



Beaujon

Médecine Interne
 Radiologue
 Infirmière
 Assistante de Recherche Clinique

Secrétaire

Neuropédiatrie
 Médecine Interne
 Neurologie

Consultation de génétique
 Diagnostic moléculaire et génétique

Epidémiologie, Registre
 Registre

Nadia Belmatoug (coordinateur)
 David Petrover (PH Lariboisière, analyse l'imagerie)
 Sabrina Mamine
 Monia Bengherbia, Karima Salah

Samira Zébiche

Thierry Billette de Villemeur, Bénédicte Héron
 Olivier Lidove
 Nicole Baumann
 Frédéric Sedel

Géraldine Viot
 Catherine Caillaud

Jérôme Stirnemann
 Dalil Hamroun

Trousseau
 Croix Saint-Simon
 Pitié-Salpêtrière

Cochin
 Necker

Inserm, INVs
 CHU, Montpellier



Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL)

et

Maladies Vasculaires du Foie

Rémi Bertinchamp

Nadia Belmatoug

Service de Médecine Interne

Pr Bruno Fantin

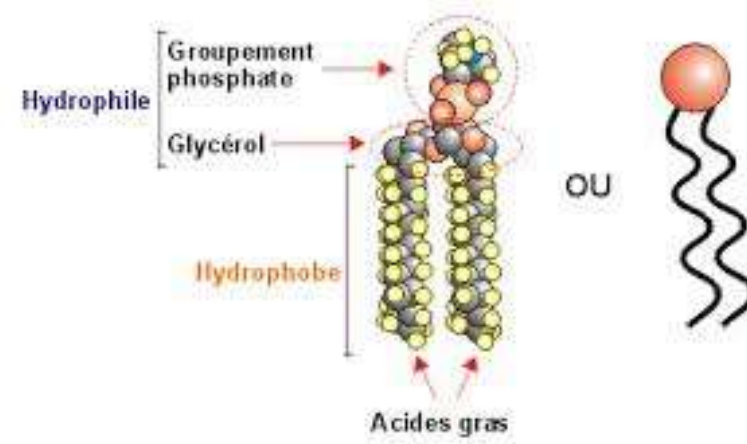
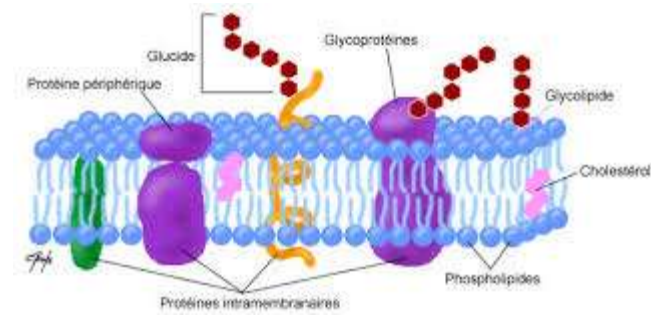
Hôpitaux Universitaires Paris-Nord Val de Seine

Site Beaujon

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Phospholipides

- Structure des membranes cellulaires
- Lipides organisés en double-couche
- Anionique
- Formés de
 - 1 Glycérol
 - 2 Acides gras
 - 1 Groupement Phosphate



Historique

| Dates | Auteurs | Description |
|--------------|------------------------|--|
| 1906 1941 | Wasserman Pangborn | Test de dépistage de la Syphilis avec extrait riche en lipide issu de cœur de bœuf (mise au point du VDRL). Terme cardiolipine (cardiolipide en français) |
| 1955 | Moore et Lutz | Fausse sérologie syphilitique précédant un LES compliqué de thrombophlébite |
| 1965 | Alarcon-Segovia | Description clinique du syndrome vasculaire périphérique au cours du LES |
| 1977 | Feinstein et Rapaport | Terme : Lupus Anticoagulant |
| 1980 | Thiagarajan | Certains LA sont des antiphospholipides |
| 1980 | Soulier et Boffa | Première description du Syndrome Primaire des Antiphospholipides comprenant un tableau obstétrical et thrombotique en l'absence de tout LES |
| 1985 | Hughes | Description du Syndrome des anticardiolipine (SACL) : Evènements thrombotiques, avortements spontanés, pertes fœtales, ou des thrombopénies périphériques |
| 1988 | Asherson | Individualise le syndrome primaire de antiphospholipides ne répondant pas aux critères ACR de lupus |
| 1989 | Alarcon-Segovia | Description du SAPL au cours du LES |
| 1990 | Galli, Krilis et Koike | Décrivent séparément que la cible des antiphospholipides est la β2-GP1 (ApoH) qui se fixe sur les phospholipides |
| 1992 | Alarcon-Segovia | Critères préliminaires du SAPL syndrome catastrophique des antiphospholipides |
| 2002 | Cervera | Première cohorte européenne de 1000 patients ayant un SAPL |
| 2006 | Miyakis | Critères révisés internationaux de classification du SAPL |

Historique

| Dates | Auteurs | Description |
|--------------|--|--|
| 2010 2011 | Groupe d'expert Ruiz-Irastorza Erkan Lakaos | 13 ème conférence internationale sur les anticorps antiphospholipides <ul style="list-style-type: none">- Prévention- Orientation de la recherche clinique- Modalités de mesure |
| 2015 | | <ul style="list-style-type: none">- Global Antiphospholipide Syndrome Score : à l'étude- Essai clinique avec les NACO |

Définition du SAPL

Syndrome clinico-biologique

- Evènements thrombotiques

- Veineux et/ou artériels et/ou perte fœtales responsable de :
- Souvent multiples

- 10% des thromboses veineuses
- 14% des AVC, SAPL, 20% des AVC des sujets jeunes
- 11% des IDM
- 6% de la morbidité pendant la grossesse
- 9% des pertes fœtales

- Présence d'anticorps antiphospholipides, 1 ou plusieurs chez un même pt

- Anticoagulant circulant lupique (ou lupus anticoagulant LA)
- Anticorps anticardiolipine (aCL)
- Anticorps anti- β_2 glycoprotéines I (β_2 GPI).

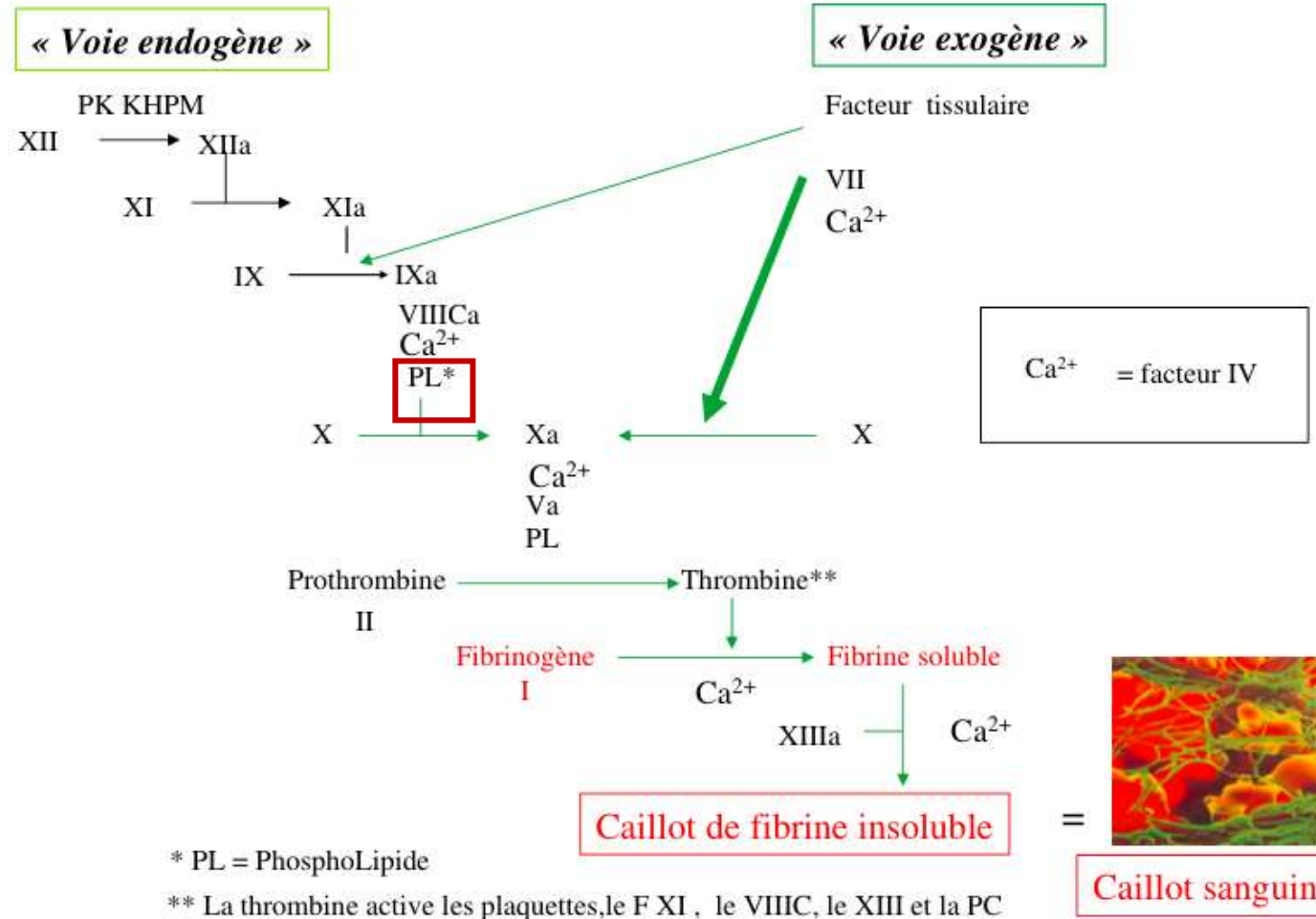
- Affecte le plus souvent les vaisseaux de même nature

