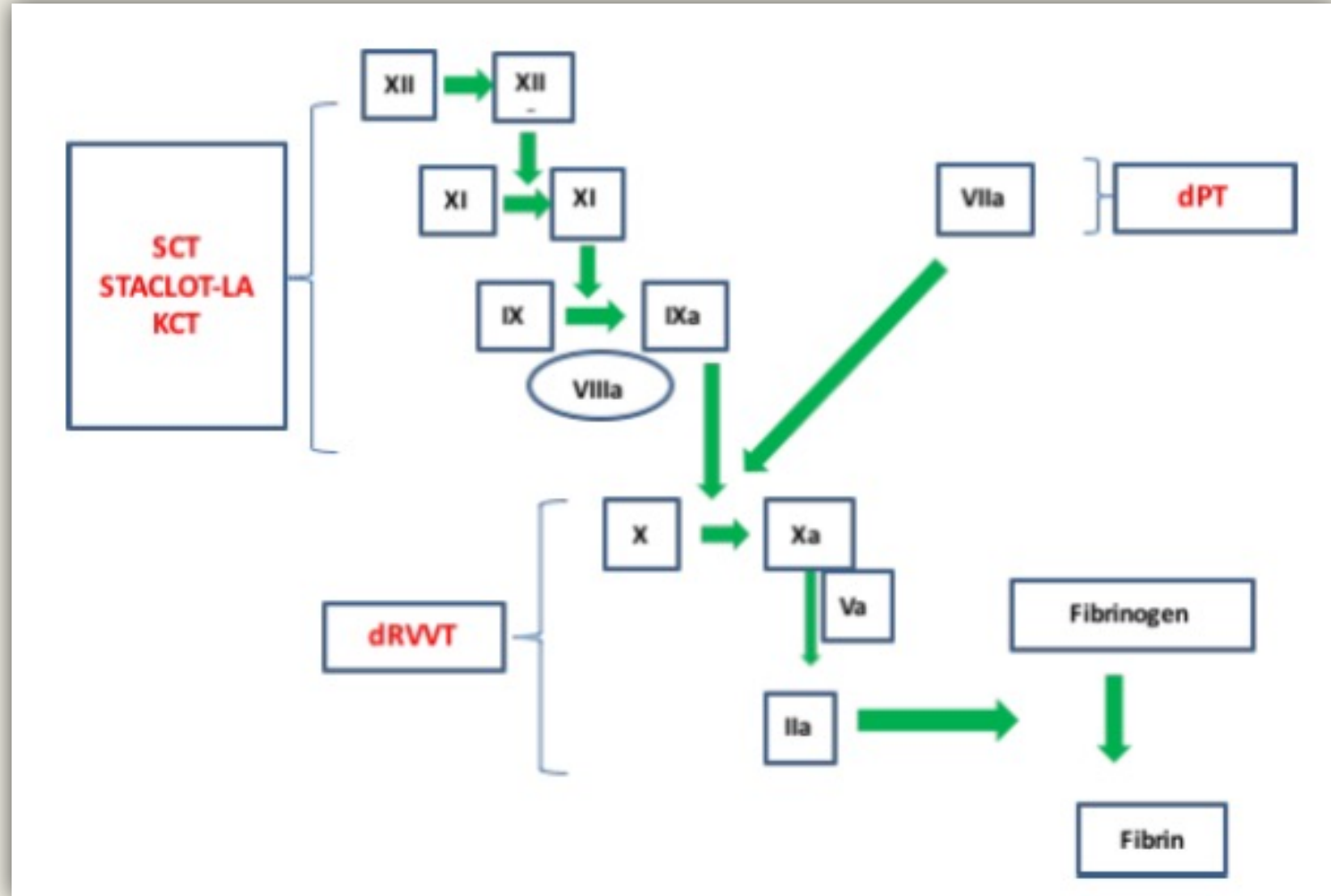
Test de détection de l'AC lupique

THREE STEPS PROCEDURE

SCREENING

MIXING

CONFIRMATION

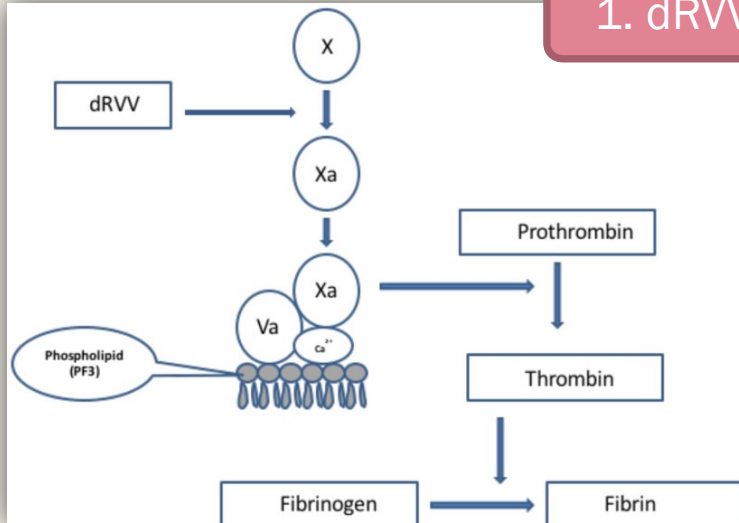


Test de détection de l'AC lupique

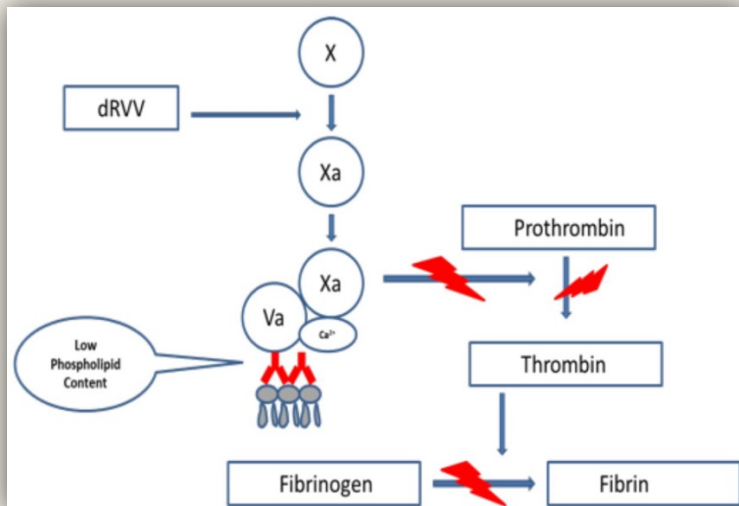
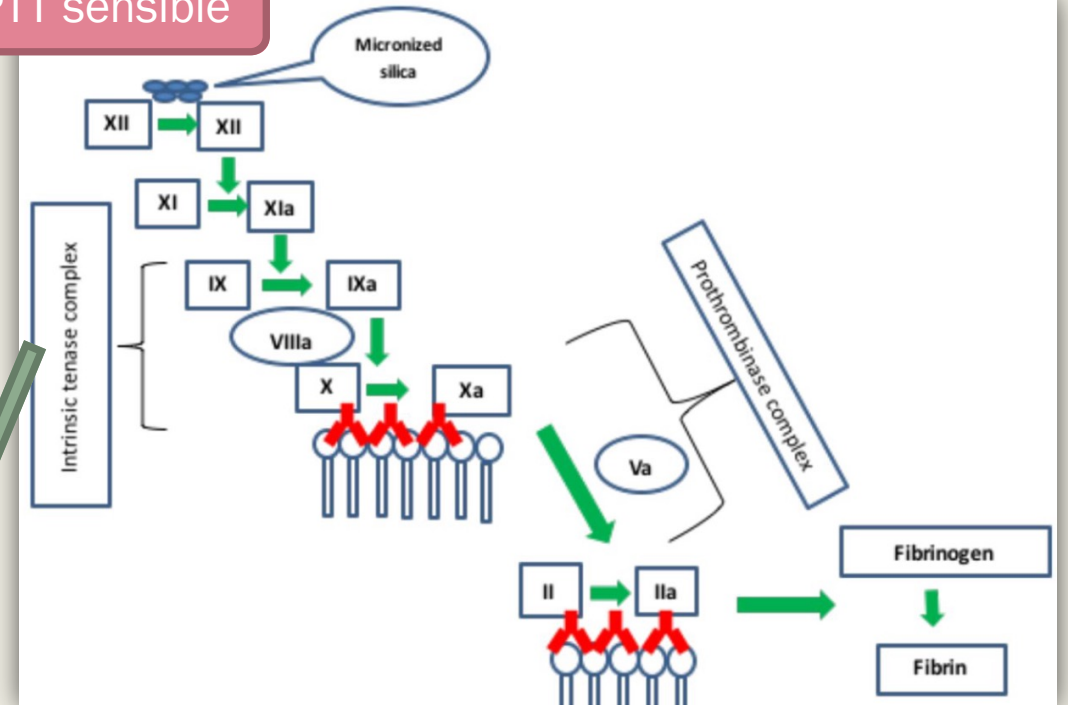
THREE STEPS PROCEDURE

