CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Nathalie Costedoat-Chalumeau

Centre de référence maladies autoimmunes et systémiques rares
Service Médecine Interne
Hôpital Cochin
Université Paris Descartes

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases

Network Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET)

Critères cliniques

THROMBOSE(S) (artérielle, veineuse, ou microvasculaire)

- **Au moins 1 épisode clinique dans tout tissu ou organe (sauf TVS), confirmé par imagerie, Doppler, histologie (sans inflammation pariétale significative).**

MORBIDITE GRAVIDIQUE

- **3 FCS consécutives inexpliquées < 10 SA**
- **OU 1 mort fœtale dès 10 SA inexpliquée par ailleurs,**
- **OU 1 naissance prématurée (< 34 SA) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou une insuffisance placentaire ++**

Wilson et al. Arthritis Rheum 1999, 42: 1309-11 (Sapporo)
Miyakis et al. J thromb Hemost 2006, 4: 295-306 (Sydney)

Critères biologiques

Nécessitent une confirmation au delà de 6 puis 12 semaines

- **Anticorps anticardiolipine IgG et/ou M (ACL), à titre MOYEN ou ELEVE, par un test ELISA standardisé (> 40 U ou > 99e percentile)**
- **Anti-Béta2GP1 en élisa (IgG ou IgM, > 99e percentile)**
- **ou anticoagulant circulant lupique**

SAPL = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE

Wilson et al. Arthritis Rheum 1999, 42: 1309-11 (Sapporo)
Miyakis et al. J thromb Hemost 2006, 4: 295-306 (Sydney)

Anticoagulant circulant lupique

HEMOSTASE --> 3 Etapes

Dans 2 tests de coagulation: TCA (indice de Rosner), DRVVT

- **ACC suspecté sur l'allongement d'un temps de coagulation PL-dépendant**
- **Inhibiteur démontré par le mélanges de plasmas (malade + témoin)**
- **ACC confirmé par tests de neutralisation (temps de coagulation normalisé par PL)**

Recherche possible sous AVK, mais pas sous héparine ++

« Triple positivité »

- **Anticoagulant circulant lupique (ACC)**
- **AC anti-cardiolipine**
- **AC anti-b2 GPI**

Risque accru de :

- complications obstétricales
- thromboses (y compris CAPS)

Attention

- **30 à 40% des patients lupiques ont une biologie antiphospholipides**
- **Pour le syndrome, Il faut un évènement clinique**
- **SAPL Primaire ou associé…**

Epidémiologie du SAPL

- **Prévalence estimée : 0,5% population générale**
- **Âge moyen au diagnostic : 34 ans**
- **Ratio F/M :**
  - **SAPL primaire : 3,5 F/1 H**
  - **SAPL associé au lupus : 7/1**
- **Taux de mortalité globale : 5%**

Danza, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012;26:65

CLINIQUE

SAPL et Phénotypes

- **Obstétrical :**
  - 1ier trimestre
  - 2ième et 3ième trimestre
- **Thrombotique :**
  - **Veineux**
  - **Artériel** : cerveau ++ →

Phénotype artériel:

- AVC
- Comitialité
- Valvulopathie
- Livedo
- Chorée
- Thromboses intra-rénales, HTA
- Thrombopénie
- Triple positivité APL
- CAPS

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 46, No. 4, April 2002, pp 1019–1027
DOI 10.1002/art.10187

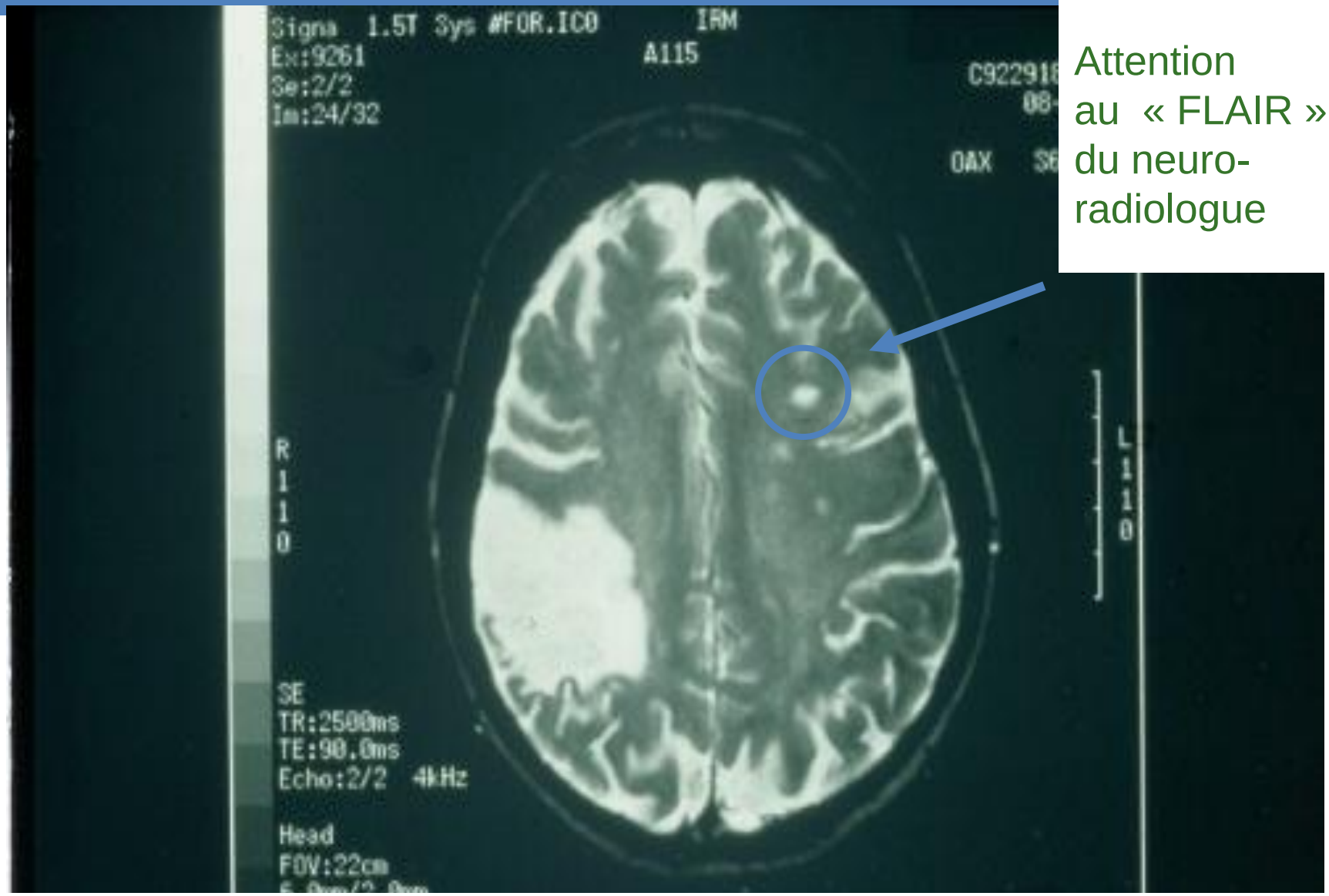
Antiphospholipid Syndrome

Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients

Ricard Cervera,[1] Jean-Charles Piette,[2] Josep Font,[1] Munther A. Khamashta,[3] Yehuda Shoenfeld,[4] María Teresa Camps,[5] Soren Jacobsen,[6] Gabriella Lakos,[7] Angela Tincani,[8] Irene Kontopoulou-Griva,[9] Mauro Galeazzi,[10] Pier Luigi Meroni,[11] Ronald H. W. M. Derksen,[12] Philip G. de Groot,[12] Erika Gromnica-Ihle,[13] Marta Baleva,[14] Marta Mosca,[15] Stefano Bombardieri,[15] Frédéric Houssiau,[16] Jean-Christophe Gris,[17] Isabelle Quéré,[17] Eric Hachulla,[18] Carlos Vasconcelos,[19] Beate Roch,[20] Antonio Fernández-Nebro,[21] Marie-Claire Boffa,[2] Graham R. V. Hughes,[3] and Miguel Ingelmo,[1] for the Euro-Phospholipid Project Group

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

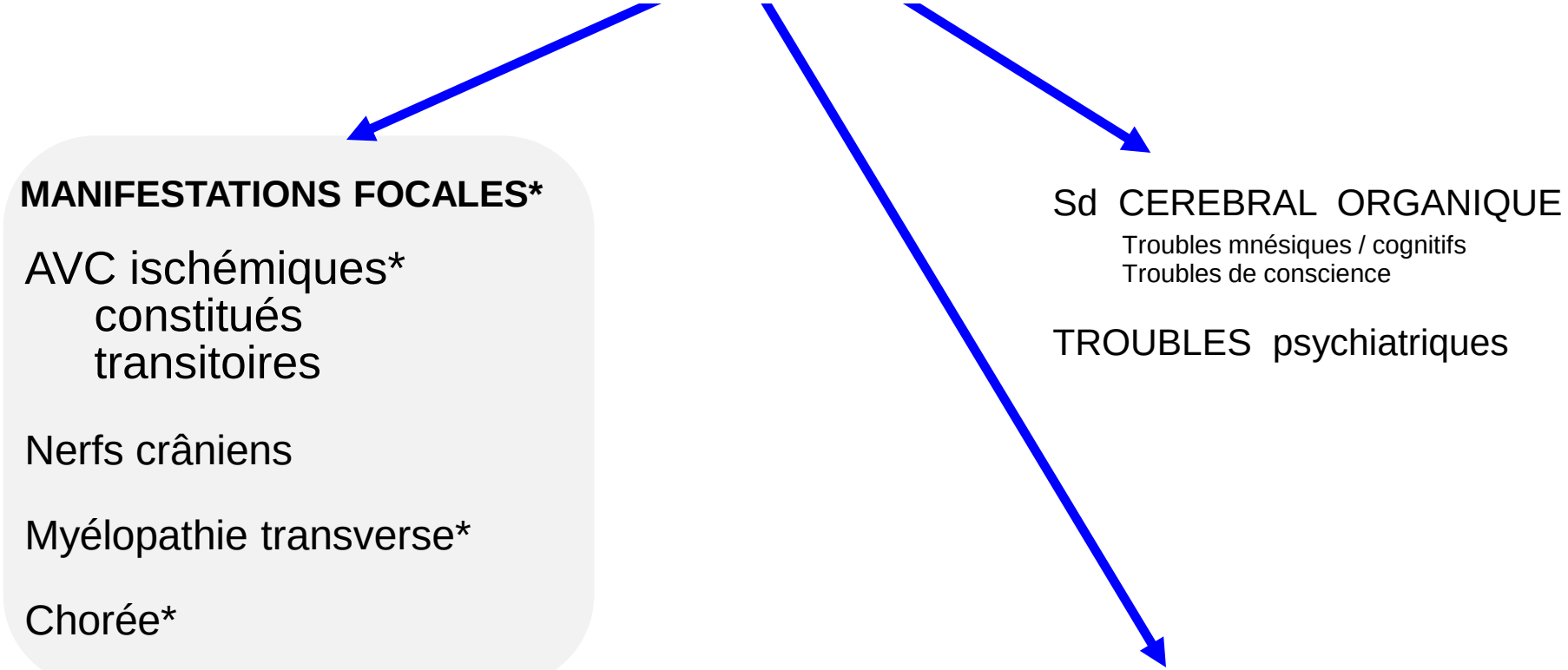
Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)



Attention
au « FLAIR »
du neuro-
radiologue

AVC, AIT, atteintes rétiniennes, thrombophlébite cérébrale, chorée, hémiballisme, épilepsie,
syndrome extra-pyramidal, myélite transverse, migraine, démence

Hétérogénéité du « neurolupus »



* association avec aPL

Long-Term Outcome of 32 Patients With Chorea and Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Antibodies

Peggy Reiner, MD,[1]* Damien Galanaud, MD, PhD,[3]
Gaëlle Leroux, MD,[2] Marie Vidailhet, MD,[4]
Julien Haroche, MD, PhD,[2] Du Le Thi Huong, MD,[2]
Camille Francès, MD,[5] Thomas Papo, MD,[6]
Christian de Gennes, MD,[2] Lucile Musset, MD, PhD,[7]
Bertrand Wechsler, MD,[2] Zahir Amoura, MD,[2]
Jean-Charles Piette, MD,[2]
and Nathalie Costedoat-Chalumeau, MD, PhD[2]

Movement Disorders, Vol. 26, No. 13, 2011

Conclusions: Chorea had a good outcome in itself. This long-term follow-up shows, for the first time, that these patients have substantial risk for further arterial thrombosis.

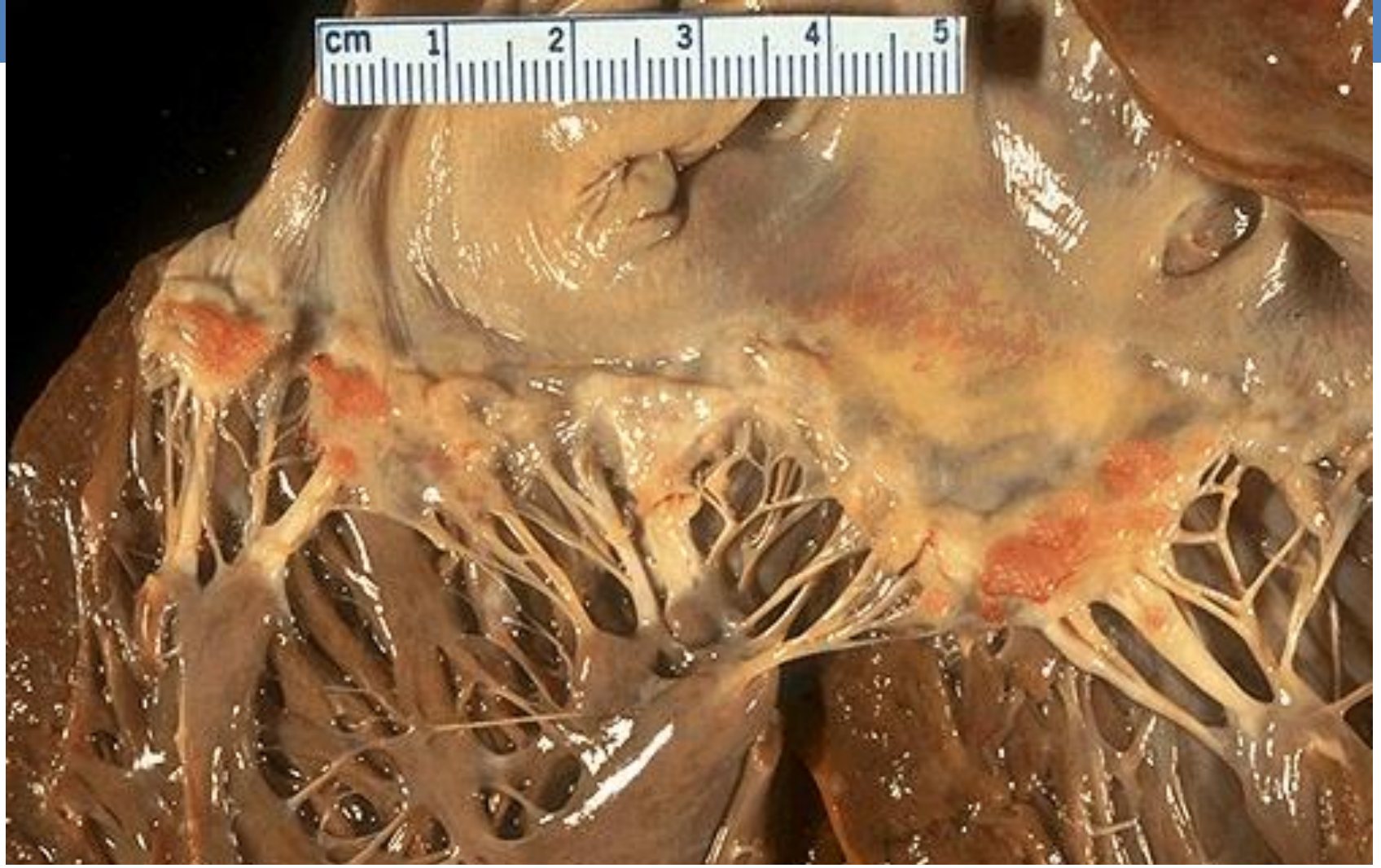
- Risque artériel ++
- Risque obstétrical ++

Phénotype artériel:

