

SYNDROME CATASTROPHIQUE ET ANTI-CD20, UNE NOUVELLE OBSERVATION.

Sonia Ketari Jamoussi*, Imène Zaghoudi, Besma Ben Dhaou*, Samir Kochbati*, Khaoula Mir*, Zeineb Ben Ali, Fatma Boussema*, Ouahida Cherif*, Mâamar M** Lilia Rokbani*.

*service de réanimation médicale, hôpital Habib Thameur, Tunis Tunisie.
*Service de médecine interne, hôpital Habib Thameur, Tunis Tunisie.
**Centre de Transfusion National de Tunis*

S.Ketari Jamoussi, I.Zaghoudi, B.Ben Dhaou, S.Kochbati, K.Mir, Z.Ben Ali, F.Boussema, O.Cherif, L.Mâamar M Rokbani.

S.Ketari Jamoussi, I.Zaghoudi, B.Ben Dhaou, S.Kochbati, K.Mir, Z.Ben Ali, F.Boussema, O.Cherif, L.Mâamar M Rokbani.

SYNDROME CATASTROPHIQUE ET ANTI-CD20, UNE NOUVELLE OBSERVATION.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND RITUXIMAB: A NEW REPORT.

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 699 - 702

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°10) : 699 - 702

R É S U M É

Pré-requis : Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides SCAPL est une forme rare et sévère du SAPL primaire ou secondaire, associé à une mortalité d'environ 50%. Son traitement n'est pas codifié et repose sur l'anti-coagulation et les immunosuppresseurs. Quelques tentatives de traitement par Rituximab ont été rapportées avec des résultats contradictoires.

Buts : A ce propos nous rapportons une nouvelle observation de SCAPL en précisant la place des anti-CD20 dans le traitement de cette entité.

Observation : Mme H.T, âgée de 32 ans, est admise pour dyspnée et douleurs thoraciques survenues à 2 mois du post-partum. Elle est fébrile et polypnéique. Un érythème en vespertilio, un nez effilé, une sclérodactylie et des ulcérations pulpairees sont notés. La biologie montre une anémie macrocytaire hémolytique, une lymphopénie, une thrombopénie, une insuffisance rénale et une infection urinaire. Des stigmates de coagulopathie intravasculaire disséminée sont notés. L'échographie cardiaque montre une péricardite et une HTAP importante. Les AAN, les Anti DNAn, les Anti-Sm, les Anti-RNP, les anticorps antiphospholipides et les anti-cardiolipides sont positifs. Le diagnostic de scléro-lupus compliqué d'un SCAPL est retenu. La malade reçoit une anticoagulation, une corticothérapie, du cyclophosphamide, 5 séances de plasmaphérèse, 2 cures d'immunoglobulines et 2 cures d'anticorps anti CD 20 en association avec le traitement de l'infection urinaire. L'évolution est marquée par l'aggravation de l'état respiratoire et neurologique et le décès dans un tableau d'embolie pulmonaire et d'hémorragie intra-alvéolaire.

Conclusion : L'efficacité du Rituximab dans le traitement du SCAPL nécessite d'être démontrée par des études plus larges.

S U M M A R Y

Background: Catastrophic antiphospholipid syndrome is a distinctly rare dramatic condition characterized by widespread thrombosis of small vessels. Early diagnosis and aggressive therapies are essential in this condition because of its extremely high mortality rate. Therapeutic management include heparine, high dose steroids, cyclophosphamide, plasma exchange, intravenous immunoglobuline, however a number of patients are refractory to treatment.

Aim: We review and discuss alternative and emerging treatment options by rituximab for patients who fail or cannot tolerate conventional therapy.

Case-report: A 36 year old female with a two months history of dyspnea, palpitation and chest pain was admitted. Physical examination upon admission revealed a fever, ischemic digital necrosis, scleroderma of the hands and beaking of the nose. Laboratory tests showed normal level of liver enzymes, elevation of creatinine level, lymphopenia, haemolytic anaemia with negative Coombs tests, low platelet count, prolonged partial thromboplastin time. The D-Dimer value was 158 ng/ml. Urinalysis revealed a proteinuria. Antinuclear antibody tests and lupus anticoagulant were strongly positive. Echocardiography revealed severe pulmonary hypertension and pericarditis. There was no pulmonary embolism on thoracic angio tomodensitometry. The diagnosis of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome associated with systemic lupus and scleroderma was established.

