

# Recueil national d'observations sur les patients traités par Rituximab pour une manifestation clinique du SAPL hors CAPS

**Clément Guidarelli, Clément Beuvon.**

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif pour les patients atteints du Syndrome des Anti-Phospholipides (SAPL).

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, dont la capacité à dépléter les lymphocytes B en fait un traitement potentiel du SAPL.

Peu de données sont disponibles hors Syndrome Catastrophique des Anti-Phospholipides sur l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans le traitement du SAPL.

Seulement quelques cas français de patients ont été publiés.

Dans ce travail rétrospectif, nous avons souhaité recueillir les données cliniques et biologiques des patients traités par Rituximab pour une manifestation du SAPL en dehors du Syndrome Catastrophique des Anti-Phospholipides.

Afin de participer à notre étude vous pouvez répondre à la fiche de recueil qui suit, et nous la réadresser

- Par mail : **Clement.BEUVON@chu-poitiers.fr**
- Par courrier postal : **Dr Clément Beuvon, Service de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - 2 rue de la Milétrie – CS 90577, 86021 Poitiers cedex**

## Critères d'inclusion :

Inclusion si :	Oui	Non
<ul style="list-style-type: none"><li>• Critère n°1</li><li>• <b>ET</b> Critère n°2</li></ul>		
1. Diagnostic de SAPL primaire ou associé (selon les critères de classifications en annexe 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Patient ayant reçu du Rituximab pour une manifestation de son SAPL (défini selon les critères en annexe 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Critères d'exclusion : ces critères ne sont excluants que s'ils sont positifs.

**S'ils n'ont pas été recherchés vous pouvez continuer le recueil des informations :**

- Patient(e) exclu(e) si vous cochez, même une fois, la case Oui
- Si pour chaque ligne vous cochez Non ou Non renseigné, vous pouvez remplir la fiche de recueil.

	Oui	Non	Non renseigné
Patient âgé de 18ans ou moins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>OU</b> Cancer solide ou hémopathie associé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>OU</b> Patient présentant un CAPS certain ou probable (selon les critères définis en annexe 3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>OU</b> Patient ayant reçu du Rituximab pour une autre raison que son SAPL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom et prénom de la personne remplissant cette fiche :

Adresse mail professionnelle de la personne remplissant cette fiche :

## Caractéristiques générales du ou de la patient(e) :

Initiale du Nom : I\_I

Initiale du Prénom : I\_I

Mois/Année de naissance : I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I\_I\_I

Sexe : Femme :  Homme :

IMC (en kg/m<sup>2</sup>) :

Statut tabagique : Sevré :  Actif :  Jamais :  Non renseigné :

Autre thrombophilie : Mutation facteur V homozygote :

Mutation facteur V hétérozygote :  Mutation facteur II homozygote :

## Caractéristiques du SAPL :

Date du diagnostic du SAPL (MM/AAAA) : I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I\_I\_I :

Le SAPL est-il primaire ou associé à une autre maladie auto-immune ? :

Primaire :  associé :  non renseigné :

- Si associé, précisez ?

Lupus érythémateux systémique :  Syndrome de Sjögren :

Polyarthrite rhumatoïde :  Autre maladie auto-immune :

Stratification du risque thrombotique selon ApL :

Simple positif :  Double positif :  Triple positif :

Manifestation clinique pour laquelle le Rituximab a été administrée (n'en choisir qu'une) :

	Oui	Non	Non Renseigné
Manifestations thrombotiques (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 1</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations obstétricales (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 1</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte hématologique (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte neurologique (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte pulmonaire (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte cardiaque (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte dermatologique (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte rénale (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte ophtalmologique (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )			

Atteinte vasculaire (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte endocrinologique (comme décrites dans les critères cliniques obstétricaux en <a href="#">annexe 2</a> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres (préciser)			

## Traitements concomitants :

Anticoagulation ? Oui :  Non :  Non renseigné :