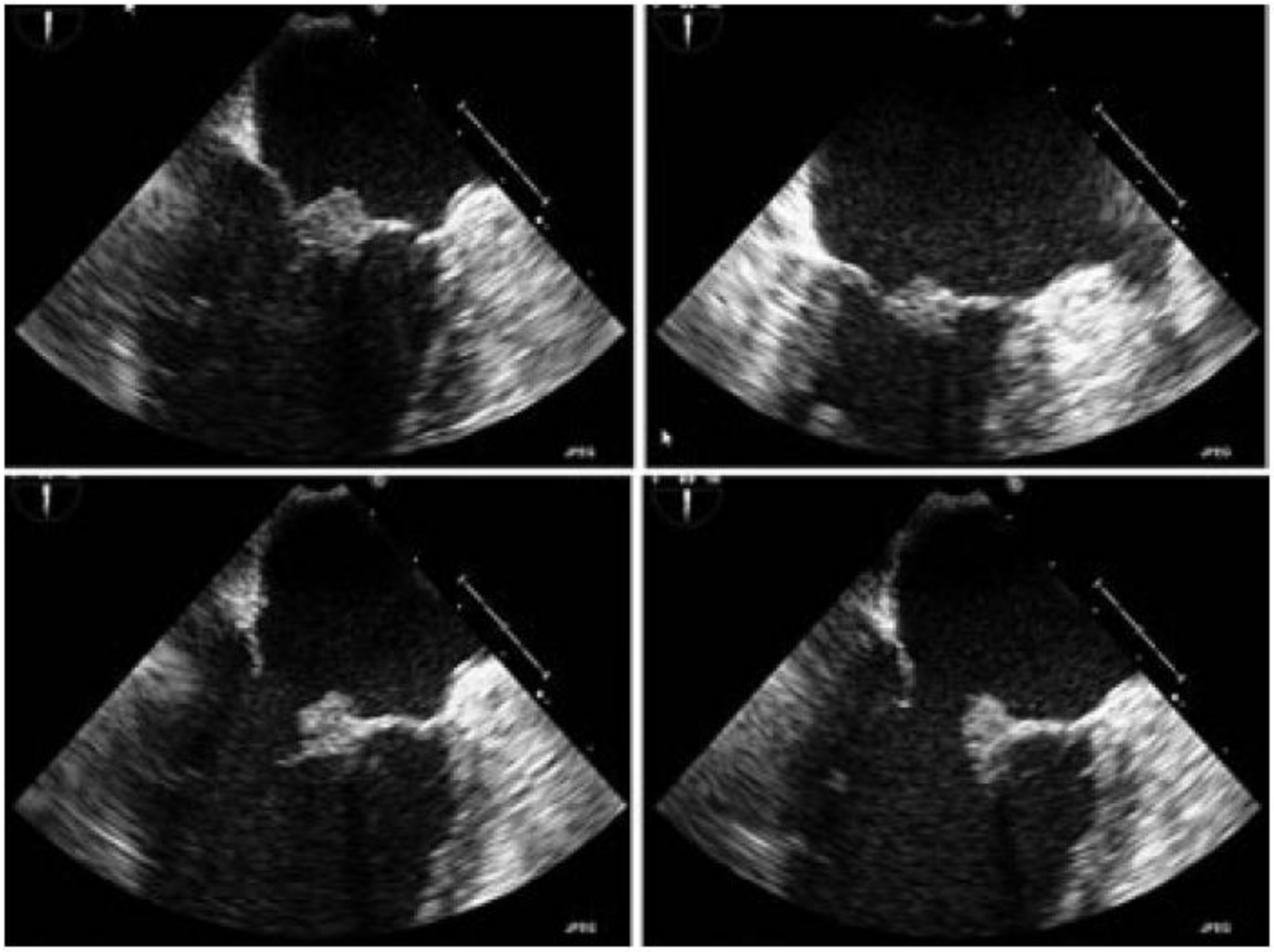
- AVC
- Comitialité
- Valvulopathie
- Livedo
- Chorée
- Thromboses intra-rénales, HTA
- Thrombopénie
- Triple positivité APL
- CAPS

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)



Mitrale > Aortique > Tricuspide
Epaississement diffus >> localisé (végétation)
Régurgitation >> Sténose ou mixte
Risques: embolie (cérébrale ++) > dysfonction > Osler



ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 65, No. 4, April 2013, pp 851–852

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

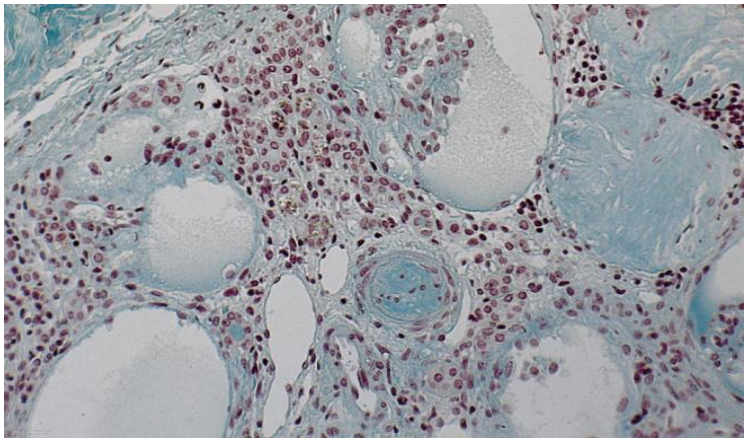
Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)

CAPS et rein (73% …. Ou 100%)

HTA

PROTEINURIE

Insuffisance Rénale



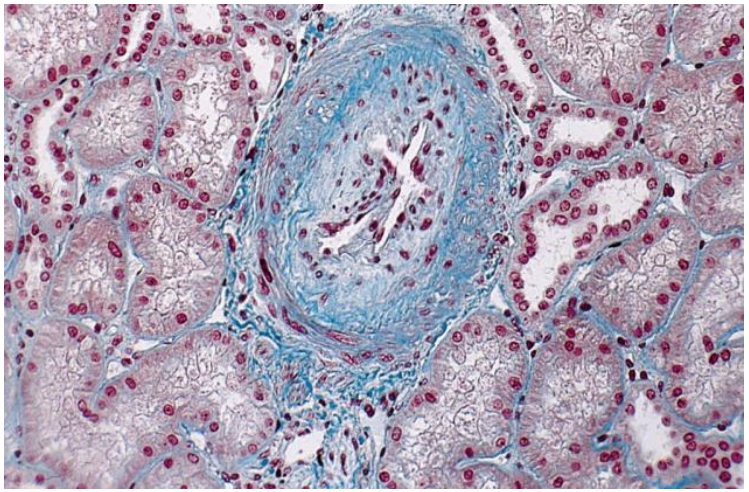
Néphropathie APS

MAT, thrombi,

→ hyperplasie fibreuse intimale,

occlusion artérielle fibreuse,

atrophie focale corticale



Nochy et al, J Am Soc Nephrol 10: 507–518, 1999

Daugas et al, J Am Soc Nephrol. 2002;13:42-52.

CAPS et rein (73% …. Ou 100%)

HTA

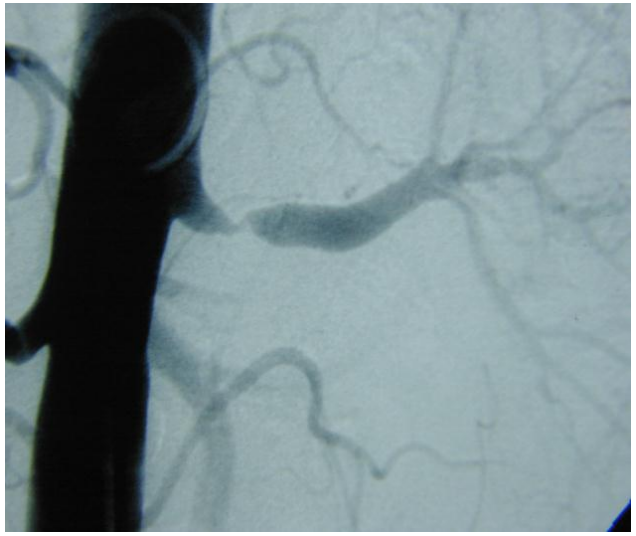
PROTEINURIE

Insuffisance Rénale

Thrombose des veines rénales

Infarctus rénal

Sténose des artères rénales



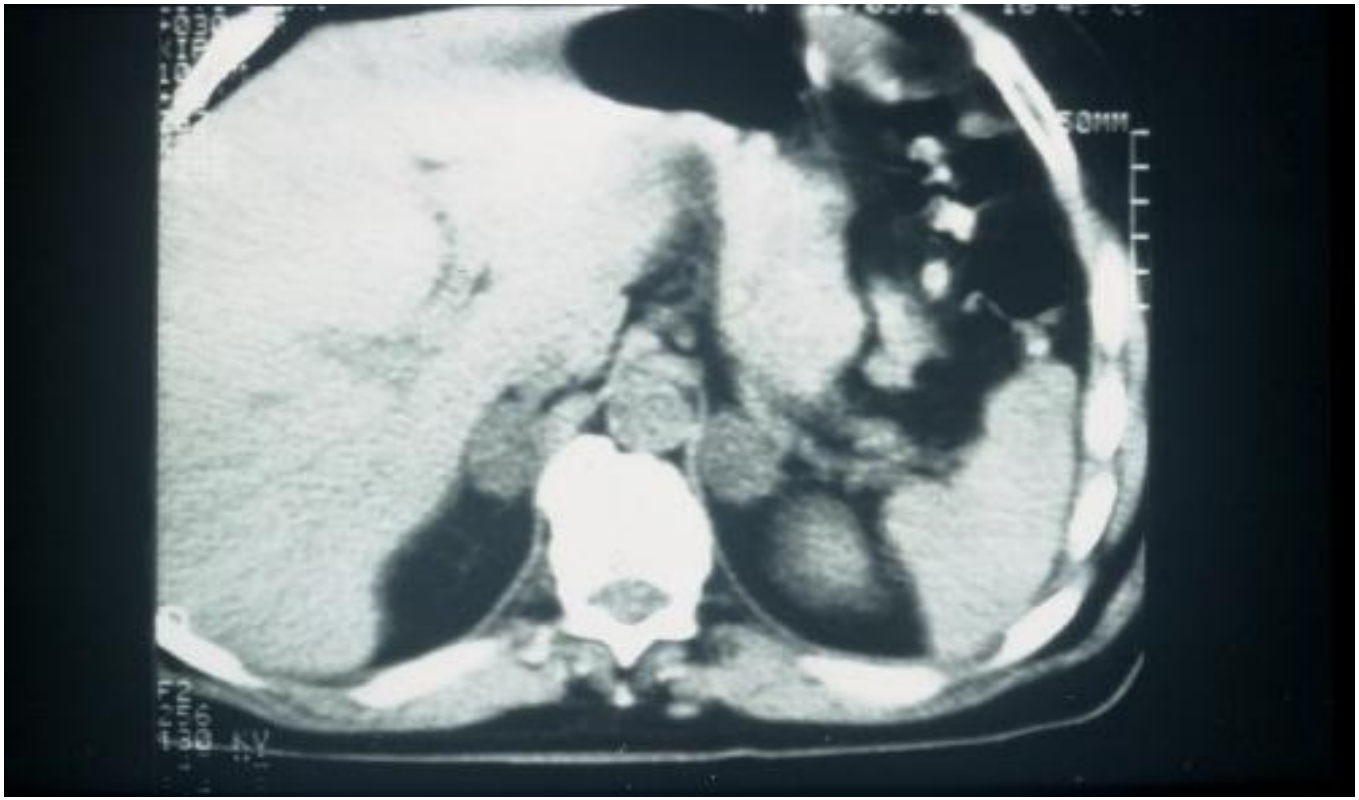
Nochy et al, J Am Soc Nephrol 10: 507–518, 1999

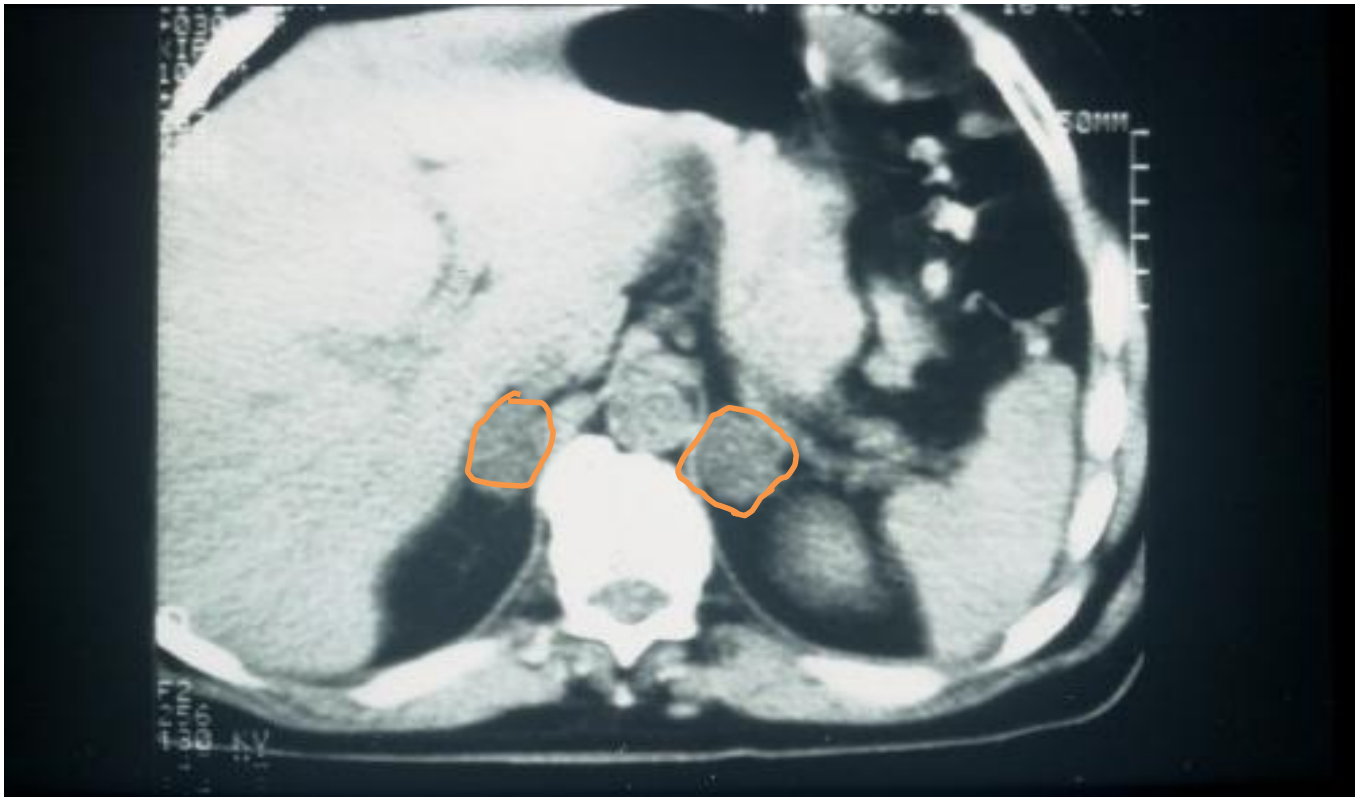
Daugas et al, J Am Soc Nephrol. 2002;13:42-52.

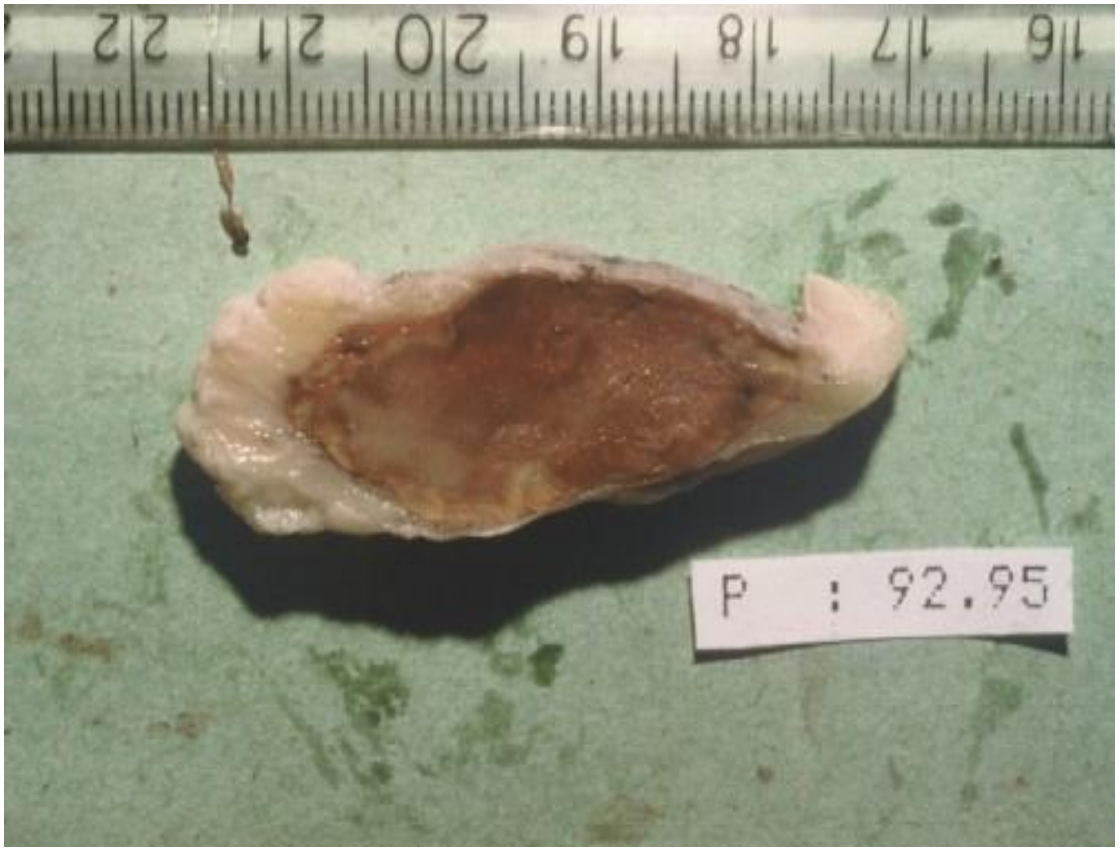
Manifestations possibles

Patient ayant un SAPL avec AEG, insuffisance rénale, thrombopénie, hypotension artérielle, éventuellement stigmates de microangiopathie

