

THROMBOPHILIE : SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES



Thrombosis Canada
Thrombose Canada

OBJECTIF :

Exposer les principales caractéristiques cliniques et biologiques du syndrome des antiphospholipides (SAPL) et expliquer sa prise en charge à l'aide d'anticoagulants.

CONTEXTE :

Le SAPL est un état d'hypercoagulabilité acquis qui se caractérise par la présence persistante d'auto-anticorps dirigés contre des protéines liées aux phospholipides des membranes cellulaires. Il peut provoquer des thromboses (veineuses, artérielles ou microvasculaires) et des complications durant la grossesse, comme des fausses couches à répétition ou tardives, ou une prééclampsie, et s'accompagner de manifestations telles qu'une thrombopénie, un livedo réticulaire, une néphropathie et de symptômes neurologiques. Le SAPL peut se produire sur fond de maladies auto-immunes sous-jacentes, par exemple un lupus érythémateux disséminé (**SAPL secondaire**), ou isolément (**SAPL primitif**). Le terme « SAPL obstétrique » désigne un SAPL associé à des complications pendant la grossesse, mais en l'absence de thrombose.

DIAGNOSTIQUER LE SAPL :

Le diagnostic du SAPL doit être posé avec soin et en concertation avec un spécialiste en raison du risque de résultats d'analyses faussement positifs et faussement négatifs, et parce qu'une fois posé, il peut avoir des implications thérapeutiques majeures, notamment le recours à une anticoagulothérapie au long cours. Le SAPL est diagnostiqué d'après un ensemble de critères définis par des experts (critères de Sapporo modifiés) ; il est confirmé si au moins un critère biologique **et** un critère clinique sont satisfaits.

Critères biologiques :

Il faut attendre qu'un patient ayant fait une thrombose peu de temps auparavant ait pris des anticoagulants pendant 3 mois au moins avant de le soumettre à des analyses biologiques. Un résultat positif doit être confirmé et la persistance de sa positivité doit être documentée au moins 3 mois plus tard.

Pour l'heure, 3 types d'anticorps servent au dépistage biologique visant à confirmer un SAPL :

- 1) **Anticoagulant circulant de type lupique** ou inhibiteur aspécifique. Ces anticorps sont présents (positivité) ou absents (négativité). Notons qu'un anticoagulant circulant de type lupique peut entraîner une hausse du temps de céphaline activée (TCA) si le réactif employé pour sa détermination est sensible au lupus. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique est plus fortement corrélée à la thrombose que celle des autres anticorps énumérés ci-après. **Il ne faut pas** chercher à en détecter chez les patients qui prennent de l'héparine, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou des anticoagulants oraux directs (AOD) en raison du

risque de résultats faussement positifs ou faussement négatifs. La recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique doit également être évitée chez les patients prenant des antagonistes de la vitamine K, comme la warfarine, et chez ceux atteints de déficits en certains facteurs de la coagulation, car des résultats faussement positifs sont aussi possibles.

- 2) **Anticorps anticardiolipine (aCL)** (IgG ou IgM). Si cet anticorps est présent à des titres moyennement ou très élevés (c.-à-d., > 40 unités GPL ou > 99^e percentile).
- 3) **Anticorps anti-β2 glycoprotéine 1** (IgG ou IgM). Si cet anticorps est présent à des titres > 99^e percentile.

Les patients obtenant un résultat positif pour ces trois anticorps (« triple positivité ») semblent les plus vulnérables aux incidents thrombotiques.

Critères cliniques :

1) Thrombose vasculaire :

- Au moins une thrombose artérielle, veineuse ou touchant la microcirculation s'exprimant cliniquement dans n'importe quel tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par des critères objectifs (c.-à-d., des observations non équivoques sur des clichés obtenus par des techniques d'imagerie adaptées ou par analyse histopathologique des tissus lésés par une thrombose des vaisseaux de très petit calibre). Aux fins de confirmation histopathologique, il doit bel et bien y avoir thrombose, mais sans signes importants d'inflammation de la paroi vasculaire. La thrombose veineuse superficielle ne fait pas partie de ces critères.