SCREENING

1. dRVVT



2. aPTT sensible



aPTT allongé?

OUI > mixing + confirm test

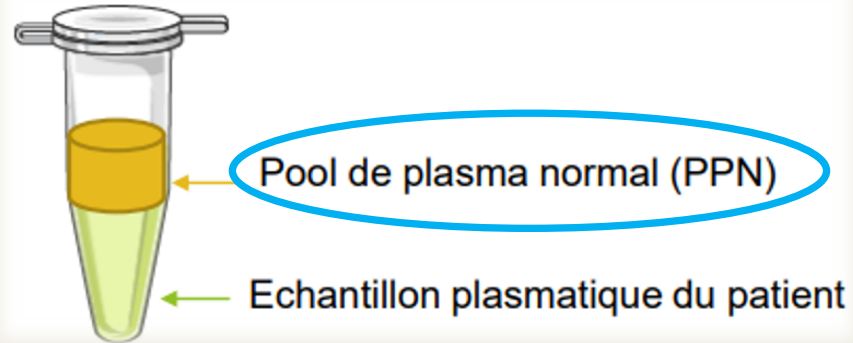
NON > STOP

Test de détection de l'AC lupique

MIXING

dRVVT

aPTT sensible



- Min. 40 donneurs sains
- Pauvre en plaquettes
- Home-made VS commercial

- Interprétation des résultats selon l'indice de Rosner:

$$IR = [(TCA \text{ mélange} - TCA \text{ témoin}) / TCA \text{ patient}] \times 100$$

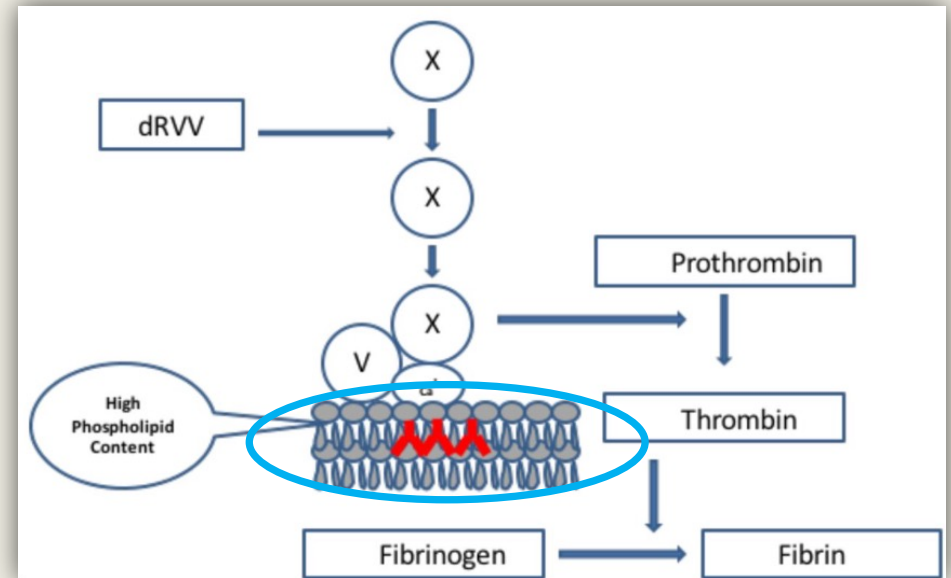
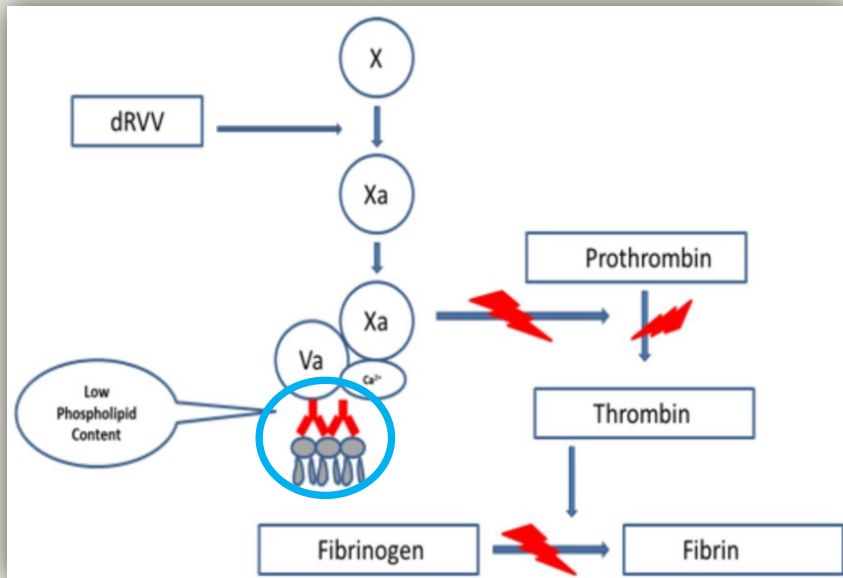
= index anticoagulant circulant

< 12%	12-15%	> 15%
aPTT corrigé > déficit facteur?	Zone grise...	aPTT non corrigé > inhibiteur circulant

Test de détection de l'AC lupique

CONFIRM

↗ concentration en PL pour saturer l'anticorps!



➤ Interprétation:

- ⇒ Ratio normalisé SCREEN/CONFIRM
- ⇒ % de correction $[(\text{screen} - \text{confirm}) / \text{screen} \times 100]$

Suggestif AL si ratio S/C > 99 percentile

Valeurs cut-off

ISTH-SSC 2009	Cutoff values	ISTH-SSC 2020
99th percentile on 40 normal donors for screening and mixing test	Do not use cutoff values established elsewhere	at least 120 normal samples with outlier detection for all normalized ratios
	Use in-house cutoff values Alternatively, transference of the manufacturer's cutoff values after verification is possible, if manufacturers provide cutoff values established in accordance with guidelines and by appropriate statistical models using a sufficiently large donor population	



!Important d'établir ses propres valeurs cut-off pour l'interprétation des résultats des tests!

