

Syndrome des Anti phospholipides (SAPL)

Cas cliniques et Revue de la littérature – 20/04/2021

IHA SCHMITT Paul

Service de médecine Vasculaire CHU Timone



Cas clinique – Mai 2020

- ▶ **Monsieur M. 59 ans:**
- ▶ **Antécédents personnels:**
 - ▶ HTA (Rilménidine, Valsartan, Nebivolol)
 - ▶ Leucémie polymphocytaire – greffe de MO en 2011 – rémission complète (suivi par Dr GRAMATE)
 - ▶ Tabagique sevré depuis 2010
- ▶ **Pas d'ATCD familiaux de MTEV**



Cas clinique – Mai 2020

➤ **11/05/2020:**

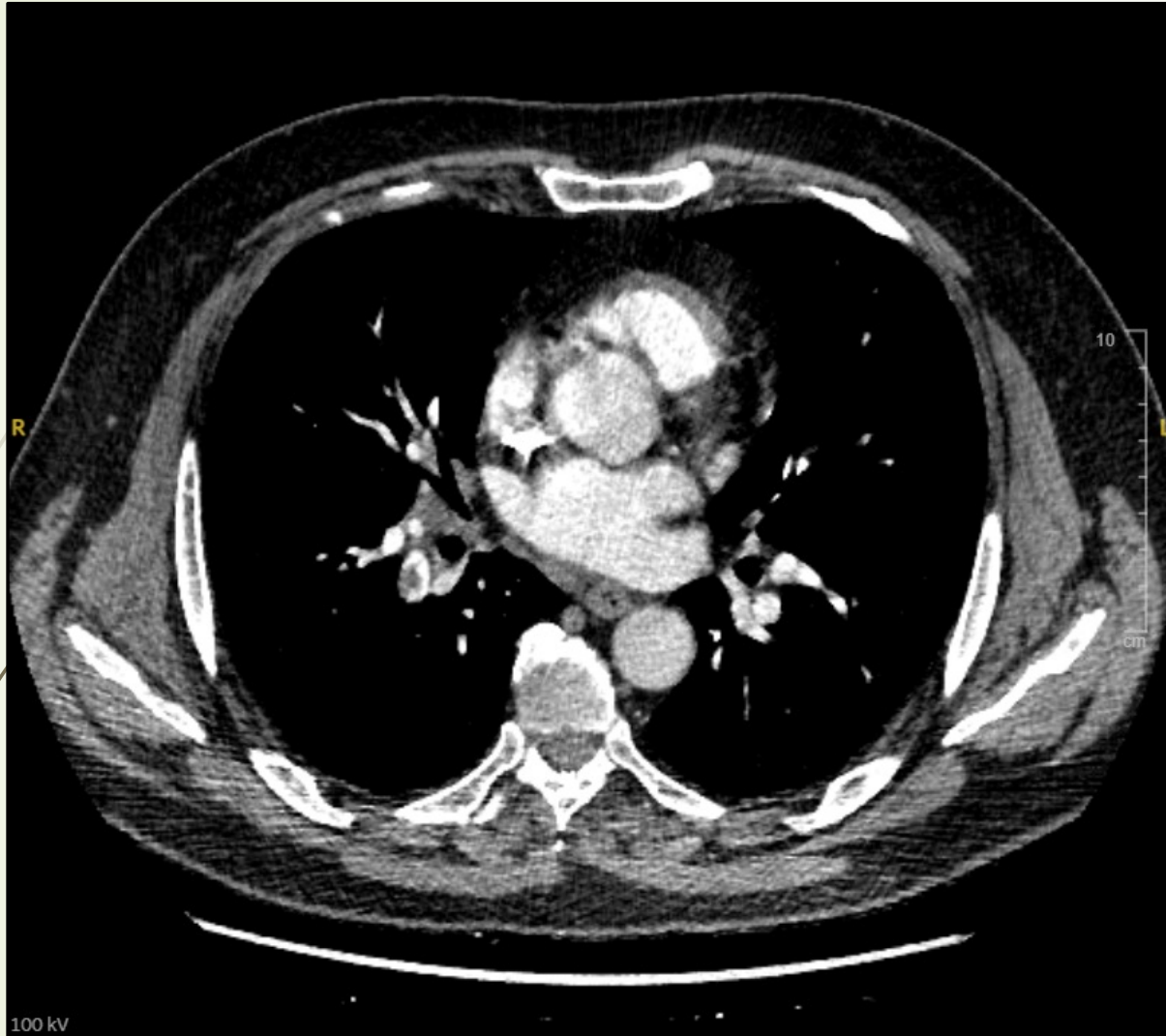
Consultation au SAU pour un tableau de jambe gauche douloureuse et inflammatoire :

Diagnostic de **TVP suro-poplitée gauche non provoquée**

➤ Introduction ambulatoire de Rivaroxaban (15x2mg) sans bilan étiologique réalisé

➤ **24/05/2020 - J13:**

Reconsultation au SAU pour un malaise sans PCI.



