



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Quelles sont les particularités thérapeutiques au cours du syndrome des antiphospholipides ?

What are the special features of treatment in the anti-phospho-lipid syndrome?

**Y. Benhamou^a, A. Delluc^{b,c}, A-M. Fischer^{b,d},
O. Sanchez^{b,e,f,*}, pour le groupe de travail
Recommandations de bonne pratique pour la prise en
charge de la MVTE**

^a Service de médecine interne, Normandie université UNI Rouen U1096, CHU Charles-Nicolle, 76000 Rouen, France

^b F-CRIN INNOVTE, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^c EA 3878 GETBO, université de Bretagne occidentale, 29200 Brest, France

^d Service d'hématologie biologique, université de Paris, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris, France

^e Service de pneumologie et de soins intensifs, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^f Innovations thérapeutiques en hémostase, Inserm UMRS 1140, 75006 Paris, France

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est présent chez environ 8 % des sujets jeunes avec une maladie thromboembolique ou un accident ischémique cérébral [1]. Le risque de récurrence est élevé en l'absence de traitement, de l'ordre de 60 % [2], mais l'incidence de la récurrence thrombotique reste également élevée sous traitement anticoagulant, de l'ordre de 30 % à 40 % à 10 ans [3,4].

Le traitement des manifestations thrombotiques veineuses du SAPL repose sur l'utilisation d'un traitement anticoagulant au long cours par un antivitamine K (AVK).

Intensité de l'anticoagulation

Initialement admise comme devant être volontiers supérieure à 3 après la publication de deux séries rétrospectives [5,6], la cible actuelle de l'INR est davantage comprise entre 2 et 3 suite aux résultats de deux travaux plus récents et d'une méta-analyse.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.sanchez@aphp.fr (O. Sanchez).

Tableau 1 Classification du risque thrombotique selon le profil biologique.

Risque élevé	Faible risque
Présence d'un anticoagulant circulant de type LA	Titres intermittents et isolés d'aCL ou anti-β2GPI à un taux faible ou moyen
Association de plusieurs aPL (LA + aCL + anti-β2GPI) Titres persistants d'aPL à un taux moyen ou élevé (étudié seulement au cours du LES)	

En effet, une étude canadienne prospective randomisée, conduite en double insu, publiée en 2003 a montré qu'une anticoagulation prolongée visant un objectif d'INR compris entre 3 et 4 (forte intensité) n'était pas plus efficace qu'une anticoagulation visant un objectif compris entre 2 et 3 (faible intensité) en prévention des récurrences thrombotiques [7]. Les conclusions de cette étude doivent tenir compte de nombreuses limites méthodologiques, notamment la présence d'une coprescription d'aspirine chez certains malades, l'absence d'analyse de sous-groupe des patients traités par de l'hydroxychloroquine, la rareté des formes caractérisées par un tableau biologique complet associant LA et aCL de classe IgG dont la sévérité est établie (Tableau 1). On notait aussi une forte proportion d'arrêt du traitement anticoagulant dans les deux groupes (22 % d'arrêts prématurés dans le groupe intensité conventionnelle et 37,5 % d'interruption du traitement de l'étude dans le groupe « forte intensité ») et une équilibration des INR en deçà de l'objectif dans 43 % des mesures effectuées dans le groupe « forte intensité ».

L'étude multicentrique WAPS [8] avait pour objectif de comparer en prophylaxie secondaire de la thrombose, un traitement par warfarine « forte intensité » avec un INR compris entre 3 et 4, à un traitement conventionnel (INR compris entre 2 et 3). Cent neuf patients ont été inclus (54 dans le groupe « forte intensité » et 55 dans le groupe traité de façon conventionnelle). Les résultats n'ont pas montré de différence significative pour la récurrence thrombotique entre les deux groupes. Les valeurs moyennes de l'INR étaient comprises entre 3,1 et 3,3 dans le groupe « forte intensité » et entre 2,3 et 2,6 dans le groupe conventionnel.

La méta-analyse réalisée par Ruiz-Irastorza plaide en faveur d'une stratification de l'intensité du traitement anticoagulant en fonction du caractère veineux ou artériel du premier événement thrombotique [2]. Dans cette revue systématique les patients ayant un SAPL thrombotique veineux étaient efficacement protégés contre la récurrence lorsqu'ils recevaient une anticoagulation avec un INR cible compris entre 2 et 3. En revanche, les patients avec un SAPL thrombotique artériel avaient un risque accru de récurrence lorsqu'ils recevaient une anticoagulation avec un INR cible compris entre 2 et 3.