⇒ Variabilité inter-laboratoire significative!
(méthode de prélèvement, matériel utilisé, type de population, plasma normal utilisé, lot de réactifs...)



Valeurs cut-off

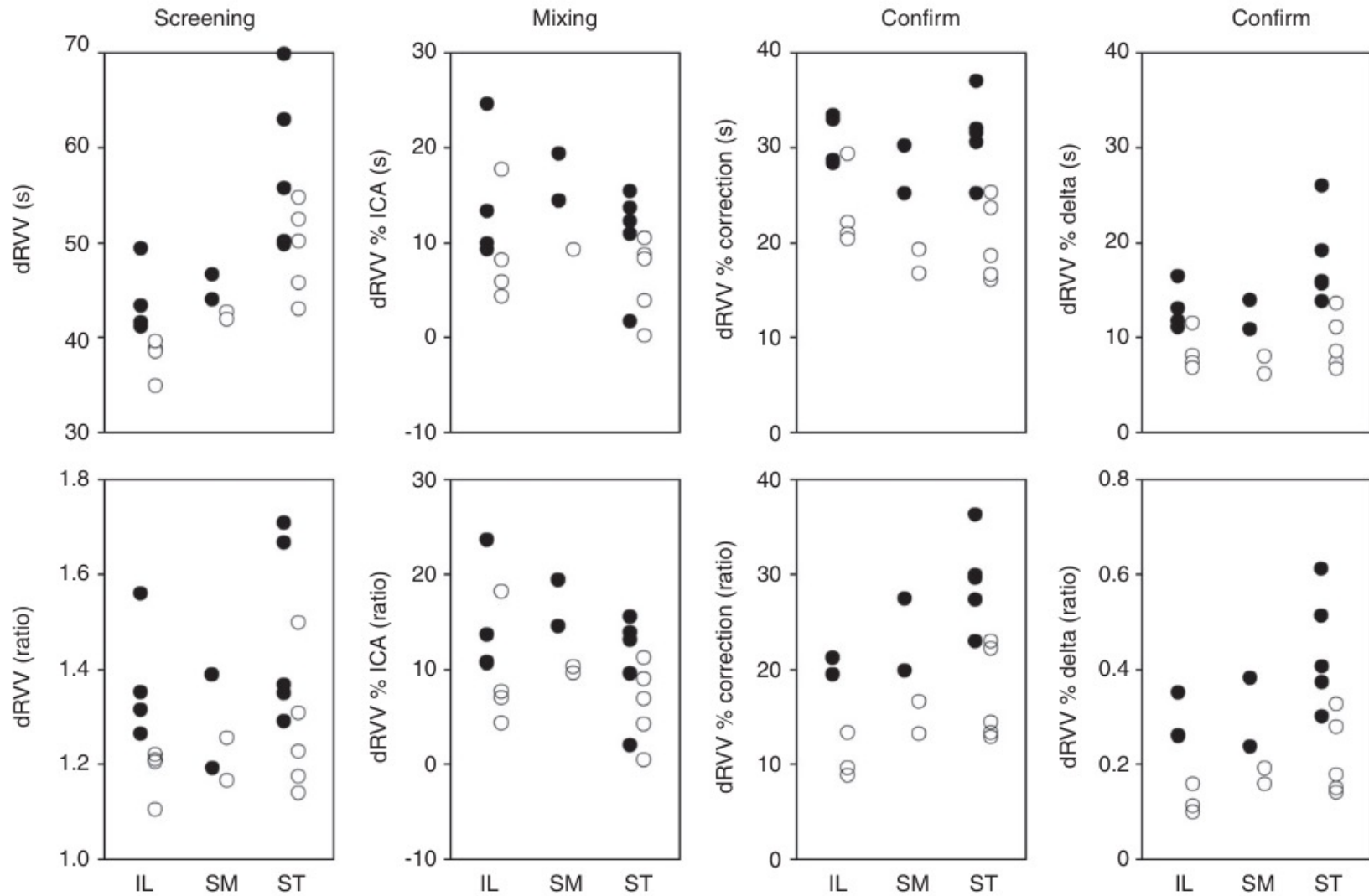


Fig. 2. dRVV-derived cut-off values determined in different laboratories using three commercial platforms for LA detection for screening, mixing and confirmation procedures. dRVV, dilute Russel viper venom. (see legend to Fig. 1 for other details).

Test de détection de l'AC lupique

Interprétation et conclusion

- ⇒ Rapporter les résultats des **3 étapes** en renseignant les valeurs cut-off établies localement
- ⇒ Corréler ces résultats aux résultats de dosage d'AC anti-cardiolipine et anti-B2GPI

⇒ Rendre un résultat POSITIF ou NEGATIF
+ *petite conclusion explicative*



Tout résultat positif doit être contrôlé à 12 semaines

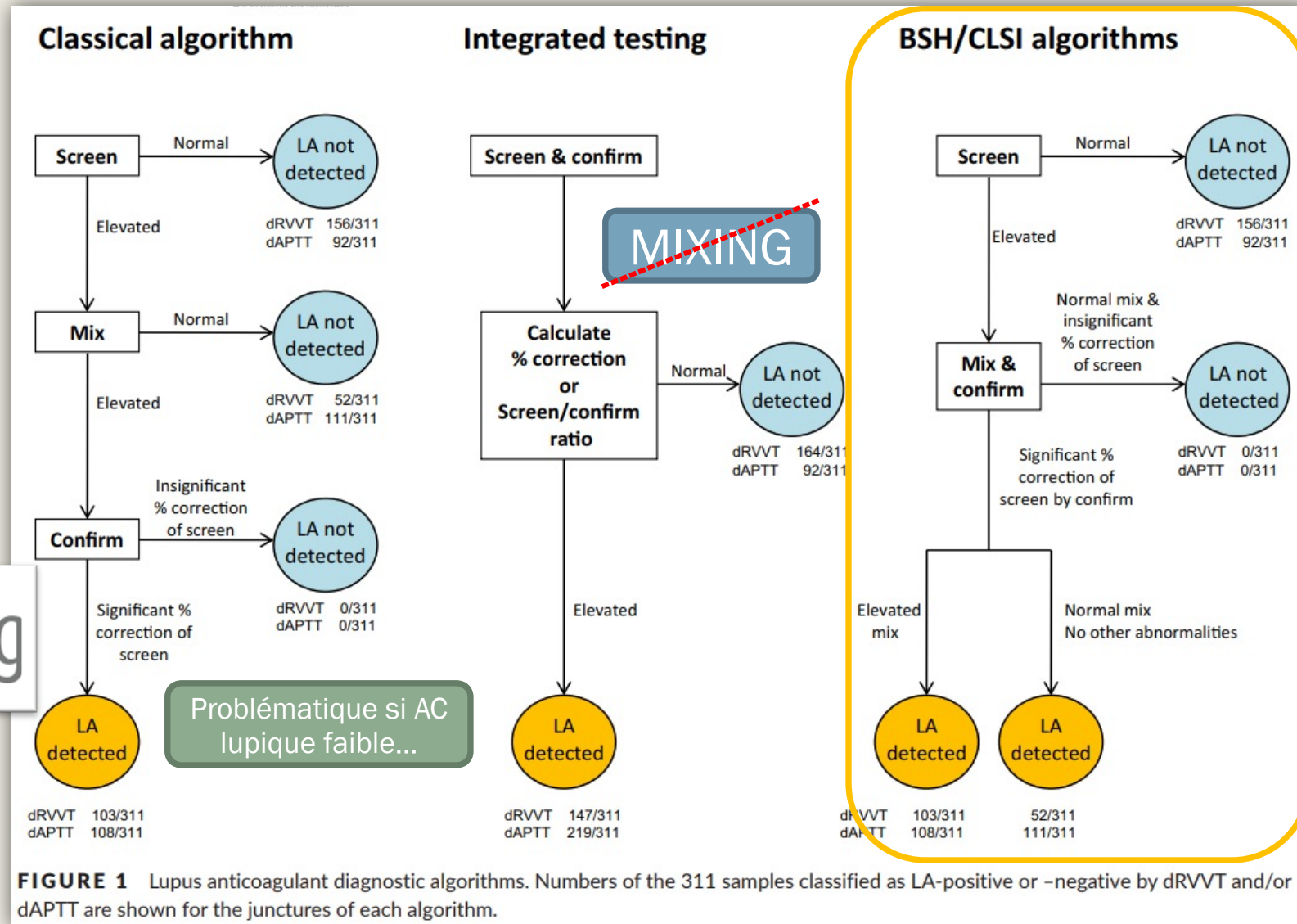
STOP « douteux » ou « borderline »
> encourager le clinicien à prévoir un contrôle à 1 sem.

