

# Prise en charge du SAPL

nouveautés, invariants et questions résiduelles.



**J-C Piette**

**Département de Médecine Interne et  
d'Immunologie Clinique**

**Centre labellisé « Maladies rares »**

**CHU PITIE-SALPETRIERE**

**Paris**

**Pas de conflit d'intérêt**

# Nouveautés

- **Risque accru de complications (dont CAPS) chez les malades porteurs d'une « triple positivité aPL ».**
- **Attention au risque de « *diagnostic* » erroné de lupus selon les nouveaux critères SLICC (idem critères ACR).**
- **Risques à long terme chez les malades avec aPL initialement sans critère « classant » de SAPL**
- **Intérêt éventuel de l'éculizumab voire du sirolimus si transplantation rénale.**
- **Intérêt éventuel du rituximab au cours de certains CAPS.**
- **Amélioration du pronostic vital initial du CAPS.**

# « Triple positivité »

- Anticoagulant circulant
- AC anti-cardiolipine
- AC anti- $\beta$ 2 GPI

« Rationnel » théorique

Risque accru de:

- complications obst. (FC / mort foetale)
- thromboses, y compris CAPS

# Facteurs de risque associés: effet multiplicatif

Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. Urbanus RT et al - Lancet Neurol 2009 Sep 25

Women < 50 years

LA found in 17% of patients with ischaemic stroke, 3% with myocardial infarction, and 0.7% of controls.

Odd Ratio	Myocardial Infarction	Ischaemic Stroke
LA	5	43
LA + Oral Contraceptives	22	201
LA + Smoking	34	87

**Neither anticardiolipin nor antiprothrombin antibodies affected the risk of myocardial infarction or ischaemic stroke.**

# Nouveautés

- Risque accru de complications (dont CAPS) chez les malades porteurs d'une « triple positivité aPL ».
- **Attention au risque de « *diagnostic* » erroné de lupus selon les nouveaux critères SLICC (idem critères ACR).**
- Risques à long terme chez les malades avec aPL initialement sans critère « classant » de SAPL
- Intérêt éventuel de l'éculizumab voire du sirolimus si transplantation rénale.
- Intérêt éventuel du rituximab au cours de certains CAPS.
- Amélioration du pronostic vital initial du CAPS.

# Nouveautés

## Risques à long terme chez les malades avec aPL initialement sans critère « classant » de SAPL

### - Chorée inaugurale

Valvulopathies

Evènements artériels

Accidents obstétricaux

### - Livedo\*

Délai moyen livedo → premier AVC ischémique = 14 ans

### - Thrombopénie

O.R. toutes thromboses = 6 pour LA, 2 pour aCL

Pas de différence artères vs veines

# Nouveautés

- **Intérêt éventuel de Eculizumab / sirolimus**
- **Eculizumab (SOLIRIS®):** AC monoclonal humanisé qui se lie à C5 et inhibe l'activation de la voie terminale du complément.
  - Intérêt possible hors AMM dans transplantation rénale post CAPS (C.R.) après vaccin quadrivalent méningococcique
  - Intérêt incertain dans CAPS
- **Sirolimus (RAPAMUNE®):** Inhibiteur de la voie mTORC1 (RAPTOR)
  - Intérêt possible hors AMM dans transplantation rénale après CAPS (C.R.).
  - Intérêt potentiel dans la vasculopathie aPL (hors thrombose)

# APS PATHOPHYSIOLOGY

**aPL**

```
graph TD; aPL --> EC[Endothelial cells]; aPL --> PM[Platelets Monocytes]; aPL --> C[Complement required for - Thrombosis - Obst. events];
```

**Endothelial  
cells**

**Platelets  
Monocytes**

**Complement  
required for**  
- **Thrombosis**  
- **Obst. events**

**Coagulation  
inhibitors**

- **Activated PC**  
- **Annexin V**  
- **TFPI**



# Nouveautés

## Intérêt éventuel du rituximab au cours des CAPS réfractaires ou récidivants.

En complément du traitement de référence associant:

- anticoagulation efficace par hépariniques
- forte corticothérapie IV
- aspirine (sauf exception)
- cyclophosphamide IV si lupus actif associé
- dans les formes graves: IgIV ou échanges plasmatiques

# Nouveautés

- Risque accru de complications (dont CAPS) chez les malades porteurs d'une « triple positivité aPL ».
- Attention au risque de « *diagnostic* » erroné de lupus selon les nouveaux critères SLICC (idem critères ACR).
- Risques à long terme chez les malades avec aPL initialement sans critère « classant » de SAPL
- Intérêt éventuel de l'éculizumab voire du sirolimus si transplantation rénale.
- Intérêt éventuel du rituximab au cours de certains CAPS.
- **Amélioration du pronostic vital initial du CAPS.**