- Première atteinte veineuse suivie généralement d'une atteinte veineuse
- Première atteinte artérielle suivie généralement d'une atteinte artérielle

- Evolution spontanée du SAPL 50% de récurrence chez les patients ayant thrombose ou fausse couche

Physiopathologie

Malgré le lien établi entre thrombose et aPL,
il n'existe à l'heure actuelle aucunes données solides du rôle des aPL



- Principal mécanisme suspecté :

Défaut d'apoptose cellulaire qui expose les phospholipides membranaires à la fixation de nombreuses protéines plasmatiques et en particulier la glycoprotéine β_2 GPI

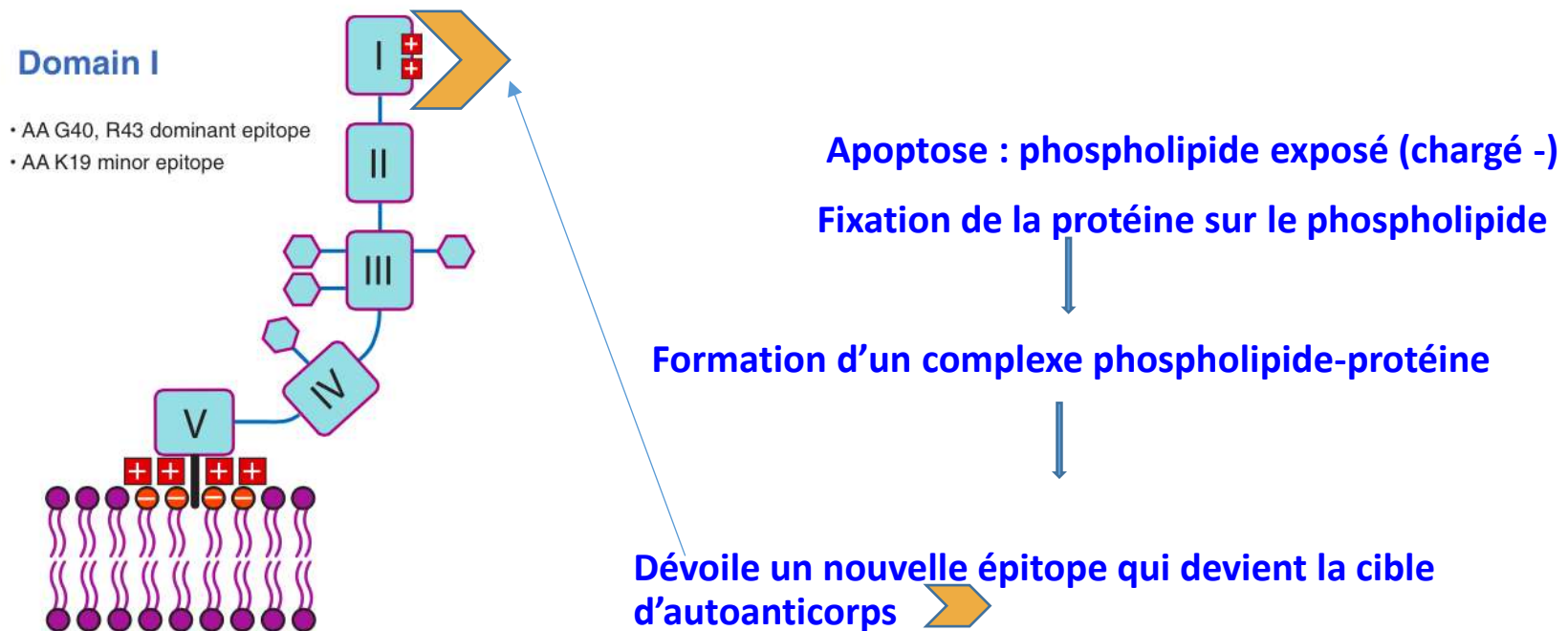
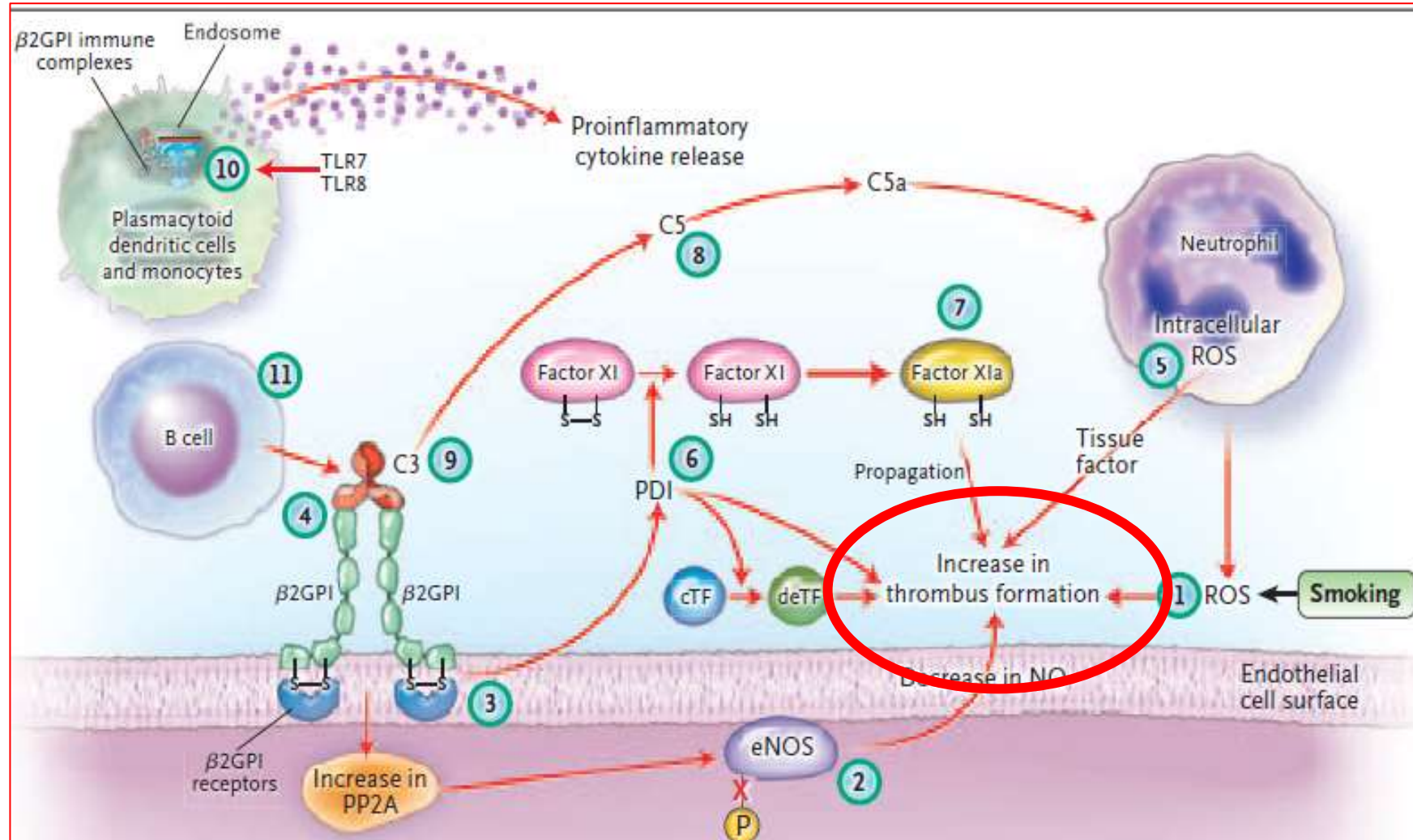


Figure 2. The β_2 GPI B-cell epitope in patients with APS is on domain I of the molecule. AA indicates amino acids; G40, glycine at position 40; R43, arginine at position 43; K19, lysine at position 19; I-V, domains I through to V. From Passam and Krilis¹⁰⁸ with permission.