Résultat à interpréter selon le contexte clinique et TT en cours



! INTERACTION CLINICO-BIOLOGIQUE CRUCIALE !

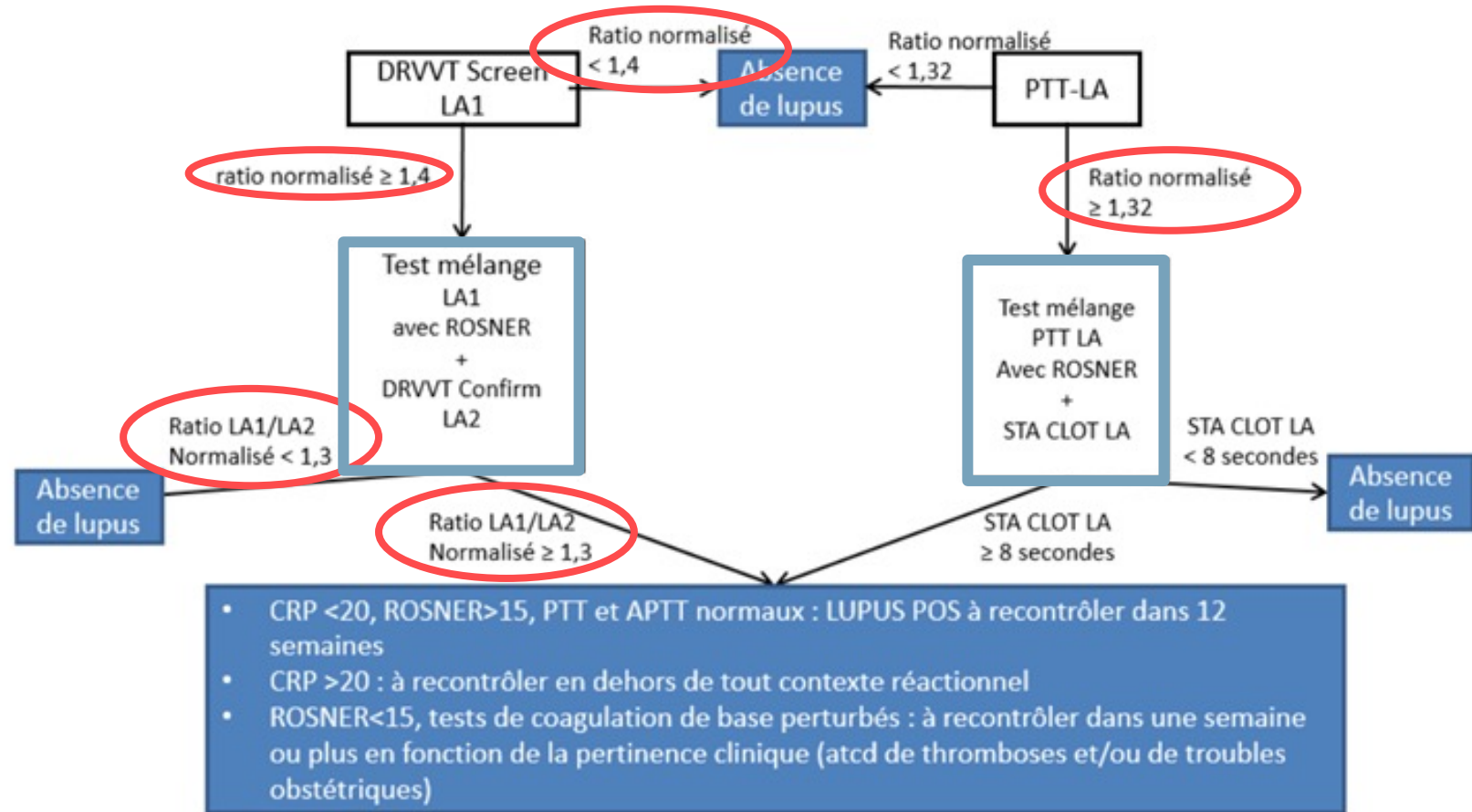
Test de détection de l'AC lupique



Test de détection de l'AC lupique

Nouvel algorithme en cours...

Recherche d'anticoagulant lupique



Si LA1 et PTT-LA sont négatifs → absence de lupus

Si LA1 et/ou PTT-LA sont positifs → continuer le(s) test(s) positif(s) et conclure uniquement sur base du test le plus positif

Le SAPL au laboratoire

1 critère clinique...



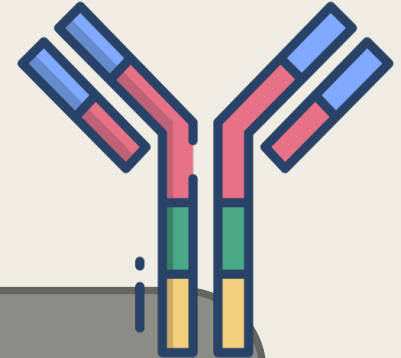
1 critère biologique

Test de détection de
l'anticoagulant lupique

« Three steps procedure »

Dosage d'anticorps anti-
phospholipides

- ⇒ Anti-cardiolipine (IgM/IgG)
- ⇒ Anti-B2GPI (IgM/IgG)



Entry Criteria^(a)
 At least one documented^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6)
plus
 A positive antiphospholipid antibody (aPL) test
 (a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β₂-glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])
 within three years^(b) of the clinical criterion

If absent, do not attempt to classify as APS

Additive clinical criteria
 Do not count a clinical criterion if it is present in a domain that is also present in the laboratory domain.
 Within each domain, only count the most severe clinical criterion.

