

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome des Anti-Phospholipides de l'adulte et de l'enfant

Octobre 2022

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

**Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres
maladies auto-immunes rares**

Et du

**Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes
systémiques rares de l'enfant RAISE**

Et de la

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune associant des **thromboses** vasculaires et/ou une morbidité obstétricale et la présence **durable** d'anticorps dirigés contre les phospholipides ou certaines protéines associées aux phospholipides. C'est une pathologie rare chez l'adulte et exceptionnelle chez l'enfant. Le diagnostic de SAPL peut être facilité par l'utilisation de critères de classification¹ qui reposent sur l'association d'un critère clinique et d'un critère biologique :

1. critère clinique :

- thrombose vasculaire : toute thrombose artérielle, veineuse ou microcirculatoire **documentée**, qu'il s'agisse d'une présentation classique, avec une présentation clinique fréquente comme la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou l'embolie pulmonaire ou une thrombose présumée de siège insolite (ostéonécrose aseptique, infarctus hémorragique des surrénales, perforation de la cloison nasale, hémorragie alvéolaire, syndrome de Budd-Chiari notamment) ;
- événement obstétrical : (a) un ou plusieurs décès inexplicables d'un fœtus morphologiquement normal à un terme de 10 semaines d'aménorrhée au moins, avec une morphologie fœtale normale en échographie ou à l'examen clinique du fœtus ou (b) une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant un terme de 34 semaines d'aménorrhée en raison : (i) d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère ou (ii) de signes reconnus d'insuffisance placentaire ou (c) au moins 3 avortements spontanés successifs avant un terme de 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

2. critère biologique :

Présence d'au moins un anticorps anti-phospholipide à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle parmi : anticoagulant circulant de type lupique (ACCL)² (ou anciennement anti-prothrombinase) , IgG ou IgM anti-bêta 2 glycoprotéine I (β 2GPI) à un titre modéré ou élevé (>99^{ème} percentile) mesuré par un test ELISA standardisé, IgG ou IgM anti-cardiolipines (ACL) à un titre modéré ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^{ème} percentile), mesuré par un test ELISA standardisé.

Tous les anticorps anti-phospholipides (aPL) ne sont pas associés au même risque thrombotique. En fonction des tests aPL positifs (ACCL, ACL ou anti β 2GPI), de leur isotype et titre, il est possible de procéder à une stratification du risque thrombotique.

A côté des manifestations cliniques thrombotiques et/ou obstétricales, il existe d'autres manifestations « particulières » qui pourraient quand même relever de mécanismes thrombotiques mais non objectivables :

- neurologiques : convulsions, chorée, altération des fonctions cognitives, démence vasculaire, myélopathie transverse et hypersignaux de la substance blanche cérébrale ;

¹ Ces critères vont être mis à jour au cours de l'année 2022.

² **Même si dénommé « anticoagulant circulant de type lupique », l'ACCL est pro-coagulant et n'est pas décrit qu'au cours du lupus**

- cardiologiques : rétractions et/ou des épaisissements valvulaires diffus ou localisés, et, plus rarement, pseudovégétations (endocardite verruqueuse de Libman-Sacks), maladie coronaire précoce, dysfonction diastolique ou systolique associée à une hypertrophie de la paroi ventriculaire gauche ou au contraire à une dilatation des cavités cardiaques, hypertension pulmonaire ;
- dermatologiques : livedo racemosa, purpura nécrotique, ulcérations cutanées, gangrène sèche, vasculopathie livédoïde, hémorragies sous-unguéales en flammèches, atrophie blanche souvent très douloureuse, anéodermie ;
- rénale : maladie occlusive des petits vaisseaux artériels des reins d'évolution chronique (« néphropathie associée aux anti-phospholipides ») ;
- hématologiques : thrombopénie périphérique, anémie hémolytique mécanique ou auto-immune, exceptionnellement nécrose de la moelle osseuse avec pancytopenie centrale ;
- osteo-articulaires : ostéonécrose aseptique, perforation de la cloison nasale.

Le SAPL peut exceptionnellement se présenter sous une forme rapidement évolutive responsable de thromboses multiples souvent synchrones, pouvant être responsables d'une défaillance multiviscérale menaçant le pronostic vital, appelée « syndrome catastrophique des anticorps anti-phospholipides ». Ce syndrome est défini comme la survenue en moins de 7 jours, d'au moins 3 atteintes d'organes/tissus/systèmes, avec une biopsie prouvant l'occlusion de petits vaisseaux, chez des malades ayant un SAPL défini selon les critères actuels de classification.