She was treated with anticoagulants, corticotherapy, one pulse of intravenous cyclophosphamide, 2 doses of intravenous immunoglobuline and 5 sessions of plasmapheresis. Because of lack of response 2 doses of 375 mg weekly rituximab IV were added but she developed pulmonary embolism, alveolar haemorrhage and she died.

Conclusion: Effectiveness of Rituximab for the CSAPL should be demonstrated by further studies.

M O T S - C L É S

Anti-phospholipides - Anti CD 20 - Le syndrome catastrophique

KEY - WORDS

Catastrophic antiphospholipid - Syndrome - Rituximab - Anti CD 20

Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides SCAPL est une forme rare et sévère du SAPL primaire ou secondaire, potentiellement mortelle dans 50% des cas [1]. Son traitement n'est pas très bien codifié et repose sur l'anti-coagulation les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses et éventuellement le recours aux immunosuppresseurs.

Récemment, quelques auteurs ont rapporté l'efficacité du Rituximab (Ac anti-CD20), anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre les lymphocytes B, dans la réduction du titre des anticorps anti-phospholipides et par conséquent sur les manifestations thrombo-emboliques qui en résultent. A ce propos nous rapportons une nouvelle observation de SCAPL en précisant la place des anti-CD20 dans le traitement de cette entité.

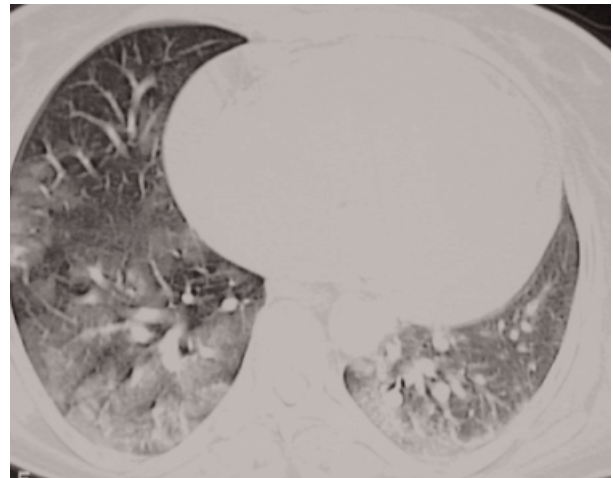
OBSERVATION

Mme H.T, âgée de 32 ans, a été admise pour dyspnée d'effort, palpitations et douleurs thoraciques apparues à 2 mois du post-partum d'un mort-né, d'une grossesse menée à terme et non suivie. Elle a également un antécédent d'avortement spontané. Elle a rapporté la survenue d'une xérostomie, d'une xérophtalmie, d'un syndrome de Raynaud et d'une photosensibilité, évoluant depuis 4 ans. A son admission, elle était fébrile à 38.3°C avec un état général moyennement conservé et polyépénétique à 24 cycles/mn. Une cyanose des extrémités a été notée ainsi qu'un érythème en vesperilio, un nez effilé, une sclérodactylie, des ulcérations de la pulpe des doigts et une nécrose pulpaire du 2ème rayon droit. L'examen neurologique et ostéo-articulaire étaient normaux. Il existait un discret œdème des membres inférieurs, mous blancs et gardant le godet. On notait un discret syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 18 mg/l. Les données de l'hémogramme étaient en faveur d'une anémie macrocytaire à 7,6g/dl, VGM : 108fl, régénérative, de type hémolytique, les globules blancs étaient à 6400/mm³, une lymphopénie à 1100/mm³ et les plaquettes à 10000/mm³. La fonction rénale était altérée avec des taux d'urée et de créatinémie respectifs de 10mmol/l et 123 Îmol/l, la clairance de la créatinine étant à 50ml/mn. L'analyse du sédiment urinaire a mis en évidence une protéinurie à 0,5g/24h et des cylindres hématiques au HLM. Une infection urinaire à Echerichia Coli a été diagnostiquée à l'examen cyto bactériologique des urines. Les enzymes musculaires étaient normales et il n'y a pas de cytolysé hépatique. Le bilan d'hémostase était perturbé avec des stigmates de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) : TCK allongé : 80.5/32, TP: 65%, les D-Dimères: 2,9 mg/l; le taux de fibrinogène: 1,1g/l. Une hypoxie à 53mmHg et une hypocapnie à 26.8mmHg étaient retrouvées à la gazométrie. A l'électrocardiogramme, on notait une tachycardie sinusale à 120b/mn, un micro voltage diffus et un bloc de branche droit complet. A la Rx thorax, une cardiomégalie était objectivée. Les données de l'échographie cardiaque étaient en faveur d'un épanchement péricardique de moyenne abondance non compressif, d'une dilatation des cavités droites, d'une HTAP à 60 mmHg sans rapport avec une embolie pulmonaire à l'angio-TDM thoracique. Le ventricule gauche était non dilaté et sa