Clinical domains and criteria

D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism) [VTE with a high-risk VTE profile^(c) or VTE without a high-risk VTE profile^(c)]

D3. Microvascular
 Suspected (one or more of the following)
 Livedo racemosa (exam)
 Livedoid vasculopathy lesions (exam)
 Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)
 Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)
 Established (one or more of the following)
 Livedoid vasculopathy (pathology^(d))
 Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology^(d))
 Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology^(d))
 Myocardial disease (imaging or pathology)
 Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)

D5. Cardiac Valve
 Thickening
 Vegetation

Laboratory (aPL) domains and criteria^(e)

D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])
 Positive LAC (single – one time)
 Positive LAC (persistent)

Entry Criteria^(a)
 At least one documented^(b) clinical criterion listed below (domains 1-6)
plus
 A positive antiphospholipid antibody (aPL) test
 (a lupus anticoagulant test, or moderate-to-high titers of anticardiolipin or anti-β₂-glycoprotein-I antibodies [IgG or IgM])
 within three years^(b) of the clinical criterion



If absent, do not attempt to classify as APS - If present, apply additive criteria

5	Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
	PEC with severe features (<34w 0d) or PI with severe features	3

Laboratory (aPL) domains and criteria^(e)		Weight
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])		
Positive LAC (single – one time)	1	
Positive LAC (persistent)	5	
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β₂-glycoprotein-I antibody [aβ₂GPI] ELISA [persistent])		
Moderate or high positive <u>IgM</u> (aCL and/or aβ ₂ GPI)		1
Moderate positive <u>IgG</u> (aCL and/or aβ ₂ GPI)		4
High positive <u>IgG</u> (aCL <u>or</u> aβ ₂ GPI)		5
High positive <u>IgG</u> (aCL <u>and</u> aβ ₂ GPI)		7

TOTAL SCORE
 Classify as Antiphospholipid Syndrome for research purposes if there are at least 3 points from clinical domains AND at least 3 points from laboratory domains

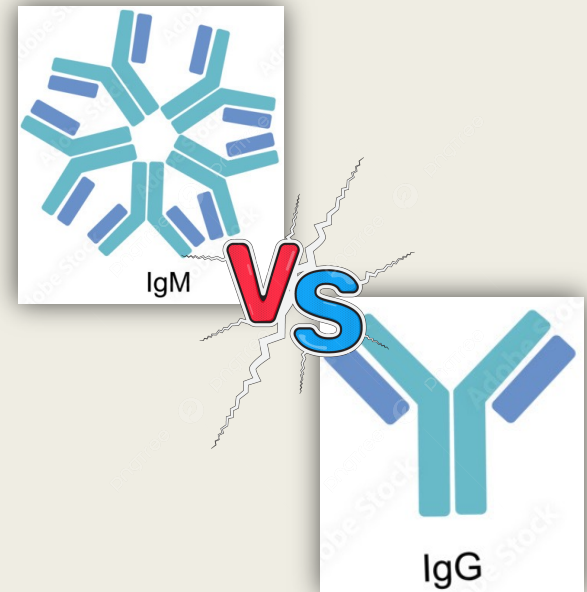
Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

- **IgM** : quelle place dans la stratification du risque thrombotique dans le SAPL?

IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis

tion. *Results/conclusions:* We clearly found more significant correlations with thrombosis for the IgG than for the IgM isotype. Nonetheless, in a minority of studies, significant associations with thrombosis were found for IgM but not IgG antibodies. The unavailability of paired results of IgG and IgM for each separate patient hampers evaluation of the added value of isolated IgM positivity. To fully take advantage of results obtained by future studies, we strongly encourage scientists to provide all studied information per patient. We planned a large multicenter study to investigate clinical associations of isolated/combined positivity for criteria/non-criteria aPLs. Importantly, because of the presence of non-pathogenic aPLs, quantitative assays are characterized by a high false-positivity rate. Optimization of functional assays, such as thrombin generation measuring the whole scheme of coagulation, may help to reduce APS-related morbidity and mortality.

d K. M. DEVREESE†
nter; †Synapse BV, Maastricht, the Netherlands; and
munology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium





Problématiques:

- ⇒ Corrélation IgM avec risque thrombotique // IgG
- ⇒ Pas d'évaluation ni de résultats distincts pour IgG vs IgM
> jamais étudié comme marqueur séro. SEUL
- ⇒ Etudes difficilement comparables (design, kits utilisés, etc.)

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

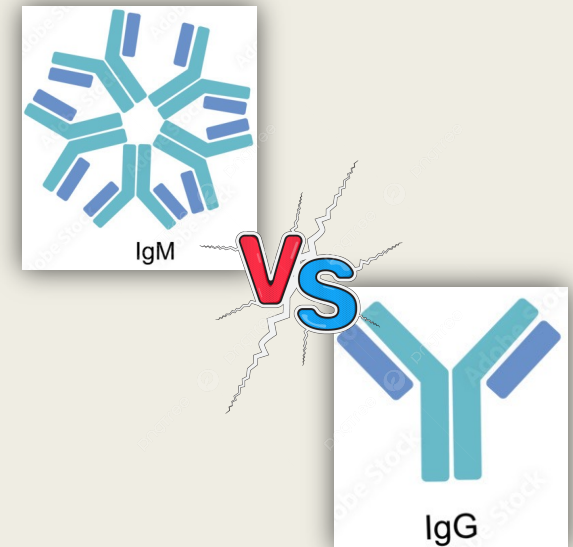
The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome

Walid Chayoua^{1,2} | Hilde Kelchtermans^{1,2} | Jean-Christophe Gris^{3,4}  | Gary W. Moore⁵ | Jacek Musiał⁶ | Denis Wahl⁷ | Philip G. de Groot² | Bas de Laat^{1,2} | Katrien M. J. Devreese⁸ 

IgM : quelle place dans la stratification du risque thrombotique dans le SAPL?
Quelle valeur clinique si interprété comme marqueur sérologique unique?



M&M:

- ⇒ 1 an; 8 hôpitaux européens
- ⇒ Echantillons congelés (< 5 ans)
- ⇒ Patients SAPL (diagnostic basé sur les critères de Sydney) VS population témoin
- ⇒ Diagnostic biologique selon ISTH 2009



Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome

Walid Chayoua^{1,2} | Hilde Kelchtermans^{1,2} | Jean-Christophe Gris^{3,4}  | Gary W. Moore⁵ | Jacek Musiał⁶ | Denis Wahl⁷ | Philip G. de Groot² | Bas de Laat^{1,2} | Katrien M. J. Devreese⁸ 

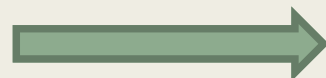
IgM : quelle place dans la stratification du risque thrombotique dans le SAPL?
Quelle valeur clinique si interprété comme marqueur sérologique unique?