2) Complications obstétriques :

- Au moins trois fausses couches consécutives, inexplicables et survenant avant la 10^e semaine de grossesse, après que la possibilité d'anomalies anatomiques ou hormonales chez la mère et d'anomalies chromosomiques chez les deux parents ait été écartée, ou
- Décès inexplicé à 10 semaines de grossesse ou plus tard d'au moins un fœtus indemne de toute malformation, sa morphologie normale ayant été documentée par échographie ou par un examen direct du fœtus, ou au moins une naissance prématurée d'un nouveau-né indemne de toute malformation avant la 34^e semaine de grossesse en raison : (i) d'une éclampsie ou d'une prééclampsie grave selon les définitions normalisées ou (ii) d'une insuffisance placentaire classique.

TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DU SAPL :

Le SAPL étant un syndrome complexe et potentiellement grave, son diagnostic et son traitement doivent être entrepris en concertation avec un spécialiste.

Thrombose veineuse aiguë : Une HBPM est préférable à une héparine non fractionnée (HNF) chez les patients dont le TCA de référence est prolongé par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique en raison des difficultés posées par la surveillance des HNF en pareille situation. Les patients que l'on sait atteints d'une forme de SAPL très vulnérante (triple positivité ou présence persistante d'un anticoagulant circulant de type lupique avec ou sans titres moyennement ou très élevés d'aCL [IgG] ou d'anticorps anti-β2 glycoprotéine 1 [IgG]) et chez ceux qui ont eu des problèmes artériels

doivent être traités par la warfarine à raison d'un RIN cible de 2,0 à 3,0 (voir *Emploi des AOD dans les cas de SAPL* ci-dessous). On ignore si les AOD peuvent être utilisés chez les patients exposés à un faible risque, mais les données probantes disponibles appuient l'innocuité de cette approche (voir ci-dessous).

Thrombose artérielle aiguë : Le traitement des patients atteints de ce type de thrombose ne fait pas l'unanimité, les données à ce sujet étant rares. Cela dit, la plupart des lignes directrices actuelles recommandent une anticoagulothérapie à base de warfarine.

Des chercheurs ont comparé l'utilisation d'acide acétylsalicylique (AAS) à 325 mg par jour à celle de warfarine pour la prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique (rapport international normalisé [RIN] visé : de 1,4 à 2,8). Ils n'ont noté aucune différence entre ces deux traitements au sein d'un sous-groupe de sujets formé de patients porteurs d'anticorps antiphospholipides. Toutefois, les titres de ces anticorps, qui n'ont été mesurés qu'une fois, étant généralement bas, il est difficile de savoir si ces patients étaient réellement atteints du SAPL. Bien qu'en pareil cas les agents antiplaquettaires et les anticoagulants soient vus comme des options thérapeutiques, il reste que l'anticoagulothérapie à base de warfarine à raison d'un RIN cible de 2,0 à 3,0 est généralement privilégiée.

Emploi des AOD dans les cas de SAPL : Des essais cliniques à répartition aléatoire ont révélé que le rivaroxaban est moins efficace que la warfarine administrée à raison d'un RIN cible de 2,0 à 3,0 pour prévenir les thromboses récidivantes chez les patients atteints du SAPL, y compris ceux qui présentent une triple positivité et ceux aux prises avec une forme de SAPL très vulnérante (présence persistante d'un anticoagulant circulant de type lupique avec ou sans titres moyennement ou très élevés d'aCL [IgG] ou d'anticorps anti- β 2 glycoprotéine 1 [IgG]). Au cours de ces essais, les thromboses et les hémorragies ont été plus répandues chez les patients traités par le rivaroxaban que chez ceux ayant reçu la warfarine.

Une méta-analyse de 47 études a servi à examiner les données recueillies chez 290 patients traités par le rivaroxaban, 13 patients ayant reçu de l'apixaban et 144 autres ayant pris du dabigatran, qui étaient tous atteints du SAPL. Au terme d'un suivi moyen de 12,5 mois, 16,9 % des sujets traités par le rivaroxaban ou l'apixaban ainsi que 15 % de ceux ayant reçu le dabigatran avaient été victimes de thromboses récidivantes. Un parallèle a également été établi entre des antécédents de thrombose artérielle et un risque plus grand de thromboses récidivantes.

