



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



# Recommandations et actualités dans le 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)

# Conflits d'intérêt

- Aucun

# « Le » SAPL

---

Classification

# 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 ++**

# Critères biologiques

Nécessitent **une confirmation** au delà de 12 semaines

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

SAPL = 1 CRITERE CLINIQUE + 1 CRITERE BIOLOGIQUE

# « Triple positivité »

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

Risque accru de :

- complications obstétricales
- thromboses (y compris CAPS)

# SAPL et Phénotypes

- **Obstétrical :**

- 1<sup>ier</sup> trimestre
- 2<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> trimestre

- **Thrombotique :**

- **Veineux**
- **Artériel : cerveau ++** →

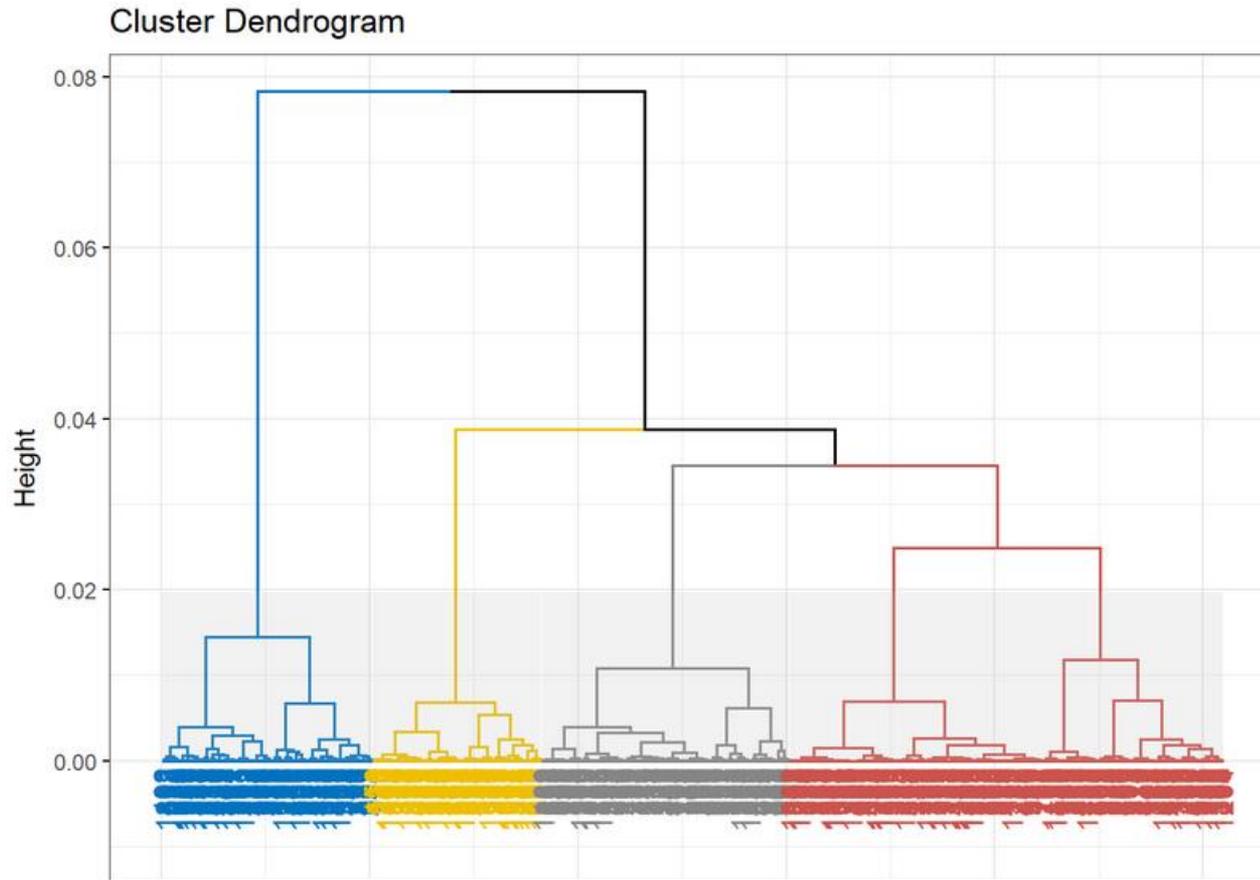
## Phénotype artériel:

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

# SAPL : Analyse en cluster hiérarchique

- Identifier des phénotypes homogènes de patients atteints de SAPL
- 509 SAPL du registre SAPL et lupus (Cochin/Lille)
- Méthode : Analyse en cluster hiérarchique
  - Analyse des correspondances multiples
  - Classification hiérarchique ascendante
  - 27 variables (cliniques, biologiques)

# SAPL : Analyse en cluster hiérarchique



4 groupes de patients homogènes identifiés

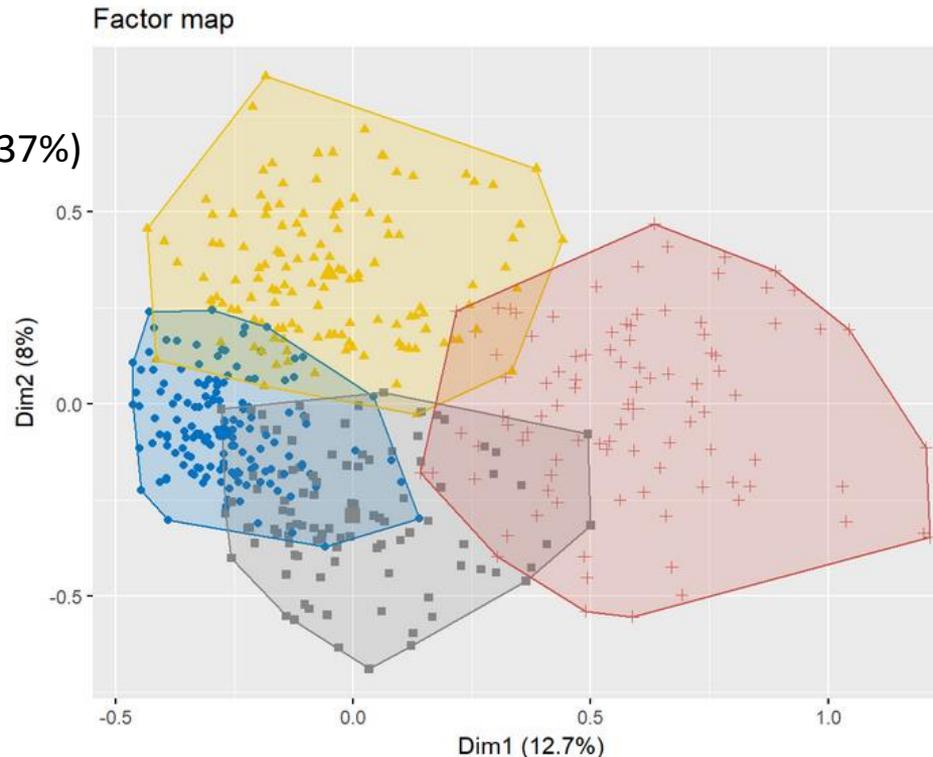
# SAPL : Analyse en cluster hiérarchique

## Cluster 2

- Un peu plus d'hommes (37%)
- 45.77 ans
- **SAPL artériel (88.5%)**
- Livedo (35%)
- Valvulopathie (21%)
- FDR CV (diabète, HTA, dyslipidémie)

## Cluster 1

- Femmes (82.3%)
- 34.4 ans
- SAPL veineux (77%)
- Pas de maladie autoimmune (0.6%)