Durée du traitement

Une durée de traitement prolongée non limitée est la règle au cours du SAPL. Schulman a ainsi montré que les patients avec des complications thromboemboliques et des aCL positifs en IgG (LA non recherchés) qui arrêtaient l'anticoagulation à six mois avaient un risque de rechute et de décès supérieur aux patients sans aCL [9]. La majorité des récurrences thrombotiques survenait dans les six mois suivant l'arrêt de l'anticoagulation.

Une étude randomisée chez des patients avec un premier épisode de thrombose veineuse non provoquée a comparé un traitement de 3 mois contre un traitement prolongé. L'analyse en sous-groupe a montré que les patients avec un LA lors de la randomisation avaient, trois mois après l'arrêt des anticoagulants, un risque de récurrence thrombotique supérieur aux patients sans LA [10]. Les données actualisées de la cohorte Europhospholipid confirment le risque de récurrence même sous traitement après plusieurs années de traitement, avec un taux de récurrences similaire entre les cinq premières années de traitement et les cinq années suivantes, de l'ordre de 15 % à 16 % [3].

Les éléments à prendre en compte pour discuter de l'arrêt du traitement anticoagulant sont :

- la nature de l'épisode thrombotique initial, (embolie pulmonaire, thrombose proximale, thrombose distale) et le nombre d'événements (premier épisode ou récurrence), bien qu'aucune étude spécifique au SAPL n'ait été menée dans ce sens ;
- l'existence d'un facteur de risque transitoire lors de l'épisode initial ;
- le profil de risque thrombotique du patient :
 - association au lupus érythémateux systémique [11],
 - présence de facteur de risque cardiovasculaire (tabac, hypertension artérielle) [12],
 - profil d'anticorps antiphospholipides à haut et à faible risque.

Cette classification a été validée en prévention primaire, mais il paraît logique de l'utiliser également pour la prévention secondaire [13]. L'isotypie des anticorps, bien qu'étudiée à de nombreuses reprises dans des méta-analyses [14], ne semble pas être à prendre en compte en prévention secondaire.

Traitement des formes récidivantes sous anticoagulant

La prise en charge des patients avec un événement thrombotique récidivant malgré un traitement anticoagulant optimal est difficile et aucune donnée n'est disponible pour pouvoir établir une recommandation. Pendant la période de suivi de 10 ans de la cohorte Europhospholipid, qui comprenait 1000 patients avec SAPL, une récurrence de thrombose (artérielle ou veineuse) est survenue chez un tiers des patients [3]. Une revue systématique de la littérature a montré que la plupart des patients traités par warfarine qui ont eu une récurrence de thrombose avaient un INR < 3,0 au moment de l'événement. À l'inverse, le taux d'événements récurrents était faible chez les patients recevant un traitement

anticoagulant avec un INR cible entre 3 et 4 [2]. Compte tenu de ces éléments, la première étape est de garantir un INR dans la cible en augmentant la fréquence des contrôles. Si, malgré cela, une récurrence apparaît, l'augmentation de l'intensité de l'anticoagulation paraît souhaitable (INR cible > 3,0). Chez les patients qui ne peuvent pas obtenir un INR adéquat ou chez ceux qui récidivent malgré un traitement anticoagulant à intensité forte (INR cible > 3,0), le passage de l'anticoagulation orale à une utilisation à long terme des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou l'addition d'aspirine ou d'hydroxychloroquine pourraient être considérés sans aucune preuve scientifique solide [15]. Enfin, le rituximab a été utilisé chez quelques patients avec un SAPL primaire afin de diminuer le titre des anticorps, avec des réponses variables [16,17].

Place des anticoagulants oraux directs

Les principales études randomisées évaluant les anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement des événements thrombotiques veineux ne renseignaient pas la recherche d'un SAPL associé. De ce fait, il est probable que certains patients porteurs d'un SAPL aient été inclus, mais aucune donnée n'est disponible. Ainsi, l'expérience des AOD dans le SAPL, hormis quelques cas cliniques rapportés, se limitait il y a encore peu à moins de 100 patients. La majorité des patients avait un SAPL veineux et le traitement par AOD était initié à distance de l'épisode thrombotique. Les récurrences sous AOD survenaient essentiellement chez les patients à haut risque (triple positivité).

Très récemment, l'étude *Rivaroxaban for AntiPhospholipid Syndrome*(RAPS) a été publiée [18]. Cette étude randomisée prospective de phase II/III avait pour objectif principal de comparer, chez 116 patients avec un SAPL veineux, avec ou sans LES, l'intensité de l'anticoagulation sous rivaroxaban et sous warfarine en mesurant la génération de thrombine à la randomisation et à J42. Les résultats, basés sur des tests biologiques (tests de génération de thrombine), sont difficiles à interpréter. Bien qu'aucun événement thrombotique ou hémorragique n'ait été rapporté (mais il s'agit d'un faible effectif de patients), cette étude ne permet pas de valider l'utilisation du rivaroxaban en première intention dans le SAPL veineux.