→ Progression sous AOD:

EP segmentaire lobaire
droite à bas risque.

→ Relais AOD par HBPM



Bilan étiologique

- **Bilan de thrombophilie acquise sous HBPM:**
 - **Ac anti nucléaire : positif moucheté 1280 U/MI**
 - *Ac anti ADN natif <0.5U/ml*
 - **Ac coagulant circulant : positif 1.7**
 - *Ac anti cardiolipines IgM 2.93U/ml*
 - **Ac anti cardiolipines IgG 53.16 U/ml**
 - *Ac anti B2GP1 IgM 0.11 U/ml*
 - **Ac anti B2GP1 IgG 39.81 U/ml**



Bilan étiologique

➤ **Bilan de thrombophilie acquise sous HBPM:**

➤ **Ac anti nucléaire : positif moucheté 1280 U/MI**

➤ *Ac anti ADN natif <0.5U/ml*

➤ **Ac coagulant circulant : positif 1.7**

➤ *Ac anti cardiolipines IgM 2.93U/ml*

➤ **Ac anti cardiolipines IgG 53.16 U/ml**

➤ *Ac anti B2GP1 IgM 0.11 U/ml*

➤ **Ac anti B2GP1 IgG 39.81 U/ml**



SAPL Triple positif



Bilan étiologique

- **Bilan de thrombophilie constitutionnelle:**
 - Protéine C : 140%
 - Protéine S : 138%
 - Antithrombine 3 : 91%
 - Pas de mutation facteur 2 et facteur 5
-
- Taux de PSA normal.
 - TDM TAP: pas de lésion suspecte de néoplasie évolutive.
 - ETT: FEVG conservée, sans dilatation ou dysfonction VD.



Cas clinique – Mai 2020

- Découverte d'une **Insuffisance rénale modérée** (Créatinémie 115 μ mol/l – DFG 62ml/min) **d'allure chronique avec microalbuminurie 0.240g/l.**



Cas clinique – Mai 2020

- Découverte d'une **Insuffisance rénale modérée** (Créatinémie 115 μ mol/l – DFG 62ml/min) **d'allure chronique avec micro albuminurie 0.240g/l.**
- **Découverte d'une cytolyse hépatique cholestatique (3-4N) non ictérique**
- Sérologies virales et échographie abdominale normale
- TDM AP : compatible avec une NASH



Et maintenant?

- **Suivi vasculaire Pr SARLON-BARTOLI:**
- Sous COUMADINE 6mg – INR stable (obj 2-2.5)– sans séquelle anatomique
- SAPL triple positif confirmé en 08/2020
- HTA sous VALSARTAN 160mg (142/85 MAPA) – LERCAN mal toléré



Et maintenant?