Antiphospholipides et formation du thrombus



Physiopathologie-Autre mécanismes

- Production d'AC contre les facteurs de la coagulation

prothrombin, protein C, protein S, and annexin V, HMW kininogène

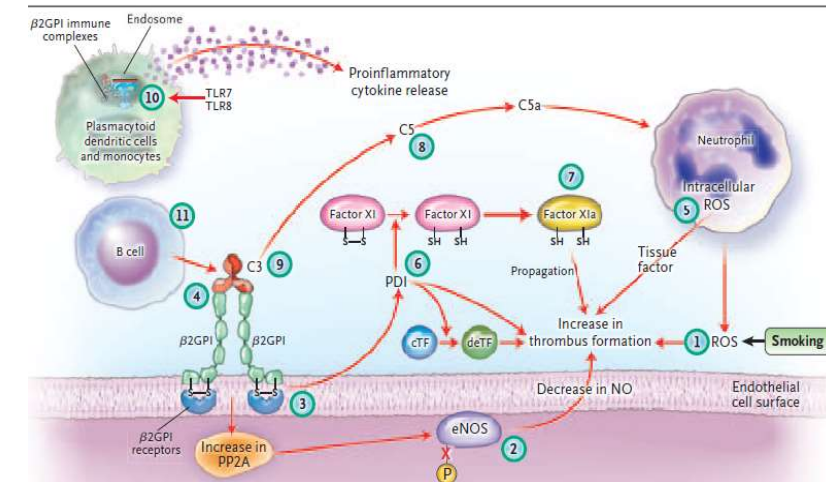
facteur XI, Complexe facteur tissulaire /FVIIa, thrombomoduline

Facteur XI, Facteur XII

- Activation des plaquettes dans leur capacité adhérence endothéliale via des récepteurs de surface, activation de l'inflammation

- Réaction avec les LDL oxydés, HDL, Lipoprotéine Lpa qui predispose à l'athérosclérose

- Rôle de l'activation du complément, composés C4 et H du complément (perte foetal)



Génétique :

- Le SAPL est familial **dans 10%** des cas **HLA-DR w53**, DR7 (hispanique), DR4 (blanc)
- Gène du **complément** (C4, C5); Allèle Val247 de la β_2 GP1 corrélé à la présence d'anticorps anti- β_2 GP1
- Polymorphisme RH131 du récepteur Fc β RIIA des **IgG**, etc.
- Les gènes de la **protéine S, C, facteurs II, V, XIII, MTHFR, tPA, GPIb, GPIIb/IIIa** semblent moduler le risque thrombotique chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides.

Critères cliniques

1) Thrombose vasculaire

Au moins 1 épisode thrombotique

- **Artériel** ou **veineux** ou des **petits vaisseaux** touchant tout tissu ou organe.

- Confirmée par un critère objectif et validé :

Aspect typique en imagerie et si anatomopathologie :

Pas d'inflammation vasculaire sous jacente

Critères de classification du SAPL

Critères cliniques

2) Morbidité obstétricale

- Au moins une **mort fœtale inexplicée, après la 10^e S** d'aménorrhée.

Morphologie fœtale normale (échographie, examen macroscopique)

- Au moins **une naissance prématurée avant la 34^e S** d'aménorrhée

Morphologie fœtale normale normale

Liée à une éclampsie ou prééclampsie sévère ou avec insuffisance placentaire

- Au moins **3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10^e S** d'aménorrhée

Exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle

Exclusion d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle

Critères de classification du SAPL

B) Critères biologiques

1) Lupus anticoagulant

- Présent à au moins **2 reprises à 12 semaines d'intervalle**
- Détection selon les recommandations de l'ISTH

2) Anticorps anticardiolipines IgG et/ou IgM

- Présent à au moins **2 reprises**
- Titre intermédiaire ou élevé > **40** UGPL ou MPL ou 99^e percentile
- Mesurée par une technique Elisa

3) Anticorps anti-β2-GP1 IgG ou IgM

- Présent à au moins **2 reprises à 12 semaines d'intervalle**
- Titre intermédiaire ou élevé ou > 99^e percentile
- Mesurée par une technique Elisa standardisée

Syndrome des Antiphospholipides

=

Au moins un critère clinique et un critère biologique

Sensibilité : 71%

Spécificité : 98%

VPP : 55%

VPN : 88%

Méthodes de dosage

Le Lupus anticoagulant : dirigés contre les molécules plasmatiques de la coagulation :

In vitro : prolongation paradoxal des tests de la coagulation

- Mise en évidence de l'allongement des test de coagulation faisant intervenir les phospholipides : Temps de thromboplastine activé, TCA, le temps de venin de vipère dilué.
Allongement du TCA est défini si $TCA_{patient} / TCA_{témoin}$ est supérieur à 1,2.
- Mélange du plasma à tester avec du plasma normal
 - Corrige le temps de coagulation : déficit en facteur de la coagulation
 - **Absence de correction de l'allongement : présence d'un inhibiteur LA présent**

Anticardiolipine, ELISA

- Détection d'anticorps IgG et IgM se fixant :
 - directement sur la cardiolipine seule
 - sur le complexe cardiolipine- β 2-GPI

Dans les deux cas, les anticorps sont appelés aCL

- Positifs : moyen ou élevé > 99^e percentile ou > 40 GPL ou MPL

Anti- β 2-GPI : ELISA

- Sur plaque purifié contenant directement de la β 2GPI native.

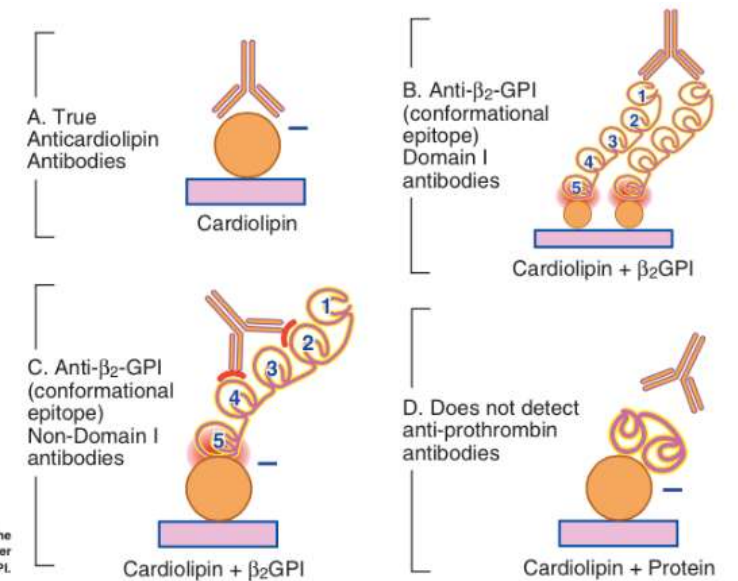


Figure 4. Schematic representation of the cardiolipin ELISA, which detects a number of antibody specificities, including β 2GPI. From Passam and Krilis¹²⁸ with permission.

Physiopathologie

- La majorité des anti- β_2 GPI sont des **IgG**, IgG₂
- **LAC : le plus thrombogène**
- **IgM : moins thrombogène**

| Type of event | Anticardiolipin isotype |
|-----------------------------|-------------------------|
| Cerebral Stroke | |
| Any | G/M |
| Deep Vein Thrombosis | |
| First | G |
| Recurrence | G |
| Any | G |
| Any Thrombosis | |
| Any | G |

