

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Dr Luc Darnige

Service d'hématologie biologique, Hôpital européen Georges Pompidou

Pr Jean-Charles Piette

Service de médecine interne, Pitié-Salpêtrière,

Centre national de référence Syndrome des Antiphospholipides

Relecteurs : Anne-Marie Fischer, Jean-François Schved, Nadine Ajzenberg, Thomas Lecompte.

I-Définition

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est un syndrome clinico-biologique associant des thromboses vasculaires (veineuses, artérielles, microcirculation) et/ou des complications obstétricales (principalement des pertes fœtales) à la présence persistante au moins 12 semaines d'anticorps antiphospholipides : anticoagulant circulant dit de type lupique (LA) et/ou anticorps anticardiolipide (aCL) et/ou anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (anti- β 2GPI) (1). Le SAPL peut s'observer associé à d'autres maladies auto-immunes principalement le lupus érythémateux systémique (LES) ou être isolé définissant le SAPL primaire.

Une forme rare, très grave, accélérée, de SAPL a été individualisée sous le nom de syndrome catastrophique des antiphospholipides (SCAPL) (2). Le SCAPL est caractérisé par la survenue, presque simultanée de thromboses de la microcirculation de localisations multiples conduisant à une défaillance multiviscérale, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Contrairement au SAPL simple, les thromboses veineuses ou artérielles touchant des vaisseaux de moyen ou gros calibre sont rares. Un facteur déclenchant est souvent noté.

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, nécessitant le plus souvent une prise en charge du patient en unité de soins intensifs.

II- Epidémiologie

Le SCAPL est heureusement un variant rare du SAPL puisque affectant moins de 1% des patients avec SAPL qui est lui-même rare, mais il est associé à une mortalité très élevée, atteignant plus de 40% (3). La grande rareté de ce syndrome le rend extrêmement difficile à étudier. Un registre international incluant des patients entre 2000 et 2008 a permis d'obtenir des données épidémiologiques ainsi que des critères diagnostiques et une aide à la conduite thérapeutique qui ont été largement utilisés dans ce document. Ainsi dans cette série du « CAPS registry » incluant 280 patients (3), l'âge moyen de survenue d'un SCAPL est de 37 ± 14 ans et le sex ratio femmes/hommes est de 3. Le SAPL était primaire chez 46% des patients.

III- Pathogenèse

En raison de la rareté de ce syndrome la pathogenèse du SCAPL a été très peu étudiée et est mal connue.

Différents mécanismes sont évoqués (4, 5) :

Le facteur déclenchant du SCAPL étant très souvent une infection, le rôle de celle-ci dans la survenue de la thrombose a été plus particulièrement étudié. Il existe une homologie de structure entre la partie de la β_2 GPI reconnue par les anti- β_2 GPI et des séquences peptidiques présentes sur certains virus et bactéries. Une mécanisme d'activation cellulaire commun aux infections et au SCAPL a ainsi été évoqué et mettant en jeu le Toll-Like Receptor 4 (TLR-4). Ainsi les anti- β_2 GPI activeraient les cellules endothéliales, selon un mécanisme dépendant du TLR-4. La production excessive de cytokines qui en résulte serait responsable :

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

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

IV- Facteurs déclenchants et présentation clinique inaugurale

Le « CAPS registry » portant sur 280 patients a permis d'identifier un facteur déclenchant chez 53% d'entre eux. Par ordre de fréquence, on note : une infection (22%), une chirurgie ou une autre procédure effractive (10%), un arrêt des anticoagulants ou un INR en dessous de la zone thérapeutique si un traitement antagoniste de la vitamine K est en cours (8%), des complications obstétricales (7%), la prise de nouveaux médicaments (7%), un cancer (5%) et une poussée lupique (3%) (3).

Les signes d'appel identifiés dans le registre sont variables : dyspnée, toux sèche, encéphalopathie hypertensive avec protéinurie ou hématurie, parfois aussi macro-thrombose ...(3).

V- Manifestations cliniques

Au cours de l'épisode de SCAPL, l'atteinte rénale hypertensive est la plus fréquente (71% des cas) suivie de l'atteinte pulmonaire (64%) : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et embolie pulmonaire. L'atteinte cérébrale est également fréquente (62%). L'atteinte cardiaque (51%) se présente le plus souvent sous forme d'une insuffisance cardiaque, ou d'un infarctus du myocarde, parfois en association à des lésions valvulaires préalables. L'atteinte cutanée est présente dans 50% des cas avec un livedo reticularis, des ulcères de jambes, des lésions nécrotiques, une gangrène digitale, des hémorragies sous-unguéales, ou des ecchymoses multiples. Les thromboses veineuses profondes ne sont détectées que chez 23% des patients du registre et les occlusions artérielles périphériques chez 11% d'entre eux. D'autres organes sont plus rarement atteints : le foie (33%), l'estomac et l'intestin (25%), la rate (19%), les surrénales (13%) et le pancréas (8%) (3).