- **Suivi vasculaire Pr SARLON-BARTOLI:**

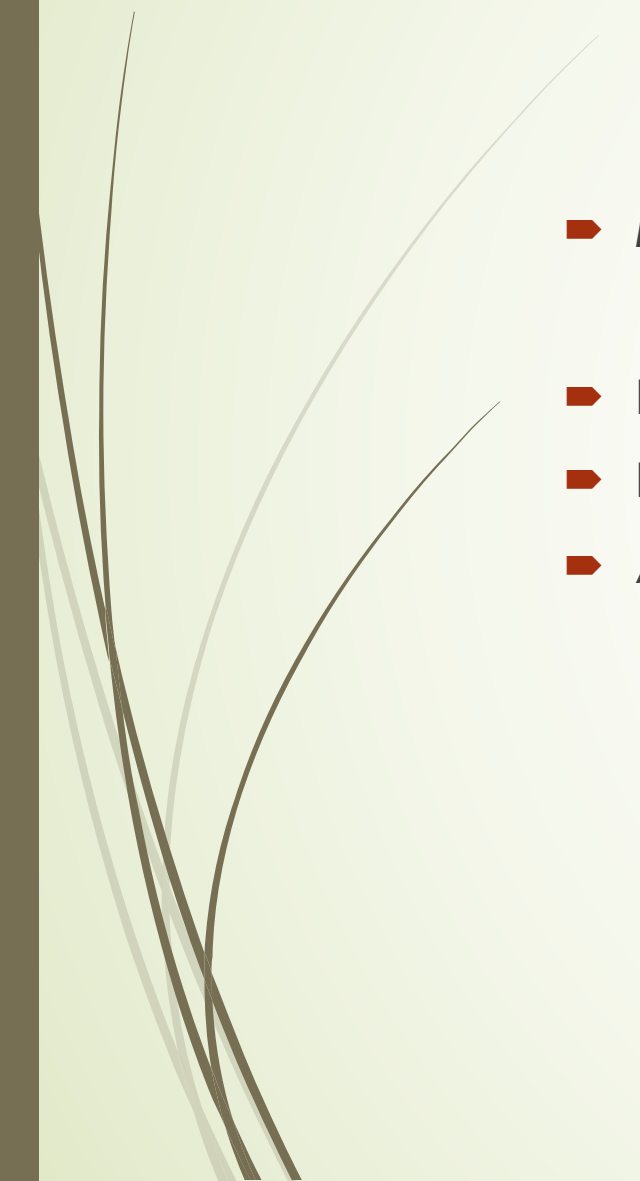
- Sous COUMADINE 6mg – INR stable (obj 2-2.5)– sans séquelle anatomique
- SAPL triple positif confirmé en 08/2020
- HTA sous VALSARTAN 160mg (142/85 MAPA) – LERCAN mal toléré


- **Suivi Néphrologique Dr SALLEE:**

- Créatinémie stable (120umol/l – DFG 55ml/min) avec protéinurie abondante (2g/L)
- → Néphropathie glomérulaire : bilan immunologique est en cours (PBR en discussion)




Cas clinique – Avril 2020

- **Mme C. , 17 ans**
 - Lycéenne en seconde, sportive.
 - Pas d'ATCD personnels ni familiaux,
 - Aucun traitement, pas de tabagisme.
- 



Cas clinique - anamnèse

- **01/2020:** Entorse bénigne de cheville droite (ttt orthopédique)
- Apparition d'une douleur, cyanose, et déficit sensitif de l'hallux droit avec une claudication du mollet droit au cours de la rééducation