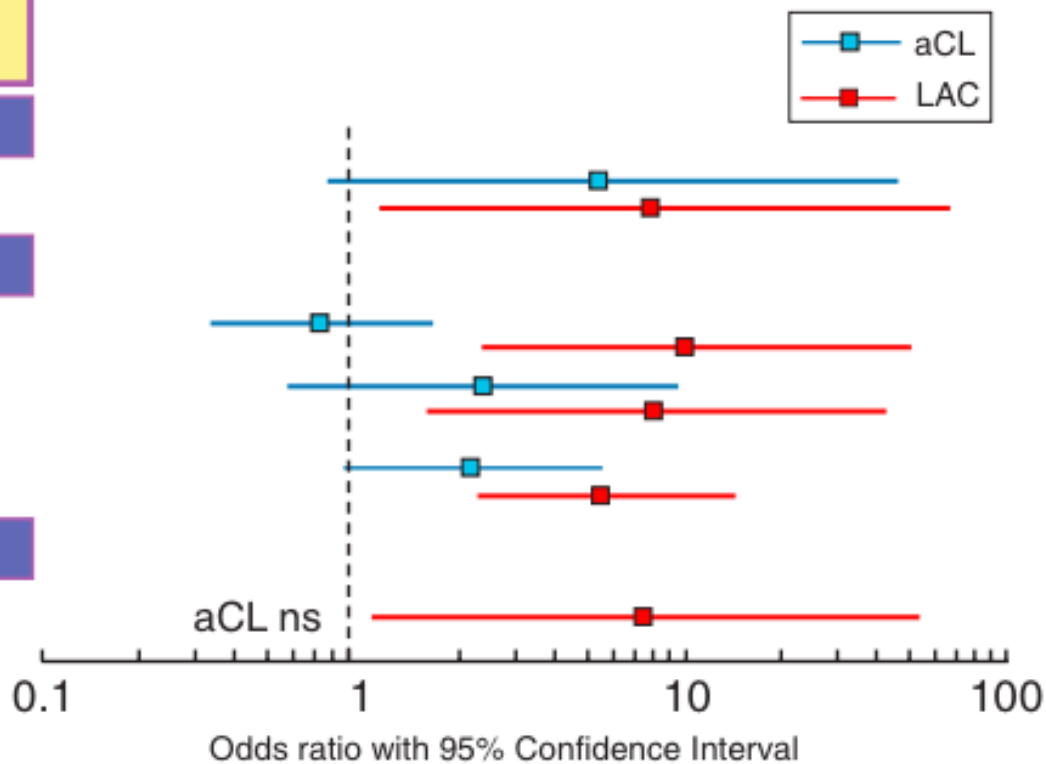


Figure 3. The lupus anticoagulant (LAC) correlates better with thrombosis than aCL. From Galli et al²⁸ with permission.

Limites

- **Les APL peuvent fluctuer au cours du temps**
 - Spontanément
 - Poussées de lupus, thromboses, infection, grossesse, AC, immunosuppresseurs
- **Exclusion du diagnostic : taux faibles, transitoires**
- **Problème de laboratoire :**
 - 25% de faux positif (surtout pour LA)
 - Variabilité des kits commerciaux pour aCL > β 2-GPI
- **Faux négatif : initialement si volumineux thrombus**

Standardisation, multidisciplinarité,

Situations à discuter

Ne font pas partie des critères, Association au SAPL ?

- anti CL : **IgA**
- anti- β_2 -GPI : **IgA**

- **Anticorps dirigé contre autres phospholipides ou cofacteurs protéiques**
 - *Phosphatidylsérine*
 - *Complexe phosphatidylsérine -prothrombine :*
 - *Phosphatidyléthanolamine, Annexine V*
 - *Antiprothrombine*
 - *Vimentine : cardiolipine complexe*
 - *Thrombomoduline, Protéine C, Protéine S*

- Une thrombose ancienne > 5 ans et pas d'autres causes
- Souffrance foetale, à l'échographie doppler, hypoxémie foetale

Principales circonstances associées à la présence d'antiphospholipides

1) Antiphospholipides isolés asymptomatique de découverte fortuite

- Population générale : 1 à 5% : titres faibles, généralement IgM et transitoire
- Si APL persistants, 3 positifs, maladie autoimmune associée : incidence annuelle de thrombose de 5%

2) SAPL « primaire »

- 0.5% de la population, 3.5F/1H

Incidence globale d'environ 5 nouveaux cas/100 000 personnes/an

- Âge : 34 ans (0-82 ans)
- Thrombopénie, fausses couches, livedo
- 10% auront un lupus dans les 10 ans

Critères de lupus : exclusion du SAPL primaire

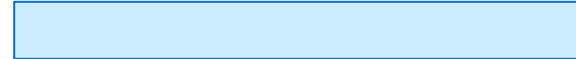
- Eruption malaire
- Lupus discoïde
- Ulcération orale ou pharyngée
- Arthrite ou polyarthrite franche
- Atteinte neurologique
- Pleurésie en l'absence d'EP ou d'insuffisance cardiaque gauche
- Péricardite en l'absence d'IDM ou d'insuffisance rénale
- Protéinurie > 0.5 g/j due à une glomérulonéphrite par complexes immuns prouvés histologiquement
- Lymphopénie < 1000/mm³
- **Anticorps antinucléaires > 1/320**
- Anticorps anti DNA natifs

Principales circonstances associées à la présence d'antiphospholipides

Antiphospholipide « secondaires » (ou associés)

Médicaments et toxiques

- **Procaïnamide, hydralazine, bêtabloquants (propranolol)**
- **Propylthiouracile**
- **Quinine, quinidine**
- **Phénothiazines : Chlorpromazine, hydantoïnes**
- **Interféron α à fortes doses, Anti TNF α**
- **Intoxication éthylique**
- **Contraception oestroprogestative**



Antiphospholipide « secondaires » (ou associés)

| Agents Infectieux | LA, aCl anti-β2GP1 | SAPL | Agents Infectieux | LA, aCl anti-β2-GP1 | SAPL | Agents Infectieux | LA, aCl anti-β2GP1 | SAPL |
|-----------------------|--------------------|------|-------------------|---------------------|------|------------------------|--------------------|------|
| Helicobacter pylori | + | + | Adenovirus | + | + | Borrelia Burgdorferi | + | - |
| Salmonella | + | + | Cytomégalovirus | + | + | E Coli | + | - |
| Mycoplasme pneumoniae | + | + | Influenza | + | + | Leptospira interrogans | + | - |
| Staphylocoque aureus | + | + | EBV | + | + | Coxiella burnetii | + | - |
| Strepto pyogenes | + | + | HVA, HVC | + | + | Chlamydia pneumoniae | + | - |
| Neisseria | + | + | VIH, HTLV1 | + | + | Kala-azar | + | - |
| M. tuberculosis | + | + | Varicelle | + | + | Varicelle | + | - |
| My. leprae | + | + | Parvovirus B19 | + | + | Plasmodium | + | - |
| Syphilis | + | + | | | | | | |

Principales circonstances associées à la présence d'antiphospholipides

3) Antiphospholipide « secondaires » (ou associés)

- Vascularite « primitives » : Horton : 25% PAN, Takayasu, purpura rhumatoïde : 32%
- Sclérodermie : 25 %, Sjögren 42%
- Spondyloarthropathies
- Behcet : 20%
- RAA
- MICI
- Sarcoïdose
- Guillain barré
- Insuffisance rénale terminale
- **Cirrhose hépatique, Insuffisance hépatocellulaire aigue**
- CIVD
- Athérosclérose accélérée

Un ou plusieurs de ces anticorps
associés à un « *trigger* »
Endogène, Exogène,
Environnemental



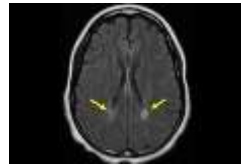
SAPL

Manifestation des SAPL

- Fausses couches spontanées ≥ 3 FC avant 10 SA
- Pré-éclampsie, éclampsie
- Insuffisance placentaire, hématome rétroplacentaire
- CAP, HELLP
- Prématurité : accouchement ≤ 34 SA
- Mort fœtale in Utero > 10 SA

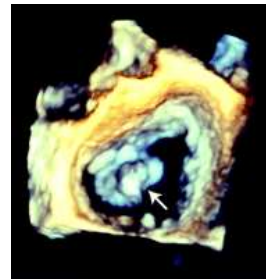
- Migraine 20.2%
- AVC (19.8%), AIT (11.1%), démence vasculaire 2.5%
- Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible
- Epilepsie 7% (partielle ou généralisée) ,
- Mouvements anormaux : chorée (1.3%), dystonie, syndrome parkinsonien
- Encéphalopathie aigue 1,1%
- Tableau de pseudo SEP, dépression, psychose
- Myélite, HIC idiopathique
- Surdité, NORB, Devic
- Guillain Barre, Syndrome de Sneddon, moya moya*
- Surdité neurosensorielle, amnésie globale transitoire

- Anomalies valvulaires : végétations, épaississement, dysfonctionnement
- Occlusion coronarienne : thrombose
- Anomalies ventriculaires : cardiomyopathie diffuse, dysfonction diastolique
- Thrombose intracavitaire
- HTAP

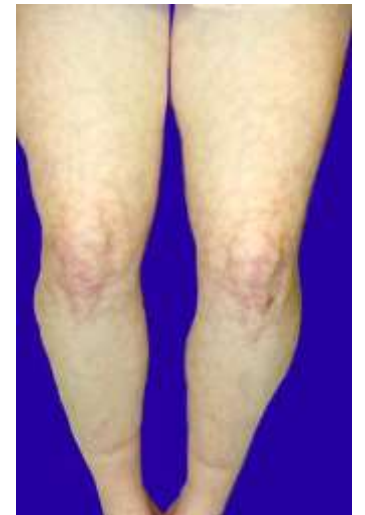


- EP aiguës ou chroniques (30%)
- IC, dysfonction valvulaire
- IDM, myocardopathie
- HTAP, Hypertension portale, maladie pulmonaire veino-occlusive

- Athérosclérose accélérée ?