fonction contractile était conservée, une insuffisance aortique minime était retrouvée. Les AAN étaient positifs : 1/1280, les Anti DNA de type IgG, les Anti-Sm et les Anti-RNP étaient positifs. Les Anti SSA, anti SSB, Anti Scl70, et J01 étaient négatifs. Les anticorps antiphospholipides et les anti-cardiolipides étaient positifs avec des IgG à 20 UGPL, et des IgM à 80 UGML. Le test de Coombs direct et indirect était négatif.

Le diagnostic de scléro-lupus compliqué d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides était retenu. La malade avait reçu une anti-coagulation efficace par héparinothérapie, 3 boli de méthylprednisolone de 1 g relayés par une corticothérapie à 1 mg/kg/j, un bolus de cyclophosphamide, 5 séances de plasmaphérèse, 2 cures d'immunoglobulines à la dose de 1g/kg/j et 2 cures d'anticorps anti-CD 20 à la dose de 500mg/cures/semaine en association avec le traitement de l'infection urinaire. L'évolution était marquée par l'aggravation de la dyspnée, devenant de repos, associée à des signes d'insuffisance ventriculaire droite. Le scanner thoracique de contrôle avait montré une dilatation importante des artères pulmonaires, des signes d'embolie pulmonaire bilatérale et un aspect en verre dépoli des bases évoquant une hémorragie intra-alvéolaire (Figure 1). Sur le plan neurologique, il y a eu une

Figure 1: TDM thoracique : aspect en verre dépoli des bases évoquant une hémorragie intra-alvéolaire.



apparition brutale de cervicalgies intenses irradiant vers les lombes, d'une paraparésie avec une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs. L'IRM cérébro-médullaire n'a pas été faite et la malade était décédée dans un tableau de détresse neurologique et d'hémorragie intra-alvéolaire.

DISCUSSION

Le SCAPL est une complication fatale du SAPL survenant de novo ou chez des patients ayant un SAPL connu. Il est rare,

puisque sa fréquence est estimée à moins de 1% [2]. Quelques 280 cas sont rapportés dans la littérature. Son pronostic est sombre puisqu'il est grevé d'une lourde mortalité estimée à environ 50%.

Il est défini par l'apparition en simultanée ou en moins d'une semaine de thromboses vasculaires, non inflammatoires dans au moins 3 organes ou tissus (rein, poumon, cœur, foie...) avec confirmation histologique de l'occlusion des petits vaisseaux dans un organe ou tissu et la présence d'anticorps anti-phospholipides et/ou d'un anticoagulant circulant. Les occlusions vasculaires intéressent plus fréquemment la micro plutôt que la macro-circulation [3]. Le diagnostic de syndrome catastrophique des anti-phospholipides a été retenu chez notre patiente devant l'association d'une ischémie digitale, d'une hémorragie intra-alvéolaire, d'une embolie pulmonaire, d'une détresse neurologique avec des stigmates de CIVD et une positivité des anticorps anti-phospholipides. Certains facteurs peuvent précipiter la survenue de cette forme clinique dont nous citons l'infection avec une fréquence de 25% [2], principalement à *Echerichia Coli*, un acte chirurgical, le sevrage d'un traitement anticoagulant, une complication obstétricale, une néoplasie ou bien une poussée lupique. Les facteurs retenus chez notre patiente étant une infection urinaire à *Echerichia coli* et le contexte du post-partum. Sa physiopathologie demeure inconnue, mais fait intervenir des lésions de micro angiopathie vasculaire secondaire à trois principaux mécanismes : un excès de formation de fibrine, une activation des cellules endothéliales secondaire aux dépôts des complexes Ag-Ac sur les cellules endothéliales ou les monocytes et un état d'hypo fibrinolyse.