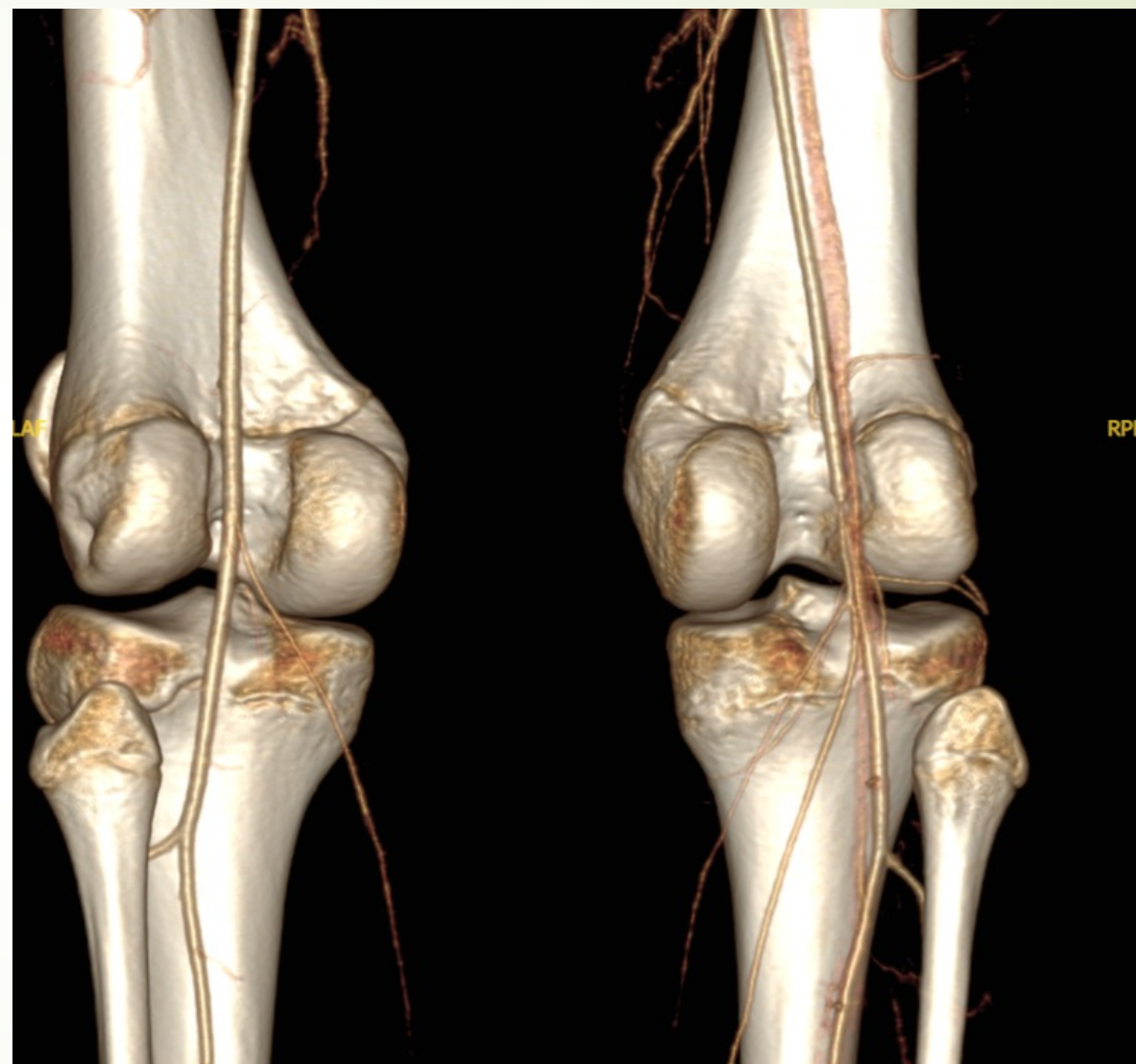


Cas clinique - anamnèse

- **01/2020:** Entorse bénigne de cheville droite (ttt orthopédique)
- Apparition d'une douleur, cyanose, et déficit sensitif de l'hallux droit avec une claudication du mollet droit au cours de la rééducation
- **04/2020:** Diagnostic d'une thrombose de l'artère poplitée droite devant un tableau de Blue Toe syndrome (Dr DIAS) – hospitalisation en chirurgie vasculaire Pr MAGNAN
- Introduction d'une anticoagulation curative par HNF IVSE + KARDEGIC 75mg.

DOB: 18-Feb-2004 , Age: 16y
Patient ID: 2100501791
ACC: A10323344687
Processed Images
Se: 751 , Im: 3/3

Institution: CHU LA TIMONE
Study Date: 22-Apr-2020
Study Time: 20:03:20



Anomalie insertion du muscle gastrocnémien : Piège poplité?



Examen clinique

- Pas de douleur de repos au niveau du pied droit, perte de sensibilité du pied sans déficit moteur, pouls pédieux non retrouvé.
- Douleurs d'allure inflammatoire des ceintures humérales, des MCP mains droites, sans signe d'arthrite.
- Sécheresse oculaire présente.
- Pas de lésion cutanée évocatrice de lupus.

- **IPS : 0.56**
- PA brachiale 130
- PAS tibiale antérieure 70mmHg
- PAS tibiale postérieure 80mmHg

Bilan étiologique

➤ **Bilan de thrombophilie:**

- Taux d'AT3 105%
- Protéine C 127%
- Protéine S 71%
- Absence de mutation facteur 2 et Facteur 5 Leiden

➤ **Présence d'un anticoagulant circulant**

- **Anticorps anticardiolipines IgG 18.87 GPL/ml**

- Anticorps anticardiolipines IgM 8.95 MPL/ml

- Anticorps anti B2GP1 dans les normes

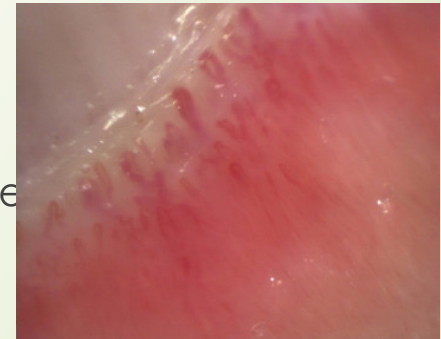
➔ SAPL

SAPL secondaire?