Avec douleurs abdominales…






P : 92.95

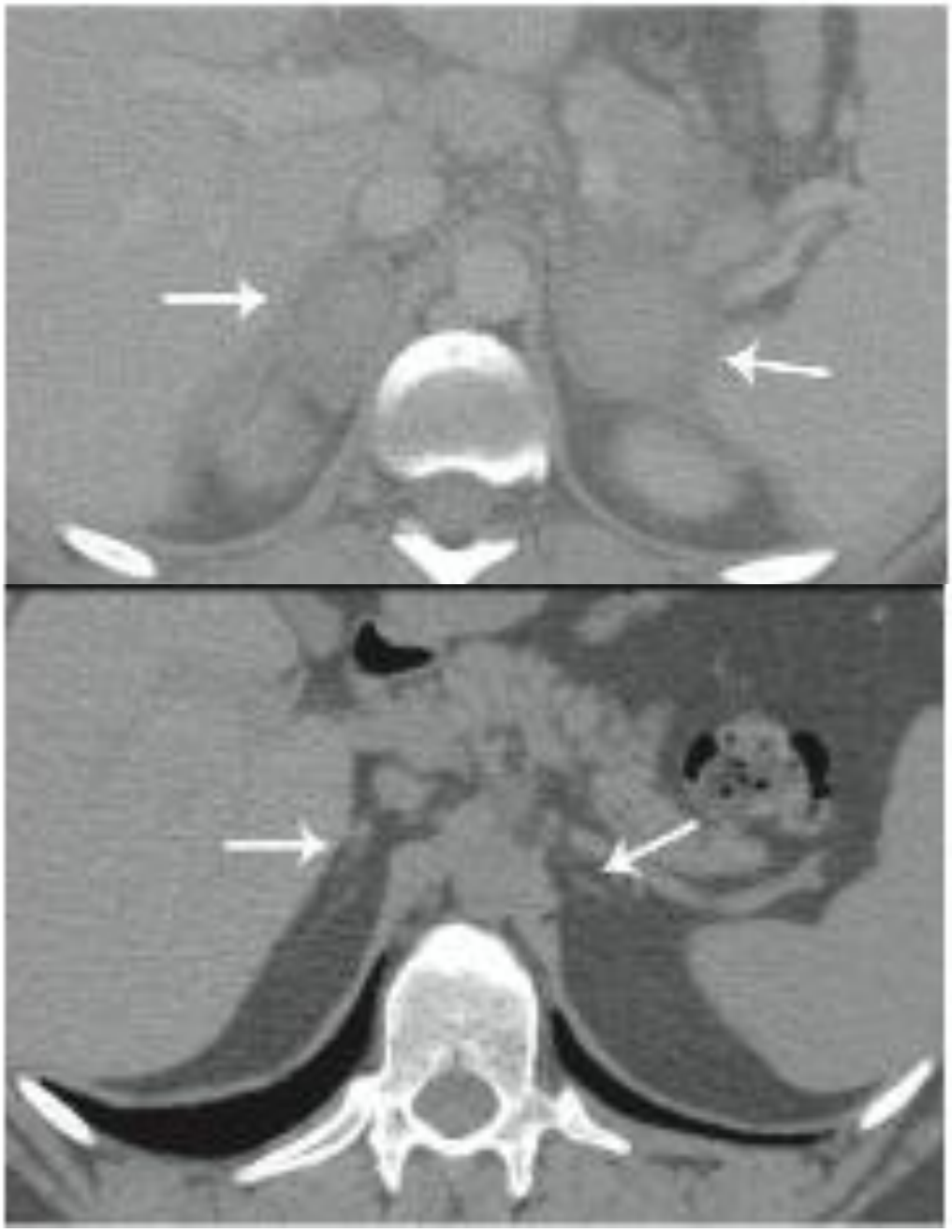
Surrénales

- *= thrombose bilatérale des veines surrénaliennes responsable de la constitution d'un infarctus veineux (ou infarcissement hémorragique) surrénalien donnant un aspect « d'hématome » de la surrénale.*
- *Si bilatérale => insuffisance surrénalienne habituellement définitive.*
- *L'imagerie abdominale montre initialement deux grosses surrénales évoluant secondairement vers l'atrophie.*
- *Aussi dans les méningococcémies et les TIH.*

Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Hemorrhage-Adrenal Infarction in the Antiphospholipid Syndrome: Long-Term Outcome of 16 Patients

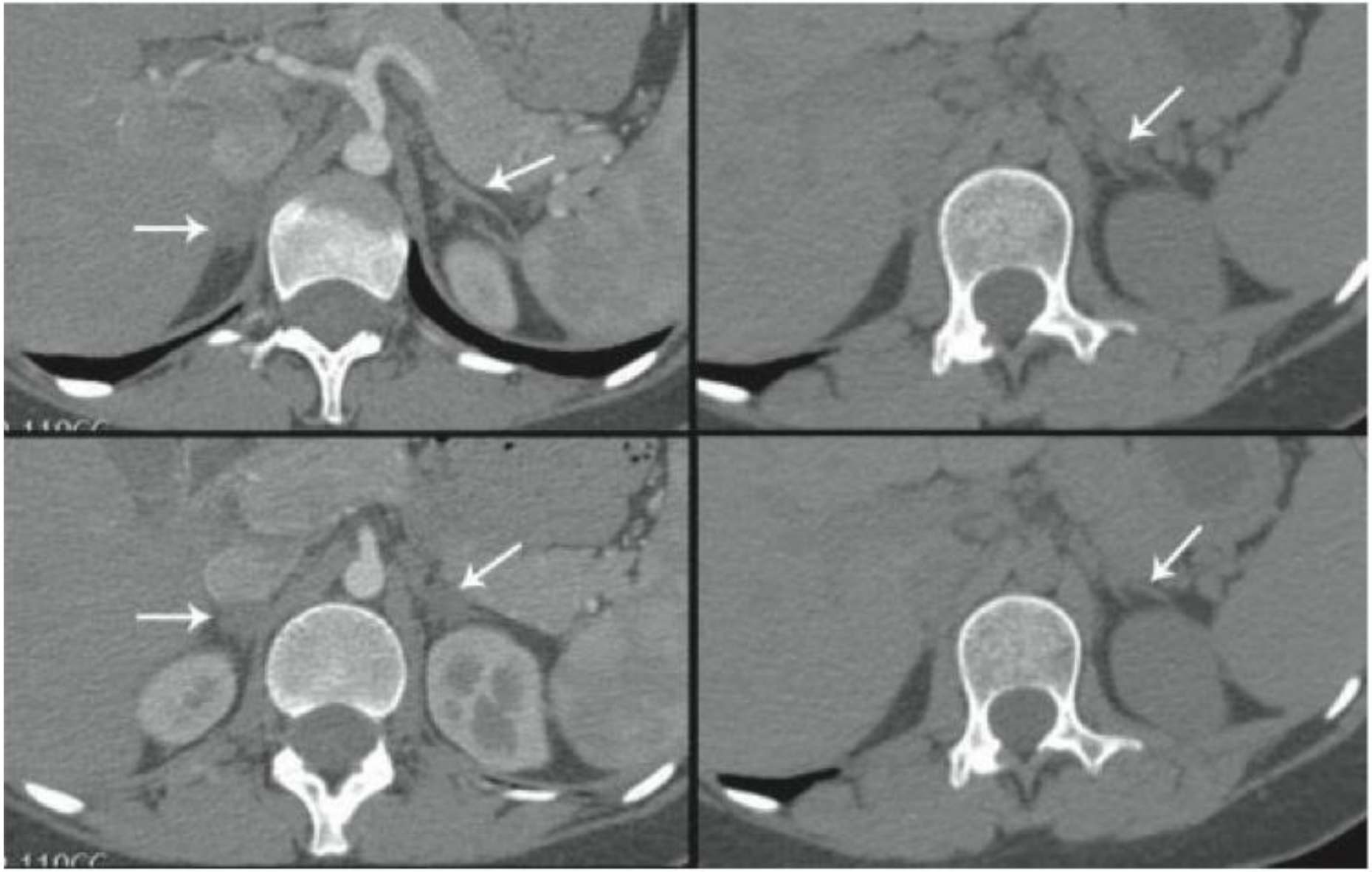
Isolde Ramon, Alexis Mathian, Anne Bachelot, Baptiste Hervier, Julien Haroche, Du Boutin-Le Thi Huong, Nathalie Costedoat-Chalumeau, Bertrand Wechsler, Rafik Karmali, Brigitte Velkeniers, Philippe Touraine, Christiane Coussieu, Abdelhai Bennani, Raphaele Renard-Penna, Philippe A. Grenier, Denis Wahl, Jean-Charles Piette, and Zahir Amoura*

J Clin Endocrinol Metab, 2013)



A 5 ans

A 2 ans



CAPS => aspect de TIPMP

Author's Accepted Manuscript

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)-induced ischemic pancreatic ducts injury mimicking intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

Léa Savey, Jean-Charles Piette, Jérome Bellanger, Laurent Palazzo, Zahir Amoura, Alain Sauvanet, Jean-François Pouget-Abadie, Philippe Sogni, Joseph Emmerich, Nathalie Costedoat-Chalumeau

www.elsevier.com/locate/semarthrit

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

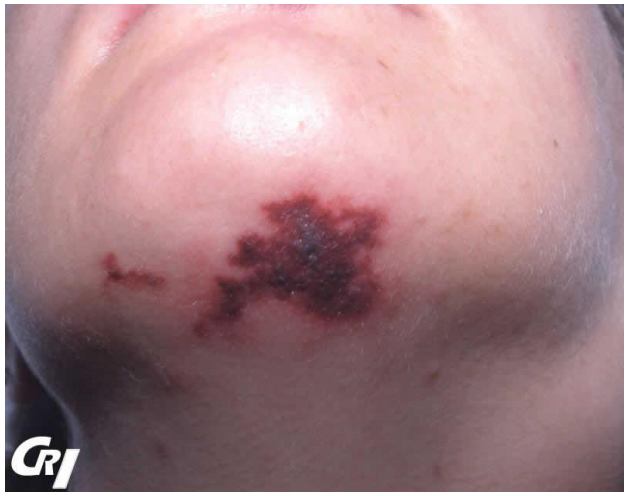
Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)

Arthritis & Rheumatism, Vol 52, N0 6, June 2005, pp 1785-1793.

Dermatologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome

Two Hundred Consecutive Cases

Camille Francès, Suzanne Niang, Emmanuel Laffitte, Francois le Pelletier,
Nathalie Costedoat, and Jean Charles Piette



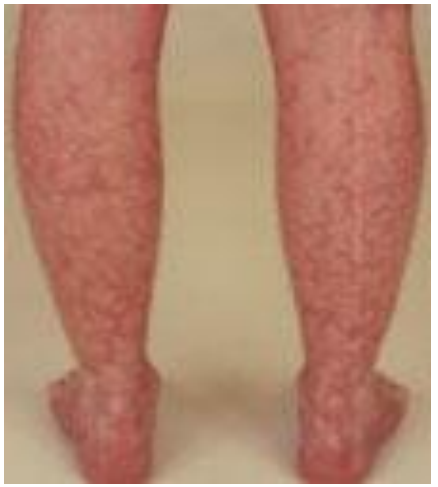
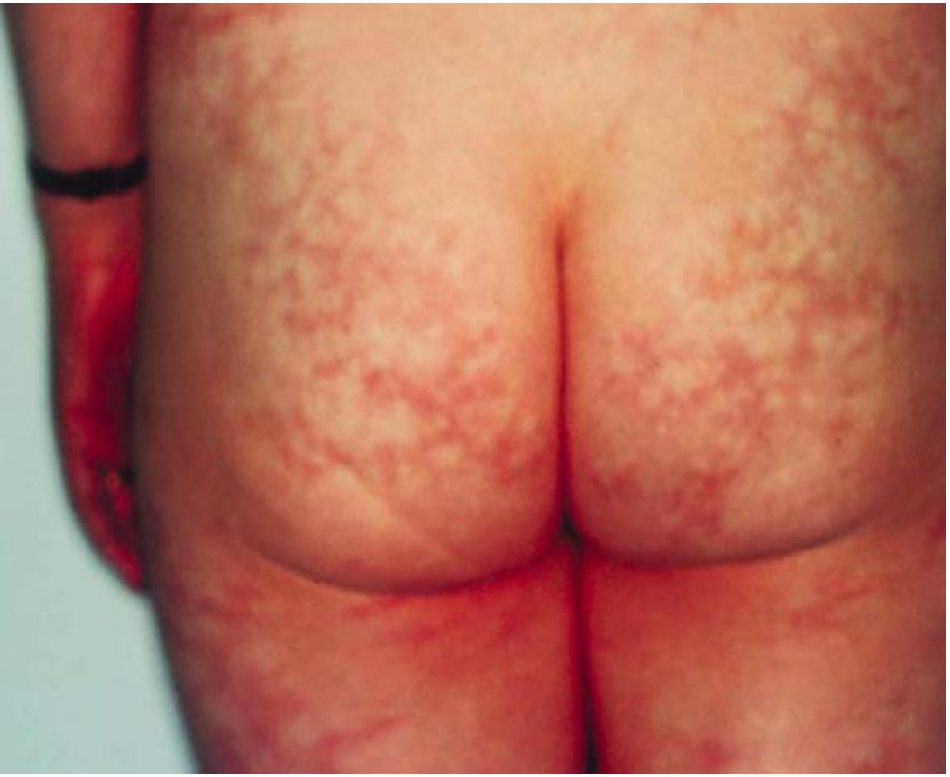
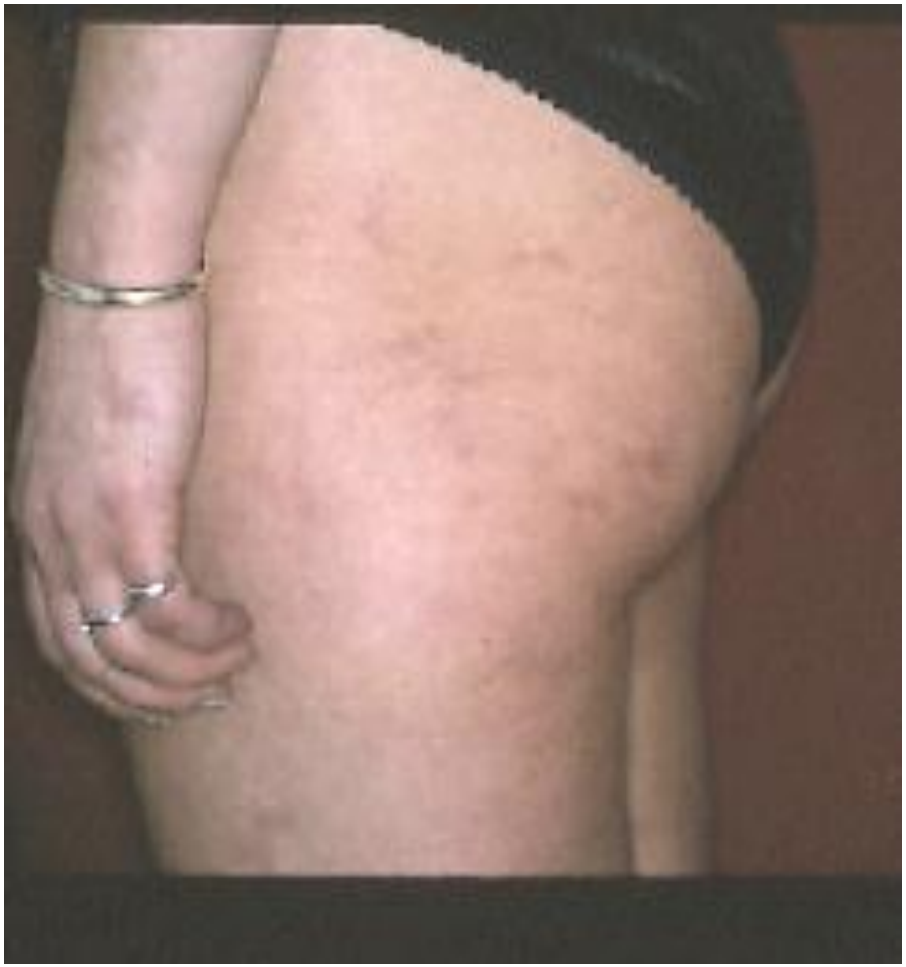