## Cluster 3

- Femmes (92%)
- 30.6 ans
- SAPL veineux (77%)
- Lupus (77%)
- Thrombopénie (48%)

## Cluster 4

- Femmes 71%
- 33.1 ans
- **SAPL microvasculaire (31%)**
- **Néphropathie APL**
- **CAPS 77%**
- Valvulopathie 41%
- TVP (74%)
- ACC 88%
- Thrombopénie 46%

RESEARCH ARTICLE

Open Access



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

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

# Discussion

- Manifestation inaugurale du SAPL chez 74% des patientes
- Prévalence élevée de l'ACC (72%) et de la triple positivité (35%)
- Terme médian de la MFIU : 24 SA [18-27]

# 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 inexplicées < 10 SA **1,5%**
- **OU 1 mort fœtale dès 10 SA inexplicée 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

2018

# Prevalence and Significance of Non-conventional Antiphospholipid Antibodies in Patients With Clinical APS Criteria

Elena Litvinova<sup>1</sup>, Luc Darnige<sup>2,3,4</sup>, Amos Kirilovsky<sup>5</sup>, YANN Burnel<sup>2</sup>, Gonzalo de Luna<sup>6</sup> and Marie-Agnes Dragon-Durey<sup>1,4\*</sup>

*Front. Immunol. 9:2971.*

*IgG et IgM pour phosphatidylserine/prothrombin (PS/PT), phosphatidic acid, phosphatidyl-ethanolamine, phosphatidyl-glycerol, phosphatidyl-inositol, phosphatidylserine, annexin V, prothrombin. ET Anti-β2GP1 IgA, and anti-β2GP1 domain 1 IgG*

**Ac anti-PS/PT très associés au SAPL et à la présence de l'ACC (surrogate marqueur).**

# TRAITEMENT DU SAPL

---

# Nouvelles recommandations 2019

Recommendation

## EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,<sup>1</sup> Laura Andreoli,<sup>2</sup> Marteen Limper,<sup>3</sup> Zahir Amoura,<sup>4</sup> Ricard Cervera,<sup>5</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>6</sup> Maria Jose Cuadrado,<sup>7</sup> Thomas Dörner,<sup>8</sup> Raquel Ferrer-Oliveras,<sup>9</sup> Karen Hambly,<sup>10</sup> Munther A Khamashta,<sup>11</sup> Judith King,<sup>12</sup> Francesca Marchiori,<sup>13</sup> Pier Luigi Meroni,<sup>14</sup> Marta Mosca,<sup>15</sup> Vittorio Pengo,<sup>16</sup> Luigi Raio,<sup>17</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>18</sup> Yehuda Shoenfeld,<sup>19</sup> Ljudmila Stojanovich,<sup>20</sup> Elisabet Svenungsson,<sup>21</sup> Denis Wahl,<sup>22</sup> Angela Tincani,<sup>2</sup> Michael M Ward<sup>23</sup>

*Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1296–1304.

## Box 1 Definitions of medium-high antiphospholipid antibody (aPL) titres, and of high-risk and low-risk aPL profile

### Medium-high aPL titres.

- ▶ Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma present in titres >40 IgG phospholipid (GPL) units or >40 IgM phospholipid (MPL) units, or >the 99th percentile, measured by a standardised ELISA. Antibeta2 glycoprotein I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma in titre >the 99th percentile, measured by a standardised ELISA.<sup>1</sup>

### High-risk aPL profile.

- ▶ The presence (in 2 or more occasions at least 12 weeks apart) of lupus anticoagulant (measured according to ISTH guidelines), or of double (any combination of lupus anticoagulant, aCL antibodies or antibeta2 glycoprotein I antibodies) or triple (all three subtypes) aPL positivity, or the presence of persistently high aPL titres.

### Low-risk aPL profile.

- ▶ Isolated aCL or antibeta2 glycoprotein I antibodies at low-medium titres, particularly if transiently positive.<sup>3</sup>

**Table 1** EULAR recommendations for the prevention and management of APS in adults

**Overarching principles**

1. Risk stratification in aPL-positive individuals should include determination of the presence of a high-risk aPL profile (defined as any of the following: multiple aPL positivity, lupus anticoagulant or persistently high aPL titres), history of thrombotic and/or obstetric APS, coexistence of other systemic autoimmune diseases such as SLE, and the presence of traditional cardiovascular risk factors.
2. General measures for aPL-positive individuals should include screening for and strict control of cardiovascular risk factors (smoking cessation; management of hypertension, dyslipidaemia and diabetes; and regular physical activity) in all individuals and particularly those with a high-risk aPL profile, screening for and management of venous thrombosis risk factors, and use of LMWH in high-risk situations such as surgery, hospitalisation, prolonged immobilisation and the puerperium.
3. Patient education and counselling on treatment adherence, INR monitoring in patients treated with VKA, use of perioperative bridging therapy with LMWH for patients on oral anticoagulants, oral contraceptive use, pregnancy and postpartum period, postmenopausal hormone therapy, and lifestyle recommendations (diet, exercise) are important in the management of APS.

## PRÉVENTION PRIMAIRE

Grade

**Patients asymptomatiques (sans SLE) et un profil à haut risque :**

**Patients asymptomatiques (sans SLE) et un profil à faible risque :**

2a/B

**Patient SLE avec un profil à haut risque :**

2a/B

**Patient SLE avec un profil à faible risque :**

2b/C

**Patiente non-enceinte avec un SAPL obstétrical uniquement ( $\pm$  SLE) :**

2b/C

# PRÉVENTION SECONDAIRE

	<b>Thrombose veineuse</b>	<b>Gr.</b>	<b>Thrombose artérielle</b>	<b>Gr.</b>
<b>Ttt 1<sup>er</sup> épisode</b>				

# PRÉVENTION SECONDAIRE

	Thrombose veineuse	Gr.	Thrombose artérielle	Gr.
Ttt 1 <sup>er</sup> épisode	AVK avec INR 2-3 +++	1b/B	AVK recommandés (vs aspirine)	2b/C
			INR 2-3 ou 3-4	1b/B
			AVK avec INR 2-3 + aspirine à discuter	4/C
	Rivaroxaban NON si triple positivité	1b/B	Rivaroxaban NON si triple positivité	1b/B
	AOD peuvent être discutés si difficulté INR malgré adhésion ou CI aux AVK	5/D	AOD NON recommandés	5/D

# PRÉVENTION SECONDAIRE

	<b>Thrombose veineuse</b>	<b>Gr.</b>	<b>Thrombose artérielle</b>	<b>Gr.</b>
<b>Ttt 1<sup>er</sup> épisode</b>	<b>AVK avec INR 2-3 +++</b>	1b/B	<b>AVK recommandés (vs aspirine) INR 2-3 ou 3-4  AVK avec INR 2-3 + aspirine à discuter</b>	2b/C 1b/B 4/C
<b>Durée</b>				

# PRÉVENTION SECONDAIRE

	Thrombose veineuse	Gr.	Thrombose artérielle	Gr.
<b>Ttt 1<sup>er</sup> épisode</b>	<b>AVK avec INR 2-3 +++</b>	1b/B	<b>AVK recommandés (vs aspirine)</b> <b>INR 2-3 ou 3-4</b>  <b>AVK avec INR 2-3 + aspirine à discuter</b>	2b/C  1b/B  4/C
<b>Durée</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode non-provoqué :</b> <b>Ttt au long cours</b>  <b>1<sup>er</sup> épisode provoqué :</b> - Même durée que sans SAPL - Ttt long cours à discuter si haut risque	2b/B  5/D 5/D	<b>Ttt au long cours</b>	2b/B
<b>Ttt si récursive</b>				

# PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES

Grade

**Haut risque aPL ( $\pm$ SLE) en prévention primaire :**

5/D

**SAPL obstétrical avec  $\geq 3$  FCS  $< 10$  SA ou une perte fœtale  $\geq 10$  SA :**

2b/B

4/C

**SAPL obstétrical avec ins. placentaire et accouchement  $< 34$  SA**

2b/B

4/C

**SAPL obstétrical avec complications malgré traitement bien conduit :**

5/D

4/D

4/D

5/D

**SAPL obstétrical « non défini » (2 FCS OU ins placentaire  $> 34$  SA ) :**

4/D

**SAPL veineux ou artériel pendant la grossesse :**

4/C

# Direct oral anticoagulants (DOA)



**blood**<sup>®</sup>

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 Toso, Anna Falanga, Ida Martinelli, Sophie Testa, Doris Barcellona, Maria Gerosa and Alessandra Banzato

# Direct oral anticoagulants (DOA)

**120 triple positive high risk APS patients**

Randomized, open-label,  
non-inferiority study  
with blinded end-point  
adjudication.

**Randomization**

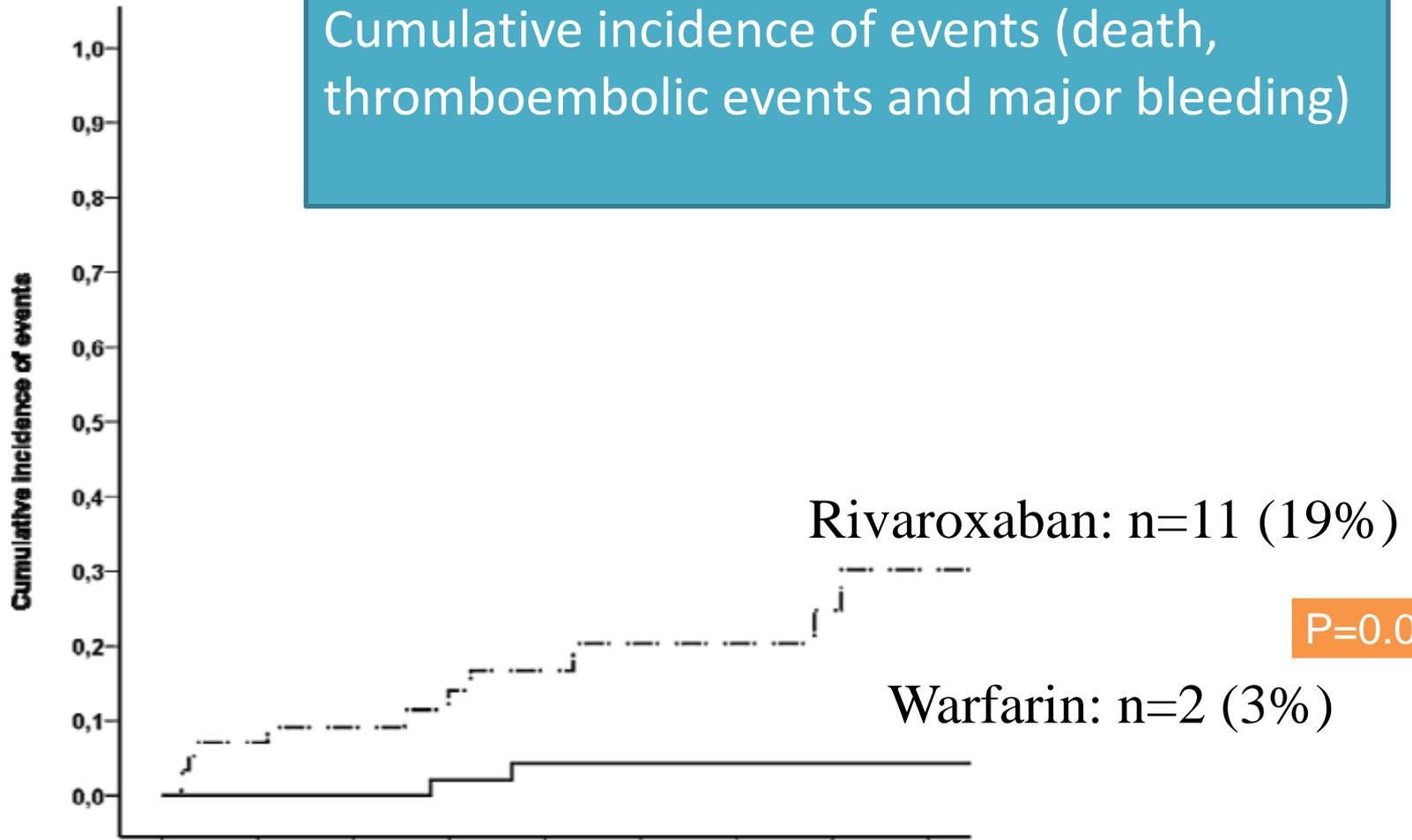
***N=59***

**Rivaroxaban 20mg/d**

***N=61***

**Warfarin (INR 2.5)**

Cumulative incidence of events (death, thromboembolic events and major bleeding)



P=0.01

**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 <sup>a</sup>, Jessie Risse <sup>a</sup>, Tatiana Reshetnyak <sup>b</sup>, Maria Satybaldyeva <sup>b</sup>, Yao Du <sup>c</sup>, Xin-Xin Yan <sup>c</sup>, Stella Salta <sup>d</sup>,  
<sup>e</sup>, Grigorios Gerotziafas <sup>d, e</sup>, Zhi-Cheng Jing <sup>c</sup>, Ismaël Elalamy <sup>d, e</sup>, Denis Wahl <sup>a</sup>, Stéphane Zuilly <sup>a</sup>  

# Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome

## A Randomized Noninferiority Trial

Josep Ordi-Ros, MD, PhD; Luis Sáez-Comet, MD, PhD; Mercedes Pérez-Conesa, MD; Xavier Vidal, MD, PhD; Antoni Riera-Mestre, MD, PhD; Antoni Castro-Salomó, MD, PhD; Jordi Cuquet-Pedragosa, MD; Vera Ortiz-Santamaria, MD; Montserrat Mauri-Plana, MD, PhD; Cristina Solé, PhD; and Josefina Cortés-Hernández, MD, PhD

# Critères inclusion/exclusion

- SAPL
- Lupus OK
- Exclusion : IgM ACL ou antiBéta2GP1 isolés, AVC dans les 3 derniers mois, grossesse, Insuffisance rénale (Cl créat  $\leq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>); grossesse, lactation; nonadhérent...