VI- Signes biologiques

Les anomalies biologiques le plus souvent observées sont les suivantes (3) :

- Une thrombopénie (<100 G/L) de mécanisme variable (en rapport avec une activation de la coagulation et/ou d'origine auto-immune) est observée chez 46% des patients.
- Une anémie hémolytique est mise en évidence dans 35% des cas, de type mécanique (schizocytes), liée à une microangiopathie thrombotique dans 16 % des cas.
- Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) a été trouvée chez 15% des patients selon les critères définis par le sous-comité de l'ISTH et associant : plaquettes <100 G/L, baisse du temps de Quick en pourcentage d'activité, augmentation des produits de

dégradation de la fibrine ou des D-dimères et diminution de la concentration du fibrinogène <1 g/L (6).

- Les aCL d'isotype IgG sont généralement présents à titre élevé chez 83% des patients ; les aCL d'isotype IgM sont moins fréquents. Si ces anticorps n'étaient pas connus au préalable, il convient dans toute la mesure du possible de les rechercher rapidement. Il existe dans plus de 80% des cas un LA mais sa mise en évidence lors de la phase évolutive du syndrome peut être délicate, surtout s'il existe une CIVD.

VII- Critères diagnostiques

Des critères préliminaires de classification du SCAPL ont été proposés en 2003 par un collège d'experts (7). Ils ont été modifiés en 2010 avec l'inclusion des anti- β_2 GPI comme critère biologique et la nécessité de la persistance des aPL à 12 semaines (8)

- 1) Mise en évidence de l'atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus^a
- 2) Survenue simultanée des différentes atteintes en moins d'une semaine
- 3) Confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu^b
- 4) Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (LA et/ou aCL et/ou anti- β_2 GPI)^c

Syndrome catastrophique des antiphospholipides certain ('definite' en anglais)

→ Les 4 critères sont présents

Syndrome catastrophique des antiphospholipides probable

→ Les 4 critères sont présents, mais seulement 2 organes, systèmes et/ou tissus sont concernés

→ Les 4 critères sont présents, mais la confirmation biologique de la persistance à 12 semaines des anticorps antiphospholipides n'a pu être réalisée du fait de la mort précoce du patient ou de l'absence de test avant la survenue du SAPL

→ 1, 2 et 4

→ 1, 3 et 4 et survenue d'un 3^{ème} événement plus d'une semaine, mais moins d'un mois, après les premières manifestations, malgré le traitement anticoagulant

^aMise en évidence clinique d'occlusion vasculaire, confirmée par des techniques d'imagerie appropriées. L'atteinte rénale se définit comme une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie, l'apparition d'une hypertension artérielle marquée (> 180/100 mm Hg) et/ou d'une protéinurie (> 500 mg/24 h)

^bLa confirmation histologique signifie la mise en évidence d'un phénomène de thrombose bien qu'un processus de vascularite puisse occasionnellement coexister

^cSi le patient n'a jamais eu de test biologique au préalable, les anticorps antiphospholipides doivent être détectés à deux reprises, espacées d'au moins 12 semaines (pas nécessairement au moment de l'événement clinique), en accord avec les critères préliminaires proposés pour la classification des syndromes des antiphospholipides de Sapporo révisés à Sydney

Ces critères malgré leur bonne sensibilité et spécificité (plus de 90%) demeurent empiriques. Ils sont établis plus pour classer les patients que pour établir un diagnostic chez un patient donné (9).

VIII- Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont présentés dans le tableau 1 et sont :

1) les microangiopathies thrombotiques au premier rang desquelles figure le purpura thrombotique thrombopénique (PTT). Classiquement le PTT associe une atteinte neurologique, de la fièvre, une thrombopénie, une atteinte rénale et une anémie hémolytique (avec schizocytes). Mais l'ensemble de ces atteintes n'est présent que dans 50% des cas de PTT. De plus ces manifestations sont souvent présentes dans le SCAPL. Inversement des anticorps antiphospholipides sont également observés dans le PTT mais à des titres plus faibles que ceux observés dans le SCAPL. La survenue concomitante d'un événement macrothrombotique (veineux ou artériel), la présence d'un LA, un test de Coombs direct positif doivent orienter vers le SCAPL mais la présence de schizocytes et d'aCL n'est en aucun cas spécifique de l'une ou l'autre de ces pathologies. De plus, la survenue d'un PTT avec déficit acquis marqué en ADAMTS-13 a déjà été décrite chez deux patients avec SAPL primaire (10).