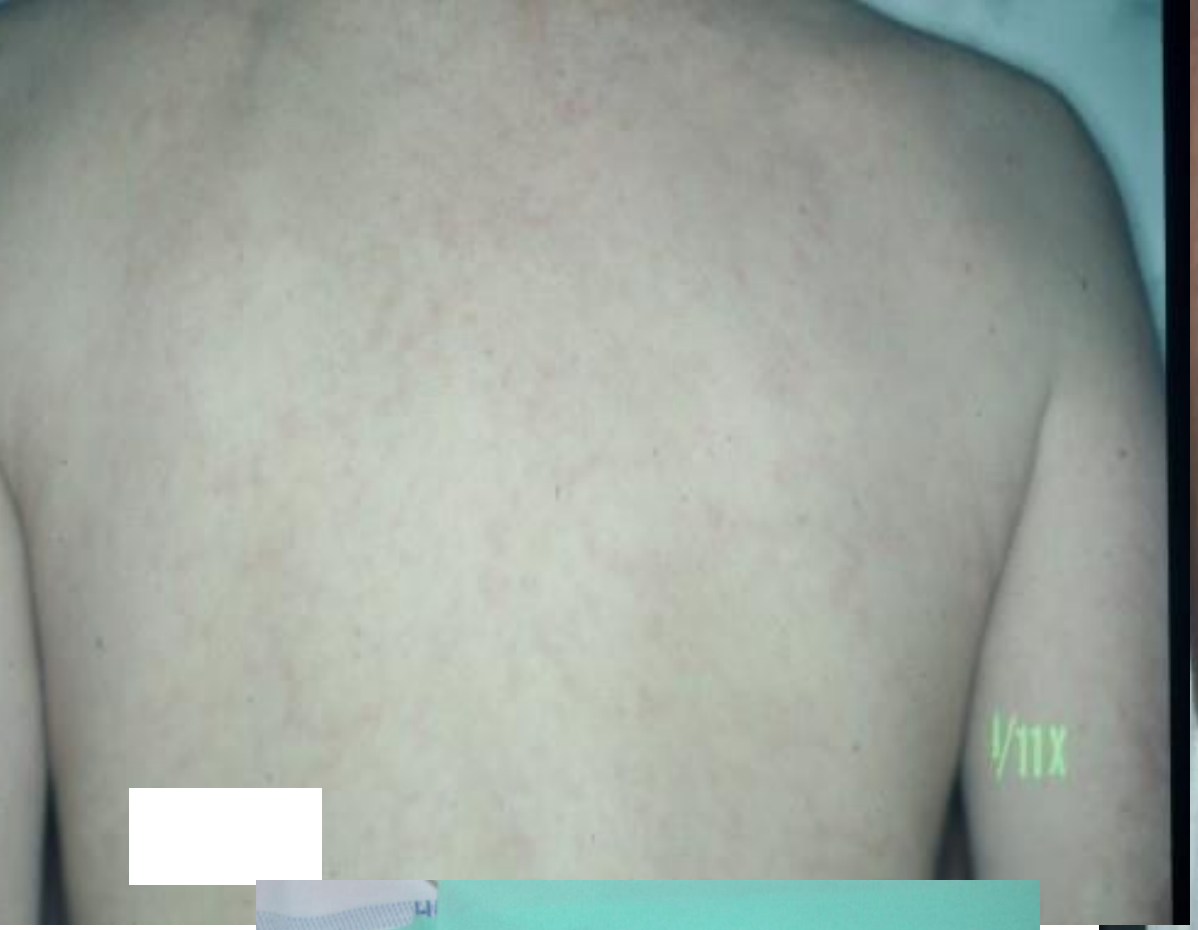
Table 2. Dermatologic manifestations

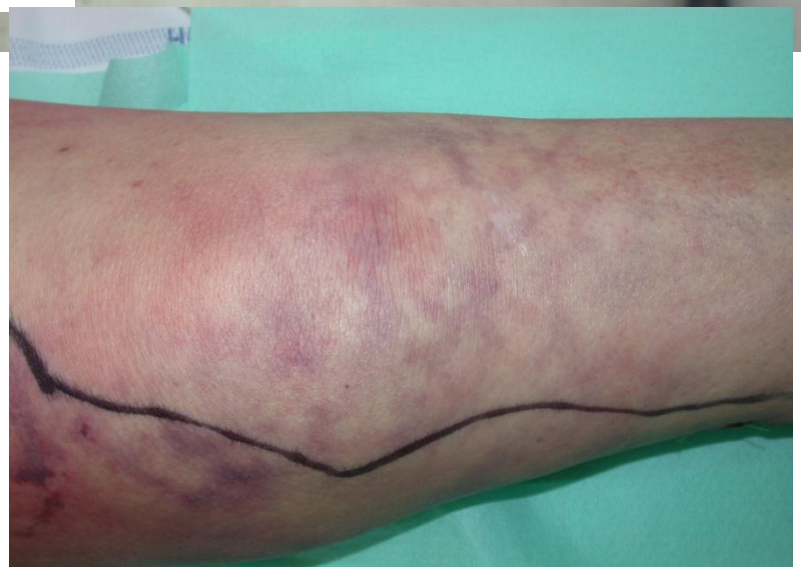
	No. with manifestation (no. with manifestation as presenting symptom)*		
	Primary APS (n = 100)	SLE-related APS (n = 100)	All APS (n = 200)
Any	45 (36)	53 (25)	98 (61)
Livedo reticularis	31 (21)	20 (14)	51 (35)
Digital necrosis	3 (1)	12 (4)	15 (5)
Subungual splinter hemorrhages	4 (2)	6 (2)	10 (4)
Superficial venous thrombosis	4 (1)	6 (2)	10 (3)
Post-phlebitic ulcers	2 (1)	7 (0)	9 (1)
Circumscribed cutaneous necrosis	5 (5)	2 (2)	7 (7)
Thrombocytopenic purpura	1 (1)	6 (2)	7 (3)
Pseudovasculitis manifestations	4 (3)	2 (1)	6 (4)
Extensive cutaneous necrosis	1 (1)	3 (3)	4 (4)
Primary anetoderma	2 (0)	2 (0)	4 (0)

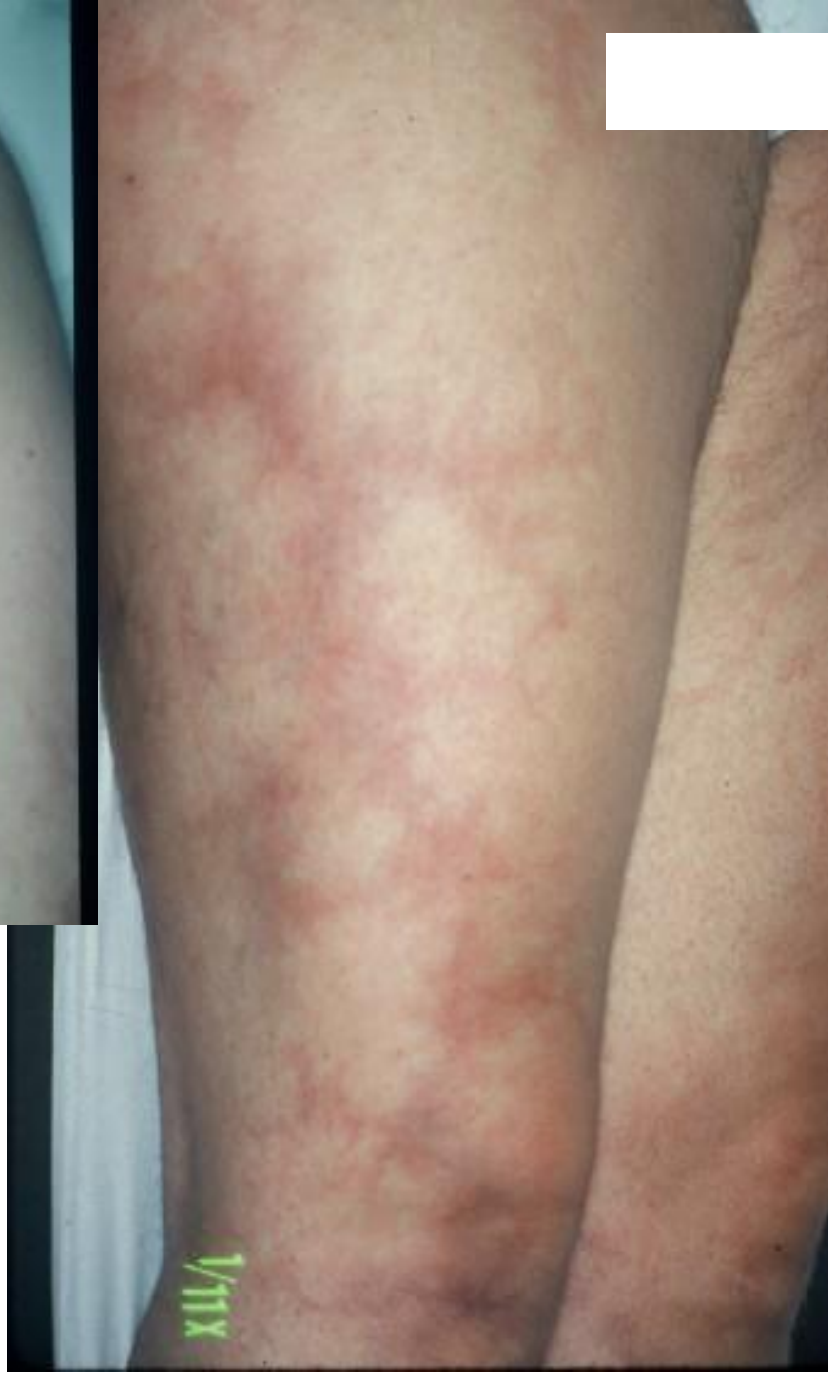
* There were no significant differences in the frequency of any dermatologic manifestation between the primary antiphospholipid syndrome (APS) group and the systemic lupus erythematosus (SLE)–related APS group.











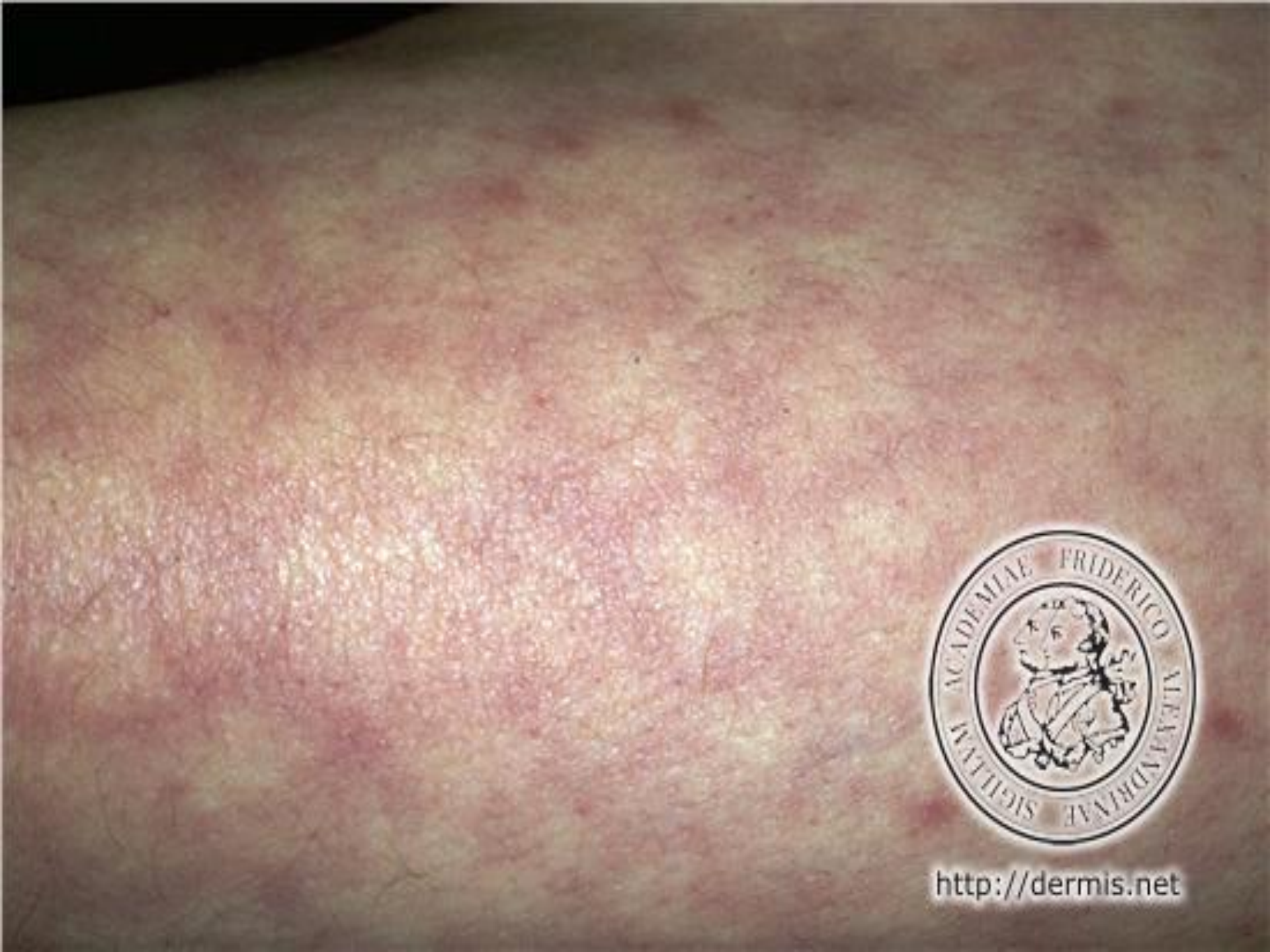

ACADEMIAE FRIDERICO ALEXANDRINAE SICULAE
http://dermis.net

Table 3. Correlates of livedo reticularis in all APS patients, patients with primary APS, and patients with SLE-related APS*

	LR+, %	LR−, %	OR	95% CI	*P*
Cerebral or ocular ischemic arterial events					
All patients	69	17	10.8	5.2–22.5	<0.0001
Primary APS	68	23	7.0	2.7–17.8	<0.0001
SLE-related APS	70	11	18.4	5.6–60	<0.0001
Seizures					
All patients	29	6	6.5	2.6–16	<0.001
Primary APS	19	8	3.0	0.9–10.9	0.09
SLE-related APS	45	5	15.5	4.1–59.2	<0.0001
Arterial events					
All patients	85	39	6.0	2.9–12.6	<0.0001
Primary APS	71	30	5.6	2.2–14.2	0.0002
SLE-related APS	85	39	9.0	2.4–33.1	0.0002
Heart valve abnormalities on echocardiography					
All patients	63	19	7.3	3.6–14.7	<0.0001
Primary APS	55	17	5.8	2.2–14.8	0.0001
SLE-related APS	75	20	12.0	3.8–37.9	<0.0001
Arterial systemic hypertension (≥160/90 mm Hg)					
All patients	43	21	2.9	1.5–5.7	0.0018
Primary APS	39	20	2.5	1.0–6.2	0.0521
SLE-related APS	50	21	3.7	1.3–10.3	0.0096
Venous thrombosis					
All patients	20	52	0.2	0.1–0.5	<0.0001
Primary APS	16	51	0.2	0.1–0.5	0.0011
SLE-related APS	25	54	0.3	0.1–0.9	0.0213
Raynaud's phenomenon					
All patients	49	28	2.4	1.3–4.7	0.006

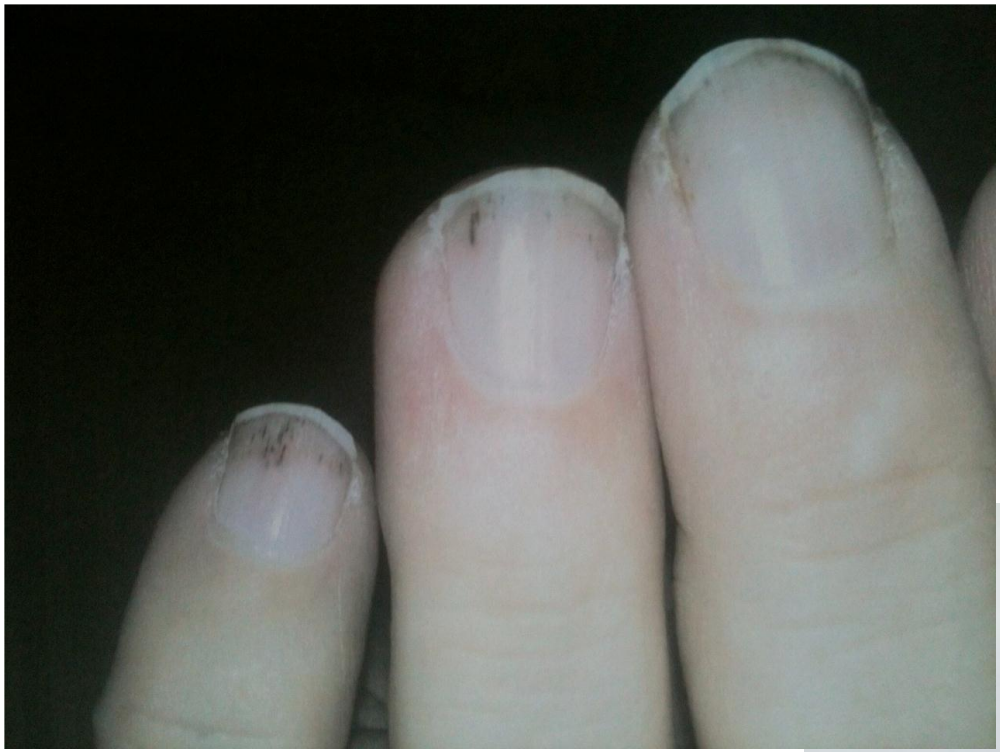
Livédo : phénotype artériel

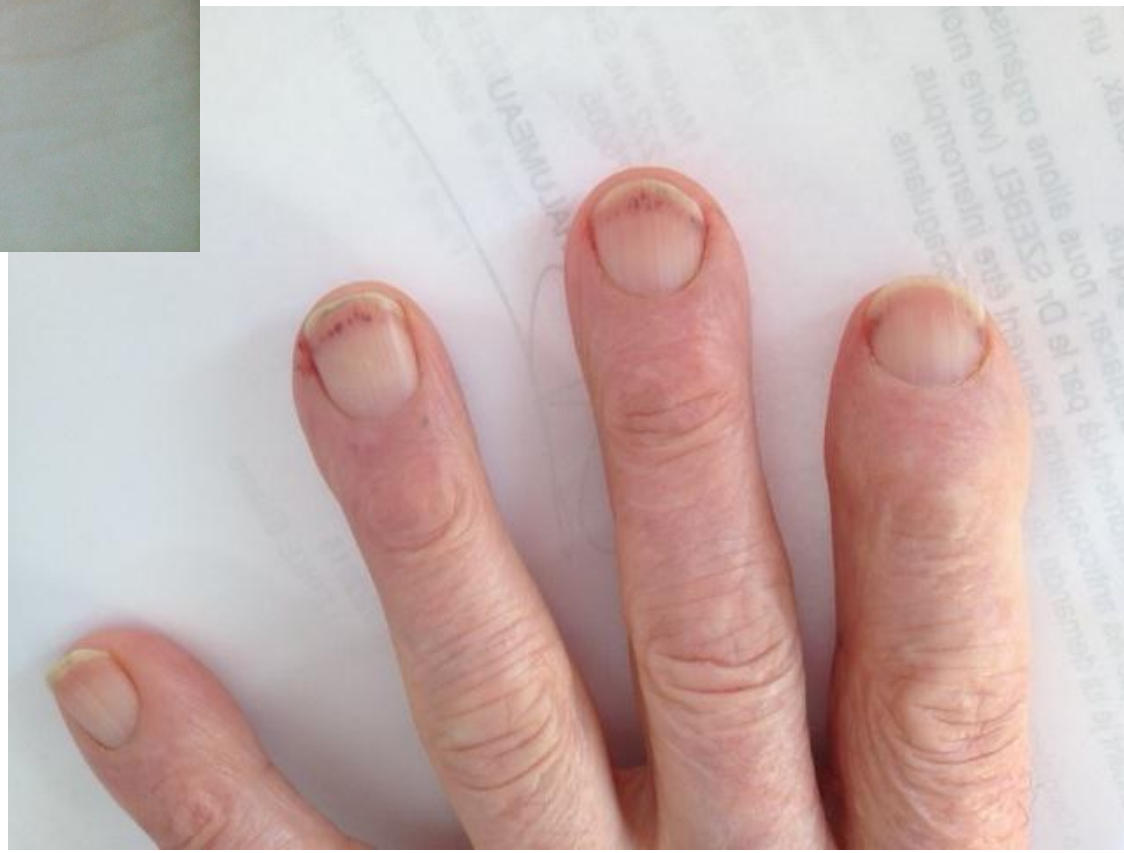
* APS = antiphospholipid syndrome; SLE = systemic lupus erythematosus; LR = livedo reticularis; OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.