- Livedo reticularis
- Ulcérations cutanées
- Purpura, érythème , nodules, pustules
- Nécroses cutanées superficielle
- Gangr nes digitales
- Phlébites superficielle
- Hémorragies en flammèche sous-unguéales multiples
- Mélanodermie,
- An todermie



Manifestation des SAPL

- Artérielles : sténose de l'artère rénale < 10%, infarctus rénale : 1%
- Thrombose veineuse rénale 1 à 10%
- Microvaisseaux : MAT ; 10 à 50%
- Glomérulonéphrite , IRA



- Thrombopénie : 22 à 30%% :

(anticorps dirigés contre es protéines plaquettaires en particulier IIb/III a

- Plus fréquente dans le SAPL secondaire
 - Hémorragie rares
 - Pas de contre-indication aux AC si > 60 000/mm³ et pas de Tt spécifique
- Anémie Hémolytique (IgM Anticardiolipine)

- Occlusions vasculaire rétiniennes artérielles ou veineuses
- Thrombose des veines ovariennes le plus souvent asymptomatiques
- ONA exceptionnelle dans le SAPL primaires Algodystrophies
- Nécrose médullaire liée au CAS, perforation cloison nasale
- Thrombose des pavillons auriculaires
- Généralement pas de signes généraux , pas de fièvre sauf si veine cave,
- Thrombose porte, BCS
- Insuffisance surrénale d'origine basse (infarctus, hémorragies)
- Micro angiopathie prédominante : provoquant des micro infarctus
- Nécrose cutanée, insuffisance rénale micro infarctus cérébraux hépatique du TD,
- Hémorragie alvéolaire, insuffisance rénale, surdité, infarctus médullaire.

Principales manifestations du SAPL

Fréquentes : > 20%

- Thromboses veineuses
- **Thrombopénie**
- Pertes fœtales
- AVC
- AIT
- Migraine
- **Livedo**

Moins fréquentes : 10 à 20%

- **Valvulopathies**
- Pré-éclampsie ou éclampsie
- Accouchement prématuré
- **Anémie Hémolytique**
- Coronaropathie

Inhabituelles < 10% des cas

- Epilepsie
- Démence vasculaire
- Chorée
- Thrombose rétinienne artérielle ou veineuse
- HTAP
- Ulcère de jambes
- Gangrène digitales
- **Ostéonécrose**
- Néphropathie des APL
- Ischémie mésentérique
- Valvulopathies
- Pré-éclampsie ou éclampsie
- **Budd-Chiari**
- **Thrombose porte**
- **Veinopathie portale**

Rares < 1%

- Hématome bilatérale des surrénales
- Myélite transverse

Manifestations hépatiques et digestives

- **Budd Chiari**
- **Thrombose porte**
- **Veinopathie portale**, maladie veino-occlusive

- **Infarctus hépatique**
- **Infarctus Splénique**
- **Ischémie intestinale par microthrombi dans le cadre du syndrome catastrophique**
- **Hyperplasie nodulaire régénérative**
- **Cholecystite ischémique alithiasique**
- **Observation d'infarctus intestinal secondaire à la thrombose veineuse ou artérielle compliqué de perforation**
- **Un cas de sténose jéjunale post ischémique**
- **Pancréatite plutôt CAS**
- **Si splénomégalie: HTTP ou hémolyse syndrome myéloprolifératif, lymphome splénique**

Syndrome catastrophique des APL

- 1% des pts avec SAPL primaire ou associé
- Inaugural dans 50% des cas
- **3 organes** ou plus atteints **simultanément** ou à **1 semaine d'intervalle**
- **Grave** : 50% de mortalité
- Atteinte prédominante des petits vaisseaux
- Atteinte
 - Cardiopulmonaire 25%
 - Respiratoire 11%
 - SNC 22%
 - Abdominal 22%
 - Insuffisance rénale 14%
 - Cutanée 10%
 - Occlusions vasculaire rétiniennes artérielles ou veineuses



- Thrombose veineuse sans cause **avant 50 ans**
- Thromboses récidivantes
- Association de thromboses **artérielles et veineuses**
- Thromboses sur des **sites inhabituels**

Foie, rein, mésentérique, veine cave, rétine, sous-clavière

- Manifestations artérielles systémiques **répétés < 50 ans** : AIT, IDM etc
- Perte fœtale ou fausses couches à répétition 0% des thromboses veineuses profondes, prééclampsie précoce et sévère SAPL responsable de 20% des fausses couches
- **Retard de croissance intra-utérine non expliqué.**
- **Thrombopénie durable inexpliquée**
- Divers : sérologie syphilitique inexpliquée, manifestations cutanée liée à un processus **thrombotiques non inflammatoire, végétations valvulaires de cause inconnues, thrombose intracardiaque, anémie hémolytique, MAT.**

Stratification du risque thrombotique en cas de premier événement ou de récurrence

- Méta-analyse compilant 25 études avec 7 000 patients

- Haut risque

- *si ACC lupique*

- Thrombose veineuse : OR : 11 pour les pts < 50 ans
- AVC : OR : 8.1 pour les pts < 50 ans
- Perte foetale : OR : 7.8
- Thrombose chez un lupus : OR : 5.8

- *Lupus anticoagulant + anticorps anticardiolipines*

- *Association de plusieurs aPL (ACC + aCL + anti- a β 2-GPI)*

- Thrombose : OR : 34.4

- Titres persistants d'aCL à taux moyen ou élevé (étudié dans le lupus)

- Faible risque thrombotique : risque moyen de thrombose : 1,6

- Anti-CL ou anti- β 2-GPI seuls à des taux faibles ou moyen et intermittents

Stratification du risque thrombotique en cas de premier événement ou de récurrence

Etude rétrospective de 160 patients ayant une triple positivité des aPL

- Patients avaient un SAPL primaire essentiellement
- 76 (47,5%) : thrombose veineuse profonde
- 69 (43,1%) : thrombose artérielle.
- Risque cumulé après un premier épisode thrombotique : **44,2% à 10 ans**
- Rôle **des facteurs de risque cardiovasculaires**
Age, tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension, diabète, obésité
Chez les patients ayant un LA : risque d'ischémie cérébrale
X 2 chez les fumeurs, X 7 sept chez les femmes avec contraception orale
- Rôle : **chirurgie, autres cause génétiques de thrombophilie, infection**

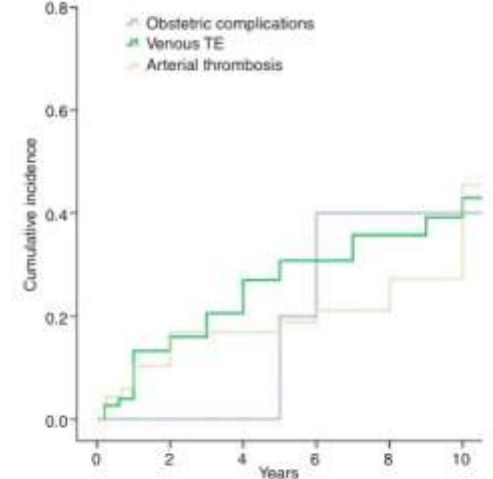


Fig. 2. Cumulative incidence of thromboembolic events in patients with antiphospholipid syndrome (APS) and triple laboratory positivity according to the clinical features at diagnosis.

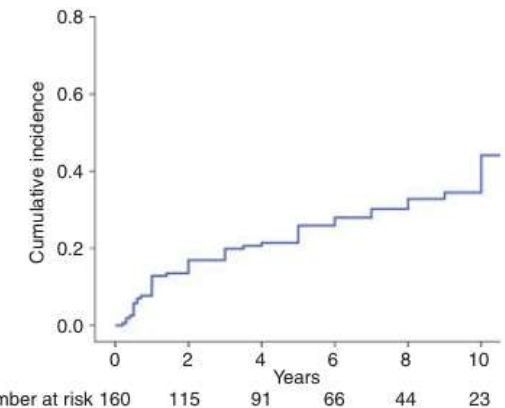


Fig. 1. Cumulative incidence of thromboembolic events [25 venous thromboembolism (VTE) and 30 arterial thromboembolism (ATE)] in 160 patients with antiphospholipid syndrome (APS) and triple laboratory positivity (figure reports data of 10-years follow-up).