M&M:

- ⇒ 1 an; 8 hôpitaux européens
- ⇒ Echantillons congelés (< 5 ans)
- ⇒ Patients SAPL (diagnostic basé sur les critères de Sydney) VS population témoin
- ⇒ Diagnostic biologique selon ISTH 2009

SAPL « thrombotique »

SAPL « obstétrique »



> 1000 patients recrutés (F>>H); principal event: TV

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

SAPL « thrombotique »

The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome

Walid Chayoua^{1,2} | Hilde Kelchtermans^{1,2} | Jean-Christophe Gris^{3,4} | Gary W. Moore⁵ | Jacek Musiał⁶ | Denis Wahl⁷ | Philip G. de Groot² | Bas de Laat^{1,2} | Katrien M. J. Devreese⁸

TABLE 2 Correlation of lupus anticoagulant, IgG and IgM aCL, or β 2GPI antibodies with thrombosis

	BioPlex [®] 2200		Phadia [®]		AcuStar [®]		QUANTA Lite [®] ELISA	
	Crude OR	Adjusted OR ^a	Crude OR	Adjusted OR	Crude OR	Adjusted OR	Crude OR	Adjusted OR
Lupus anticoagulant	3.4 (2.5-4.7)	2.4 (1.7-3.4)	3.4 (2.5-4.7)	2.4 (1.7-3.4)	3.4 (2.5-4.7)	2.3 (1.6-3.3)	3.4 (2.5-4.7)	2.4 (1.7-3.4)
IgG antibodies	2.7 (1.9-3.9)	2.3 (1.6-3.5)	3.7 (2.5-5.5)	2.9 (1.9-4.4)	2.7 (1.9-3.8)	2.4 (1.6-3.3)	4.7 (2.9-7.5)	3.2 (2.0-5.0)
IgM antibodies	2.5 (1.5-4.0)	NS	1.5 (1.1-2.1)	NS	1.7 (1.1-2.5)	NS	1.8 (1.2-2.7)	NS

SAPL « obstétrique »

TABLE 3 Correlation of lupus anticoagulant, IgG and IgM aCL, or β 2GPI antibodies with pregnancy morbidity

	BioPlex [®] 2200		Phadia [®]		AcuStar [®]		QUANTA Lite [®] ELISA	
	Crude OR	Adjusted OR	Crude OR	Adjusted OR	Crude OR	Adjusted OR	Crude OR	Adjusted OR
Lupus anticoagulant	4.2 (2.8-6.4)	3.6 (2.3-5.7)	4.2 (2.8-6.4)	3.7 (2.4-5.7)	4.2 (2.8-6.4)	3.9 (2.5-6.1)	4.2 (2.8-6.4)	3.6 (2.4-5.6)
IgG antibodies	3.2 (2.0-5.0)	1.9 (1.1-3.2)	4.1 (2.5-6.8)	2.2 (1.3-3.6)	2.8 (1.8-4.4)	1.5 (0.9-2.5)	5.5 (3.1-9.9)	2.5 (1.5-4.4)
IgM antibodies	2.9 (1.6-5.4)	2.0 (1.1-3.5)	2.2 (1.4-3.5)	1.7 (1.1-2.8)	2.1 (1.3-3.5)	2.0 (1.2-3.4)	2.8 (1.7-4.6)	2.0 (1.2-3.3)

➔ IgM = FR indépendant de complications obstétricales

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

TABLE 4 Additional diagnostic value of aCL and a β 2GPI IgM antibodies

	Overall population (n = 1008)	Non-APS thrombosis (n = 204)	APS-thrombosis (n = 259)	Non-APS obstetric (n = 33)	APS-obstetric (n = 122)	AID (n = 196)	Controls (n = 194)								
	LAC/IgG	LAC/IgG	LAC/IgG	LAC/IgG	LAC/IgG	LAC/IgG	LAC/IgG								
A															
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
IgM	+	95	23	0	0	58	9	0	0	19	7	12	6	6	1
	-	304	586	3	201	157	35	0	33	72	24	56	122	16	171
Total		399	609	3	201	215	44	0	33	91	31	68	128	22	172
B															
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
IgM	+	135	72	2	5	80	14	1	2	30	12	15	25	7	14
	-	273	528	10	187	136	29	1	29	62	18	51	105	13	160
Total		408	600	12	192	216	43	2	31	92	30	66	130	20	174
C															
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
IgM	+	123	37	0	1	71	10	0	1	24	9	21	10	7	6
	-	294	554	7	196	153	25	0	32	70	19	50	115	14	167
Total		417	591	7	197	224	35	0	33	94	28	71	125	21	173
D															
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
IgM	+	113	56	0	1	70	14	0	2	24	15	15	19	4	5
	-	276	563	5	198	143	32	1	30	66	17	47	115	14	171
Total		389	619	5	199	213	46	1	32	90	32	62	134	18	176

Population SAPL « thrombotique »

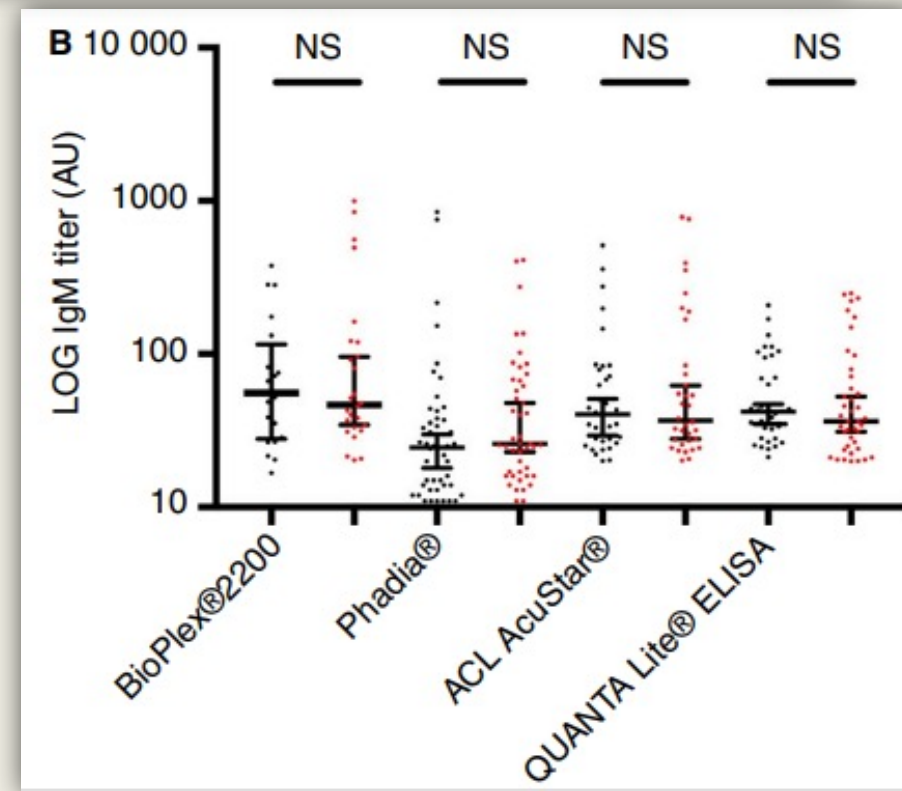
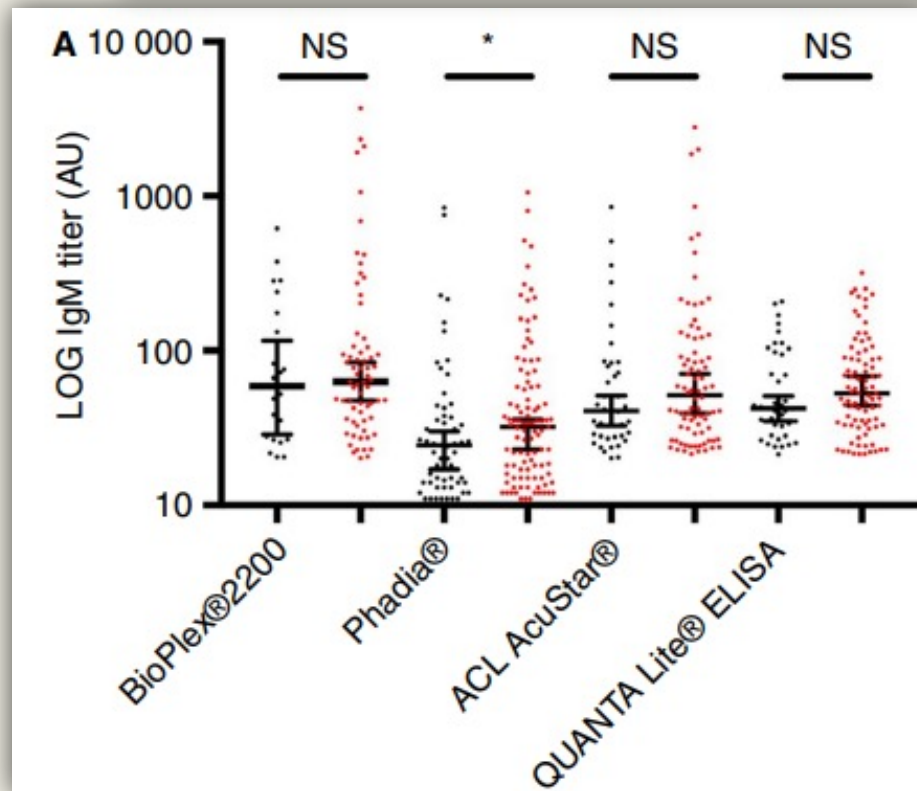
- IgM +: 26-36%
- IgM + SEUL: 3,5-5,4%