**Table 1.** Characteristics of the Study Sample at Baseline

Characteristic	Rivaroxaban Group (n = 95)	VKA Group (n = 95)
<b>Female sex, n (%)</b>	61 (64.2)	60 (63.2)
<b>Median age (IQR), y</b>	47 (40-55)	51 (38-63)
<b>Mean BMI (SD), kg/m<sup>2</sup></b>	28 (5.1)	29 (6.0)
<b>Median duration of APS (IQR), y</b>	7 (4-15)	6 (4-12)
<b>APS category, n (%)</b>		
Primary	64 (67.4)	68 (71.6)
Secondary	31 (32.6)	27 (28.4)
<b>Clinical criteria for initial anticoagulation, n (%)</b>		
Venous thrombosis	69 (72.6)	70 (73.7)
Arterial thrombosis	37 (38.9)	34 (35.8)
Both arterial and venous thrombosis	11 (11.6)	9 (9.5)
<b>Obstetric medical history, n (%)</b>	17 (17.9)	13 (13.7)
<b>Recurrent thrombosis, n (%)</b>	12 (12.6)	16 (16.8)
<b>Other APS nonthrombotic manifestations, n (%)</b>		
Valvular heart disease*	23 (24.2)	22 (23.2)
Renal thrombotic microangiopathy	6 (6.3)	9 (9.5)
Livedo reticularis†	37 (38.9)	26 (27.4)
Migraine‡	33 (34.7)	21 (22.1)
<b>Laboratory profile at inclusion, n (%)</b>		
Lupus anticoagulant	93 (97.9)	90 (94.7)
Lupus anticoagulant alone	37 (38.9)	30 (31.6)
IgG/IgM antibodies		
aCL	62 (65.3)	65 (68.4)
Anti-β <sub>2</sub> GPI	60 (63.2)	62 (65.3)
Anti-aPS/PT	31 (32.6)	33 (34.7)

**Table 2. Efficacy End Points of Recurrent Thrombotic Events\***

Study Population	Events, n (%)		Risk Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)‡	P Value
	Rivaroxaban Group (n = 95)	VKA Group (n = 95)†				
<b>Per protocol, as treated</b>						
All events	11 (11.6)	6 (6.3)	1.83 (0.71-4.76)	0.21	1.94 (0.72-5.24)	0.190
Arterial events§	10 (10.5)	3 (3.2)	3.33 (0.95-11.73)	0.060	3.52 (0.97-12.79)	0.060
Venous events§	2 (2.1)	3 (3.2)	0.67 (0.11-3.90)	0.65	0.70 (0.12-4.21)	0.70
Stroke	9 (9.5)	0 (0)	19.00 (1.12-321.9)	<0.001	19.97 (1.00-400.0)	0.050
<b>Intention to treat</b>						
All events	12 (12.6)	6 (6.3)	2.00 (0.78-5.11)	0.150	2.10 (0.79-5.59)	0.140
Arterial events	11 (11.6)	3 (3.2)	3.67 (1.06-12.73)	0.040	3.84 (1.07-13.76)	0.040
Venous events	2 (2.1)	3 (3.2)	0.67 (0.11-3.90)	0.65	0.70 (0.12-4.18)	0.69
Stroke	10 (10.5)	0 (0)	21.00 (1.25-353.3)	0.001	20.01 (1.12-431.8)	0.040

VKA = vitamin K antagonist.

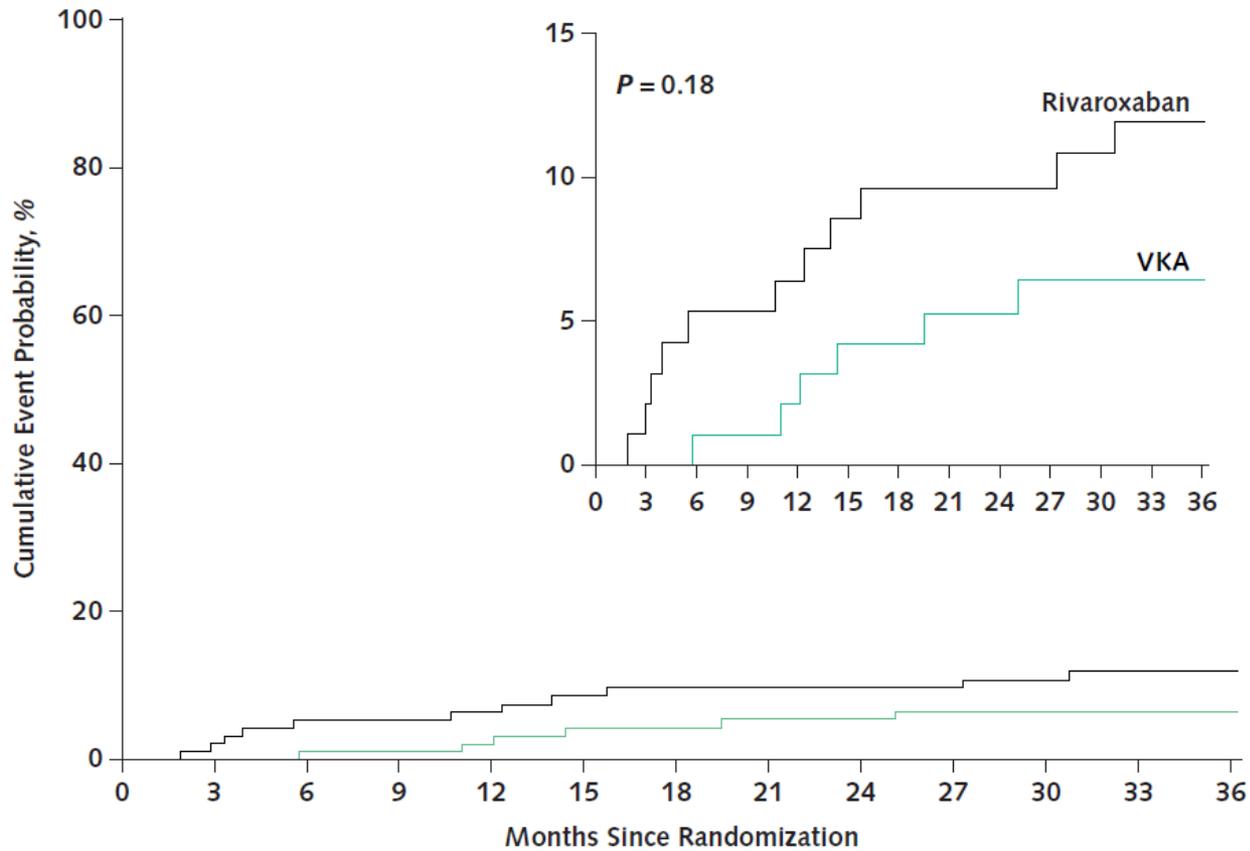
\* All analyses of thrombotic events were based on the first event in the safety population during treatment. Among patients who had a thrombotic event, 3 (50%) in the VKA group and 6 (54.5%) in the rivaroxaban group had additional conventional cardiovascular risk factors, and they were adherent to their treatment.

† Four thrombotic events in the VKA group occurred in patients with an international normalized ratio below target.

‡ Hazard ratios are for the rivaroxaban group compared with the VKA group.

§ One patient with catastrophic antiphospholipid antibody syndrome presented with arterial and venous events simultaneously.