Prévention secondaire

- SAPL défini et évènement artériel : durée de traitement **indéfinie**
- **Discussion d'un arrêt de traitement à 3 à 6 mois**
 - Thrombose veineuse, profil d'aPL à faible risque, facteur déclenchant
 - Contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires
 - Prophylaxie par aspirine dans les situations à risques
- **NAC** : Etudes en cours, **RAPS** : Rivaroxaban in Antiphospholipid syndrome

Indication : intolérance AVK, mauvaise compliance

- **Rituximab** : thromboses récurrentes sous AVK
- **TT du CAPS** : AC, échanges plasmatiques, CS, IgIV, Rituximab, Cyclophosphamide

Traitement

Prévention secondaire

- Héparine en aigue IV ou SC puis AVK
- **Thrombose veineuse** chez des patients ayant des aPL indiscutables :
anticoagulation prolongée avec un INR **entre 2 et 3.**
- **Thrombose artérielle** : **INR entre > 3** surtout en présence d'une atteinte microvasculaire.
- **Récidive sous traitement bien conduit INR entre 3 et 4 + aspirine**
- **Femme enceinte : héparine pendant toute la grossesse et le postpartum**

Prévention primaire

- Pas de consensus actuel sur la prévention primaire de patients porteurs d'aPL asymptomatique
- Prophylaxie nécessaire si voyage, chirurgie
- Grossesse : HBPM + Aspirine
arrêtés juste avant l'accouchement, poursuivis 6 à 12 S en post partum
- Contexte AI : hydroxychloroquine : propriétés intrinsèque antithrombotique
- Statines si hyperlipémie
- Règles hygiéno-diététiques

Morbidité et Mortalité Euro-Phospholipid : 1000 pts sur 10 ans

Cervera R et al, Lupus 2009

- 93/1000 : **9,3%** décédés.
- Taux de mortalité 5,3% les 5 premières années de suivi
- Taux de mortalité 4% dans les 5 dernières années
- Age moyen de décès : **59 ans** (19-94).
- Pas de différence entre les patients SAPL-LES et SAPL primaire.
- Causes principales de décès :
 - Evènements thrombotiques sévères
 - Infarctus du myocarde
 - AVC et embolies pulmonaires représentent 36,5% des décès,
 - Infections 21,5%
 - Hémorragies 10,7%.

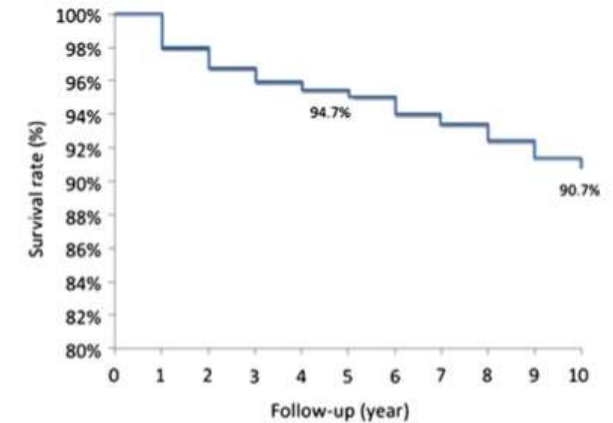


Figure 1 Kaplan–Meier survival curve of the total cohort showing a 94.7% probability of remaining alive at 5 years and 90.7% at 10 years from the time of entry into the study.

Table 4 Causes of death during the 10 year follow-up (1999–2009) of the total cohort of 1000 patients

| Causes of death* | 0–5 year (n=53) | 5–10 year (n=40) | 0–10 year (n=93) |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|
| | No. (%)† | No. (%)† | No. (%)† |
| Bacterial infection | 11 (20.8) | 9 (22.5) | 20 (21.5) |
| Myocardial infarction | 10 (18.9) | 3 (7.5) | 13 (13.9) |
| Stroke | 7 (13.2) | 4 (10) | 11 (11.8) |
| Haemorrhage | 6 (11.3) | 4 (10) | 10 (10.7) |
| Malignancy | 6 (11.3) | 7 (17.4) | 13 (13.9) |
| Catastrophic APS | 5 (9.4) | 0 | 5 (5.4) |
| Pulmonary embolism | 5 (9.4) | 0 | 5 (5.4) |
| SLE pulmonary involvement | 3 (5.7) | 0 | 3 (3.2) |
| SLE renal involvement | 2 (3.8) | 1 (2.5) | 2 (2.5) |
| SLE central nervous system involvement | 1 (1.9) | 0 | 1 (1.1) |
| SLE haematological involvement | 0 | 1 (2.5) | 1 (1.1) |
| Chronic renal failure | 0 | 2 (5) | 2 (2.5) |
| Viral infection | 0 | 4 (10) | 4 (4.3) |
| Fungal infection | 1 (1.9) | 0 | 1 (1.1) |
| Trauma/accident | 0 | 3 (7.5) | 3 (3.2) |
| Unknown | 0 | 3 (7.5) | 3 (3.2) |

*Several patients had more than one cause of death.

†Percentage of death.

APS, antiphospholipid syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus.

- **Budd Chiari**
- **Thrombose porte**
- **Veinopathie portale**
- **Maladie veino-occlusive ?**
- **Infarctus Hépatique**
- **Infarctus Splénique**
- **Ischémie intestinale par microthrombi dans le cadre du syndrome catastrophique**
- **Hyperplasie nodulaire régénarative**
- **Cholelscystite ischémique alithiasique**
- **Observation d'infarctus intestinal secondaire à la thrombose veineuse ou artérielle compliqué de perforation**
- **Un cas de sténose jéjunale post ischémique**
- **Pancréatite plutôt CAS**
- **Si splénomégalie: HTTP ou hémolyse syndrome myéloprolifératif, lymphome splénique**

SAPL et BCS

- **Nombreuses observations : possible association.**
 - **Première description par *Hughes, Journal of Hepatology, 1986***
 - **Patiente de 22 ans**
 - **Diagnostic histologique de BCS**
 - **Bilan de thrombophilie : antiphospholipides de type IgM, pas de LA ni de fausse sérologie syphilitique.**
 - **Pas d'argument clinique pour un lupus, AAN négatif**

| | |
|---------------------------------|----------|
| F/H | 82% /18% |
| Age | 42 ans |
| SAPL primaire | 53,1% |
| Evolution vers Lupus : | 8% |
| SAPL et LES | 36,2% |
| TVP | 38,9% |
| Thrombopénie | 29,6% |
| <i>Livedo reticularis</i> | 24,1% |
| AVC | 19,8% |
| Embolies pulmonaires | 14,1% |
| Dysfonctions valvulaires | 11,6% |
| Thrombophlébites superficielles | 11,7% |
| Fausses couches précoce | 35,4% |

Cumulative Clinical Features During the Evolution of the Disease in 1000 Patients with APS (2)

| Manifestations | No. | (%) | Manifestations | No. | (%) |
|--|-----|--------|---|--------|--------|
| Peripheral Thrombosis | | | Gastrointestinal manifestations | | |
| Deep vein thrombosis | 389 | (38.9) | (esophageal or mesenteric ischemia) | 15 | (1.5) |
| Superficial thrombophlebitis in legs | 117 | (11.7) | Splenic infarction | 11 | (1.1) |
| Arterial thrombosis in legs | 43 | (4.3) | Pancreatic infarction | 5 | (0.5) |
| Venous thrombosis in arms | 34 | (3.4) | Addison's syndrome | 4 | (0.4) |
| Arterial thrombosis in arms | 27 | (2.7) | Hepatic manifestations (Budd-Chiari syndrome, small hepatic vein thrombosis) | 7 | (0.7) |
| Subclavian vein thrombosis | 18 | (1.8) | Cutaneous Manifestations | | |
| Jugular-vein thrombosis | 9 | (0.9) | <i>Livedo reticularis</i> | 241 | (24.1) |
| Neurologic Manifestations | | | Ulcers | 55 | (5.5) |
| Migraine | 202 | (20.2) | Pseudovasculitic lesions | 39 | (3.9) |
| Stroke | 198 | (19.8) | Digital gangrene | 33 | (3.3) |
| Transient ischemic attack | 111 | (11.1) | Cutaneous necrosis | 21 | (2.1) |
| Epilepsy | 70 | (7) | Splinter hemorrhages | 7 | (0.7) |
| Multi-infarct dementia | 25 | (2.5) | Osteo-articular Manifestations | | |
| Chorea | 13 | (1.3) | Arthralgia | 387 | (38.7) |
| Acute encephalopathy | 11 | (1.1) | Arthritis | 271 | (27.1) |
| Transient amnesia | 7 | (0.7) | Avascular necrosis of bone | 24 | (2.4) |
| Cerebral venous thrombosis | 7 | (0.7) | Ophthalmologic Manifestations | | |
| Cerebellar ataxia | 7 | (0.7) | Amaurosis fugax | 54 | (5.4) |
| Transverse myelopathy | 4 | (0.4) | Retinal artery thrombosis | 15 | (1.5) |
| Hemiballismus | 3 | (0.3) | Retinal vein thrombosis | 9 | (0.9) |
| Pulmonary Manifestations | | | Optic neuropathy | 10 | (1) |
| Pulmonary embolism | 141 | (14.1) | E.N.T. Manifestations | | |
| Pulmonary hypertension | 22 | (2.2) | Nasal septum perforation | 8 | (0.8) |
| Pulmonary microthrombosis | 15 | (1.5) | Hematological Manifestations | | |
| Fibrosant alveolitis | 12 | (1.2) | Thrombocytopenia (<100,000/ μ L) | 296 | (29.6) |
| Other (adult respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, pulmonary artery thrombosis) | 7 | (0.7) | Hemolytic anemia | 97 | (9.7) |
| Cardiac Manifestations | | | Obstetric Manifestations (pregnant female = 590) | | |
| Valve thickening/dysfunction | 116 | (11.6) | Pre-eclampsia | 56 | (9.5) |
| Myocardial infarction | 55 | (5.5) | Eclampsia | 26 | (4.4) |
| Angina | 27 | (2.7) | <i>Abruptio placentae</i> | 12 | (2) |
| Myocardiopathy | 29 | (2.9) | Post-partum cardio-pulmonary syndrome | 3 | (0.5) |
| Vegetations | 27 | (2.7) | Fetal Manifestations (pregnancies = 1580) | | |
| Coronary bypass rethrombosis | 11 | (1.1) | Early fetal losses (<10 wk) | 560 | (35.4) |
| Intracardiac thrombus | 4 | (0.4) | Late fetal losses (\geq 10 wk) | 267 | (16.9) |
| Intra-abdominal Manifestations | | | Live births | 753 | (47.7) |
| Renal manifestations (glomerular thrombosis, renal infarction, renal artery thrombosis, renal vein thrombosis) | 27 | (2.7) | Prematures | 80/753 | (10.6) |