Table 2. Dermatologic manifestations

	No. with manifestation (no. with manifestation as presenting symptom)*		
	Primary APS (n = 100)	SLE-related APS (n = 100)	All APS (n = 200)
Any	45 (36)	53 (25)	98 (61)
Livedo reticularis	31 (21)	20 (14)	51 (35)
Digital necrosis	3 (1)	12 (4)	15 (5)
Subungual splinter hemorrhages	4 (2)	6 (2)	10 (4)
Superficial venous thrombosis	4 (1)	6 (2)	10 (3)
Post-phlebitic ulcers	2 (1)	7 (0)	9 (1)
Circumscribed cutaneous necrosis	5 (5)	2 (2)	7 (7)
Thrombocytopenic purpura	1 (1)	6 (2)	7 (3)
Pseudovasculitis manifestations	4 (3)	2 (1)	6 (4)
Extensive cutaneous necrosis	1 (1)	3 (3)	4 (4)
Primary anetoderma	2 (0)	2 (0)	4 (0)

* There were no significant differences in the frequency of any dermatologic manifestation between the primary antiphospholipid syndrome (APS) group and the systemic lupus erythematosus (SLE)–related APS group.





SAPL et Phénotypes

- **Obstétrical :**
  - 1ier trimestre
  - 2ième et 3ième trimestre
- **Thrombotique :**
  - **Veineux**
  - **Artériel** : cerveau ++ →

Phénotype artériel:

- AVC
- Comitialité
- Valvulopathie
- Livedo
- Chorée
- Thromboses intra-rénales, HTA
- Thrombopénie
- Triple positivité APL
- CAPS

Table 3. Cumulative clinical features during the evolution of disease in 1,000 patients with antiphospholipid syndrome

Manifestation	No. (%) of patients
Peripheral thrombosis	
Deep vein thrombosis	389 (38.9)
Superficial thrombophlebitis in the legs	117 (11.7)
Arterial thrombosis in the legs	43 (4.3)
Venous thrombosis in the arms	34 (3.4)
Arterial thrombosis in the arms	27 (2.7)
Subclavian vein thrombosis	18 (1.8)
Jugular vein thrombosis	9 (0.9)
Neurologic manifestations	
Migraine	202 (20.2)
Stroke	198 (19.8)
Transient ischemic attack	111 (11.1)
Epilepsy	70 (7.0)
Multiinfarct dementia	25 (2.5)
Chorea	13 (1.3)
Acute encephalopathy	11 (1.1)
Transient amnesia	7 (0.7)
Cerebral venous thrombosis	7 (0.7)
Cerebellar ataxia	7 (0.7)
Transverse myelopathy	4 (0.4)
Hemiballismus	3 (0.3)
Pulmonary manifestations	
Pulmonary embolism	141 (14.1)
Pulmonary hypertension	22 (2.2)
Pulmonary microthrombosis	15 (1.5)
Fibrosing alveolitis	12 (1.2)
Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis)	7 (0.7)
Cardiac manifestations	
Valve thickening/dysfunction	116 (11.6)
Myocardial infarction	55 (5.5)
Angina	27 (2.7)
Myocardiopathy	29 (2.9)
Vegetations	27 (2.7)
Coronary bypass rethrombosis	11 (1.1)
Intracardiac thrombus	4 (0.4)
Intraabdominal manifestations	
Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis)	27 (2.7)
Gastrointestinal manifestations (esophageal or mesenteric ischemia)	15 (1.5)
Splenic infarction	11 (1.1)
Pancreatic infarction	5 (0.5)
Addison's syndrome	4 (0.4)
Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis)	7 (0.7)
Cutaneous manifestations	
Livedo reticularis	241 (24.1)
Leg ulcers	55 (5.5)
Pseudovasculitic lesions	39 (3.9)
Digital gangrene	33 (3.3)
Cutaneous necrosis	21 (2.1)
Splinter hemorrhages	7 (0.7)
Osteoarticular manifestations	
Arthralgia	387 (38.7)
Arthritis	271 (27.1)
Avascular necrosis of bone	24 (2.4)
Ophthalmologic manifestations	
Amaurosis fugax	54 (5.4)
Retinal artery thrombosis	15 (1.5)
Retinal vein thrombosis	9 (0.9)
Optic neuropathy	10 (1.0)
Ear, nose, and throat manifestations	
Nasal septum perforation	8 (0.8)
Hematologic manifestations	
Thrombocytopenia (<100,000 platelets/μl)	296 (29.6)
Hemolytic anemia	97 (9.7)
Obstetric manifestations (n = 590 pregnant women)	
Preeclampsia	56 (9.5)
Eclampsia	26 (4.4)
Abruptio placentae	12 (2.0)
Postpartum cardiopulmonary syndrome	3 (0.5)
Fetal manifestations (n = 1,580 pregnancies)	
Early fetal loss (<10 weeks)	560 (35.4)
Late fetal loss (≥10 weeks)	267 (16.9)
Live birth	753 (47.7)
Premature birth, no. premature/no. live births	80/753 (10.6)

Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS	X	X
(S)APL	X	X
Anti-SSA / SSB		X
Traitements	X	X

Les risques

MERE

Poussée lupique (rein)

Pré-éclampsie, HRP

HELLP ± infarctus hépatique

Thrombose

Hemolysis, Elevated Liver, low platelets

ENFANT

Fausses couches

Mort foetale

Prématurité ++

Hypotrophie

Toxicité traitement

Lupus néonatal

Transmission...

Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	X	X
Anti-SSA / SSB		
Traitements		

FCS

2e, 3e

Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	X	X
Anti-SSA / SSB		
Traitements		

FCS

Prevention des FCS (APL ou ACC)

- **13 études (849 femmes).**
- **Mauvaise qualité (50%), grande hétérogénéité**
  - **heparine + aspirine (2 études; n = 140) > aspirine**

    (RR 0.46, 95%IC: 0.29 à 0.71).
  - **HBPM + aspirine idem aspirine (1 étude; n = 98)**

    (RR 0.78, 95%IC: 0.39 to 1.57).
  - **Héparine curative ou prophylactique : pas de différence (1 étude; n = 50).**

Empson M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2).

Prevention des FCS (APL ou ACC)

- **13 études (849 femmes).**
  - **Prednisone + aspirine (3 études; n = 286) pas de bénéfice mais effets II**
  - **IGIV pas de preuve d'efficacité**

- **Conclusions:**
  - **héparine + aspirine diminue FCS de 54%.**
  - **Nécessité d'études randomisées +++**

Empson M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2).

Grossesse, lupus et SAPL

	MERE	ENFANT
LUPUS		
(S)APL	X	X
Anti-SSA / SSB		
Traitements		

2e, 3e

Vigilance

Long-Term Outcome of 32 Patients With Chorea and Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Antibodies

Peggy Reiner, MD,[1]* Damien Galanaud, MD, PhD,[3]
Gaëlle Leroux, MD,[2] Marie Vidailhet, MD,[4]
Julien Haroche, MD, PhD,[2] Du Le Thi Huong, MD,[2]
Camille Francès, MD,[5] Thomas Papo, MD,[6]
Christian de Gennes, MD,[2] Lucile Musset, MD, PhD,[7]
Bertrand Wechsler, MD,[2] Zahir Amoura, MD,[2]
Jean-Charles Piette, MD,[2]
and Nathalie Costedoat-Chalumeau, MD, PhD[2]

Movement Disorders, Vol. 26, No. 13, 2011

Conclusions: Chorea had a good outcome in itself. This long-term follow-up shows, for the first time, that these patients have substantial risk for further arterial thrombosis. ©2011 *Movement* Disorder Society

- Risque artériel ++
- Risque obstétrical ++

Phénotype artériel:

- AVC
- Comitialité
- Valvulopathie
- Livedo
- Chorée
- Thromboses intra-rénales, HTA
- Thrombopénie
-Triple positivité APL
- CAPS

Des histoires de « petits lupus » ou autres…

Madame B, 35 ans, suivie pour sa 3ième grossesse.

- **1ière grossesse : mort fœtale à 23 SA (pb TCA pour l'évacuation)**
- **2ième grossesse : mort fœtale à 24 SA**

  => bilan : ACC, ACL, B2GP1 = SAPL obstétrical
- **3ième grossesse :**

Attention au TCA +++ (et au VDRL)

- **Arrêt Aspegic à 37 SA et recommandation pour**

Attention au péri et post-partum +++

=> EP post partum 15 jours en USIC.

Belhocine *et al. Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:249
https://doi.org/10.1186/s13075-018-1745-2

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE Open Access

Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women

Mériem Belhocine[1], Laetitia Coutte[1], Nicolas Martin Silva[2], Nathalie Morel[1], Gaëlle Guettrot-Imbert[1], Romain Paule[1], Claire Le Jeunne[1], Micaela Fredi[3], Michel Dreyfus[4], Jean-Charles Piette[5], Odile Souchaud-Debouverie[6], Catherine Deneux-Tharaux[7], Vassilis Tsatsaris[8], Emmanuelle Pannier[8], Véronique Le Guern[1] and Nathalie Costedoat-Chalumeau[1,9*]

Caractéristiques des patientes

➡ **65 patientes avec un SAPL**

Age à la MFIU, médiane [IQR]	29 [26-33]
Première grossesse, n (%)	38 (58)
Naissance vivante avant la MFIU, n (%)	11 (17)
Thrombose avant la MFIU, n (%)	14 (22)

1ère manifestation du SAPL pour 48 patientes (74%)

Biologie antiphospholipides

Anticardiolipine, n (%)	**46 (71)**
Anticardiolipine IgG, n (%)	43 (66)
Anticardiolipine IgM, n (%)	8 (12)
Anticoagulant circulant, n (%)	**47 (72)**
TCA et DRVVT, n (%)	34 (52)
DRVVT, n (%)	13 (20)
Anti-β2GP1, n (%)	**33 (51)**
Anti-β2GP1 IgG, n (%)	31 (48)
Anti-β2GP1 IgM , n (%)	8 (12)
Triple positivité, n (%)	**23 (35)**

Terme de la MFIU

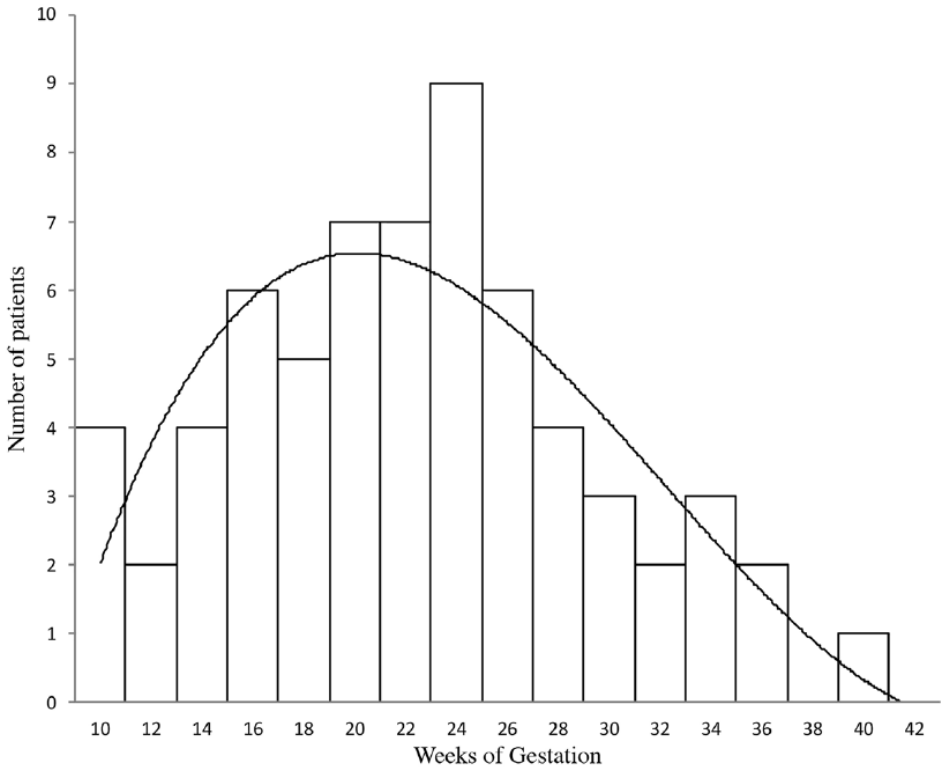


Fig. 2 Gestational term at intrauterine fetal death

Terme médian : 24 SA [IQR: 18-27].

MFIU Index

- **RCIU chez** 25 des 50 fétus (50%) avec données échographiques ou poids de naissance disponibles.
- **Complications obstétricales maternelles (n=16; 25%) :**
  - Pré-éclampsie (n=12),
  - Syndrome HELLP (n=6)
  - Et/ou hématome rétroplacentaire (HRP) (n=5).
  - Pas de mortalité maternelle

Thromboses et lupus systémique

Antécédent de thromboses avant MFIU, n (%)	14 (22)
Thromboses, n (%)	**28 (43)**
Lupus systémique avant la MFIU, n (%)	9 (14)
Lupus systémique, n (%)	**19 (29)**

Suivi médian : 4 ans [IQR: 2-9]

Critères cliniques

THROMBOSE(S) (artérielle, veineuse, ou microvasculaire)

- Au moins 1 épisode clinique dans tout tissu ou organe (sauf TVS), confirmé par imagerie, Doppler, histologie (sans inflammation pariétale significative). 43%

MORBIDITE GRAVIDIQUE

- 3 FCS consécutives inexpliquées < 10 SA 1,5%
- **OU 1 mort fœtale dès 10 SA inexpliquée par ailleurs,** 100%
- OU 1 naissance prématurée (< 34 SA) d'un nouveau-né normal, liée à une (pré)éclampsie ou une insuffisance placentaire 38%

Mécanismes et phénotypes différents

Discussion

- La majorité des femmes (83%) ont pu avoir au moins une naissance vivante, mais la morbidité reste significative.

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2311–2318
DOI 10.1002/art.34402

Prediction of Adverse Pregnancy Outcome by the Presence of Lupus Anticoagulant, but Not Anticardiolipin Antibody, in Patients With Antiphospholipid Antibodies

Michael D. Lockshin,[1] Mimi Kim,[2] Carl A. Laskin,[3] Marta Guerra,[4] D. Ware Branch,[5] Joan Merrill,[6] Michelle Petri,[7] T. Flint Porter,[5] Lisa Sammaritano,[1] Mary D. Stephenson,[8] Jill Buyon,[9] and Jane E. Salmon[1]

Etude PROMISSE

Vigilance ++ si

- **Etude prospective PROMISSE (graves exclus)**

  144 patientes APL +

  - **Pas d'ACC : 2/76 (3%) d'accidents obstétricaux**
  - **Versus 25/64 (39%) dans le groupe avec ACC (p<0,0001)**
  - **Aucun risque similaire si ACL ou antibéta2GP1 à titres élevés**

ACC meilleur prédicteur de complications obstétricales APL

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2311–2318

Vigilance ++ si

- **Etude prospective PROMISSE**

  144 patientes APL +

  - **ATCD de thrombose : 52% d'accidents obstétricaux**
  - **Versus 13% dans le groupe sans thrombose (p<0,0001)**

  - **Lupus: 23% d'accidents obstétricaux versus 17% si pas de lupus (significatif en multivarié)**

Attention si thrombose ou si lupus associé

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2311–2318

EXTENDED REPORT

The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women

D Le Thi Thuong, N Tieulié, N Costedoat, M-R Andreu, B Wechsler, D Vauthier-Brouzes, O Aumaître, J-C Piette

Ann Rheum Dis 2005;**64**:273–278. doi: 10.1136/ard.2003.019000

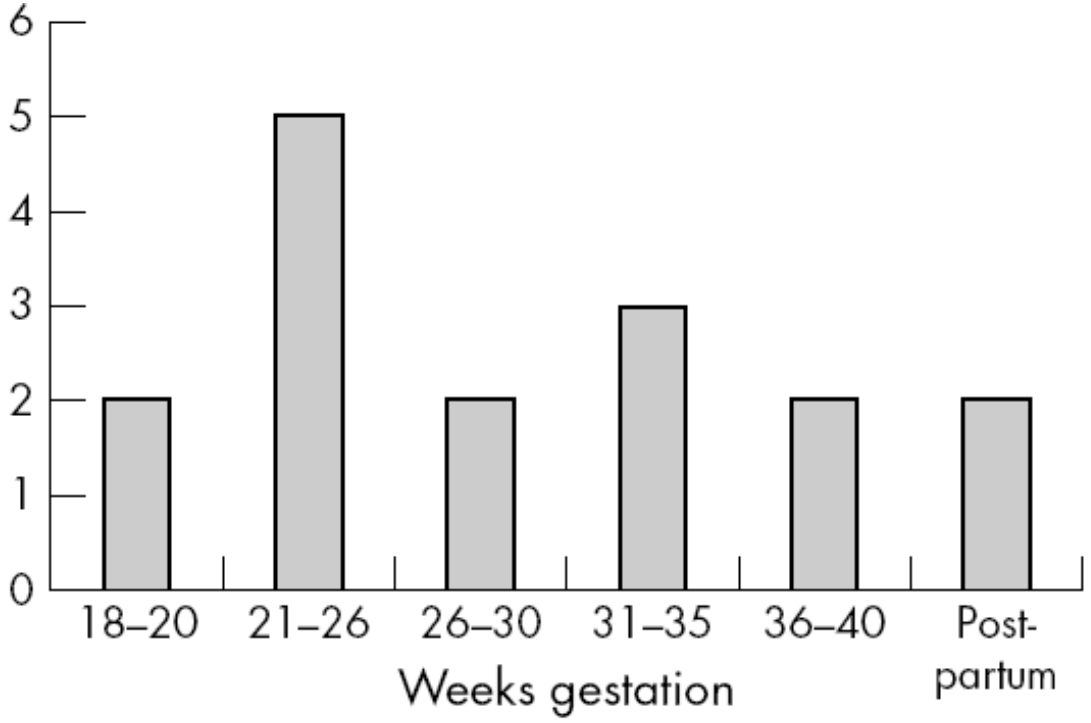


Figure 1 Date of HELLP onset in APS.