► Bilan lupus:

- - Absence de protéinurie, fonction rénale normale
- - Légère anémie à 11.4, normocytaire, neutropénie à 1.2G/L
- - Consommation du complément avec C4 à 0.126 et ch50 à 46
- - **Anticorps anti DNA à 93 UI/ml** (N<15UI/ml) , anticorps anti TRIM21 fortement positifs.
- - Hypothyroïdie frustrée avec TSH à 5.90, T3 et T4 normaux et anticorps anti TG et anti TPO positifs.

- - Pas de cryoglobulinémie
- - EPP ne retrouvant pas d'anomalie.
- - Capillaroscopie : capillaires ramifiées, micro thrombose et hémorragies sous unguéales

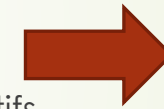


SAPL secondaire?

➤ Bilan lupus:

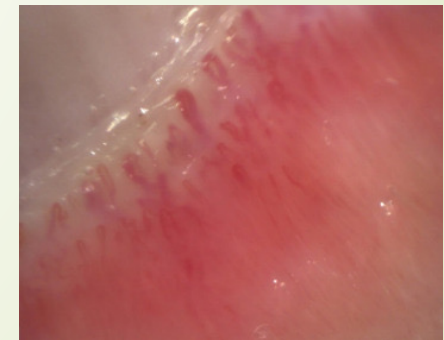
- - Absence de protéinurie, fonction rénale normale
- - Légère anémie à 11.4, normocytaire, neutropénie à 1.2G/L
- - Consommation du complément avec C4 à 0.126 et ch50 à 46
- - **Anticorps anti DNA à 93 UI/ml** (N<15UI/ml) , anticorps anti TRIM21 fortement positifs.
- - Hypothyroïdie frustrée avec TSH à 5.90, T3 et T4 normaux et anticorps anti TG et anti TPO positifs.

- - Pas de cryoglobulinémie
- - EPP ne retrouvant pas d'anomalie.
- - Capillaroscopie : capillaires ramifiées, micro thrombose et hémorragies sous unguéale



Lupus confirmé

➤ Introduction du PLAQUENIL et d'une corticothérapie





Bilan d'extension

- ▶ Angioscanner des TSAO sans particularité
- ▶ Angioscanner dynamique des MI élimine le piège poplité
- ▶ Pas d'argument pour une cardiopathie emboligène (ETT-Holter)
- ▶ Discussion d'une revascularisation chirurgicale



Bilan d'extension

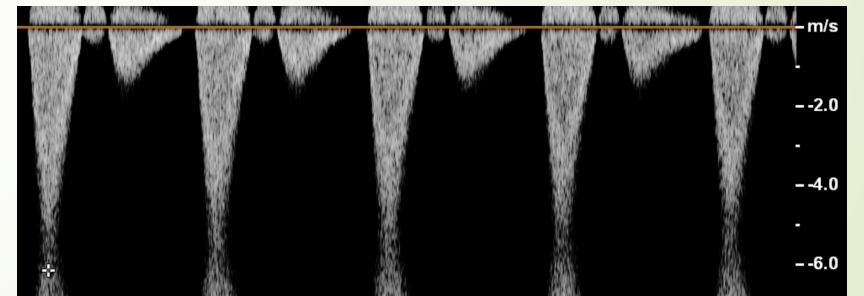
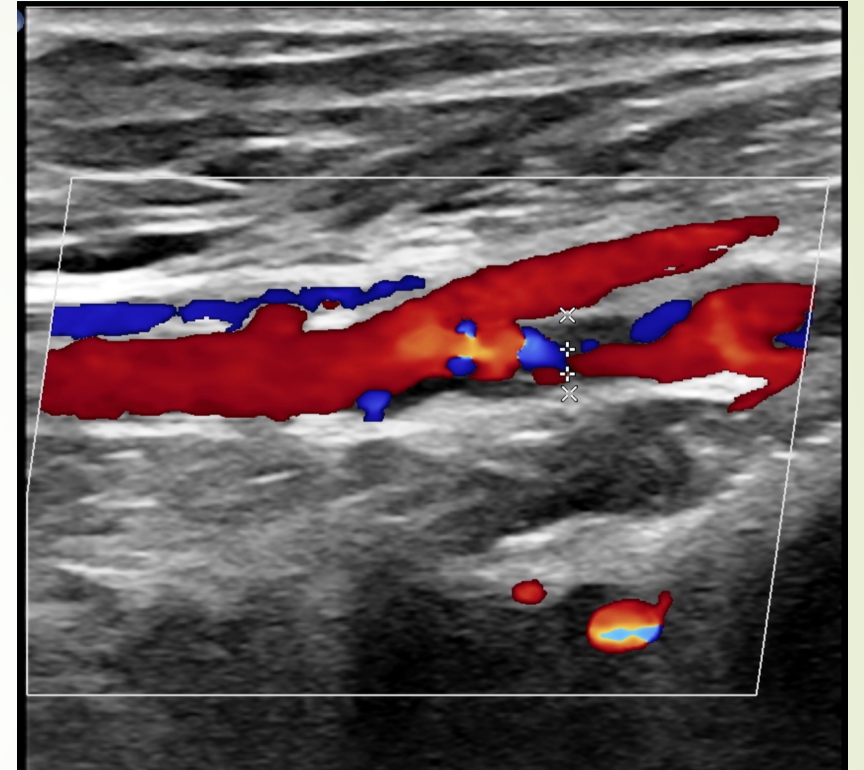
- Angioscanner des TSAO sans particularité
- Angioscanner dynamique des MI élimine le piège poplité
- Pas d'argument pour une cardiopathie emboligène (ETT-Holter)
- Discussion d'une revascularisation chirurgicale