Manifestations hépatiques

0,7%.

Maladies vasculaires du foie et SAPL

Table 1. Prevalence of acquired and inherited risk factors for BCS, EHPVO, and OPV in recent European cohort studies.

| Underlying disorders | Vascular disorder | | | | | |
|-------------------------------|-------------------|--------------|----------|--------------|-----------|--------------|
| | Acute PVT [52] | | BCS [19] | | OPV [131] | |
| | N tested | Positive (%) | N tested | Positive (%) | N tested | Positive (%) |
| Myeloproliferative neoplasms | 102 | 21 | 143 | 39 | 55 | 10 |
| JAK2* | 82 | 16 | 121 | 29 | 30 | 6 |
| Antiphospholipid syndrome | 90 | 8 | 150 | 25 | 55 | 4 |
| PNH | 39 | 0 | 77 | 19 | NA | NA |
| Factor V Leiden | 94 | 3 | 47 | 12 | 55 | 0 |
| Factor II mutation | 98 | 14 | 143 | 3 | 55 | 3 |
| Protein C deficiency | 86 | 1 | 117 | 4 | 55 | 3 |
| Protein S deficiency | 85 | 5 | 108 | 3 | 55 | 3 |
| Antithrombin deficiency | 89 | 2 | 112 | 3 | 55 | 0 |
| Hyperhomocysteinemia | 69 | 11 | 129 | 22 | NA | NA |
| Recent pregnancy | 50 | 1 | 93 | 6 | 14 | 3 |
| Recent oral contraceptive use | 50 | 44 | 93 | 33 | NA | NA |
| Systemic disease* | 101 | 4 | 163 | 23 | 59 | 17 |
| >1 risk factor | 102 | 52 | 160 | 46 | 55 | 5 |
| Local factor** | 102 | 21 | 163 | 6 | 55 | 0 |

*Including connective tissue disease, inflammatory bowel disease, Behcet disease, human immunodeficiency virus (HIV) infection.

**Acute pancreatitis, intra-abdominal focus of infection or abdominal trauma.

BCS, Budd-Chiari syndrome; OPV, Obliterative portal venopathy; PNH, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PVT, portal vein thrombosis.

- **SAPL (25%)**
- Déficits en protéine C/S
- Mutation du facteur V Leiden
- Mutation du facteur II
- Hyperhomocystéinémie
- Contraception orale
- Déficit en antithrombine III
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Maladies systémiques (maladie de Behçet, MICI, VIH, connectivite)

87% des malades avec un BCS ont facteur de risque

46% des malades ont plus d'un facteur de risque.

- **Espinosa et al 2001 (Medicine 2001)**
- **43 observations dont 4 cas personnels**
 - H : 40 ans avec des aCL à 27,7 et 28,4 UGPL
 - H : 39ans avec LA+, des aCL positifs à 20,5 et 19,8 UMPL
 - H : 31ans avec un LA+ et des aCL positifs à 22,5 et 23,4 UGPL
 - F : 35 ans avec des aCL à 34,6, 39,7 et 29,5 UGPL

Thrombose des veines sus-hépatique Budd Chiari

43 pts

| | | |
|--|----------|---|
| ● F : | 29 | (67%) |
| ● H : | 14 | (33%) |
| ● Age moyen | 30,8 ans | |
| ● SAPL primaire | 32 | (74%) |
| ● SAPL secondaire à un LES | 8 | (19%) |
| ● Inaugural : | 8 | (65%) |
| ● ATCD de thrombose veineuse | 9 | 21% |
| | 8 | TVP (2 pts + EP) |
| | 1 | Thromboses axillaire et veine splénique |
| ● Thrombose artérielle | 1 | |
| 3 ans après découverte fortuite LA | 1 | |
| ● aPL six ans après le diagnostic de BCS | 1 | |

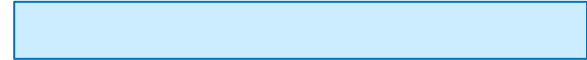
Thrombose des veines sus-hépatique Budd Chiari

● Apparition :

- Chronique 70%
- Subaigüe 23%
- **Fulminante** 7% en particulier dans le post-partum

● Symptômes

- Douleurs abdominales, HMG, Ascite 50%
- Ictère 26%
- Fièvre 19%
- SMG 9%
- Mortalité 19%
- Thrombopénie 60%
- Hémolyse 65%
- Facteurs favorisants : CO, post-partum 6 pts



- Biologie

| | | |
|--------------------------|--------------|--------------|
| LA | 33 | (77%) |
| aCL positifs IgG | 30/32 | (80%) |
| Double positivité | 20/32 | (63%) |

Traitement

- Anticoagulation curative dans 32 cas sur 38
- 4 patients ont eu un TIPS.
- Comparaison entre BCS et 100 patients atteints de SAPL : pas de différence significative.
- Pas d'analyse statistique avec des patients atteints de BCS sans SAPL.
- 7 patients avec anticoagulation de courte durée ont eu de nouveaux épisodes thrombotiques.

TABLE 3. Comparison of present series of 43 patients with BCS and previous series of 100 patients with APS

| | BCS* (n = 43) (%) | APS† (n = 100) (%) | Statistical Significance |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Age (mean ± SD), yr | 30.8 ± 12.3 | 36.6 ± 11.5 | NS |
| Sex (F:M) | 29:14 | 86:14 | p=0.02 |
| Primary APS | 74 | 62 | NS |
| Secondary APS | 26 | 38 | NS |
| Obstetric complications | 35 | 34 | NS |
| Deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism | 21 | 19 | NS |
| Arterial ischemia in legs | 2 | 2 | NS |
| Lupus anticoagulant | 77 | 69 | NS |
| Anticardiolipin antibodies | 94‡ | 80 | NS |
| IgG | 80 | 74 | |
| IgM | 59 | 32 | |
| Thrombocytopenia | 60§ | 15 | p<0.001 |

Abbreviations: BCS = Budd-Chiari syndrome; APS = antiphospholipid syndrome; NS = not significant; SD = standard deviation.

*Present series.

†Reference 36.

‡n = 32 patients tested for anticardiolipin antibodies (see text).

§n = 40 patients (in 3 cases, platelet count was not reported).

Conclusions des auteurs

BCS n'est pas une complication rare du SAPL

Rechercher un SAPL devant le diagnostic de BCS.

Critique

- **Diagnostic de SAPL n'avait pas encore eu la révision des critères apparus en 2006.**
- **Echantillon des BCS est petit**
- **Pas de comparaison à des BCS non SAPL**
- **Pas de titres d'aPL pour l'ensemble des malades.**
- **Pas de mise en évidence le délai de 12 semaines entre chaque prélèvement.**

.