Population SAPL « obstétrique »

- IgM +: 21-34%
- IgM + SEUL: 6-12%

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)	Weight
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])	
Positive LAC (single – one time)	1
Positive LAC (persistent)	5
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β_2-glycoprotein-I antibody [aβ_2GPI] ELISA [persistent])	
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or a β_2 GPI)	1
Moderate positive (IgG) (aCL and/or a β_2 GPI)	4
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> a β_2 GPI)	5
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> a β_2 GPI)	7



Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

SAPL « thrombotique »

TABLE 5 Additional value of aCL and a β 2GPI IgM antibodies in thrombosis

	BioPlex [®] 2200	Phadia [®]	AcuStar [®]	QUANTA Lite [®] ELISA
LAC and/or IgG and/or IgM	2.9 (2.2-3.9) n = 324	2.4 (1.8-3.2) n = 372	2.9 (2.1-3.8) n = 350	2.8 (2.1-3.7) n = 337
LAC and IgG	3.8 (2.5-5.9) n = 138	4.7 (2.8-7.6) n = 118	3.3 (2.2-4.9) n = 148	5.9 (3.4-10.5) n = 104
LAC and IgM	4.5 (2.3-8.7) n = 64	3.5 (2.1-5.8) n = 93	3.5 (2.0-6.3) n = 77	3.6 (2.1-6.3) n = 83
IgG and IgM	3.3 (1.7-6.2) n = 60	5.8 (2.8-11.9) n = 65	2.6 (1.6-4.5) n = 78	7.1 (3.0-16.7) n = 52
LAC and IgG and IgM	6.4 (2.7-15.2) n = 48	6.2 (2.8-13.8) n = 54	5.5 (2.6-11.8) n = 56	9.6 (3.4-27.1) n = 46

SAPL « obstétrique »

TABLE 6 Additional value of aCL and a β 2GPI IgM antibodies in pregnancy morbidity

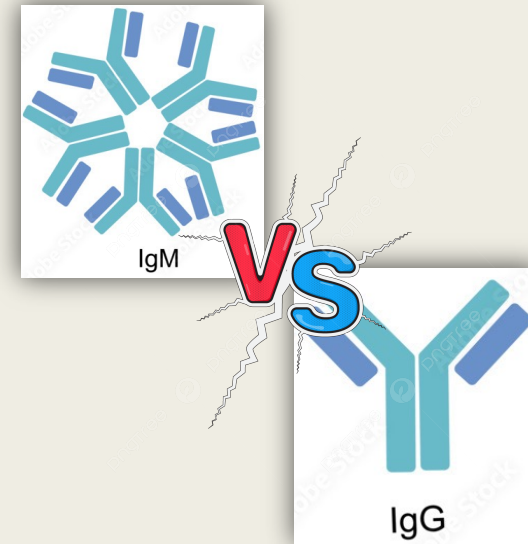
	BioPlex [®] 2200	Phadia [®]	AcuStar [®]	QUANTA Lite [®] ELISA
LAC and/or IgG and/or IgM	5.1 (3.4-7.7) n = 181	4.9 (3.2-7.4) n = 213	5.3 (3.5-8.0) n = 195	6.6 (4.3-10.0) n = 193
LAC and IgG	3.3 (1.9-5.6) n = 62	3.7 (2.0-6.8) n = 50	2.5 (1.5-4.2) n = 67	4.3 (2.2-8.6) n = 39
LAC and IgM	3.5 (1.5-8.3) n = 23	3.4 (1.7-6.4) n = 41	2.7 (1.3-5.6) n = 33	2.7 (1.4-5.5) n = 35
IgG and IgM	3.8 (1.7-8.2) n = 29	6.5 (2.9-14.3) n = 33	2.7 (1.4-5.2) n = 39	8.0 (3.1-20.2) n = 26
LAC and IgG and IgM	5.9 (2.1-16.9) n = 18	5.6 (2.3-13.9) n = 24	4.9 (2.0-12.3) n = 22	8.7 (2.8-26.6) n = 19