Le SAPL peut être primitif ou associé à un lupus systémique (SAPL associé) et beaucoup plus rarement à d'autres maladies auto-immunes.

- **SAPL avec manifestations thrombotiques (SAPL thrombotique)**
 - **Évaluation initiale**

Tout médecin généraliste ou pédiatre peut être confronté à un SAPL devant une ou plusieurs thromboses vasculaires. Compte tenu de la rareté et de la difficulté de prise en charge diagnostique (risque de diagnostic par excès) de la maladie, il est nécessaire de faire confirmer rapidement et parfois en urgence le diagnostic par un médecin ayant l'expérience du SAPL (centres de référence, centres de compétence, centres experts et leurs réseaux de correspondants).

Le diagnostic de SAPL peut être facilité par l'utilisation de critères de classification qui reposent sur l'association d'au moins un critère clinique et d'au moins un critère biologique (cf supra).

Une fois le diagnostic de SAPL établi, il faut :

1. Évaluer le phénotype :
 - 1.1 Clinique : formes obstétricales isolées (fausses couches précoces ? pathologie du 2^e trimestre ?), formes veineuses, artérielles voire syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) d'emblée
 - 1.2 Biologique : type d'anticorps ? triple positivité ?
2. Instauration d'un traitement

3. Éducation aux AVK (risque hémorragique, associations médicamenteuses), risque éventuel de formes graves (signes d'alertes). Anticiper les situations à risque (interruption des anticoagulants, chirurgie, grossesse, infection)
4. Identification et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires
5. Recherche d'un lupus systémique associé voire d'une autre maladie auto-immune
6. Constituer le dossier de prise en charge avec le patient ou sa famille (ALD hors liste, transports...)
7. Informer le patient ou sa famille de l'existence d'une association de patients.

- **Prise en charge thérapeutique et éducationnelle**

► **Les objectifs sont :**

- À court terme :
 - Permettre une résolution de l'évènement thrombotique ;
 - Assurer un sauvetage fonctionnel voire vital.
- À moyen terme :
 - Prévenir la survenue de récurrences thrombotiques (prévention secondaire) ;
 - Aborder précocement, anticiper et prévoir les grossesses éventuelles (contraception, consultation pré-conceptionnelle) ;
 - Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle et scolaire.
- À long terme :
 - Limiter les séquelles de la maladie ;
 - Limiter le cumul des effets délétères des traitements ;
 - Prévenir les complications cardiovasculaires secondaires, principalement une athérosclérose précoce.

► **Traitement du SAPL thrombotique**

La prise en charge repose sur un traitement médicamenteux, la surveillance de ce traitement et sur une éducation thérapeutique.

Traitement anticoagulant et anti-agrégant

Le traitement des manifestations thrombotiques du SAPL repose sur l'utilisation initiale d'une héparine avec un relai par un traitement anticoagulant au long cours par un antivitamine K (AVK), en règle la warfarine. En dehors de la situation particulière de l'AVC, l'anticoagulation doit être commencée le plus précocement possible. Le relai par AVK doit également être commencé le plus précocement possible sauf geste de biopsie récent ou transformation hémorragique.

Une prophylaxie secondaire par AVK est nécessaire, pour une durée indéfinie, afin de prévenir la récurrence thrombotique. L'arrêt temporaire des traitements anticoagulants est très à risque au cours du SAPL. L'anticoagulation repose sur un traitement par AVK avec une cible d'INR entre 2 et 3 ; certaines équipes préfèrent une prophylaxie avec un INR cible entre 3 et 4 pour le SAPL artériel et d'autres l'association d'un AVK avec INR cible entre 2 et 3 et d'un antiagrégant. À ce jour, le traitement par AOD (notamment dabigatran, apixaban, rivaroxaban)

est le plus souvent déconseillé dans le traitement du SAPL défini car **il existe un risque de récurrence thrombotique élevé.**

En cas d'AVC ischémique artériel, le délai d'instauration de l'anticoagulation doit reposer sur une analyse individuelle des risques thrombo-emboliques et hémorragiques en concertation avec une équipe neuro-vasculaire.

Dans le cas particulier du CAPS, l'avis d'un centre de référence/compétence dédié aux maladies auto-immunes est nécessaire en urgence pour la prise en charge thérapeutique.

Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient de la maladie, des traitements et de leurs complications. L'intervention du spécialiste référent est indispensable pour délivrer ces informations. Dans le SAPL, l'éducation thérapeutique est primordiale pour permettre une bonne adhésion au traitement et à sa surveillance. L'adaptation des traitements anticoagulants doit être particulièrement rigoureuse et spécialisée chez les patients atteints de SAPL et tout particulièrement s'il s'agit d'un CAPS.

- Suivi

La fréquence des consultations varie en fonction de la sévérité initiale, des atteintes associées et/ou de la survenue d'événements intercurrents. Un suivi systématique tous les 6 à 12 mois peut être rapproché si nécessaire, pour apprécier l'évolution clinique, évaluer les traitements antithrombotiques (efficacité, effets secondaires, adhésion pour les AVK, historique des INR et pourcentage d'INR dans la cible thérapeutique), poser l'indication d'explorations complémentaires orientées par la clinique (notamment en cas d'événements intercurrents), revoir les traitements associés (contraception, traitement hormonal).

Les gestes chirurgicaux et les procédures invasives doivent faire l'objet d'une vigilance importante et la fenêtre d'anticoagulation doit être la plus courte possible, quitte à hospitaliser les malades pendant toute la durée du relai AVK-héparine.

- SAPL avec manifestations obstétricales (Contraception / Grossesse / Allaitement)

- SAPL et grossesse

Le SAPL est une pathologie qui touche préférentiellement la femme jeune et la grossesse constitue une période à risque de complications. La grossesse reste associée au cours du SAPL à une morbi-mortalité maternelle et fœtale plus importante que dans la population générale. Les complications sont essentiellement liées à l'insuffisance placentaire et comportent des complications obstétricales fœtales (morts fœtales in utero, retard de croissance in utero, prématurité), et maternelles (pré-éclampsie, syndrome HELLP, césarienne, CAPS) ; il peut également y avoir des fausses couches spontanées répétées. Il peut également y avoir des poussées lupiques en cas de LS associé, ainsi qu'un lupus néonatal en cas de présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB associé.

La prise en charge de ces grossesses est optimisée par leur planification, idéalement au cours d'une consultation préconceptionnelle et par une prise en charge multidisciplinaire par des équipes expertes (centre de référence/compétence dédié aux maladies auto-immunes dont le SAPL), avec des consultations au moins mensuelles dans le cadre des « grossesses à risque ».

- **SAPL et traitements hormonaux**

- ▶ **Contraception**

Toute contraception comportant des œstrogènes (quel que soit le mode d'administration) est contre-indiquée chez les patientes ayant un SAPL du fait de la majoration du risque thrombotique par ceux-ci. Les progestatifs par voie orale ou implantable, les dispositifs intra-utérins (DIU), y compris ceux délivrant de petites doses de lévonorgestrel, peuvent être utilisés au cours du SAPL. Il est possible de prescrire une contraception d'urgence par lévonorgestrel (« pilule du lendemain »).

- ▶ **Autres**



Des alternatives à l'acétate de chlormadinone et l'acétate de nomégestrol (progestatifs utilisés dans la prise en charge de la ménopause, de certains troubles menstruels de l'endométriose et parfois à visée de contraception) doivent être proposées à cause du surrisque de méningiome intracrânien dès 6 mois d'exposition.







Certains traitements de l'endométriose (comme l'acétate de médroxyprogestérone) augmentent le risque thrombotique et sont déconseillés.

- **SAPL et allaitement**

L'allaitement est le plus souvent possible, mais il faut s'assurer que les traitements soient compatibles. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT – www.lecrat.fr) délivre une information actualisée et peut être consulté pour prendre la décision de prescription.

Contacts utiles

	Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps anti-phospholipides et autres maladies auto-immunes rares	http://pitiealpetriere.aphp.fr/lupus/
	Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	RAISE - Site internet maladies rares de l'hôpital Necker (aphp.fr)

	Liste des Centres de référence et de compétences de la filière FAI ² R Annexe 1
	FAI ² R, Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares www.fai2r.org
	Créatif, Clinique des AntiCoagulants d'Ile-de-France ou CAC IDF https://creatif-cac.fr
	Clinique des anticoagulants de Toulouse des Médecine vasculaire - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse (chu-toulouse.fr)
	Clinique des anticoagulants de Dôle http://www.cliniquedesanticoagulants-dole.fr/clinique.php
	Orphanet www.orpha.net