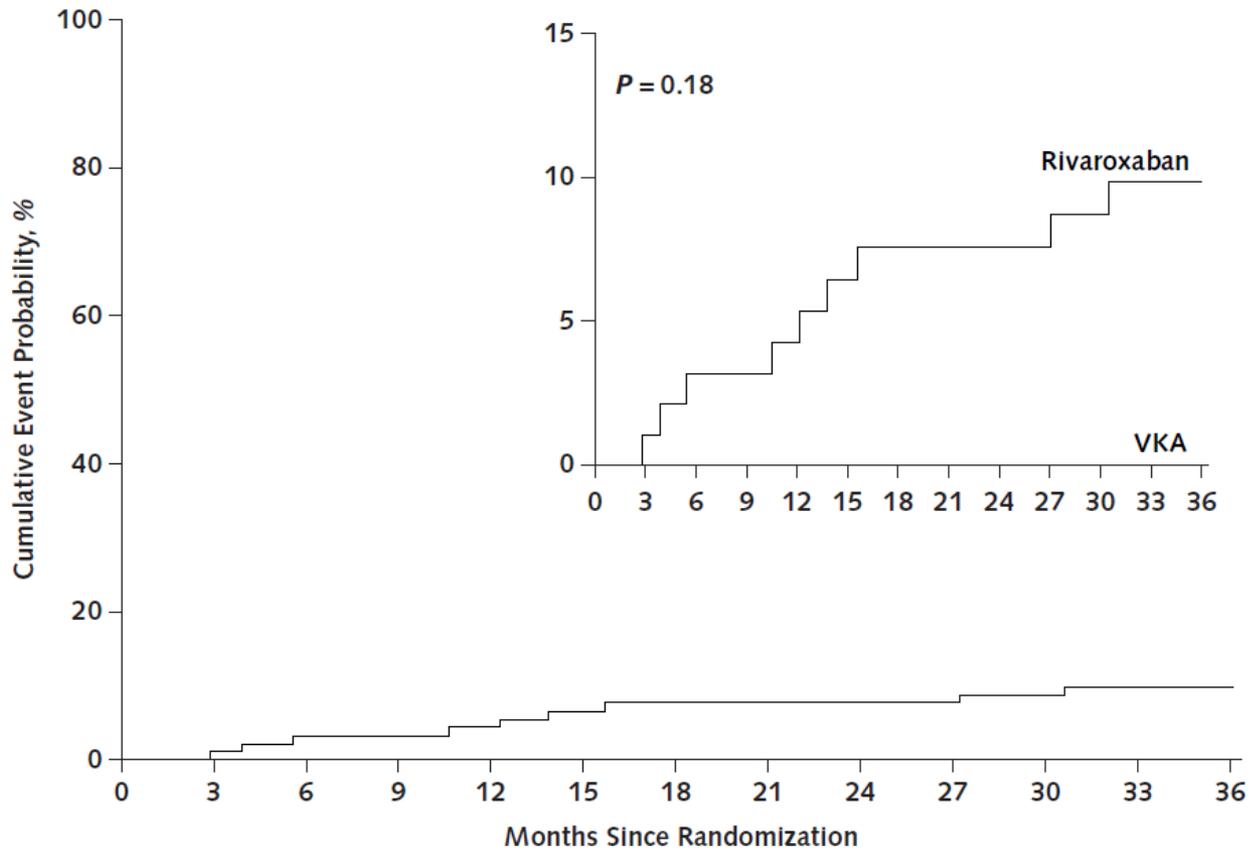
### Time to Recurrent Thrombotic Event in the Per Protocol Population



Patients at risk, *n*

Rivaroxaban	95	92	88	88	87	84	81	80	80	80	79	78	78
VKA	95	95	94	94	93	90	89	88	86	83	82	81	81

Time to Stroke Event in the Per Protocol Population



Patients at risk, *n*

Rivaroxaban	95	92	88	88	87	84	81	80	80	80	79	78	78
VKA	95	95	94	94	93	90	89	88	86	83	82	81	81

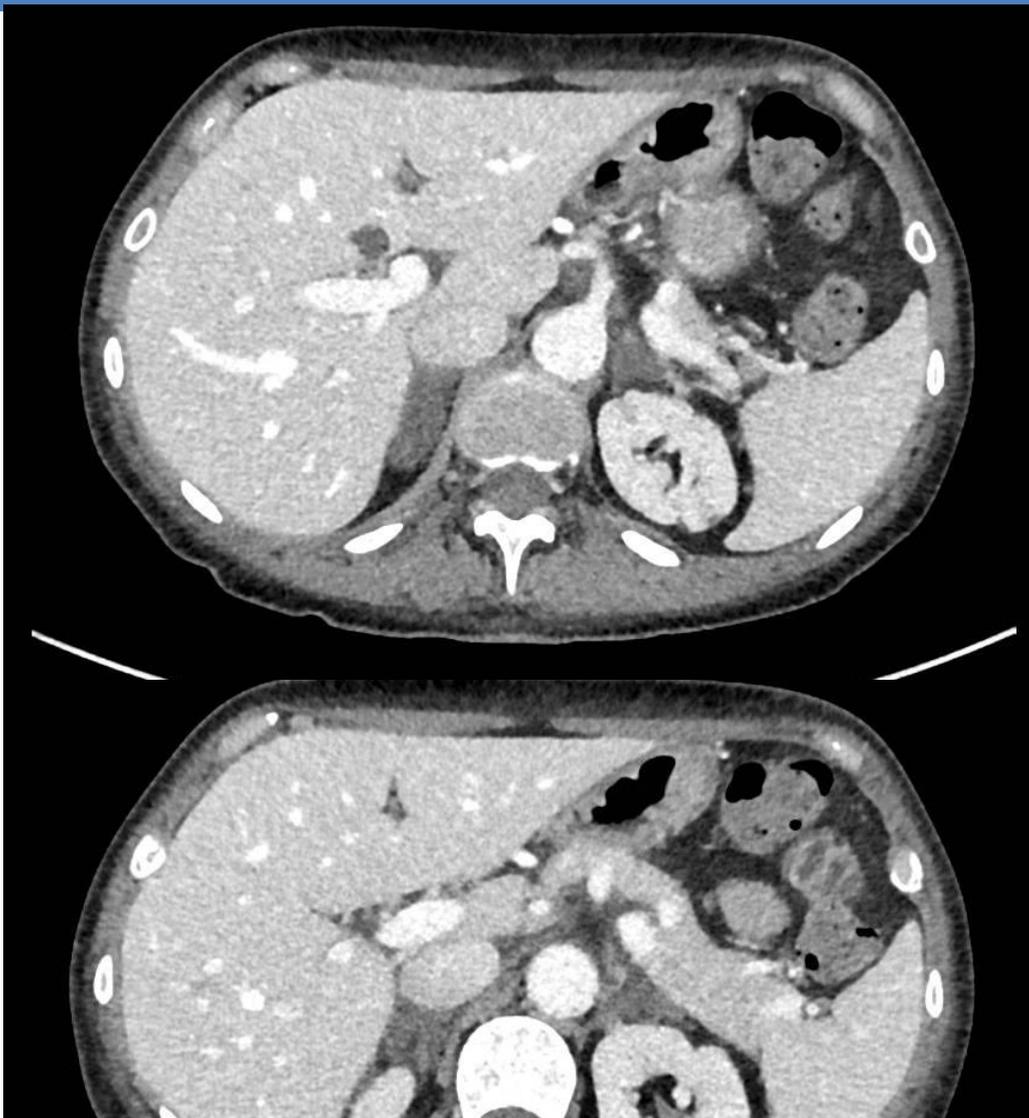
# Et 3 cas cliniques avec CAPS dans la semaine suivant la mise sous AOD

Patiente de 66 ans avec un lupus articulaire en rémission et une triple positivité APL traitée par aspirine 100 mg/jour

Consultation 12/2018 : rapporte des symptômes compatibles avec un AIT.

=> rivaroxaban 15 mg/j (et HCQ car biologie lupique).

- J7 : douleurs abdominales, fièvre
- J9 : USIC pour insuffisance cardiaque, élévation troponine, hypokinésie VG. Coronarographie normale.



OK avec BSM, héparine puis AVK et 5 Echanges P  
Puis opothérapie substitutive et AVK

**CAPS**

---

# CAPS

- Décrit en 1992 : multiples thromboses des petits vaisseaux pouvant conduire à une défaillance multi-viscérale.
- C'est une microangiopathie thrombotique (MAT)
- 1% voire 5% des SAPL (Taraborelli M, et al, J Rheumatol. 2017;44:1165-72)
- 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<sup>4</sup>

- (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. †



Contents lists available at ScienceDirect

## Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



Review

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



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

500 patients avec 522 épisodes de CAPS

**Table 1**

Demographic characteristics and precipitating factors of patients with CAPS.