Associations of Antiphospholipid Antibodies With Splanchnic Vein Thrombosis

A Systematic Review With Meta-Analysis

Xingshun Qi, MD, Valerio De Stefano, MD, Chunging Su, MLS, Ming Bai, MD, Xiaozhong Guo, MD, PhD, and Daiming Fan, MD, PhD

Medicine • Volume 94, Number 4, January 2015

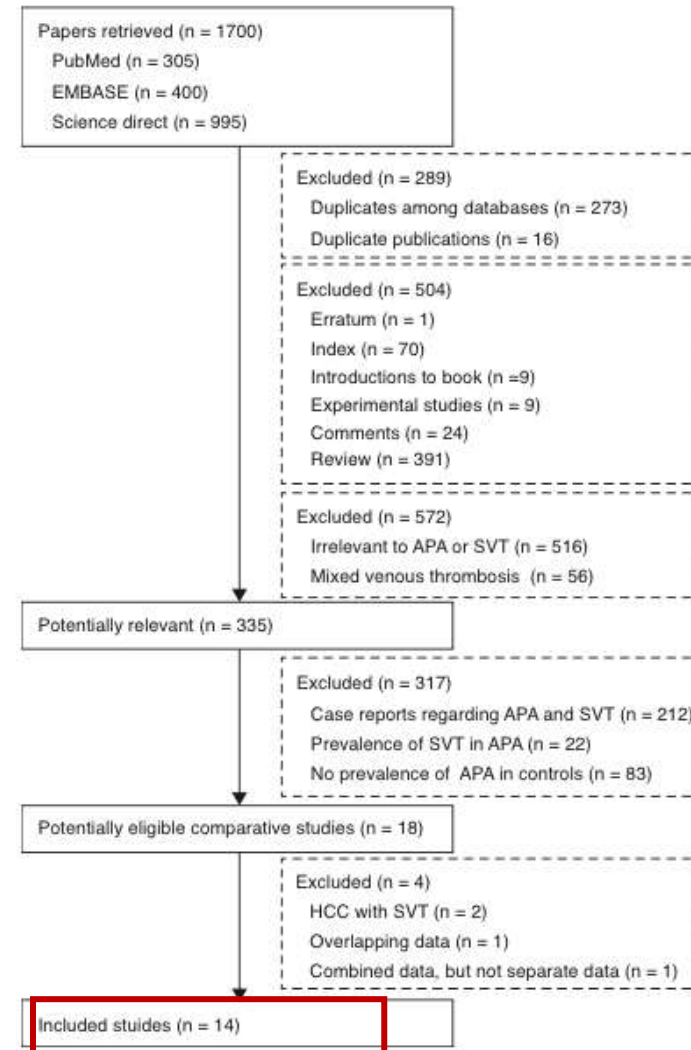
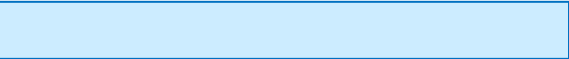


FIGURE 1. Flowchart of study inclusion. APA = antiphospholipid antibody, HCC = hepatocellular carcinoma, SVT = splanchnic vein thrombosis.



- **Comparaison des BCS et TP et anticorps antiphospholipides**
- **14 études sur 1000 retenues**
 - **BCS / TP non Cir /sujets sains**
 - **TP Cir /TP non Cir**
- **BCS : IgG anticardiolipin plus fréquent / contrôle sains**
Pas d'évaluation des autres aPL
- **TP non Cir : IgG aCL plus fréquent/contrôle**
- **TP non cir : autres aPL : IgM aCL, LAs, ab2GPI-oxidizedlow-density lipoprotein antibody (ox-LDL)**
Pas associés
- **TP Cir / pts sans TP : aCL non classes**
- **L'association IgG aCL and IgM aCL dans la TP des cirrhose du foie est inconstant**
- **Le risque de BCS and TP non Cir pourrait être plus important si IgG aCL et non si IgM aCL, LA, ab2GPI, or ab2GPI ox-LDL.**
- **L'association aPL et TP dans la cirrhose n'est pas clair.**

Significance of elevated IgG antibody levels in patients with Budd Chiari syndrome

Aggarwal R et al, 1998

- 19 patients avec un BCS : augmentation significative d'aCL/ contrôles sains
- Pas de différence significative pour le LA avec des contrôles sains ni pour les β 2-GPI.
- aCL de type IgG prédominant
- BCS : augmentation d'aCL de type IgG
- TP : aCL dit « inclassables » de type IgG.

Grande variabilité des seuils de positivité des aCL (entre 23 et 40 GPI).

- Epiphénomène de positivité des aCL, notamment dans les hépatites C.
- Seul les aCL de type IgG sont associés à un risque de BCS et TP non-cirrhotique.

Associations of Antiphospholipid Antibodies With Splanchnic Vein Thrombosis

A Systematic Review With Meta-Analysis

Xingshun Qi, MD, Valerio De Stefano, MD, Chunping Su, MLS, Ming Bai, MD, Xiaozhong Guo, MD, PhD, and Daiming Fan, MD, PhD

Medicine • Volume 94, Number 4, January 2015

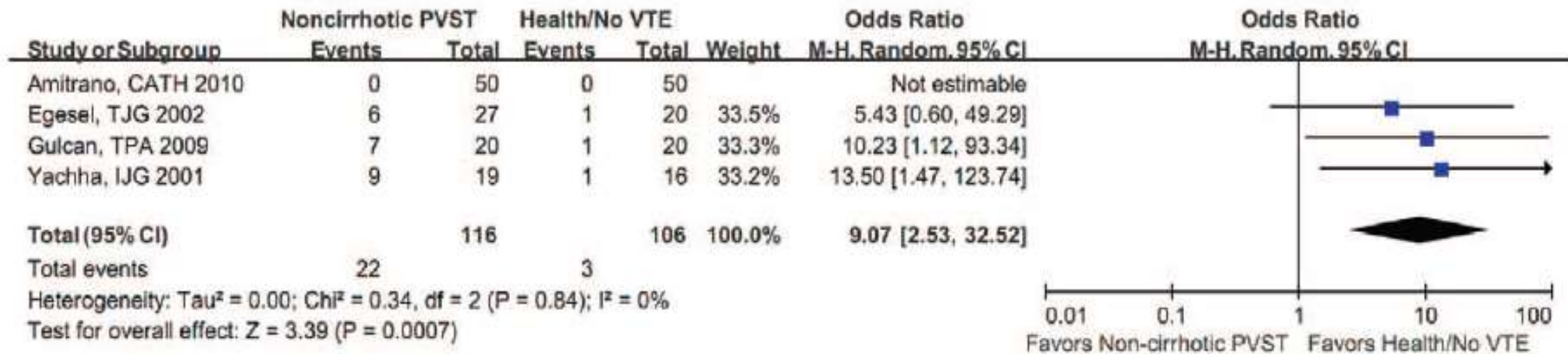


FIGURE 2. Forest plot comparing the proportion of positive IgG aCL between noncirrhotic patients with PVST and healthy controls without venous thromboembolism. aCL = anticardiolipin antibody, CI = confidence interval, Ig = immunoglobulin, PVST = portal vein system thrombosis, VTE = venous thromboembolism.

Etude Beaujon

Patients

- Rétrospective , unicentrique (Hôpital de Beaujon) avec un recrutement de patients multicentriques.
- Inclus dans la base de données du Centre des Maladies Vasculaires du Foie (CMVF).
- Suivi dans le service d'Hépatologie et conjointement par le service de Médecine Interne
- Base de données patients suivis dans le centre : 632

| | | |
|--------------|-----------------------|-------|
| - BCS | 155 | (24%) |
| - TVP | 358 | (58%) |
| - MVO | Veinopathie portale ? | |
| - SAPL + BCS | 7 | |
| - SAPL + TVP | 12 | |
| - SAPL + MVO | 1 | |

Etude Beaujon

- **SAPL et BCS**

- 71% de femmes, âge moyen : 35, 3 ans
- 57% originaire d'Europe et 43% d'Afrique du nord
- 2 SAPL secondaires (LES) et 1 associé à un SMP JAK 2+
- 2 patients avaient un antécédent de thromboses dont 1 avec une prophylaxie
- Pas de nouveaux évènements thrombo-emboliques sous traitement

- **SAPL et TVP**

- 42% de femmes, âge moyen : 53,6 ans
- 58% originaire d'Europe
- 2 SAPL secondaires (1 LES, 1 PR)
- 1 patient avec une cirrhose associée
- 3 patients avaient un antécédent de thromboses dont 1 avec une prophylaxie
- Pas de nouveaux évènements thrombo-emboliques sous traitement

Etude Beaujon

- Etude de la cohorte intermédiaire sur le plan critères
- Etude des facteurs de risque et comorbidité
- Comparaison avec BCS et TP non SAPL dans le registre (appariement ?)
- NACO ? Car pas de rechute chez ces patients

Etude Beaujon

- Gianokopoulos B et al NEJM , Mars 2013
- Olivier Meyer, Maladies Systémique 2014
- Gomez-Puerta JA et al , Autoimmunity 2014
- Espinosa et al, Medicine 2001
- Qi X Medicine, 2015