De même, l'essai *The Trial on Rivaroxaban in Anti-Phospholipid Syndrome*(TRAPS) a été publié récemment. Il s'agit d'une étude de non-infériorité de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert, qui a évalué l'efficacité du rivaroxaban par rapport à la warfarine chez les patients SAPL à haut risque (triple positif). L'étude a été interrompue prématurément après 120 inclusions du fait d'un excès d'événements (récidives thrombotiques et accidents hémorragiques) dans le groupe rivaroxaban. Ces résultats dans un sous-groupe de patients SAPL à haut risque thrombotique plaident pour la non-utilisation des AOD dans cette indication [19].

Un autre essai clinique randomisé est en cours : il s'agit de l'essai *Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism Among Patients With the Antiphospholipid Syndrome* (ASTRO-APS ; ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02295475) [20] s'intéressant aux patients SAPL sous anticoagulant pour la prévention secondaire de la thrombose.

Cette étude évalue l'efficacité de l'apixaban (5 mg × 2/j) comparativement à la warfarine (INR cible 2–3) dans la récurrence d'événement thrombotique, la survenue d'hémorragies majeures et de décès.

R18.1 — En cas de SAPL veineux confirmé, il est recommandé de traiter par AVK avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3 (Grade 1+).

R18.2 — En cas d'association à des thromboses artérielles, il est suggéré d'augmenter l'INR cible entre 3 et 4 ou de maintenir l'INR entre 2 et 3 en association avec de l'aspirine entre 75 et 100 mg/j (Grade 2+).

R18.3 — En cas de SAPL veineux confirmé, il est recommandé de ne pas utiliser un AOD dans le traitement de l'événement thrombotique aigu, ni dans la prévention de la récurrence (Grade 1+).

R18.4 — En cas de TVP proximale ou d'EP non provoquées, il est recommandé une durée indéfinie de traitement anticoagulant au cours du SAPL veineux confirmé (grade1+).

R18.5 — En cas de TVP proximale ou d'EP provoquées, il est suggéré une durée indéfinie de traitement anticoagulant au cours du SAPL veineux confirmé (Grade 2+).

R18.6 — En cas de TVP distale si un facteur de risque transitoire mineur était présent lors de l'épisode, il est suggéré de ne pas poursuivre le traitement au-delà de 3 à 6 mois (Grade 2–).

R18.7 — Il est suggéré d'augmenter l'INR cible (INR entre 3 et 4) en cas de récurrence sous traitement anticoagulant bien conduit (Grade 2+).

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, Ygal Benhamou a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer Healthcare, BMS-Pfizer, Leo Pharma, Sanofi. Au cours des 5 dernières années, Ygal Benhamou a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires/entreprises Bayer Healthcare, Leo Pharma.

Au cours des 5 dernières années, Aurélien Delluc a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo, Sanofi, Léo Pharma.

Au cours des 5 dernières années, Anne-Marie Fischer a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires/entreprises Bayer et Alexion.

Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a perçu des honoraires ou financements pour participa-

tion à des congrès, communications/actions de formation/conseil/participation à des groupes d'experts/travaux de recherche, de la part des laboratoires Bayer ; BMS-Pfizer ; MSD ; Léo Pharma ; Sanofi Aventis. Au cours des 5 dernières années, Olivier Sanchez a été investigateur principal/coordonnateur/responsable scientifique d'études cliniques promues par les laboratoires Bayer ; MSD.

Références

- [1] Roldan V, Lecumberri R, Munoz-Torrero JF, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2009;124:174–7.
- [2] Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487–95.
- [3] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011–8.
- [4] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237–42.
- [5] Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303–8.
- [6] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7.
- [7] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133–8.
- [8] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional anti-thrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53.
- [9] Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332–8.
- [10] Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901–7.
- [11] Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009;61:29–36.
- [12] Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol* 2009;8:998–1005.
- [13] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714–8.
- [14] Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827–32.
- [15] Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685–96.
- [16] Erkan D, Vega J, Ramon G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:464–71.
- [17] Pons I, Espinosa G, Cervera R. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of primary antiphospholipid syndrome: analysis of 24 cases from the bibliography review. *Med Clin (Barc)* 2015;144:97–104.
- [18] Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e426–36.
- [19] Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365–71.
- [20] Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. Apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome: Study rationale and design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:239–47.