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

12%  
≤18 ansRelais  
AVK ?

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

<sup>a</sup> Frequency calculated excluding recurrent episodes.

<sup>b</sup> In 13% of episodes more than one precipitating factor was identified.

# LES PIÈGES

---

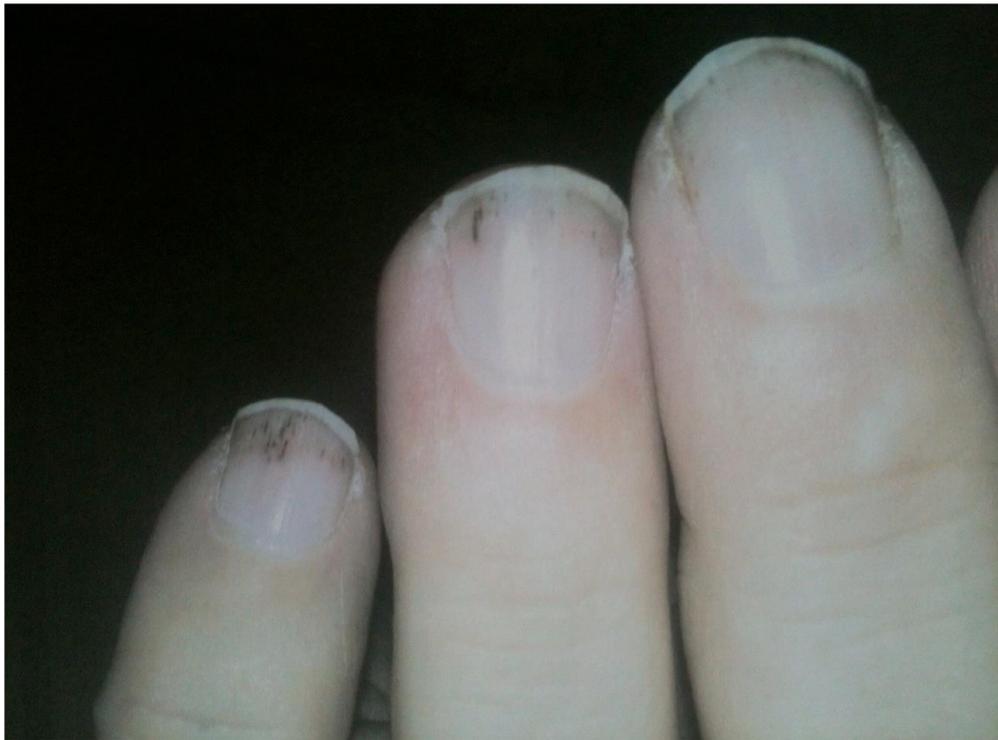
Ma recommandation : ne pas tomber dedans

# 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)

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

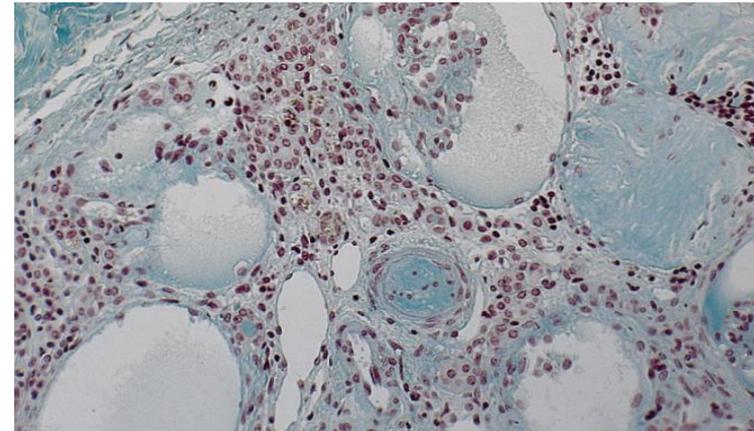


# CAPS et rein (73% .... Ou 100%)

**HTA**

**PROTEINURIE**

**Insuffisance Rénale**



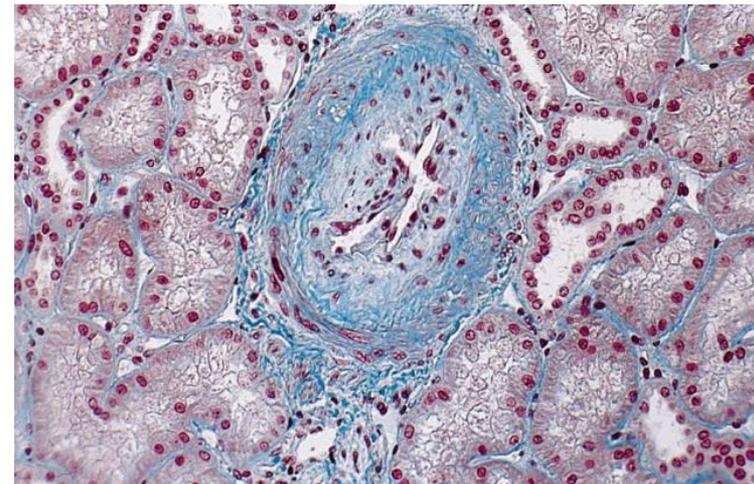
**Néphropathie APS**

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.