Ann Rheum Dis 2005;**64**:273–278.


ASPÉGIC® + GROSSESSE
= INTERDIT
Ne pas utiliser chez la femme enceinte.
Médicament autorisé
n°34009 3189363 9
Médicament non soumis à
prescription médicale.
CIP 3400931893639
LOT AM0727
EXP 08.2020
ASPÉGIC® NOURRISSONS
Acétylsalicylate de DL-Lysine
100mg

Pour en savoir plus :

Décret du 14 avril 2017
Arrêté du 5 mai 2017
Arrêté du 9 août 2017

L'intention est bonne, le résultat est calamiteux.

Depuis le 17 octobre 2017, un décret (14 avril 2017 n° 2017-550), complété par deux arrêtés (5 mai 2017 et 9 août 2017), impose aux firmes pharmaceutiques d'apposer un pictogramme spécifique sur le conditionnement extérieur des médicaments « ***tératogènes*** » ou « ***foetotoxiques*** ».

Deux modèles de pictogrammes sont prévus (cf. ci-dessous). Un modèle « **Médicament + Grossesse = Danger. Ne pas utiliser sauf en l'absence d'alternative thérapeutique** » et un modèle « **Médicament + Grossesse = Interdit** » pour les médicaments « tératogènes ou foetotoxiques, même s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ». Un troisième modèle de pictogramme a été spécifiquement prévu pour les produits à base de valproate de sodium.

L'attribution d'un pictogramme est effectuée au vu des informations mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments concernés, mais il n'est pas prévu que l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en publie la liste. La modification de l'étiquetage des médicaments relève donc de la seule responsabilité des

Une quinzaine de substances sont tératogènes chez l'humain (en dehors des antimitotiques), et une quarantaine sont foetotoxiques, ce qui représente environ 10% des spécialités sur le marché.
Or, environ 60 à 70 % des spécialités vont se voir apposer un pictogramme « Interdit » ou « Danger ».

Le CRAT, en profond désaccord avec les conséquences négatives de ce décret dont l'intention initiale est louable, ne peut que constater que la mise en circulation des premiers conditionnements avec pictogramme confirme les craintes vives qu'il n'a pas manqué de transmettre aux autorités compétentes en temps voulu

CAS CLINIQUE

Mme H. 30 ans,

- **Thrombose artère sous clavière gauche à 20 ans**
  - **=> Dg de SAPL devant ACC, ACL > 100, B2GP1**
  - **AVK avec objectif 3 à 4**

- **Première grossesse à 30 ans :**
  - **Relais AVK par HBPM efficace + aspégic**
  - **Plaquénil car anti-ADN ++ et C3 bas**

Mme H. 30 ans,

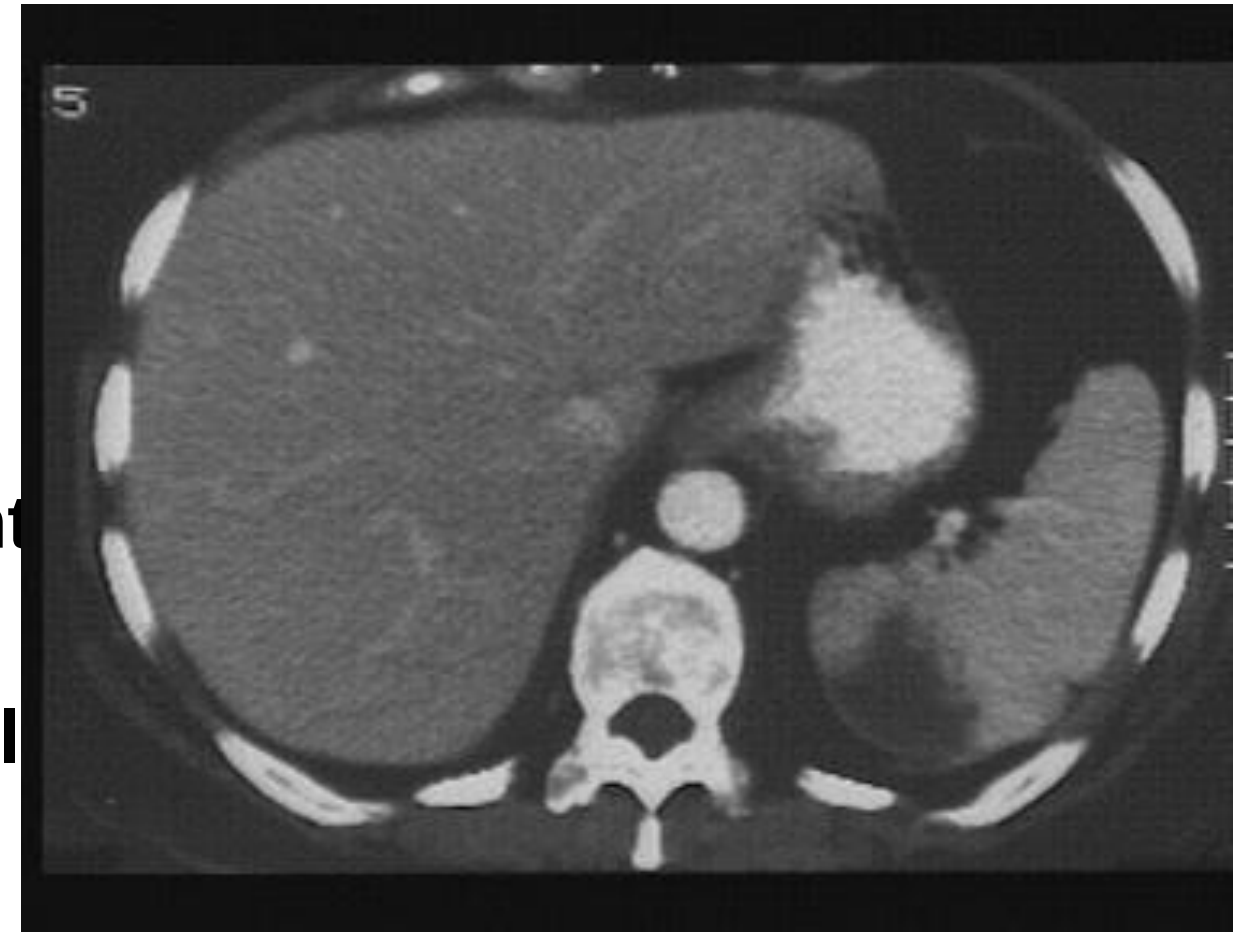
- **24 SA : douleur HCG…**

- **25 SA :**
  - **TA : 16/10, 18 g/l de protéinurie**
  - **90 000 plaquettes**
  - **ASAT : 500**
  - **Haptoglobine effondrée**

Pré-eclampsie + HELLP sévère => IMG

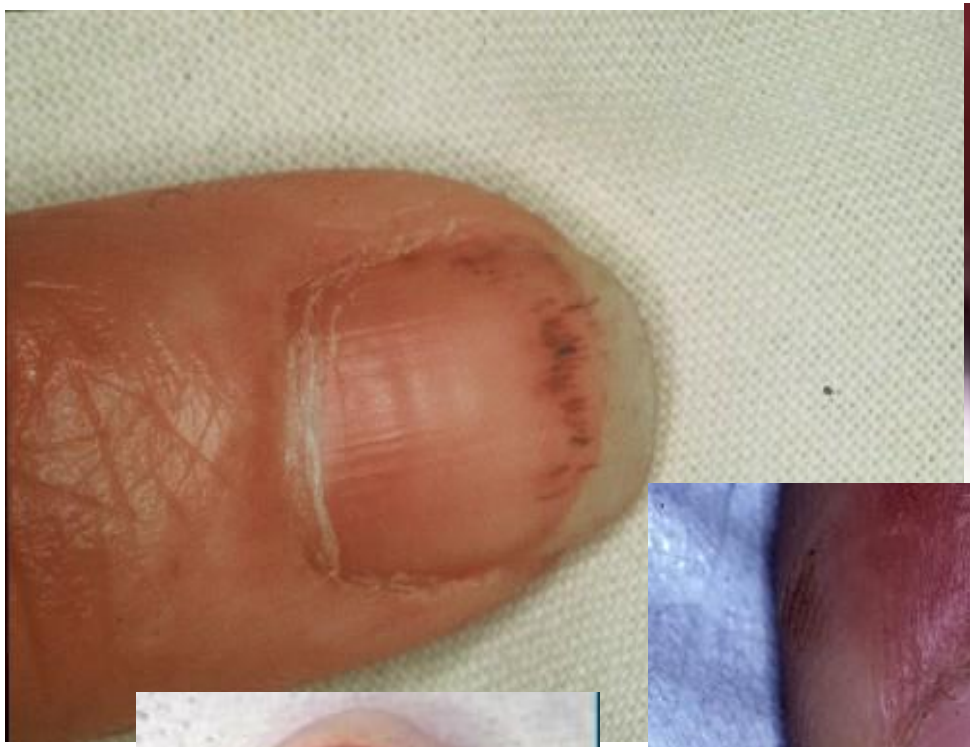
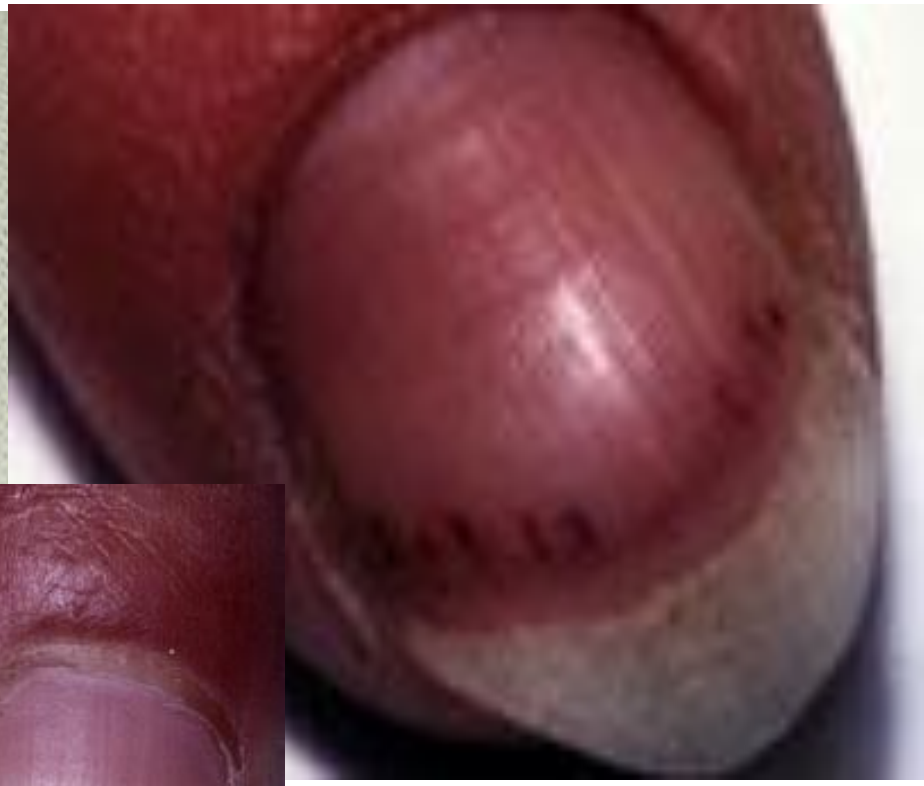
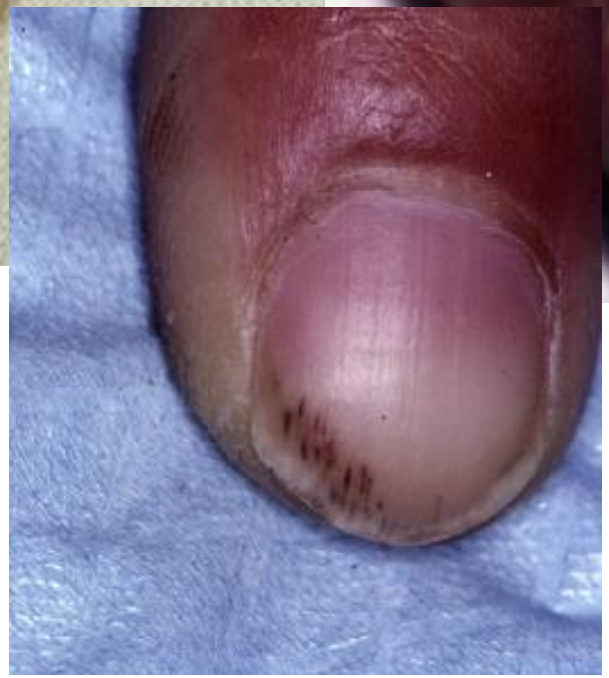
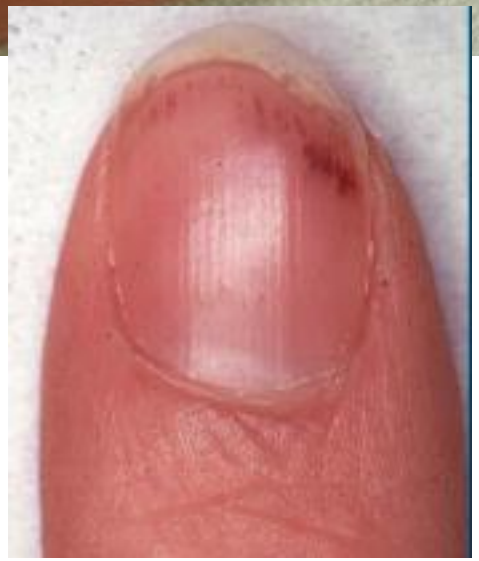
Mme H. 30 ans,