2) la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II auto-immune constitue un diagnostic différentiel lorsque les patients sont traités par héparine. Elle peut s'accompagner de thromboses veineuses, artérielles ou de la microcirculation avec notamment atteinte des surrénales et/ou CIVD. La présence d'anticorps anti-PF4 a été détectée chez des patients avec SAPL et/ou présentant un LES en l'absence d'exposition à l'héparine, à des titres parfois élevés, proches de ceux observés dans les TIH (11). Mais dans tous les cas, les tests fonctionnels (agrégation plaquettaire en présence d'héparine ou sécrétion de sérotonine radio-marquée) sont négatifs au cours du SAPL (11).

3) La CIVD aiguë lorsqu'elle survient dans un contexte de sepsis grave peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec le SCAPL d'autant qu'elle a été rapportée dans 15% des cas dans le « CAPS registry » (3).

Pour mémoire les autres diagnostics différentiels possibles sont les endocardites marastiques ou bactériennes, et l'encéphalopathie réversible postérieure.

IX- Principes thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique optimale du SCAPL n'est pas connue, mais elle doit avoir trois objectifs (3) :

1) Traiter tous les facteurs précipitants :

- traitement antibiotique précoce en cas d'infection
- exérèse si possible de tout organe nécrosé
- grande vigilance chez les patients avec SAPL ayant une intervention chirurgicale ou une procédure effractive.

2) Prévenir et traiter tout événement thrombotique

3) Supprimer « l'orage » cytokinique

Compte tenu de la rareté du syndrome, le traitement n'est pas standardisé. Il associe :

- un traitement anticoagulant (héparine intraveineuse suivie par un traitement antagoniste de la vitamine K). La surveillance du traitement par héparine non fractionnée devra être effectuée par l'héparinémie (0,3 à 0,7 U/mL) et non sur l'allongement du TCA chez ces patients ayant fréquemment un allongement de base de leur TCA en raison du LA. Pour limiter les risques de thrombopénie induite par l'héparine, si la fonction rénale le permet, les HBPM peuvent être préférées à l'héparine non fractionnée.
- les échanges plasmatiques (avec plasma frais congelé ; particulièrement en cas de présence de schizocytes)
- les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)
- le cyclophosphamide en cas de poussée lupique associée.

Plus récemment l'administration de rituximab, d'eculizumab ou de defibrotide a été proposée, là encore empiriquement, ponctuellement et sans aucune validation (16).

X- Evolution-pronostic

1) à court terme :

Le pronostic immédiat du SCAPL est mauvais puisque 44% des 280 patients du « CAPS registry » sont décédés au moment de l'événement : principalement de causes

cérébrales (AVC ischémique, hémorragie cérébrale, encéphalopathie) (27%), cardiaques (insuffisance cardiaque, troubles du rythme) (20%), infectieuses (20%) et de défaillance multiviscérale (17%) (12).

Dans notre récente expérience, la guérison est obtenue plus souvent chez les patients ayant reçu un traitement anticoagulant par rapport à ceux sans traitement (63% vs 22% $p < 0,0001$). L'association : anticoagulants, corticoïdes, échanges plasmatiques et/ou IgIV semble encore meilleure (69% vs 54% de guérison) (3).

Les autres facteurs de mauvais pronostic sont le LES (59% vs 38%, $p = 0,003$) et la présence d'anticorps anti-noyaux (66% vs 49% $p = 0,02$) (12). Chez ces patients atteints de LES, l'adjonction de cyclophosphamide au traitement est associée à un meilleur pronostic (13).

2) à long terme

Les séquelles sont fréquentes, notamment cardiaques (insuffisance cardiaque, arythmie), cérébrales et rénales (insuffisance rénale parfois terminale).

La récurrence de SCAPL est un événement très rare. Parmi 58 patients « survivants du SCAPL », aucune récurrence n'est survenue pendant un suivi médian de 67,2 mois mais 19% ont présenté un nouvel événement du SAPL non fatal et 16% (9/58) sont décédés (14). Parmi ces 9 patients décédés, une défaillance multiviscérale a été fatale chez 3 d'entre eux au décours de l'épisode de SCAPL. A distance, 4 sont décédés d'une cause liée au SAPL (complications périopératoires, infarctus pulmonaire, embolie pulmonaire) et 2 d'une étiologie indépendante du SCAPL (14). Les « survivants » doivent être considérés comme des patients à très haut risque justifiant une éducation renforcée sur leur maladie et leur traitement.