# Invariants

- Distinction formes **veineuses** vs **artérielles**.
- Prévention secondaire des complications obstétricales : HBPM / HNF + aspirine, celle-ci généralement débutée en pré-conceptionnel.
- Interactions médicamenteuses augmentant l'INR (Métronidazole : FLAGYL®, [BI]RODOGYL®, ofloxacine / lévofloxacine, bolus de SOLUMEDROL®...).
- Prévention primaire des thromboses : aspirine + couverture par HBPM des situations « à risque ».
- Prévention (partielle) du CAPS : infections, période péri-opératoire, HBPM transitoire si INR trop bas.
- EDUCATION

# Principaux sous-groupes cliniques de SAPL

## OBSTETRICAL pur

## VEINEUX

- TVP (sites inusuels)
- EP

## ARTERIEL - ARTERIOLAIRE

- AVC (Tr. / Const.), comitialité
- Valvulopathie
- Livedo
- Hypertension artérielle
- Thromboses intra-rénales
- Ostéonécrose aseptique ?

**SAPL CATASTROPHIQUE**  
multiples sites en quelques jours  
micro > macrovasculaire

# SAPL: PREVENTION SECONDAIRE DES THROMBOSES

- **SAPL VEINEUX**  
INR 2,5

- **SAPL ARTERIEL**  
INR 3 à 3,5 (+ aspirine si redux)

ou

INR 2,5 + aspirine (↑ INR si redux)  
+ Statines ?

**PLUS**  
Contraception adaptée  
Prise en compte autres FDR

# SAPL: Prévention des récives de FCS / mort foetale

## SAPL primaire

- ASPIRINE
- **ASPIRINE + HBPM (HNF)**
- ASPIRINE + CORTICOIDES
- **ASPIRINE + HBPM (HNF) + CORTICOIDES**
- **ASPIRINE + HBPM (HNF) + CORTICOIDES + Ig IV**
- ...

## SAPL + LES

+ Hydroxychloroquine (LES, « LLD » voire parfois SAPL primaire)

# Invariants

- Distinction formes **veineuses** vs **artérielles**.
- Prévention secondaire des complications obstétricales : HBPM / HNF + aspirine, celle-ci généralement débutée en pré-conceptionnel.
- **Interactions médicamenteuses augmentant l'INR (Métronidazole : FLAGYL®, [BI]RODOGYL®, ofloxacine / lévofloxacine, bolus de SOLUMEDROL®...).**
- Prévention primaire des thromboses : aspirine + couverture par HBPM des situations « à risque ».
- Prévention (partielle) du CAPS : infections, période péri-opératoire, HBPM transitoire si INR trop bas.
- EDUCATION

# **(S)APL: PREVENTION PRIMAIRE DES THROMBOSES**

- **CIRCONSTANCES**
  - **sujets avec LA ou VDRL**
  - **LES avec aPL durables**
  - **SAPL obstétrical pur**
- **PEU DE DONNEES**

**----> ASPIRINE  
et HBPM dans situations à risque**

**Risques Thalidomide**

**PLUS  
Contraception adaptée  
Pas de tabac**



# **Prévention du CAPS en période péri-opératoire** d'après [Erkan 2002] modifié. **Intérêt renforcé si ATCD de CAPS et/ou « triple positivité » APL**

## **Evaluation pré-opératoire**

- La décision d'un geste chirurgical ou de procédures invasives doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative.
- La thrombopénie modérée du SAPL ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose.

## **Précautions péri-opératoires**

- Tout événement anormal doit faire suspecter un phénomène thrombotique.
- Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du CAPS.
- Réduire au minimum les manipulations intravasculaires (voies d'accès et surveillance).

## **Anticoagulation péri-opératoire**

- Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum.
- Reprendre le traitement antithrombotique le + tôt possible en post-opératoire.
- Sauf cas particulier, risque thrombotique >> risque de saignement.
- Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses.

# INFORMATION / EDUCATION

## LUPUS

Dédramatiser

Photo-protection

Contraception adaptée

Planification des grossesses

Tabac (peau, ...)

## SAPL

Maniement des antivitamine K

INR fréquents

Interférences médicamenteuses

Prévention de IOsler

## + LUPUS et / ou SAPL

« Compliance » / corticoïdes, antivitamine K

**Facteurs de risque vasculaire**

Communication / disponibilité



Relation de confiance prenant en compte les aspects psychologiques

# Questions résiduelles...

- **SAPL obstétrical.**
- **Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.**
- **Traitement de la néphropathie aPL: « pure » dans SAPL primaire ou bien associée à néphropathie lupique.**
- **Place éventuelle de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire.**
- **Conduite à tenir devant un infarctus tissulaire au cours d'un lupus sans aPL.**
- **Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.**
- **Malades SAPL qui vieillissent → maintien des AVK sauf si fort risque de chutes.**

# Questions résiduelles...

## SAPL obstétrical

- Hétérogénéité ?