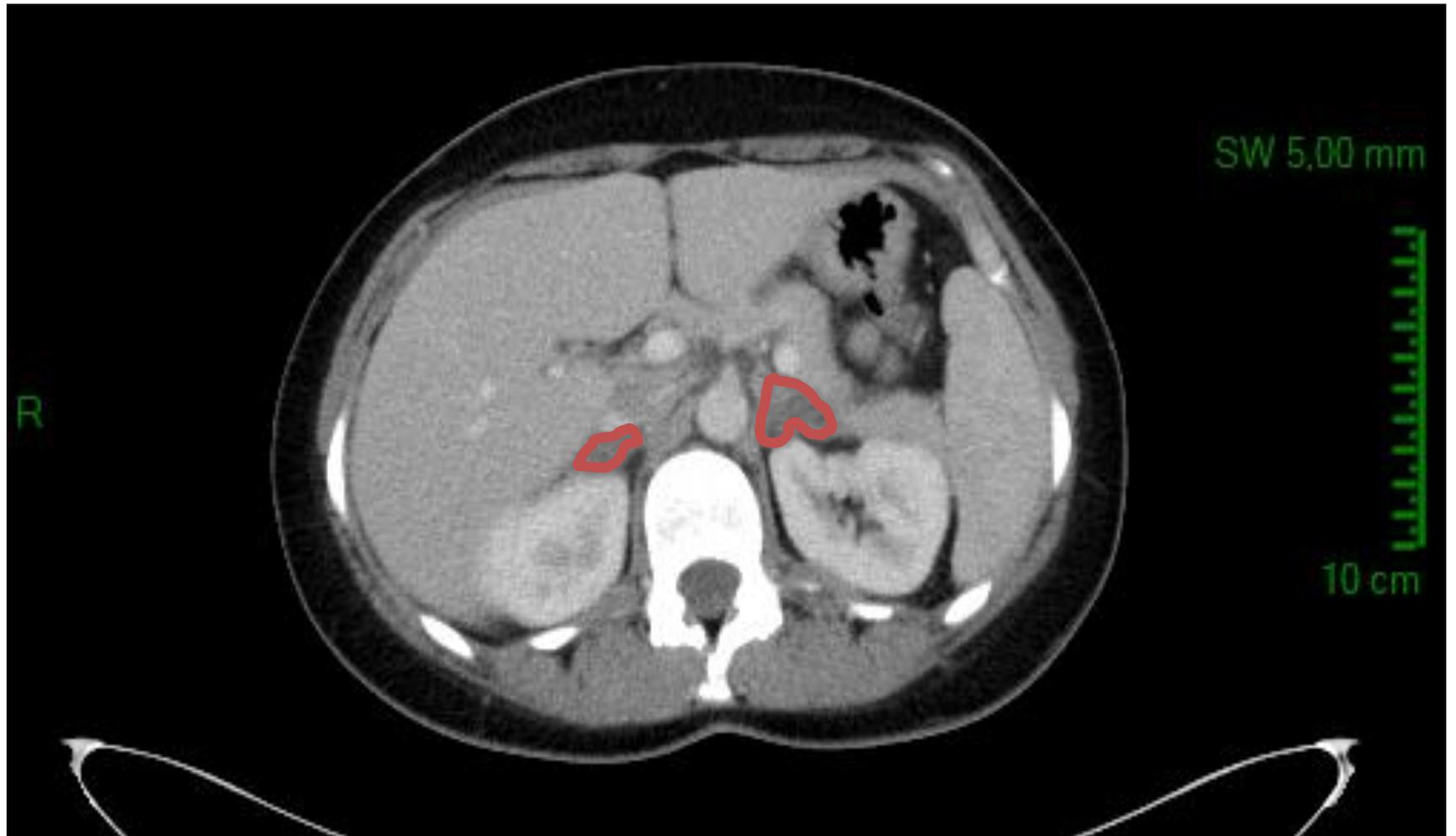




C



C



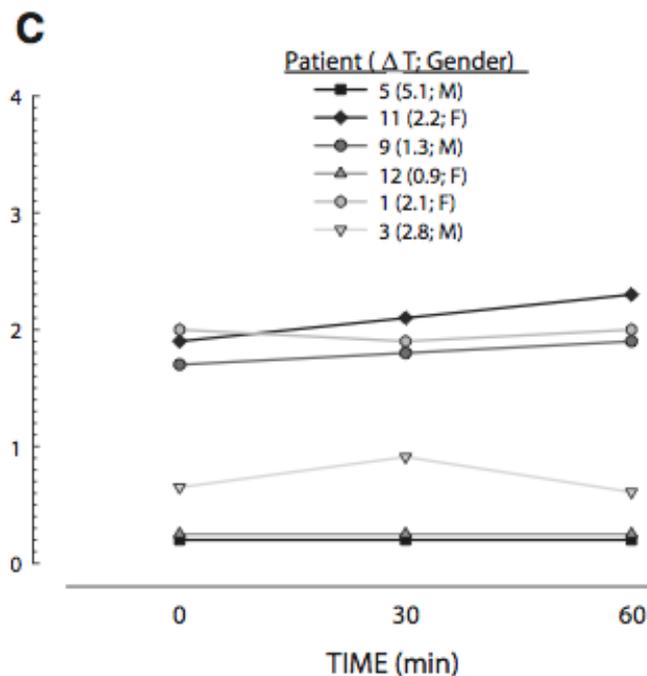
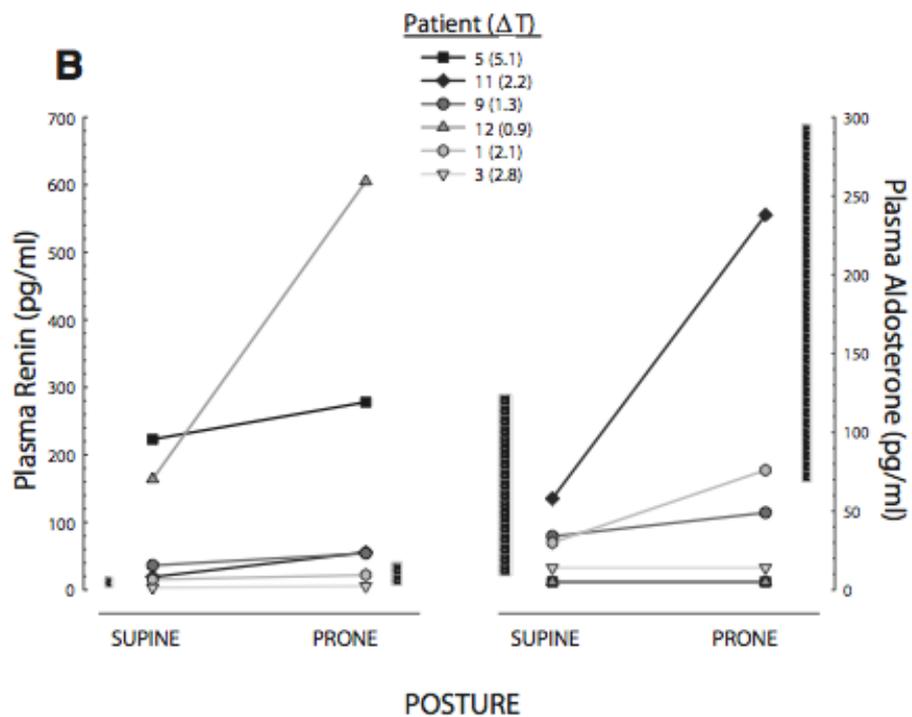
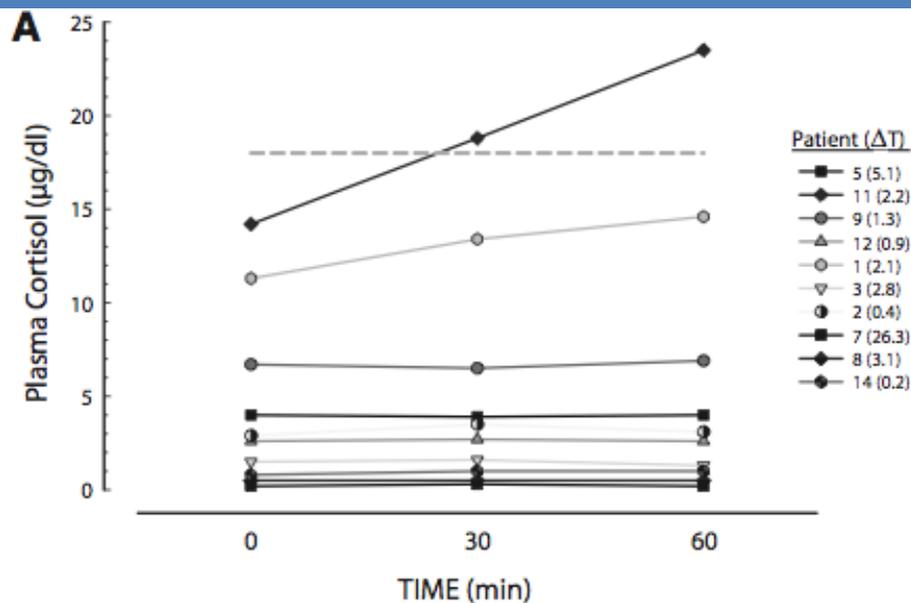
**D**



# **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, Raphaelle Renard-Penna, Philippe A. Grenier, Denis Wahl, Jean-Charles Piette, and Zahir Amoura\*

J Clin Endocrinol Metab, 2013)