XI- Prévention

Compte tenu du pronostic péjoratif et de l'existence de facteurs déclenchants dans plus de 50% des cas de SCAPL, il est important d'essayer de prévenir la survenue d'un SCAPL chez les patients ayant un SAPL déjà diagnostiqué. Le patient doit également être capable de prévenir lui-même des situations à risque (connaissance approfondie des situations potentiellement déclenchantes) et doit avoir un suivi attentif à long terme.

La chirurgie est une situation particulièrement à risque de déclenchement d'un SCAPL car elle peut nécessiter une modification du traitement anticoagulant (avec parfois un déséquilibre) et un risque infectieux majoré.

Les recommandations sur la prise en charge péri-opératoire d'un patient avec SAPL sont les suivantes (15) :

Evaluation pré-opératoire

- l'allongement du TCA dû au LA n'est pas une contre indication à la chirurgie si il n'y pas de coagulopathie surajoutée qui doit être systématiquement recherchée comme précisé dans les recommandations de l'ISTH.
- la thrombopénie modérée du SAPL (> 100 G/L) ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose
- la chirurgie ou autres procédures effractives doivent reposer sur une indication formelle en l'absence d'autre possibilité

Précautions péri-opératoires

- réduire au minimum les manipulations intravasculaires (voies d'accès et surveillance)
- ne pas prendre la tension au brassard trop fréquemment pour réduire au minimum la stase veineuse distale
- éviter les garrots pour la même raison
- tout événement anormal doit faire évoquer une thrombose artérielle ou veineuse
- un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du SCAPL

Anticoagulation péri-opératoire

- Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum
- Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses
- Reprendre le traitement anti-thrombotique en post-opératoire, le plus tôt possible
- Savoir que le patient peut développer une récurrence de thrombose malgré un traitement anticoagulant adapté
- Prendre en charge les patientes avec un SAPL exclusivement obstétrical comme si elles avaient un antécédent thrombotique

A retenir :

L'association de thromboses des petits vaisseaux, survenant en moins d'une semaine, dans au moins 3 organes différents doit faire évoquer un SCAPL. Il sera confirmé par la présence d'anticorps antiphospholipides (LA et/ou aCL et/ou anti- β_2 GPI). Un facteur déclenchant tel qu'une infection est souvent retrouvé. Il nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente.

Références

- 1 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey L, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ;4 : 295-306.
- 2 Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
- 3 Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gomez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the « CAPS registry ». *J Autoimm* 2009 ; 32: 240-5.
- 4 Espinoza G, Bucciarelli S, Cervera R, Gomez-Puerta JA, Font J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Rev* 2006;6:68-71.
- 5 Triplett D and Asherson RA. Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000; 5: 154-9.
- 6 Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Gomez-Puerta JA, Musuruana J Font J, Bucciarelli S et al. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:943-6.
- 7 Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003 ; 12 :530-4.
- 8 Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010;10:74-9.
- 9 Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1205-9.

10 Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:3260-3264.

11 Pazner R, Greinacher A, Selleng K, Althaus K, Shenkman B, Seligsohn U False-positive tests for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Thromb Haemost* 2009;7:1070-4.

12 Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M et al Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76

13 Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007 ;34:346-52.

14 Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:530-3

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

16 Espinosa G, Berman H, Cervera R. Management of refractory cases of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 10:664-8.

Pour en savoir plus :

Registre international : <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>

Tableau 1 : diagnostics différentiels du SCAPL (5,6) :

	SCAPL	PTT	CIVD	TIH
mécanisme thrombotique	Anticorps dépendant	Anticorps-dépendant ou déficit constitutionnel en ADAMTS 13	Sepsis, cancer, causes obstétricales	Anticorps dépendant
cible antigénique	β_2 GPI, prothrombine	ADAMTS-13	?	PF4-héparine
localisation des thromboses	microvaisseaux et parfois veines ou artères	microvaisseaux	microvaisseaux ;veines et artères	veines artères microvaisseaux
schizocytes	±	++	±	-
thrombopénie	++	+++	++	++
APL (aCL, LA)	++	±	±	±

SCAPL : syndrome catastrophique des antiphospholipides, PTT : purpura thrombotique thrombopénique, CIVD : coagulation vasculaire intra-disséminée, TIH : thrombopénie induite par l'héparine de type II auto-immune.