C'est pourquoi la warfarine administrée à raison d'un RIN cible de 2,0 à 3,0 est actuellement l'anticoagulant de choix pour une utilisation au long cours chez les patients atteints d'une forme de SAPL très vulnérante. Il faut transmettre les données probantes disponibles aux patients qui ne supportent pas la warfarine ou qui refusent d'en prendre pour les informer des effets positifs possiblement moindres des AOD par rapport à ceux de la warfarine et les orienter vers un hématologue ou un spécialiste des thromboses. Comme nul ne sait avec certitude quel antithrombotique est à privilégier dans les cas de SAPL peu vulnérant, il est recommandé de consulter un hématologue ou un spécialiste des thromboses.

Anticoagulothérapie au long cours : Les patients atteints du SAPL étant très exposés aux thromboses récidivantes ont normalement besoin d'une anticoagulothérapie au long cours au sujet de laquelle il est recommandé de consulter un spécialiste. Il faut prendre des mesures énergiques chez tous les

patients atteints du SAPL pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaires qui peuvent l'être. Les patients qui sont aussi atteints de lupus érythémateux disséminé peuvent tirer profit d'un traitement d'appoint par l'hydroxychloroquine. On ignore s'il est possible de mettre fin à l'anticoagulothérapie sans danger advenant que les critères biologiques du SAPL ne soient plus respectés un moment donné.

Intensité de l'anticoagulothérapie : La plupart des patients atteints du SAPL qui font une thrombose veineuse ou artérielle doivent recevoir un traitement classique par la warfarine administrée de façon à atteindre un RIN situé entre 2,0 et 3,0, une suggestion appuyée par les données tirées d'essais comparatifs à répartition aléatoire.

Nous disposons de peu de données sur les patients victimes de thromboses récidivantes malgré l'utilisation de doses habituelles de warfarine et d'un intervalle de temps optimal à l'intérieur des valeurs jugées thérapeutiques. Les options de traitement sont, entre autres, les suivantes : traitement plus intensif par la warfarine (pour un RIN situé entre 3,0 et 4,0), HBPM à des doses thérapeutiques ou combinaison d'une dose faible d'AAS et d'un traitement classique par la warfarine. Étant donné les implications à long terme de l'échec de l'anticoagulothérapie, dans tous les cas il faut vérifier objectivement la suspicion de récurrence et la pertinence de l'anticoagulothérapie avant d'établir qu'un événement est effectivement une récurrence.

Surveillance biologique de l'anticoagulothérapie : Chez certains patients atteints du SAPL, il arrive que le RIN soit prolongé avant que l'anticoagulothérapie ne soit amorcée. En pareil cas, il se peut que des méthodes de surveillance différentes doivent être utilisées. Il est fortement recommandé de consulter un expert pour éviter que le traitement de ces patients soit insuffisant. Les mesures du RIN au point d'intervention semblent particulièrement sujettes à l'erreur chez les patients atteints du SAPL. La fiabilité des résultats des tests doit donc être confirmée périodiquement lorsque la surveillance du RIN est effectuée avec des dispositifs au point d'intervention.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES :

Patients asymptomatiques (indemnes de thrombose) chez lesquels la présence d'anticorps antiphospholipides a été détectée :

Le TCA étant d'usage courant en pratique clinique, il se peut qu'un anticorps circulant de type lupique soit fortuitement détecté chez des patients asymptomatiques qui ne satisfont pas aux critères cliniques du SAPL. Il est alors important de recueillir soigneusement l'anamnèse clinique afin d'exclure la possibilité qu'une thrombose survenue antérieurement soit passée inaperçue. Même si les patients asymptomatiques porteurs d'un anticorps circulant de type lupique et présentant d'autres marqueurs du SAPL sont plus exposés aux complications thrombotiques, le rôle de la thromboprophylaxie primaire ne fait pas encore consensus. Ces patients doivent suivre une thromboprophylaxie musclée dans des situations très risquées. Le SAPL peut s'accompagner d'autres manifestations telles qu'une thrombopénie immune et un livedo réticulaire, mais rien n'indique qu'une anticoagulothérapie puisse être utile contre ces affections. Une petite étude n'a pas révélé d'avantage de l'utilisation de l'AAS pour la prophylaxie primaire chez des patients atteints du SAPL.