→ Bonne évolution sous traitement médical, sortie : INNOHEP + KARDEGIC

Quel suivi?

- **En février 2021 – M10 :**
- Persistance d'une claudication d'effort (IPS 0.58)
- Pouls pédieux absent
- Arrêt du KARDEGIC (ménorragies + ecchymose)

- Rémission franche des arthralgies
- Sevrage progressif des CTC



Consensus international sur les critères de classification du SAPL

Dits « critères de Sydney »

SAPL: 1 critère clinique + 1 critère biologique

→ Critère biologique présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle
Entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

➤ Critères cliniques

- **Thrombose vasculaire** (artérielle, veineuse, ou microcirculatoire)
A l'exception des phlébites superficielles

- **Morbidité obstétricale**

- **1 mort inexplicée** d'un fœtus morphologiquement normal
A partir de la 10e semaine de grossesse

OU

- **1 naissance prématurée** d'un nouveau né morphologiquement normal
Avant la 34e semaine de grossesse

- En rapport avec la survenue d'une éclampsie sévère ou une insuffisance placentaire*

OU

- **3 fausses couches consécutives inexplicées**

- Avant la 10e semaine de grossesse*

- Après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques*

Consensus international sur les critères de classification du SAPL

➤ Critères biologiques

➤ **Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M**

A un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL ou > 99e percentile)

Selon une technique ELISA standardisée

➤ **Anticoagulant circulant de type lupique (ACC)**

Détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)

➤ **Anticorps anti-bétaglycoprotéine 1 (anti B2GP1) IgG et/ou M**

A un titre > au 99e percentile

Selon une technique ELISA standardisée

Situations cliniques avec aPL souvent non pathogènes en dehors des maladies auto-immunes

- Sujets sains surtout si **âgés** ou **parents d'un individu avec SAPL**
- **Médicaments:** bêtabloquants, Interféron- α , phénytoïne
- **Infections :** Endocardites bactériennes, Lyme, Syphilis, Parvovirus B19, VIH, EBV, Hépatites virales
- **Cancers solides, hémopathies malignes, immunoglobulines monoclonales**

R Cervera R Serrano GJ Pons-Estel

Euro-Phospholipid Project G. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period : A multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015

Quelle physiopathologie?

- ▶ Activation de cellules inflammatoires et de l'endothélium¹
- ▶ Liaison des APL avec la 2 glycoprotéine → expression de cellules d'adhésion cellulaire prothrombotique → activation du complément → Stimulation des monocytes → Libération de facteur tissulaire et diminution de protéine C activée.²

¹D *Garcia D. Erkan *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med*2018 (378)

² G Ruiz-Irastorza M Crowther W Branch MA. Khamashta *Antiphospholipid syndrome. Lancet*2010 (376)

³V Pengo A Biasiolo C Pegoraro *Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Thromb Haemost* 2005 (93)

Prévention primaire

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

➤ 3 niveaux de risques thrombotiques:

➤ **Bas risque:**

- Anticardiolipines OU AntiB2GP1 taux bas , transitoire

➤ **Risque modéré:**

- Anticardiolipines OU AntiB2GP1 taux élevé

➤ **Risque élevée:**

- Présence anticoagulant circulant
- Présence de 2/3 des anticorps du SAPL ou 3+
- Présence d'un taux persistant d'antiphospholipides élevé

Si LUPUS: K75 considéré

Si asymptomatique, ou LUPUS: K75 recommandé

Prévention secondaire - veineuse

- **Pour un premier épisode veineux:** Introduction d'AVK – INR 2-3 plutôt que Asprine¹
- **Si récurrence sous AVK:**
 - Evaluer l'observance, INR plus réguliers
 - Rajout Aspirine à faible dose
 - Switch par HBPM³
 - Augmentation de l'objectif INR 3-4... controversé

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Cerebrovascular Ischemic Events With High Positive Anticardiolipin Antibodies

Piero Verro, Steven R. Levine, and Gretchen E. Tietjen

¹Verro P, Levine SR, Tietjen GE. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998;29:2245–53.

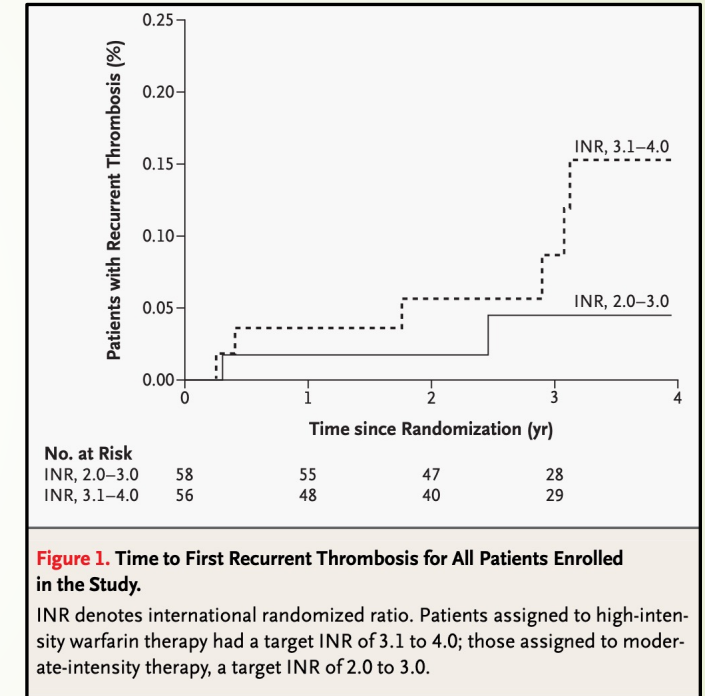
³D *Garcia D. Erkan *Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med* 2018 (378)

Prévention secondaire - veineuse

A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome

Mark A. Crowther, M.D., M.Sc., Jeff S. Ginsberg, M.D., Jim Julian, M.Math., Judah Denburg, M.D., Jack Hirsh, M.D., James Douketis, M.D., Carl Laskin, M.D., Paul Fortin, M.D., David Anderson, M.D., M.Sc., Clive Kearon, M.D., Ph.D., Ann Clarke, M.D., William Geerts, M.D., [et al.](#)

→ Obj INR 3-4 non supérieur que l'obj 2-3 dans la prévention des récurrences thrombotiques veineuses



Quelle place pour les AOD?

Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome

| Outcome, n | Rivaroxaban (n = 59) | Warfarin (n = 61) | HR (95% CI) | P |
|---|----------------------|-------------------|----------------|-----|
| Thromboembolic events, major bleeding, and vascular death | 11 (19) | 2 (3) | 6.7 (1.5-30.5) | .01 |
| Arterial thrombosis | 7 (12) | 0 | — | — |
| Ischemic stroke | 4 (7) | 0 | | |
| Myocardial infarction | 3 (5) | 0 | | |
| Venous thromboembolism | 0 | 0 | | |
| Major bleeding | 4 (7) | 2 (3) | 2.5 (0.5-13.6) | .3 |
| Death | 0 | 0 | — | — |

Quelle place pour les AOD?

Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome

| Outcome, n | Rivaroxaban (n = 59) | Warfarin (n = 61) | HR (95% CI) | P |
|---|----------------------|-------------------|----------------|-----|
| Thromboembolic events, major bleeding, and vascular death | 11 (19) | 2 (3) | 6.7 (1.5-30.5) | .01 |
| Arterial thrombosis | 7 (12) | 0 | — | — |
| Ischemic stroke | 4 (7) | 0 | | |
| Myocardial infarction | 3 (5) | 0 | | |
| Venous thromboembolism | 0 | 0 | | |
| Major bleeding | 4 (7) | 2 (3) | 2.5 (0.5-13.6) | .3 |
| Death | 0 | 0 | — | — |

RIVAROXABAN ne doit pas être utilisé en prévention secondaire chez les SAPL

Quelle place pour les AOD?

Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome



| Outcome, n | Rivaroxaban (n = 59) | Warfarin (n = 61) | HR (95% CI) | P |
|---|----------------------|-------------------|----------------|-----|
| Thromboembolic events, major bleeding, and vascular death | 11 (19) | 2 (3) | 6.7 (1.5-30.5) | .01 |
| Arterial thrombosis | 7 (12) | 0 | — | — |
| Ischemic stroke | 4 (7) | 0 | | |
| Myocardial infarction | 3 (5) | 0 | | |
| Venous thromboembolism | 0 | 0 | | |
| Major bleeding | 4 (7) | 2 (3) | 2.5 (0.5-13.6) | .3 |
| Death | 0 | 0 | — | — |

RIVAROXABAN ne doit pas être utilisé en prévention secondaire chez les SAPL

Quid des patients présentant un profil thrombotique plus faible?



Prévention secondaire - Artérielle

- ▶ Mal codifiée... Plutôt AVK ... obj INR 2-3¹
- ▶ **Si récurrence :**
- ▶ Augmenter l'objectif de l'INR (3-4) (analyse sous-groupes)
- ▶ Rajout de l'aspirine à l'anticoagulation curative

Quid de l'aspirine?

Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo-occlusive Events in Patients With Ischemic Stroke

Analyse sous groupe : aspirine 325mg aussi efficace que AVK (INR 2-3) dans la prévention thrombotique

Quid de l'aspirine?

Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome

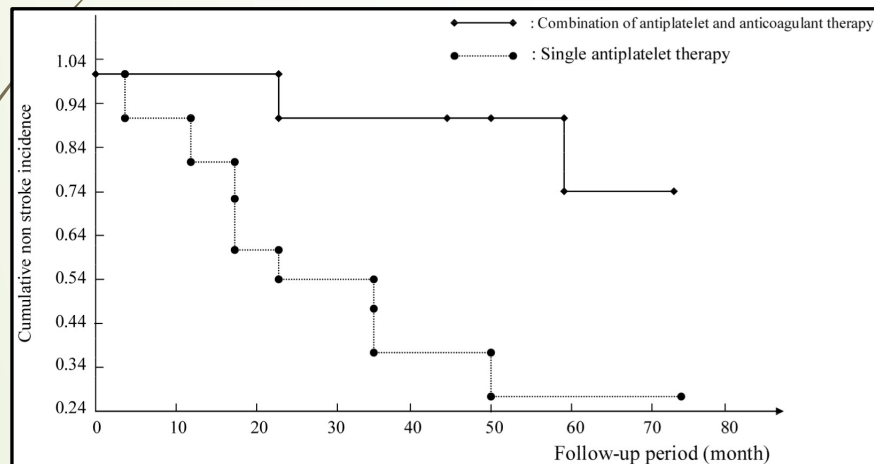


Table 2. Hemorrhagic complications.

| | Group 1: Single antiplatelet (N=11) | Group 2: Combination of antiplatelet and anticoagulant (N=9) |
|-------------------------|--|---|
| Cerebral hemorrhage | 1 | 0 |
| GI bleeding | 0 | 0 |
| Subcutaneous hemorrhage | 0 | 1 |

Quelles perspectives?

- **Prévention primaire:**

Evaluation des statines et de l'HCQ chez les patients à haut risque thrombotique



Quelles perspectives?



➤ **Prévention primaire:**

Evaluation des statines et de l'HCQ chez les patients à haut risque thrombotique

➤ **Prévention secondaire:**

➤ Artériel: Des études randomisées contrôlées comparant AVK seul vs AVK+AAG vs AVK + HCQ

➤ Rôle des inhibiteurs de mTOR (RAPAMYCINE) chez les patients sous AVK obj INR 3-4 récidivant une thrombose artérielle?



Merci de votre attention