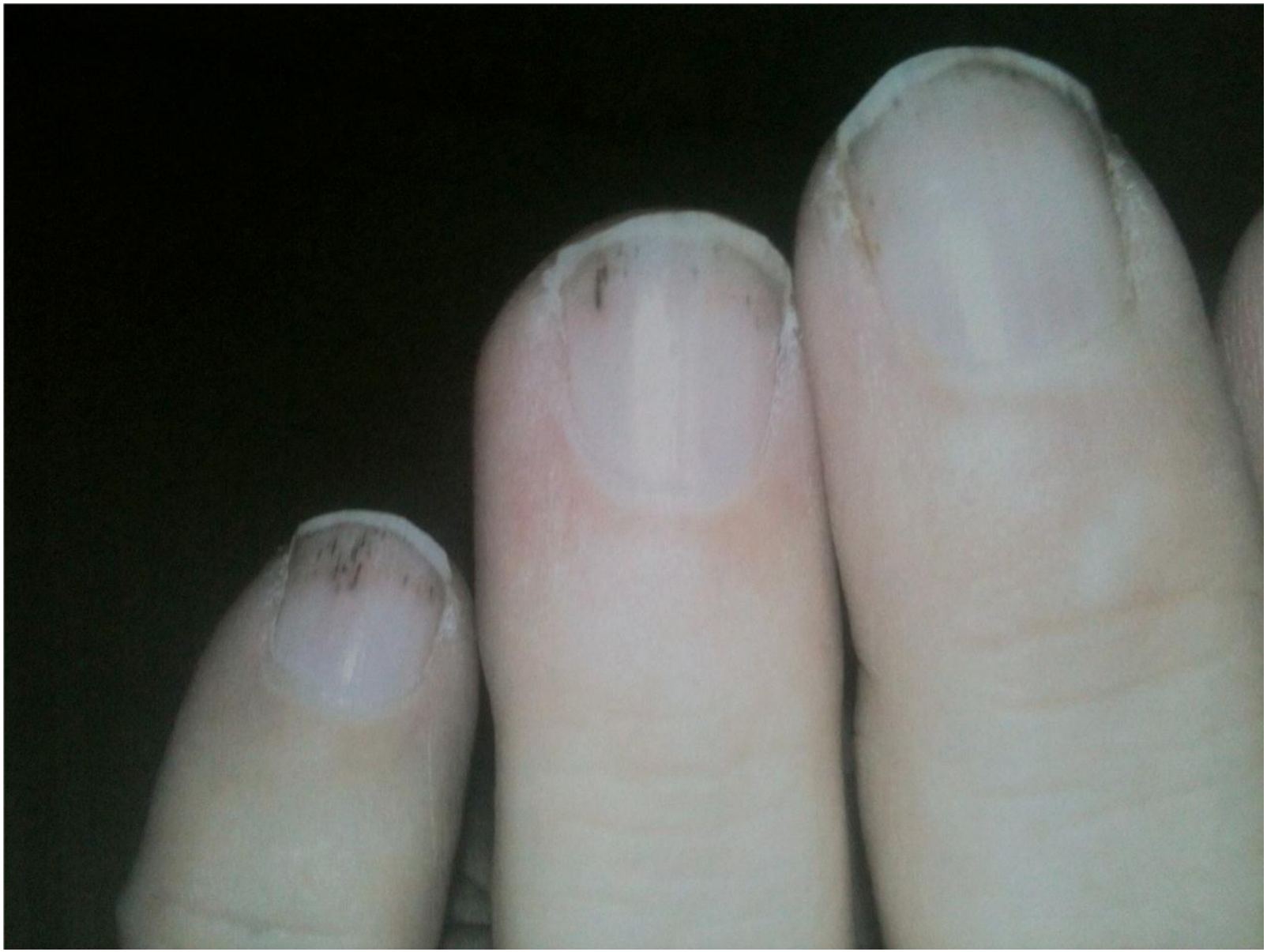
- TDM
- Maint
- Amél

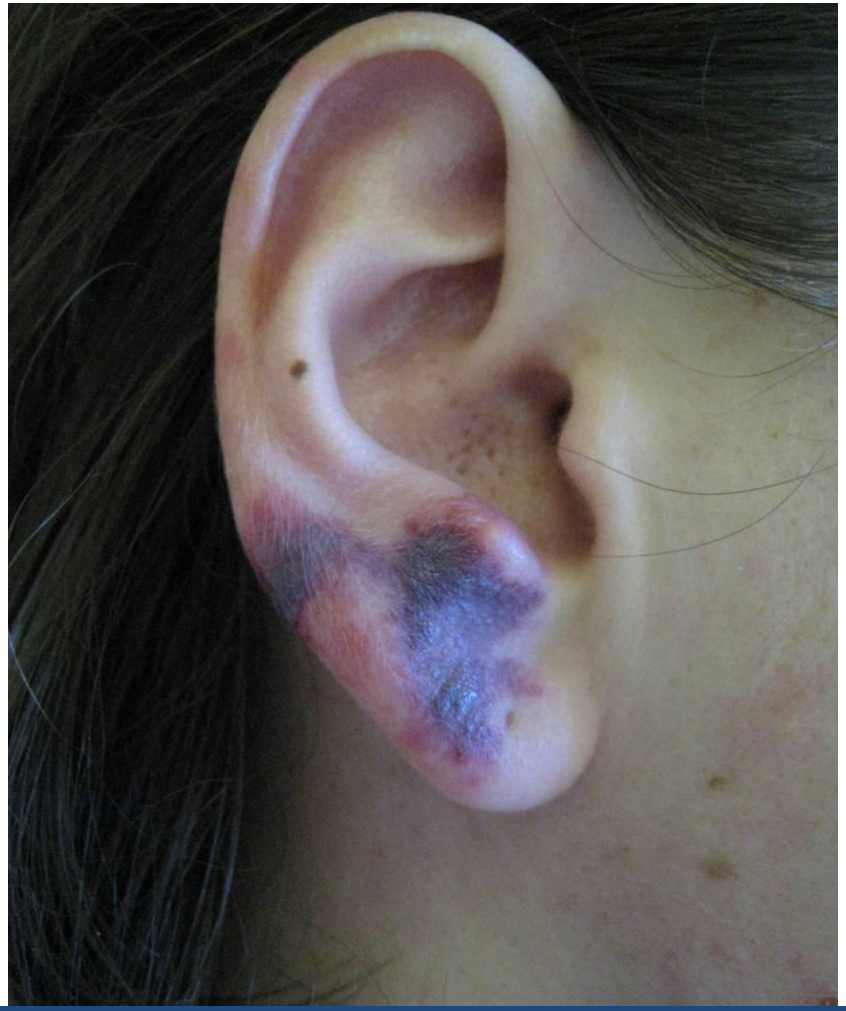


Mme H. 30 ans,

- **J3 post-abortum : dyspnée**
- **Angio-TDM : pas d’EP**
- **10h : FE 45 %**
- **Coronarographie : pas de thrombus**





Syndrome catastrophique des APL

Mme H. 30 ans,

- **20 heures : FE : 25 %**
- **22 heures : FE : 15 %**
- **Plaquettes : 40 000**
- **Pose d'une voie artérielle bras gauche : pression imprenable => ECMO ?**

Attention thromboses artérielles

Mme H. 30 ans,

- **Début traitement IGIV + Bolus de solumédrol et maintien HBPM efficace (puis calci) et reprise aspegic**

- **Parallèlement, le tableau se complète :**
  - **HTA +++**
  - **insuffisance rénale (1 séance de dialyse)**

Syndrome catastrophique des APL

Mme H. 30 ans,

- **Evolution favorable en quelques jours : à J6**
  - **Plaquettes : 312 000**
  - **Créatinine 65 µmol/l**
  - **FE : 50 %**

CAPS

CAPS

- **Découvert en 1992 : multiples thromboses des petits vaisseaux pouvant conduire à une défaillance multi-viscérale.**
- **C'est une MAT… (TIH…)**
- **1% voire 5%** (Taraborelli M, et al, J Rheumatol. 2017;44:1165-72) **des SAPL,**
- **Registre international créé en 2000**

Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome

R Cervera, J Font, J A Gómez-Puerta, G Espinosa, M Cucho, S Bucciarelli, M Ramos-Casals, M Ingelmo, J-C Piette, Y Shoenfeld, R A Asherson for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group*

Ann Rheum Dis 2005;**64**:1205–1209.

Table 4 Preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome[4]

(1) Evidence of involvement of three or more organs, systems, and/or tissues*
(2) Development of manifestations simultaneously or in less than one week
(3) Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue†
(4) Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)‡

Definite catastrophic APS: all four criteria
Probable catastrophic APS—any of the following:
(a) All four criteria, except for only two organs, systems, and/or tissues involved
(b) All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation (within at least 6 weeks) owing to the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS
(c) Criteria (1), (2), and (4)
(d) Criteria (1), (3), and (4) and the development of a third event between one week and one month after presentation, despite anticoagulation

Ann Rheum Dis 2005;**64**:1205–1209.

Table 1 Previous antiphospholipid syndrome manifestations of the patients from the CAPS registry

Manifestation	n (%)
Deep vein thrombosis	44 (20)
Fetal loss	31 (20)*
Thrombocytopenia	29 (13)
Cerebrovascular accident	20 (9)
Skin ulcers	19 (9)
Pulmonary embolism	18 (8)
Livedo reticularis	17 (8)
Peripheral artery thrombosis	10 (5)
Myocardial infarction	9 (4)
Haemolytic anaemia	7 (3)
Seizures	7 (3)
Digital ischaemia	7 (3)
Valve lesions	5 (2)
No previous APS manifestations	104 (47)

*Percentage relates to the female patient population.
APS, antiphospholipid syndrome.

Ann Rheum Dis 2005;**64**:1205–1209.

ARTICLE IN PRESS

AUTREV-01921; No of Pages 5

Autoimmunity Reviews xxx (2016) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry

Ignasi Rodríguez-Pintó [a], Marta Moitinho [a], Irene Santacreu [a], Yehuda Shoenfeld [b], Doruk Erkan [c], Gerard Espinosa [a], Ricard Cervera [a,*], the CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) [1]:

Table 1
Demographic characteristics and precipitating factors of patients with CAPS.

	%
Mean age at diagnosis (years)	38 (17)[a]
Sex (female)	343 (69%)[a]
CAPS as first manifestation of APS	50[a]
Diagnosis	
Primary APS	60[a]
Associated SLE	30[a]
SLE-like	4[a]
Others	6[a]
Precipitating factors (N = 481)[b]	65
Infections	49
Surgery	17
Malignancy	16
Contraceptives	10
Pregnancy related	8
Drugs	5
SLE flare	3
Trauma	2
Others	13

Results presented as percentages from the total number of episodes expect when otherwise stated.

[a] Frequency calculated excluding recurrent episodes.

[b] In 13% of episodes more than one precipitating factor was identified.

Table 2 Clinical manifestations at the time of presentation with catastrophic antiphospholipid syndrome in patients from the CAPS registry

Feature	n (%)
Peripheral thrombosis	**74 (34)**
Deep vein thrombosis	50 (23)
Femoral artery	8 (4)
Radial artery	4 (2)
Other arteries	19 (9)
Cerebral	**133 (60)**
Infarcts	97 (44)
Encephalopathy	17 (8)
Seizures	13 (6)
Microthrombosis	10 (5)
Venous cerebral thrombosis	5 (2)
Coma	4 (2)
Transient ischaemic attack	2 (1)
Cardiac	**115 (52)**
Valve lesion	56 (26)
Myocardial infarction	50 (23)
Heart failure	22 (10)
Microthrombosis	10 (5)
Mural thrombi	9 (4)
Pulmonary	**146 (66)**
Acute RDS	74 (34)
Pulmonary embolism	54 (24)
Pulmonary haemorrhage	16 (7)
Abdominal	**189 (86)**
Renal	154 (70)
Hepatic	62 (28)
Splenic	41 (19)
Adrenal	33 (15)
Intestinal	27 (12)
Mesenteric	23 (11)
Pancreas	21 (10)
Portal vein thrombosis	7 (3)
Inferior cava thrombosis	7 (3)
Gallbladder thrombosis	6 (3)
Skin	**104 (47)**
Livedo reticularis	62 (28)
Skin ulcers	30 (14)
Digital ischaemia	21 (10)
Purpura	12 (6)
Necrosis	7 (3)
Microthrombosis	7 (3)
Splinter haemorrhages	5 (2)
Other manifestations	**56 (25)**
Retinal artery thrombosis	11 (5)
Bone marrow necrosis	7 (3)
Uterus	7 (3)
Neuropathy	7 (3)
Testicles	4 (2)
Retinal vein thrombosis	4 (2)
Thyroid thrombosis	3 (1)
Avascular necrosis	4 (2)
Others	8 (4)

Cœur + poumons + reins

Ann Rheum Dis 2005;**64**:1205–1209.

Autres atteintes

- **CAPS et anémie non régénérative, ou pancytopénie ?**

= Nécrose diffuse de la moelle osseuse

Josse S, et al. Plaquettes-blues du post-partum. Rev Med Interne 2011;32:255–62.

Autres atteintes

- **Rétinienne**
- **Neurologique périphérique**
- **Utérine, testiculaire**
- **Thyroïdienne**
- **Œsophagienne**
- **Cholécystite alithiasique**
- **Thrombose veineuse (25%) ou artérielle (17%)**

Costedoat-Chalumeau … Piette. Presse Med. 2016
Costedoat-Chalumeau … Piette. Rev Med Interne 2012
Rodríguez-Pintó I, et al, Autoimmun Rev (2016)

Schizocytes : 22 %

Table 2
Clinical manifestations[a].

Clinical manifestation	%
Laboratory features	
Thrombocytopenia	67
Schistocytes	22
Thrombotic microangiopathy[b]	14
Disseminated intravascular coagulation[c]	11
Lupus anticoagulant	83
aCL IgG	81
aCL IgM	49
aβ2GPI IgG	78
aβ2GPI IgM	40
Antinuclear antibodies	57
Anti-DNA antibodies	32
Anti-ENA	10

Rodríguez-Pintó I, et al, Autoimmun Rev (2016)

Autres manifestations biologiques

- **57% des patients du registre ont des ANA**
- **D-dimères souvent (très) élevés**

Diagnostics différentiels = MAT

- **Purpura thrombotique thrombopénique (PTT) (schizocytes+++, l'ADAMTS-13 effondrée, D-dimères peu élevés, pas de thrombose macro-vx)**
- **Thrombopénie induite par l'héparine (TIH),**
- **CIVD aiguë**
- **SHU, HELLP, Endocardite marastique, myxomes de l'oreillette gauche, cryoglobuline et cryofibrinogène, maladie des embols de cholestérol.**

Ann Rheum Dis 2005;**64**:1205–1209.

Traitements

Table 5. Treatments used during the 242 episodes of CAPS*

	No. (%) of CAPS episodes treated	No. (%) of CAPS episodes with recovery	
Individual treatments			
ACs	206 (85.1)	130 (63.1)†	22 %
CS	190 (78.5)	106 (55.8)	56.9
CYC	75 (30.9)	39 (52)	57.8
PE	73 (30.1)	45 (61.6)	53.7
IVIGs	51 (21.1)	30 (58.8)	55.3
AGs	26 (10.4)	16 (61.5)	56.4

† $P < 0.0001$, odds ratio 5.98 (95% confidence interval 2.84–13.80) versus episodes not treated with ACs.

AC + CS + (EP (78%) ou IGIV (69%))

Traitement

- Anticoagulants :
  - Même si….
  - HBPM ou HNF puis AVK dès que possible
  - Attention au TCA

Traitement

- Corticoïdes :
  - Pour le SIRS ± le lupus
  - Bolus de solumédrol
  - Courte durée (sauf si lupus)
  - Ne pas oublier l'hydrocortisone ensuite si besoin

Traitement

- Echanges plasmatiques (avec PFC) :
- IGIV
  - quotidiens puis espacés.
  - ++ si schizocytes
  - ++ si hémodynamique instable (cœur),
  - ++ si thrombopénie prédomine
  - 2 g/kg sur 4 ou 5 jours

Traitement

- Aspirine : en l'absence de thrombopénie importante
- Cyclophosphamide : si lupus systémique actif
- Anti-CD20 (Rituximab) : thrombopénie profonde et ?

Autoimmunity Reviews 12 (2013) 1085–1090

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab

Horacio Berman [a], Ignasi Rodríguez-Pintó [a], Ricard Cervera [a], Nathalie Morel [b,e], Nathalie Costedoat-Chalumeau [b,e], Doruk Erkan [c], Yehuda Shoenfeld [d], Gerard Espinosa [a,*], for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) [1]

20 patients : 75% guéris, 20% décédés

Traitement

- Aspirine : en l'absence de thrombopénie importante
- Cyclophosphamide : si lupus systémique actif
- Anti-CD20 (Rituximab) : thrombopénie profonde et ?
- Eculizumab et inhibiteurs de mTOR

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 après CAPS (après vaccin quadrivalent méningococcique)
- Intérêt incertain dans CAPS

Sirolimus (RAPAMUNE®): Inhibiteur de la voie mTORC1

- Intérêt possible hors AMM dans transplantation rénale après CAPS
- Intérêt potentiel dans la vasculopathie aPL (hors thrombose)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 24, 2014 VOL. 371 NO. 4

Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome

Guillaume Canaud, M.D., Ph.D., Frank Bienaimé, M.D., Ph.D., Fanny Tabarin, M.S., Guillaume Bataillon, M.D., Danielle Seilhean, M.D., Laure-Hélène Noël, M.D., Marie-Agnès Dragon-Durey, M.D., Ph.D., Renaud Snanoudj, M.D., Ph.D., Gérard Friedlander, M.D., Ph.D., Lise Halbwachs-Mecarelli, Ph.D., Christophe Legendre, M.D., and Fabiola Terzi, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2014;371:303-12.

Traitement

- Aspirine : en l'absence de thrombopénie importante
- Cyclophosphamide : si lupus systémique actif
- Anti-CD20 (Rituximab) : thrombopénie profonde et ?
- Eculizumab et inhibiteurs de mTOR
- Traitement de l'éventuel facteur déclenchant
- Traitement symptomatique

EXTENDED REPORT

Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases

José A Gómez-Puerta, Ricard Cervera, Gerard Espinosa, Ronald A Asherson, Mario García-Carrasco, Izaias P da Costa, Danieli C O Andrade, Eduardo F Borba, Alexander Makatsaria, Silvia Bucciarelli, Manuel Ramos-Casals, Josep Font, for the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies*

Ann Rheum Dis 2007;**66**:740–746. doi: 10.1136/ard.2006.061671

Résultats

15 cas :

- Age moyen 27 ans (17 – 38)
- 50 % pdt grossesse, 50 % post partum/abortum
- Pas de différence avec autres CAPS du registre, sauf plus de FCS
- HELLP associé dans 53 % des cas
- infarctus placentaire dans 27% des cas
- Mortalité maternelle : 46 %
- Mortalité fœtale : 54 %

Ann Rheum Dis 2007;**66**:740–746.

Résultats de 13 cas Pitié, Cochin et St Antoine

RHEUMATOLOGY

Original article

Catastrophic anti-phospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases

Guillaume Hanouna[1,*], Nathalie Morel[1,*], Du Le Thi Huong[1], Laurence Josselin[2], Danièle Vauthier-Brouzes[3], David Saadoun[1], Adrien Kettaneh[2], Kateri Levesque[1], Véronique Le Guern[4], François Goffinet[5], Bruno Carbonne[6], Zahir Amoura[1], Jean-Charles Piette[1], Jacky Nizard[3] and Nathalie Costedoat-Chalumeau[1]

- **Pas de décès chez les mères (immédiats)**
- **2 morts fœtales, 5 morts périnatales (terme ++)**

TRAITEMENT DU SAPL

Traitement

- **Si que APL (sans S !) ou SAPL obstétrical :**
  - **Aspirine 100 mg et prise en charge des grossesses**
- **Si SAPL (artériel ou veineux) :**
  - **AVK (objectif d'INR 2 à 3,5…)**
- **Education (tabac, contraception, AVK +++)**

Traitement grossesse et APL

SAPL artériel ou veineux :

- **AVK prolongés**
- **Objectif INR : 3 - 3,5 ou 2 – 3**

→ **HBPM effic + Aspirine**

SAPL obstétrical :

- **Aspirine 100 mg/j**
- **HBPM si situation à risque thrombotique**

→ **HBPM + Aspirine**

Hydroxychloroquine ? Corticoides ?

Attention si SAPL thrombotique et poussée de lupus

Potentiation of Vitamin K Antagonists by High-Dose Intravenous Methylprednisolone

Nathalie Costedoat-Chalumeau, MD; Zahir Amoura, MD; Guy Aymard, PhD; Odile Sevin, MD; Bertrand Wechsler, MD; Patrice Cacoub, MD; Le Thi Huong Du, MD; Bertrand Diquet, MD; Annick Ankri, MD; and Jean-Charles Piette, MD

Ann Intern Med. 2000;132:631-635.