- Si oui : AVK :  HBPM :  HNF :  AOD :  Fondaparinux :

Antiagrégant ? Oui :  Non :  Non renseigné :

Corticoïdes ? Oui :  Non :  Non renseigné :

- Si Oui : Corticoïdes per os :  Bolus de Corticoïdes IV seul :   
Bolus de Corticoïdes IV puis relais per os :

Autres Immunosuppresseur ? Oui :  Non :  Non renseigné :

- Si Oui : Hydroxychloroquine :  Disulone :  Mycophenolate Mophetil :   
Azathioprine :  Cyclophosphamide IV ou per os :  Belimumab :   
Autres (précisez) :

Transfusion plaquettaire ? Oui :  Non :  Non renseigné :

Transfusion culots globulaires ? Oui :  Non :  Non renseigné :

Administration d'Ig IV : Oui :  Non :  Non renseigné :

Echanges plasmatiques Oui :  Non :  Non renseigné :

## Rituximab :

Schéma d'administration du rituximab choisi :

1000mg J1 J15 :  375mg/m<sup>2</sup> pendant 4 semaines :  Autres :

Dose de Rituximab totale reçue lors de l'induction : ≤1g :  entre 1et 2g :  ≥2g :

Réinjection de Rituximab systématique en entretien ? Oui :  Non :

- Si Oui, Délai ? M6 :  M12 :  M18 :  M24 :  Autres :
- Si Oui, Dose ? 500mg :  1000mg :  Autres :

## Réponse clinique :

### Réponse clinique à M6 :

Patient répondeur (disparition de la manifestation clinique initiale) :

Patient non répondeur (persistance de la manifestation clinique initiale) :

Patient perdu de vue :

Si Patient non répondeur (persistance de la manifestation clinique initiale),

- Patient décédé ? Oui :  Non :
- Réinjection de Rituximab ? Oui :  Non :
- Changement de thérapeutique ? Oui :  Non :

Si oui précisez :

### Réponse clinique à M12 :

Patient répondeur (disparition de la manifestation clinique initiale) :

Patient non répondeur (persistance de la manifestation clinique initiale) :

Patient perdu de vue :

Si Patient non répondeur (persistance de la manifestation clinique initiale),

- Patient décédé ? Oui :  Non :
- Réinjection de Rituximab ? Oui :  Non :
- Changement de thérapeutique ? Oui :  Non :

Si oui précisez :

## Réponse biologique :

Profil auto-Anticorps au diagnostic du SAPL (confirmé à 12 semaines) :

	Positif	Négatif	Non renseigné	Titre des anticorps (le plus élevé) :
Anticoagulant circulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anticorps anti-Cardiolipine (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • MPL units :
Anticorps anti-Cardiolipine (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • MPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • GPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • MPL units :

Profil auto-Anticorps du SAPL à M6 :

	Positif	Négatif	Non renseigné	Titre des anticorps (le plus élevé) :
Anticoagulant circulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anticorps anti-Cardiolipine (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. Percentile : Ou • GPL units :
Anticorps anti-Cardiolipine (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • MPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • GPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou 2. MPL units :

Profil auto-Anticorps au diagnostic du SAPL à M12 :

	Positif	Négatif	Non renseigné	Titre des anticorps (le plus élevé) :
Anticoagulant circulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anticorps anti-Cardiolipine (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. Percentile : Ou • GPL units :
Anticorps anti-Cardiolipine (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • MPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou • GPL units :
Anticorps antiBeta2-GP1 (IgM)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Percentile : Ou 4. MPL units :

- Si atteinte hématologique initiale :

Taux de Plaquettes initial en G/L (dernière valeur avant la mise sous Rituximab) :

Plaquettes à M6 en G/L :

Plaquettes à M12 en G/L :

## Tolérance :

Effet indésirable grave (ayant nécessité une hospitalisation) : Oui :  Non :

	Oui	Non
Sepsis ( <i>que ça soit une infection documentée ou la suspicion clinique d'un processus infectieux</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutropénie profonde < 0,5G/L sans infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décès	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre : .....		