# 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



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



Review

### Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients

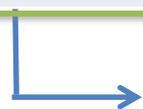
Romain Paule<sup>a,b</sup>, Nathalie Morel<sup>b</sup>, Véronique Le Guern<sup>b</sup>, Micaela Fredi<sup>b</sup>, Laetitia Coutte<sup>a</sup>, Meriem Belhocine<sup>b</sup>, Luc Mouthon<sup>a,b</sup>, Claire le Jeune<sup>a,b</sup>, Anthony Chauvin<sup>f,g</sup>, Jean-Charles Piette<sup>c,d</sup>, Nathalie Costedoat-Chalumeau<sup>a,b,e,\*</sup>



# 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)
<b>4 critères</b>	<b>28 (28)</b>



Classification théorique en LES

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

# 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 :

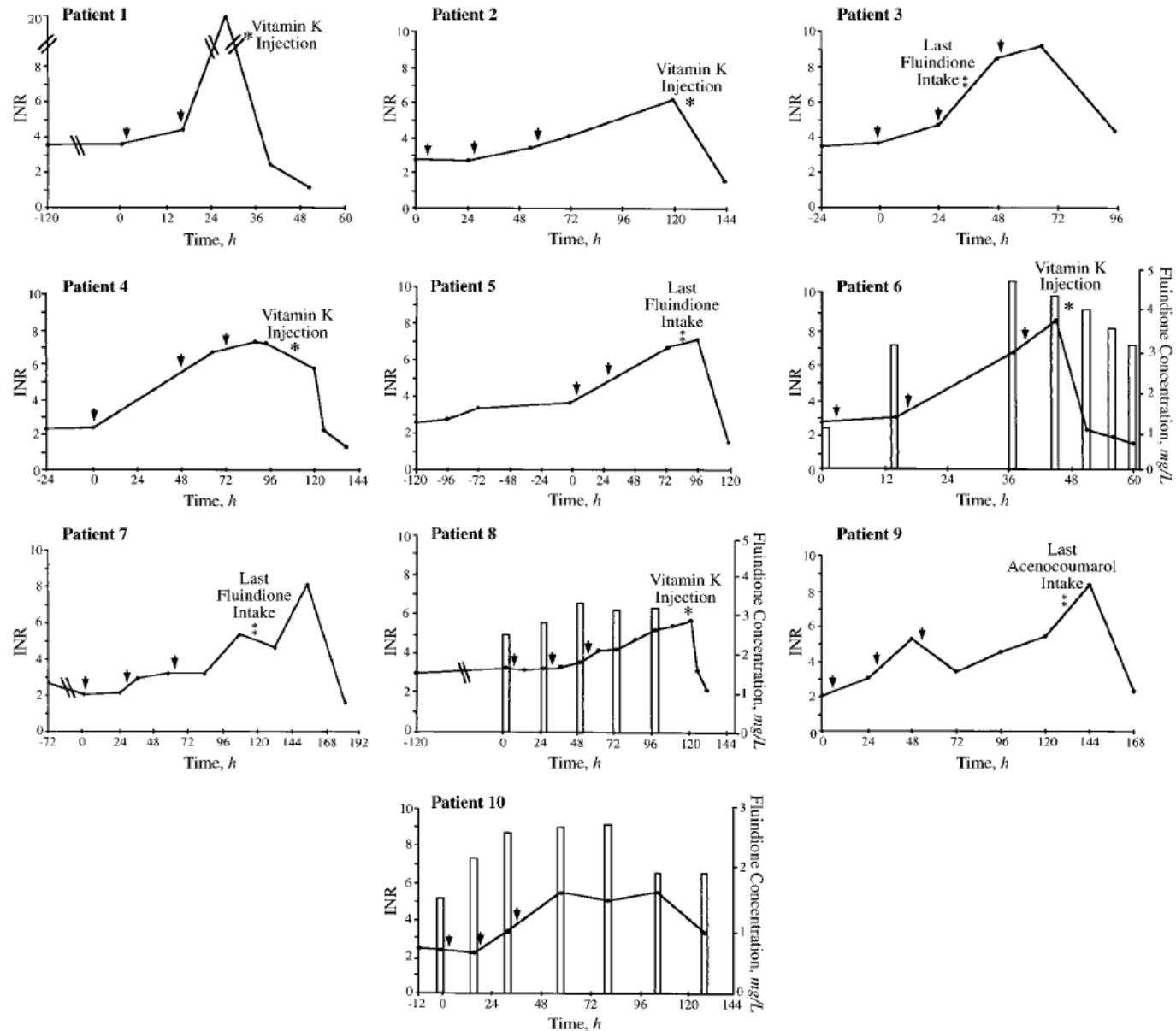
- ❑ Contexte d'HTA
- ❑ ATCD de pertes foetales
- ❑ Notion de sérologie TPHA-VDRL dissociée
- ❑ TCA spontanément allongé
- ❑ Anticorps antinucléaires positifs
- ❑ MAT avec peu de schizocytes et D-dimères très élevés
- ❑ Thrombose périphérique

# Attention quand vous traitez

## **Potential 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 fluidione concentration; solid lines indicate the international normalized ratio (INR).

# CAPS

---

Traitement

# Nouvelles recommandations 2019

Recommendation

## EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,<sup>1</sup> Laura Andreoli,<sup>2</sup> Marteen Limper,<sup>3</sup> Zahir Amoura,<sup>4</sup> Ricard Cervera,<sup>5</sup> Nathalie Costedoat-Chalumeau,<sup>6</sup> Maria Jose Cuadrado,<sup>7</sup> Thomas Dörner,<sup>8</sup> Raquel Ferrer-Oliveras,<sup>9</sup> Karen Hambly,<sup>10</sup> Munther A Khamashta,<sup>11</sup> Judith King,<sup>12</sup> Francesca Marchiori,<sup>13</sup> Pier Luigi Meroni,<sup>14</sup> Marta Mosca,<sup>15</sup> Vittorio Pengo,<sup>16</sup> Luigi Raio,<sup>17</sup> Guillermo Ruiz-Irastorza,<sup>18</sup> Yehuda Shoenfeld,<sup>19</sup> Ljudmila Stojanovich,<sup>20</sup> Elisabet Svenungsson,<sup>21</sup> Denis Wahl,<sup>22</sup> Angela Tincani,<sup>2</sup> Michael M Ward<sup>23</sup>

*Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1296–1304.

# CAPS

Grade

## Prévention du CAPS

Nécessité de traiter rapidement les infections si aPL +  
Eviter les interruptions des anticoagulants ou les INR bas si  
SAPL thrombotique

4/D

## Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Un traitement par corticothérapie générale, héparine et  
plasmaphérèses ou IGIV est recommandé  
En parallèle : traiter les éventuels facteurs favorisants

5/D

## Si CAPS réfractaire :

Discuter rituximab ou éculizumab

4/D

# 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 hémodynamique instable (cœur),  
si schizocytes
  - ++ 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 ?



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

## Autoimmunity Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)



Review

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

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

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 (Ac monoclonal dirigé contre fraction C5 du compl.)

**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)

# Traitement

- ❑ Aspirine : en l'absence de thrombopénie importante
- ❑ Cyclophosphamide : si lupus systémique actif
- ❑ Anti-CD20 (Rituximab) : thrombopénie profonde et ?
- ❑ Eculizumab (Ac monoclonal dirigé contre fraction C5 du compl.)
- ❑ Traitement de l'éventuel facteur déclenchant
- ❑ Traitement symptomatique

# 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)

# Appel à observations CAPS

Merci pour  
votre attention

12th  
European  
Lupus  
Meeting



25 - 27 March 2020  
Bruges • Belgium  
[www.lupus2020.eu](http://www.lupus2020.eu)

**SLEuro**  
EUROPEAN LUPUS SOCIETY