

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

Clément Guidarelli, Clément Beuvon.

Rationnel : 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 rapportée dans la littérature.

Nous nous proposons de colliger les observations de patients adultes ayant reçu du Rituximab pour une manifestation clinique de leur SAPL afin de rapporter une série de cas.

Méthodologie : étude rétrospective multicentrique descriptive et analytique.

Objectif principal : Décrire les caractéristiques clinico-biologiques, la réponse thérapeutique et le profil évolutif des patients ayant reçu un traitement par Rituximab pour une manifestation clinique de SAPL hors CAPS

Critères d'inclusion :

Diagnostic de SAPL primaire ou associé (selon les critères de classifications en annexe 1) **ET**
Patient ayant reçu du Rituximab pour une manifestation de son SAPL (défini selon les critères en annexe 2).

Critères d'exclusion :

Patient âgé de 18ans ou moins **OU**

Cancer solide ou hémopathie associé **OU**

Patient présentant un CAPS certain ou probable (selon les critères définis en annexe 3) **OU**

Patient ayant reçu du Rituximab pour une autre raison que son SAPL

Si vous avez en mémoire un ou plusieurs cas, nous vous serions reconnaissants de remplir la fiche de recueil de données ci jointe et de la transmettre au Dr Beuvon

- 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**

Tous les co-auteurs de ce travail seront associés à l'article qui en découlera au prorata du nombre de patients inclus.

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 β 2GPI (anti- β 2GPI DI) and anticomplex phosphatidylserine-prothrombin (anti-PS/PT) are the two most promising to become clinically relevant aPL.¹⁸ 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 2003.¹⁹ Patient candidates for the diagnosis of SNAPS show several clinical manifestations suggestive of APS, with persistently negative aCL, anti- β 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