Effet indésirable non grave (n'ayant pas nécessité une hospitalisation) : Oui :  Non :

	Oui	Non
Sepsis ( <i>que ça soit une infection documentée ou la suspicion clinique d'un processus infectieux</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthromyalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réaction post injection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestations cardiovasculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestation neuropsychiatrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifestation Digestive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cytopénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre : .....		

- Si Effet indésirable grave ou non grave, arrêt traitement ? Oui :  Non :

## Evolution :

Durée de suivi du ou de la patiente (en mois) :

Aux dernières nouvelles, votre patient(e) est-il(elle) : vivant(e) :  décédé(e) :

Si patient(e) décédé(e), est-ce en lien direct avec une nouvelle poussée de SAPL ?

Oui :  Non :

- Si oui, précisez :

Si patient(e) vivant(e), poursuite de l'anticoagulation ? Oui :  Non :

- Si oui : AVK :  Héparine :  AOD :  non renseigné :
  - Si patient sous AVK, cible de l'INR : 2-3 :  2,5 – 3,5 :  Autre :
- Si autre cible précisez :

Si patient(e) vivant(e), poursuite d'un traitement immunosuppresseur au long cours ?

Oui  Non :

- Si oui, précisez :

Si patient(e) vivant(e), à 12 mois de la dernière perfusion de Rituximab, vous le considérez :  
En rémission :       En rechute :

Si patient(e) rechuteur(euse) :

- Réinjection de Rituximab ? Oui :       Non :
- Changement de thérapeutique ? Oui :       Non :

Si oui précisez :

Quelle est la date des dernières nouvelles de votre patient(e) (JJ/MM/AAAA) ? :

I \_ I \_ I / I \_ I \_ I / I \_ I \_ I \_ I \_ I

Merci pour votre temps.

Dr BEUVON Clément, PH, service de médecine interne du CHU de Poitiers

Dr GUIDARELLI Clément, docteur junior D.E.S. médecine interne

## Annexe 1 : critères de classification du SAPL

### Critères cliniques :

1. Thrombose vasculaire :
  - Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente)
2. Morbidité obstétricale :
  - Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,
  - Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,
  - Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

### Critères biologiques :

1. Anticoagulant circulant lupique présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis
2. Anticorps anti-cardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises

Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'évènement clinique.

**Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.**

## Annexe 2 : Manifestations cliniques du SAPL

### Box 1 A comprehensive list of organ system-based, criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

Criteria clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome.

Neurological:

- ▶ Cerebral venous thrombosis
- ▶ Multi-infarct dementia
- ▶ Stroke
- ▶ Transient ischaemic attack

Ophthalmic:

- ▶ Amaurosis fugax
- ▶ Optic neuropathy
- ▶ Retinal artery/vein thrombosis

Endocrine:

- ▶ Adrenal infarction

ENT:

- ▶ Nasal septum ischaemia/perforation

Cardiac:

- ▶ Intracardiac thrombus
- ▶ Myocardial infarction

Obstetrical:

- ▶ ≥1 unexplained fetal\* death ≥10 WG
- ▶ ≥1 premature birth\* at or <34 WG due to:
  - Severe pre-eclampsia
  - Eclampsia
  - Severe placental insufficiency
- ▶ ≥3 unexplained consecutive spontaneous abortions† at or <10 WG

Pulmonary:

- ▶ Pulmonary embolism
- ▶ Pulmonary artery thrombosis

Gastrointestinal:

- ▶ Budd-Chiari syndrome
- ▶ Oesophageal ischaemia
- ▶ Hepatic vein thrombosis
- ▶ Mesenteric ischaemia
- ▶ Pancreatic infarction
- ▶ Splenic infarction

Renal:

- ▶ Renal artery/vein thrombosis

Dermatological:

- ▶ Digital gangrene

Vascular‡:

- ▶ Arterial/Venous thrombosis (upper extremity)
- ▶ Arterial thrombosis (lower extremity)
- ▶ Deep vein thrombosis
- ▶ Jugular vein thrombosis
- ▶ Subclavian vein thrombosis
- ▶ Superficial venous thrombosis/thrombophlebitis

\* Confirmed normal morphology.