Femmes enceintes porteuses d'anticorps antiphospholipides : Il est recommandé d'administrer un traitement prophylactique à base d'une HBPM ou d'une HNF alliée à des doses faibles d'AAS aux femmes enceintes qui satisfont aux critères du SAPL obstétrique, mais qui n'ont pas d'antécédents de

thrombose artérielle ou veineuse, et ce pendant toute leur grossesse. Il convient toutefois de noter que l'efficacité et l'innocuité d'une telle prise en charge n'ont pas été validées dans le cadre d'essais cliniques bien conçus. Le rôle de l'association, à des fins préventives, d'une HBPM ou d'une HNF et de doses faibles d'AAS chez les femmes porteuses d'anticorps antiphospholipides persistants et ayant fait une seule fausse couche tardive n'a pas fait l'objet d'études approfondies. L'AAS à faible dose est souvent utilisé chez les femmes enceintes porteuses d'anticorps antiphospholipides persistants afin de réduire le risque de prééclampsie. La prophylaxie *post-partum* est également souvent prescrite à ces patientes même en l'absence d'antécédents de thrombose, bien que cette pratique ne soit pas fondée sur des données probantes.

Le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides : Le syndrome catastrophique des anticorps antiphospholipides (SCAPL) est une manifestation clinique rare caractérisée par l'apparition foudroyante de thromboses microvasculaires dans plusieurs organes, souvent chez des patients n'ayant pas d'antécédents de SAPL. Sa prise en charge consiste en une anticoagulothérapie énergique, en une plasmaphérèse et en une immunosuppression. Malgré le traitement, le taux de morbidité et de mortalité à long terme reste élevé. Le diagnostic exige le dépistage d'un ou de plusieurs anticorps antiphospholipides, mais ne nécessite pas la mise en évidence d'une thrombose microvasculaire par biopsie tissulaire si le tableau clinique concorde avec le SCAPL. La prise en charge doit avoir lieu dans des établissements dotés d'une expertise en la matière, sous la direction de cliniciens expérimentés. Le traitement anti-complément peut être bénéfique chez certains patients et doit être envisagé pour les patients gravement malades et ceux qui ne répondent pas aux traitements « standards ».

Enfants : Il est conseillé d'amorcer une anticoagulothérapie chez les enfants porteurs d'anticorps antiphospholipides qui font une thromboembolie veineuse (TEV) en respectant les recommandations générales émises pour la prise en charge des TEV en pédiatrie. Dans la mesure du possible, les enfants victimes d'une thromboembolie doivent être pris en charge par des pédiatres expérimentés dans ce domaine. Sinon, il est recommandé de faire appel à une équipe formée d'un néonatalogue/pédiatre et d'un hématologue pour enfants, ou à un hématologue pour adultes qui sera secondé par un hématologue pour enfants expérimenté.

AUTRES GUIDES CLINIQUES UTILES DE THROMBOSE CANADA :

- Embolie pulmonaire (EP) : Traitement
- Grossesse : Traitement de la thromboembolie veineuse
- Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux
- Thromboprophylaxie pendant la grossesse
- Thrombose veineuse profonde (TVP) : Traitement
- Warfarine

RÉFÉRENCES :

Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Legault K, Erkan D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Lupus* 2020;29(12):1594-1600.

Crowther MA, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(26):1133-1138.

Dufrost V, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17(10):1011-1021.

Giannakopoulos B et Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033-1044.

Lim W. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2016;1;707-713.

Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.

Ordi-Ros J, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685–694.

Pengo V, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-1371.

Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Levy RA, Erkan D. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2021 May (Online ahead of print).

Stevens SM, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):154-164.

Tektonidou MG, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheumatic Dis* 2019;78:1296-1304.

Date de cette version : 25 juillet 2021

Veillez noter que l'information fournie aux présentes ne doit pas remplacer les conseils médicaux de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Si vous avez des questions précises à propos d'un problème médical, vous devriez consulter sans attendre votre médecin ou d'autres professionnels de la santé. Il ne faut jamais reporter une consultation médicale, ignorer un conseil médical ou mettre fin à un traitement sur la foi des renseignements fournis aux présentes.