Evènements précoces vs tardifs

Profil aPL

- Dose d'HBPM en prévention secondaire ?

→ Dose efficace si ATCD évènements tardifs (ou thrombose)

- Date arrêt éventuel de l'aspirine avant accouchement ?
- Déclenchement ou pas ?

# Questions résiduelles...

## Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.

- Pas de données solides en janvier 2016
- Quelques échecs cuisants, rapportés ou non
- Antidote: date de disponibilité 24/24 pour tous hôpitaux = ?
- Pression commerciale

→ Etudes en cours

# Questions résiduelles...

- SAPL obstétrical.
- Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.
- **Traitement de la néphropathie aPL: « pure » dans SAPL primaire ou bien associée à néphropathie lupique.**
- Place éventuelle de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire.
- Conduite à tenir devant un infarctus tissulaire au cours d'un lupus sans aPL.
- Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.
- Malades SAPL qui vieillissent → maintien des AVK sauf si fort risque de chutes.

# Questions résiduelles...

- SAPL obstétrical.
- Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.
- Traitement de la néphropathie aPL: « *pure* » dans SAPL primaire ou bien associée à néphropathie lupique.
- **Place éventuelle de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire.**
- Conduite à tenir devant un infarctus tissulaire au cours d'un lupus sans aPL.
- Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.
- Malades SAPL qui vieillissent → maintien des AVK sauf si fort risque de chutes.

# Questions résiduelles...

- SAPL obstétrical.
- Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.
- Traitement de la néphropathie aPL: « *pure* » dans SAPL primaire ou bien associée à néphropathie lupique.
- Place éventuelle de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire.
- **Conduite à tenir devant un infarctus tissulaire au cours d'un lupus sans aPL.**
- Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.
- Malades SAPL qui vieillissent → maintien des AVK sauf si fort risque de chutes.



# Questions résiduelles...

## « *Seronegative APS* » ??

Pas « Sero »

Place réelle des « autres » aPL / tests sophistiqués = ?

Standardisation, reproductibilité, aspects commerciaux...

Sneddon sans aPL

Certes: livedo + AVC ischémiques + valvulopathies...

Mais différences → livedo à larges mailles

Cadre distinct



**aPL +**



**aPL -**

**LIVEDO**

# Questions résiduelles...

## Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.

Jusqu'à 18% si recul 20 ans

Pas de consensus

Prendre en compte:

- Nombre d'événements thrombotiques
- Siège: artériel vs veineux
- Co-facteurs éventuels de thrombose

Transitoires

Permanents (génétique individuelle, arbre familial)

- ATCD éventuels d'hémorragies sous AVK

# Questions résiduelles...

- **SAPL obstétrical.**
- **Emploi éventuel des « NACO » au cours du SAPL.**
- **Traitement de la néphropathie aPL: « pure » dans SAPL primaire ou bien associée à néphropathie lupique.**
- **Place éventuelle de l'hydroxychloroquine au cours du SAPL primaire.**
- **Conduite à tenir devant un infarctus tissulaire au cours d'un lupus sans aPL.**
- **Maintien ou non des AVK au long cours si négativation durable des aPL.**
- **Malades SAPL qui vieillissent → maintien des AVK sauf si fort risque de chutes.**

# APL ET ARTERIOSCLEROSE ?



Mme MAS. Myriam 10/2003

# Faire disparaître les aPL ?

		aPL	
		TENTER DE LES FAIRE DISPARAITRE	TENTER DE S'OPPOSER A LEURS "EFFETS"
COURT TERME	<b>Parfois*</b>	<b>+++</b>	
LONG TERME	<b>Utopique **</b>	<b>++</b>	

**MERCI**

Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. Autoimmun Rev. 2015;14(3):192-200.

Berman H, Rodriguez-Pinto I, Cervera R, , et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. Autoimmun Rev 2013;12:1085-90.

Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2014;371:303-12.

Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Pouchot J, Piette JC. Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC). Rev Med Interne. 2014;35(8):487-90.

Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol 2002;29:843-9.

Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(10):586-96.



Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, et al. Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? Rev Med Interne. 2015;36(3):173-81.

Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. Am J Transplant. 2014;14(2):459-65.

Meroni PL, Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, Acaia B. Obstetric antiphospholipid syndrome: lobsters only? Or should we also look for selected red herrings? J Rheumatol. 2015;42(2):158-60.

Pengo V, Banzato A, Denas G, et al. Correct laboratory approach to APS diagnosis and monitoring. Autoimmun Rev. 2013;12(8):832-4.

Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. Lupus. 2015 Oct 13. [Epub ahead of print]

Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. Thromb Haemost. 2014;112(4):727-35. Erratum in: Thromb Haemost. 2014;112(6):1327.