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL

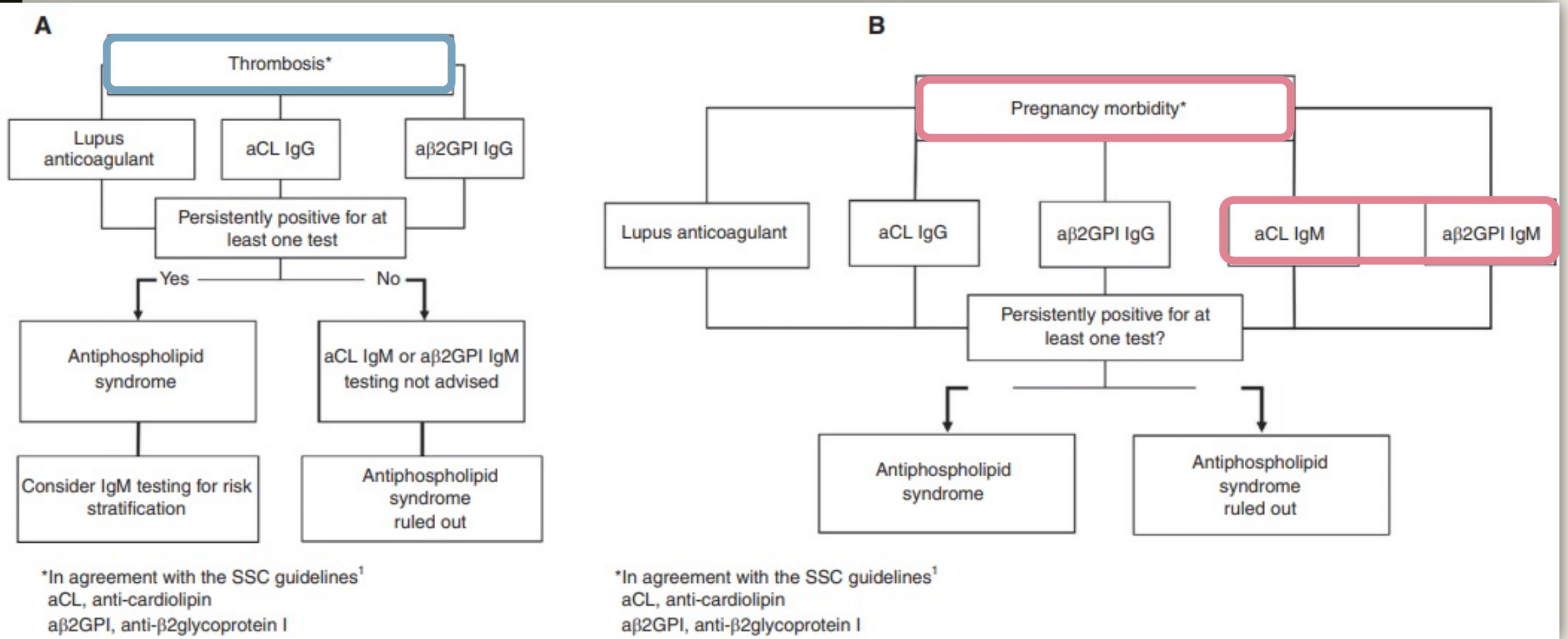


Que faut-il retenir finalement ?

- Impact clinique (thromboses/complications obsté.) largement débattu...
- Corrélation significative entre positivité aCL/aB2GPI (IgG/IgM confondus) et events thrombotiques/complications obstétricales
- IgM le plus souvent associé au LAC et/ou aPL de type IgG (isolé dans 3-5% des cas)
- Facteur de risque indépendant pour la survenue de complications obstétricales (>< thromboses)



Place des IgM dans le diagnostic du SAPL



Place des IgM dans le diagnostic du SAPL



Impact du profil aPL

- Simple, double ou triple positif
- ⇒ LAC = FR majeur dans la survenue de complications liées au SAPL
- ⇒ Positivité multiple > valeur ajoutée dans la classification du risque!

Triple positif > risque de complications MAJEUR (thrombotiques et obstétriques)

LAC + IgG > risque thrombotique +++ (vs IgM); aucune différence pour le risque obstétrique

Laboratory (aPL) domains and criteria ^(e)	Weight
D7. aPL test by coagulation-based functional assay (lupus anticoagulant test [LAC])	
Positive LAC (single – one time)	1
Positive LAC (persistent)	5
D8. aPL test by solid phase assay (anti-cardiolipin antibody [aCL] ELISA and/or anti-β₂-glycoprotein-I antibody [aβ₂GPI] ELISA [persistent])	
Moderate or high positive (IgM) (aCL and/or aβ ₂ GPI)	1
Moderate positive (IgG) (aCL and/or aβ ₂ GPI)	4
High positive (IgG) (aCL <u>or</u> aβ ₂ GPI)	5
High positive (IgG) (aCL <u>and</u> aβ ₂ GPI)	7

Place des IgM dans le diagnostic du SAPL



Quid du titre d'AC?

- Très débattu... Discordances majeures inter-études!
- Besoin d'études supplémentaires...

Thrombotic risk assessment
in antiphospholipid syndrome: the role of new
antibody specificities and thrombin generation
assay

Savino Sciascia^{1,†}, Simone Balducci^{1,†}, Karen Sobczyk^{2,3}, Louis Colucci¹, Massimo Padua¹,
Maria J. Cuadrado⁴, Elisa N...

**Clinical accuracy for diagnosis of antiphospholipid syndrome in
systemic lupus erythematosus: evaluation of 23 possible
combinations of antiphospholipid antibody specificities**

S. SCIASCIA,*† V. MURRU,* G. SANNA,*‡ D. ROCCATELLO,† M. A. KHAMASHTA*‡
and M. L. BERTOLACCINI*

**High positive antibody titers and adverse pregnancy
outcome in women with antiphospholipid syndrome**

MICHAL J. SIMCHEN¹, MORDECHAI DULITZKI¹, GUY ROFE¹, HAGIT SHANI¹, PNINA LANGEVITZ²,
EYAL SCHIFF¹ & RACHEL PAUZNER³

Antiphospholipid Antibodies in Stillbirth

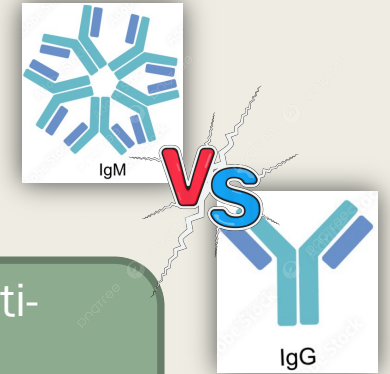
Robert M. Silver, MD, Corette B. Parker, PhD, Uma M. Reddy, MD, MPH, Robert Goldenberg, MD,
Donald Coustan, MD, Donald J. Dudley, MD, George R. Saade, MD, Barbara Stoll, MD,
Matthew A. Koch, MD, PhD, Deborah Conway, MD, Radek Bukowski, MD, Carol J. Rowland Hogue, PhD,
Halit Pinar, MD, Janet Moore, MS, Marian Willinger, PhD, and D. Ware Branch, MD

**The (non-)sense of detecting anti-cardiolipin and anti-
β2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid
syndrome**

Walid Chayoua^{1,2} | Hilde Kelchtermans^{1,2} | Jean-Christophe Gris^{3,4} |
Gary W. Moore⁵ | Jacek Musiał⁶ | Denis Wahl⁷ | Philip G. de Groot² | Bas de Laat^{1,2} |
Katrien M. J. Devreese⁸

Take home messages

DIAGNOSTIC CLINIQUE & BIOLOGIQUE

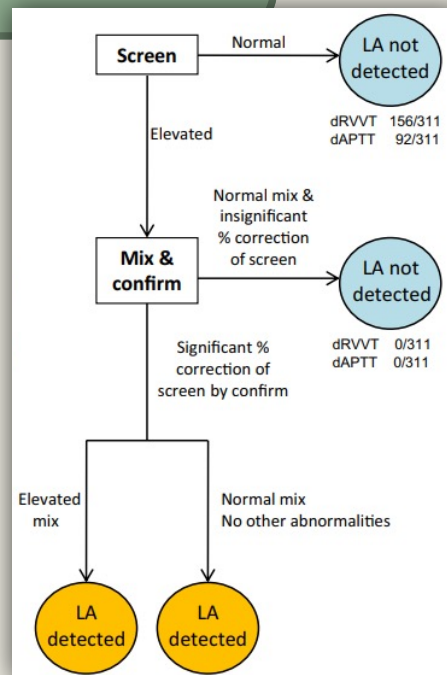


Test de détection de l'anticoagulant lupique
« Three steps procedure »

Dosage d'anticorps anti-phospholipides

- ⇒ Anti-cardiolipine (IgM/IgG)
- ⇒ Anti-B2GPI (IgM/IgG)

- Nouvelles guidelines ISTH-SSC 2020
- LAC = FR majeur dans la survenue de complications liées au SAPL



- Profil aPL important dans la classification du risque!
- Rôle IgM reste débattu... Place dans l'évaluation du risque obstétrical?