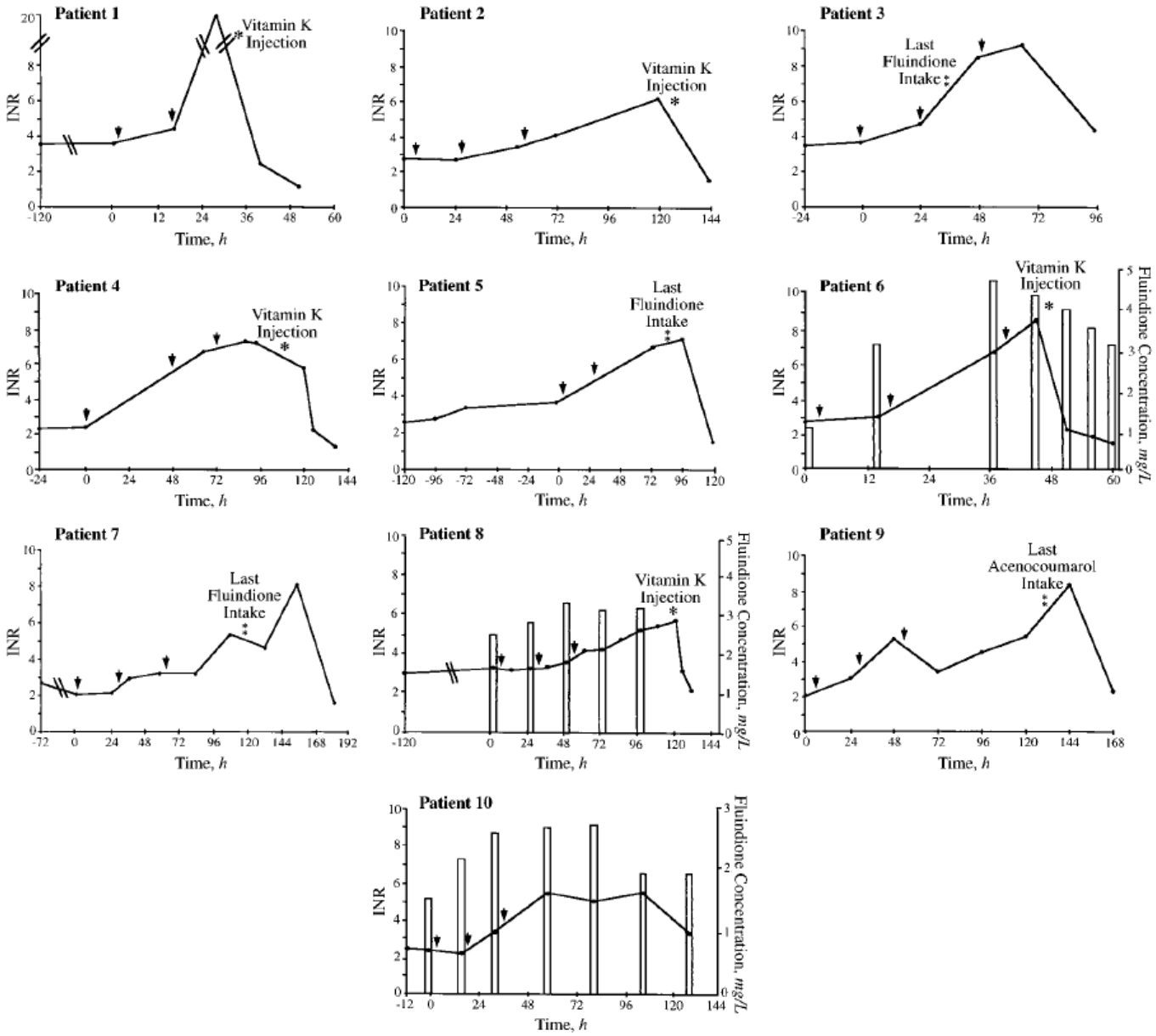


Figure 1. Potentiation of vitamin K antagonists by intravenous high-dose methylprednisolone in patients 1 through 10. Arrows indicate administration of pulse intravenous high-dose methylprednisolone; bars indicate total fluindione concentration; solid lines indicate the international normalized ratio (*INR*).

Direct oral anticoagulants (DOA)

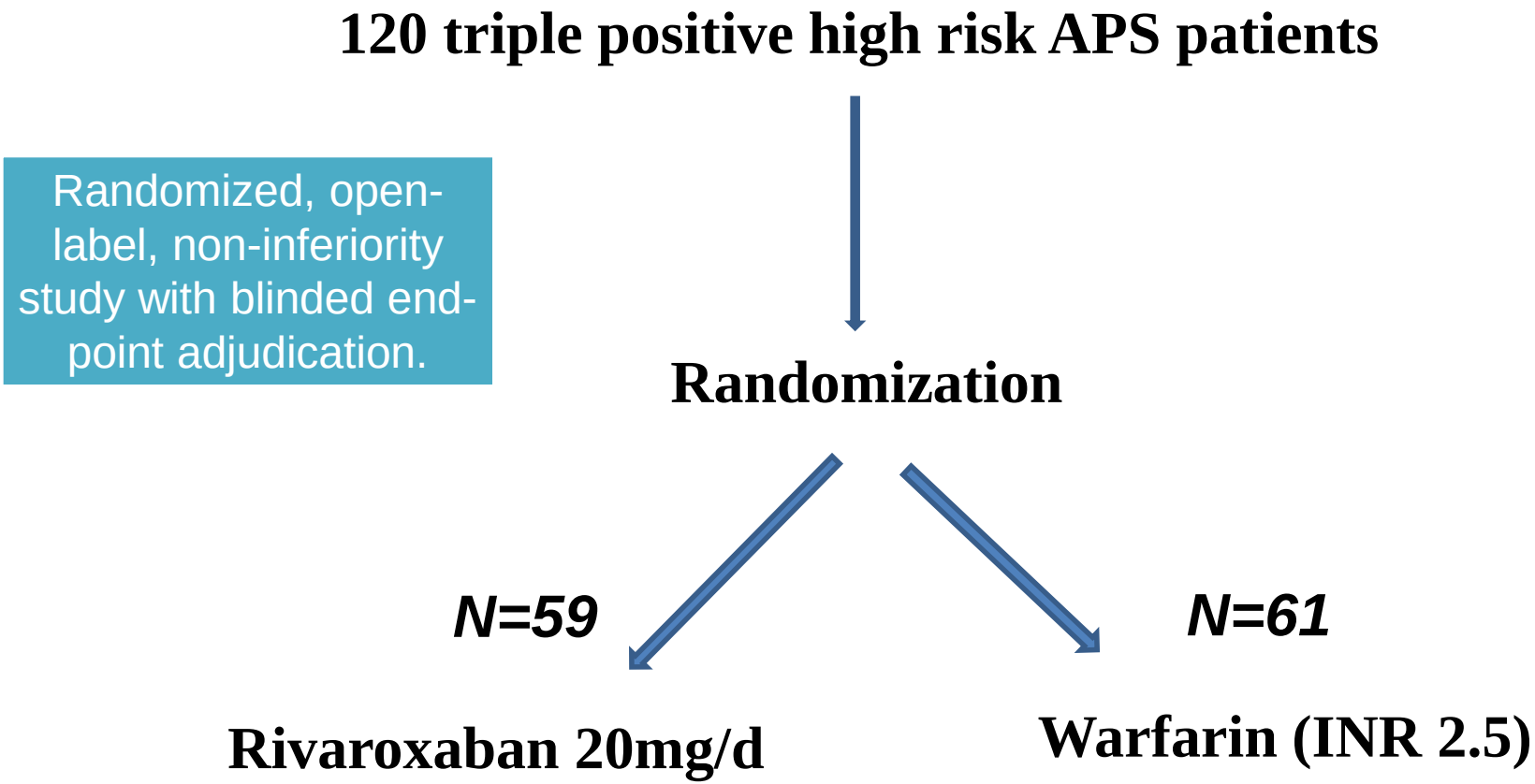
blood®

Prepublished online July 12, 2018;
doi:10.1182/blood-2018-04-848333

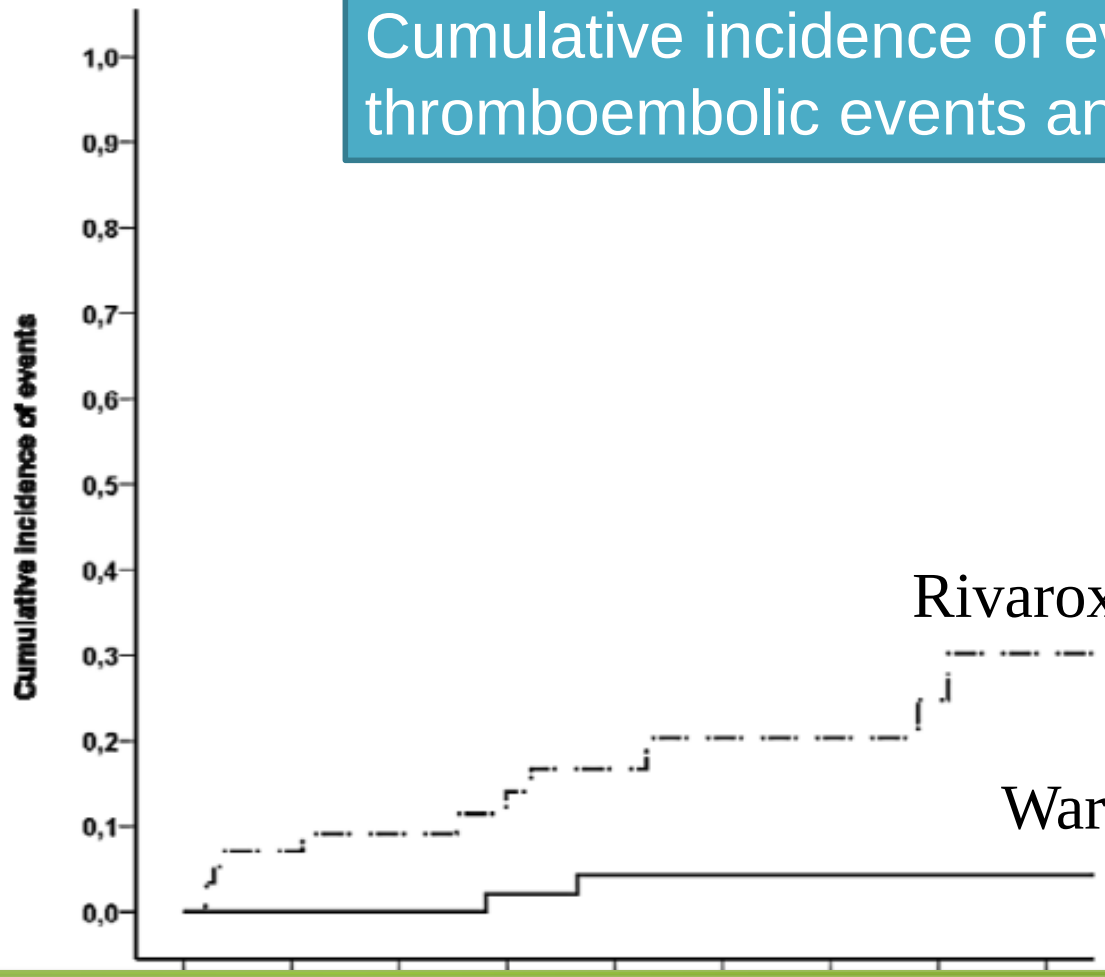
Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome

Vittorio Pengo, Gentian Denas, Giacomo Zoppellaro, Seena Padayattil Jose, Ariela Hoxha, Amelia Ruffatti, Laura Andreoli, Angela Tincani, Caterina Cenci, Domenico Prisco, Tiziana Fierro, Paolo Gresele, Arturo Cafolla, Valeria De Micheli, Angelo Ghirarduzzi, Alberto Tosetto, Anna Falanga, Ida Martinelli, Sophie Testa, Doris Barcellona, Maria Gerosa and Alessandra Banzato

Direct oral anticoagulants (DOA)



Cumulative incidence of events (death, thromboembolic events and major



Rivaroxaban: n=11 (19%)

P=0.01

Warfarin: n=2 (3%)

Trial closed prematurely

(after the enrollment of 120 patients)

Autoimmunity Reviews

Available online 11 August 2018

In Press, Corrected Proof

Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis

Virginie Dufrost [a], Jessie Risse [a], Tatiana Reshetnyak [b], Maria Satybaldyeva [b], Yao Du [c], Xin-Xin Yan [c], Stella Salta [d, e], Grigorios Gerotziafas [d, e], Zhi-Cheng Jing [c], Ismaël Elalamy [d, e], Denis Wahl [a], Stéphane Zuily [a]

- ✓ Meta-analysis of 47 studies (447 APS patients on DAO)
- ✓ Rivaroxaban (64.8%), dabigatran (32.2%) or apixaban (3%)
- ✓16% had a thrombosis (42.5% arterial) after a mean time of 12.5 months
- ✓56% had a thrombosis among triple positive patients.

LES PIÈGES

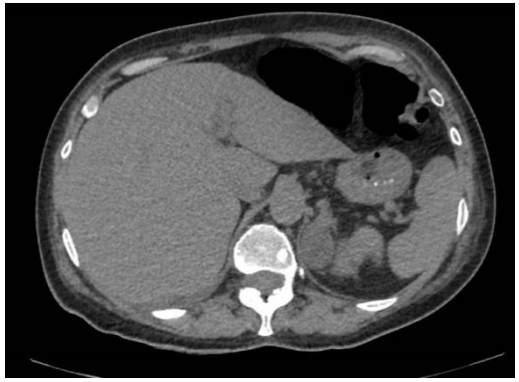
Les confusions fréquentes

Quelques exemples

Mme Le…,

- Lupus et SALP connu,
- HELLP puis cardiopathie du post-partum + PTI + néphropathie lupique puis TVP
- => OK avec IGIV, corticoïdes puis anticoagulation (2 mois réa)

Quelques exemples



Mme Du…,

- Lupus et SALP
- Relais AVK/HBPM puis :
  - myocardite (lupique ? infectieuse ?)
  - + PTI ? TIH ?
  - + IRA (produits de contraste ? lupus ? sepsis ?)

Un patient avec SAPL qui a la plus petite anomalie = CAPS jusqu'à preuve du contraire

Et on peut aller plus loin

Un patient avec SAPL qui a la plus petite anomalie
= CAPS jusqu'à preuve du contraire

Un patient « lupique » qui a la plus petite anomalie
= CAPS jusqu'à preuve du contraire

100 patients avec un SAPL primaire

Nombre de critères SLICC de classification pour lupus

Nombre de critères SLICC remplis	Patients (%)
1 critère	30 (30)
2 critères	27 (27)
3 critères	14 (14)
4 critères	**28 (28)**

→ Classification théorique en LES

Donnée(s) analysée(s)	Patients SAPL primaire N=100	≥ 4 critères SLICC N=28	< 4 critères SLICC N=72	p
Ph. artériel	28 (28)	14 (50)	14 (19)	**0.005**
Ph. veineux	46 (46)	11 (39)	35 (49)	0.5
Ph. obstétrical	26 (26)	3 (11)	23 (32)	**0.04**
CAPS	11 (11)	9 (32)	2 (3)	**0.0001**

Bien « classer » le patient

- Attention aux ANA et à l'ACC « lupique »
- Attention au diagnostic de TIH ou de PTI
- Attention au « neurolupus »
- Attention à la « myocardite lupique / virale / du post-partum »
- Attention à la « néphropathie lupique / IRA fonctionnelle »
- Attention à l'hémorragie intra-alvéolaire, aux surrénales

Si révélateur :

Défaillance multiviscérale, MAT et :

- Contexte d'HTA
- ATCD de pertes foetales
- Notion de sérologie TPHA-VDRL dissociée
- TCA spontanément allongé
- Anticorps antinucléaires positifs
- MAT avec peu de schizocytes et D-dimères très élevés
- Thrombose périphérique

CAPS

Comment l’éviter ?

Traitement préventif ++

- Education
- Traitement précoce des infections (attention interactions avec AVK)
- Mise à jour des vaccinations
- Prise en charge adaptée des grossesses
- Pas d’arrêt intempestif des AVK
- Eviter la chirurgie (si possible)

La Revue de médecine interne xxx (2012) xxx–xxx

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Mise au point

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides

Catastrophic antiphospholipid syndrome

N. Costedoat-Chalumeau[a,*], L. Arnaud[a], D. Saadoun[a], J. Chastre[b], G. Leroux[a], P. Cacoub[a], Z. Amoura[a], J.-C. Piette[a]

Tableau 2
Prévention du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) en période périopératoire.

Évaluation préopératoire
L'allongement du TCA dû à l'anticoagulant circulant n'est pas une contre-indication à la chirurgie
La thrombopénie modérée du SAPL ne nécessite pas de traitement spécifique et ne protège pas de la thrombose
La décision d'un geste chirurgical ou de procédures invasives doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative
Précautions périopératoires
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
Tout événement anormal doit faire suspecter un phénomène thrombotique
Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë parfois révélatrice du CAPS
Anticoagulation périopératoire
Réduire les périodes sans anticoagulation au strict minimum
Utiliser les moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses
Reprendre le traitement antithrombotique en postopératoire, le plus tôt possible
Savoir que le patient peut développer une récidive de thrombose malgré un traitement anticoagulant adapté
Prendre en charge les patientes avec un SAPL exclusivement obstétrical comme si elles avaient un antécédent thrombotique

D'après [34] modifié.
L'intérêt de ces mesures est renforcé en cas d'antécédent de syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Costedoat-Chalumeau … Piette. Rev Med Interne 2012

Merci pour votre attention