† Absence of maternal anatomical/hormonal and maternal/paternal chromosomal abnormalities.

‡ Any other vessel is at risk of developing thrombotic disease. ENT, ear, nose and throat; WG, weeks of gestation.

assessment are not clearly elucidated yet. Many new antibodies have been proposed so far; antidomain I  $\beta$ 2GPI (anti- $\beta$ 2GPI DI) and anticomplex phosphatidylserine-prothrombin (anti-PS/PT) are the two most promising to become clinically relevant aPL.<sup>18</sup> Moreover, while aPL positivity has always been critical to diagnose APS, a new entity—seronegative APS (SNAPS)—was

### Box 2 A comprehensive list of organ system-based, extra-criteria clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

Extra-criteria clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome.

Neurological:

- ▶ Acute encephalopathy
- ▶ Cerebellar ataxia
- ▶ Chorea
- ▶ Cognitive dysfunction (in the absence of cerebral thrombosis)
- ▶ Epilepsy and seizures
- ▶ Guillain-Barre syndrome
- ▶ Hemiballismus
- ▶ Migraine
- ▶ Multiple sclerosis-like lesions
- ▶ Sensorineural hearing loss
- ▶ Transverse myelitis

Cardiac:

- ▶ Angina
- ▶ Cardiac valve disease
- ▶ Valve thickening
- ▶ Valve dysfunction
- ▶ Cardiomyopathy

Obstetrical:

- ▶ Late pre-eclampsia
- ▶ Late premature birth
- ▶ Placental abruption
- ▶ 3 non-consecutive miscarriages
- ▶ 2 unexplained miscarriages
- ▶ ≥2 unexplained in vitro fertilisation failures

Pulmonary:

- ▶ Alveolitis with alveolar haemorrhage
- ▶ Fibrosing alveolitis
- ▶ Pulmonary hypertension

Renal:

- ▶ Glomerulonephritis:
  - Membranous
  - Proliferative
- ▶ Thrombotic microangiopathy

Dermatological:

- ▶ Livedo reticularis
- ▶ Livedo racemosa
- ▶ Pseudovasculitic lesions
- ▶ Skin ulceration and necrosis
- ▶ Splinter haemorrhages

Vascular:

- ▶ Accelerated atherosclerosis
- ▶ Arterial stenosis (renal, coeliac, cerebral and so on)

Haematological:

- ▶ Evans syndrome
- ▶ Haemolytic anaemia
- ▶ Thrombocytopaenia

Musculoskeletal:

- ▶ Arthralgia
- ▶ Arthritis
- ▶ Avascular necrosis of bone
- ▶ Bone marrow necrosis
- ▶ Non-traumatic fractures

introduced in 2003.<sup>19</sup> Patient candidates for the diagnosis of SNAPS show several clinical manifestations suggestive of APS, with persistently negative aCL, anti- $\beta$ 2GPI and LAC, but not for

## Annexe 3 : critères de classification du Syndrome Catastrophique des Antiphospholipides (CAPS)

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes et/ou tissus
  2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine
  3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu
  4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides
- **Le CAPS est certain** si les quatre critères sont réunis
  
  - **Le CAPS est probable** si :
    - Présence des critères 2, 3 et 4, mais atteinte de seulement 2 organes, systèmes ou tissus
    - Présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS
    - Présence des critères 1, 2 et 4
    - Présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique en plus d'une semaine mais moins d'un mois, en dépit du traitement anticoagulant