Les atteintes thrombotiques intéressent principalement et par ordre de fréquence décroissante le parenchyme rénal, pulmonaire, le système nerveux central, le placenta, le tissu cutané, le cœur, les veines périphériques et le foie [1]. Les localisations thrombotiques retenues dans notre observation étant : les artères pulmonaires, digitales, fémorales superficielles. Le diagnostic différentiel se pose avec la thrombopénie induite par l'héparine [4,5] le HELLP syndrome, la cryoglobulinémie, l'endocardite marastique et les embolies multiples de cristaux de cholestérol. Le diagnostic de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine a été éliminé chez notre patiente devant la survenue des manifestations thrombotiques avant le démarrage de l'anti-coagulation. Le traitement du SCAPL n'est pas bien codifié et repose sur l'association d'une corticothérapie et d'une anti-coagulation efficace malgré la coexistence fréquente d'une HTA sévère et d'une thrombopénie profonde. En cas d'échec, le recours aux immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide [6] et/ou la perfusion d'immunoglobulines est recommandé en association avec les échanges plasmatiques [7,8]. Quelques tentatives de traitement par anti-TNF alpha ont été réalisées avec succès [9]. Ce traitement conventionnel n'a pas entraîné d'amélioration chez notre patiente avec persistance d'une thrombopénie, extension de la thrombose veineuse, aggravation de l'état respiratoire avec une hémorragie intra-alvéolaire et de l'état neurologique nécessitant alors le recours aux anti-CD20. D'après une revue de la littérature, le traitement par Rituximab

a été prescrit chez 12 malades ayant un SCAPL [10] avec succès parfois [10,11,12]. En raison du nombre très limité de patients, il n'y a pas eu d'études randomisées évaluant son efficacité dans cette forme clinique. En cas de thrombopénie profonde et en absence de réponse à un traitement immunosuppresseur, la splénectomie ne pouvant être réalisée, il est logique de proposer un traitement par Rituximab. Les anti-CD20 pourrait jouer un rôle bénéfique en réduisant le titre des anticorps anti-phospholipides et par conséquent la destruction plaquettaire qui s'en suit. Cette action est la conséquence d'une inhibition directe des lymphocytes B et non pas des plasmocytes, rendant compte ainsi d'un possible phénomène d'échappement. Trappe et al avaient démontré une corrélation positive entre cette réduction du titre des anti-phospholipides et l'augmentation du chiffre de plaquettes après traitement par Rituximab chez un patient ayant un SAPL n'ayant pas répondu aux thérapies conventionnelles [13]. De ce fait, la prescription des anti-CD20 était associée à une réduction significative des événements thrombo-emboliques au cours des 10 à 36 mois suivants le traitement [10]. L'association du Rituximab à la Ciclosporine ou bien aux échanges plasmatiques pourrait optimiser leur effet. En revanche, les mesures préventives sont très importantes et reposent sur l'éviction autant que possible d'un éventuel facteur déclenchant, le maintien d'une anticoagulation adéquate chez patients ayant un SAPL ou d'antécédents de thrombopénie, la délivrance est recommandée dès la maturation pulmonaire.

R É F É R E N C E S

1. SINICO RA, DI TOMA L, SABADINI E, RENOLDI P, LI VECCHI M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: report of 4 cases. *J Nephrol*. 2007;20:739-44.
2. ERKAN D, CERVERA R, ASHERSON RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003;48:3320-7.
3. ESPINOSA G, CERVERA R, ASHERSON RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome and sepsis. A common link? *J Rheumatol*. 2007;34:923-6.
4. HOPPENSTEADT DA, WALENGA JM. The relationship between the antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:1-18.
5. ASHERSON RA, CERVERA R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ("MAPS"): semantic or antisemantic? *Autoimmun Rev*. 2008;7:164-7.
6. Pleiff R et al. SCAPL : un nouveau cas d'évolution favorable, *Revue de Med Int* 2001;22:590-2.
7. MARSON P, BAGATELLA P, BORTOLATI M et al. Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med*. 2008 Mar 12. [Epub ahead of print]
8. GODEAU B. Lupus et SAPL : actualités thérapeutiques, *Réanimation* 2006;12:245-252.
9. MEYER O. Physiopathologie du SAPL et aspect thérapeutique, *Revue du Rhumatisme* 2007;74:751-758.
10. ERRE GL, PARDINI S, FAEDDA R, PASSIU G. Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus*. 2008;17:50-5.

11. VAN WISSEN S, BASTIAANSEN B, STROOBANTS A et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome mimicking a malignant pancreatic tumour: a case report. *Lupus*. 2008;17:586-90.
12. MANNER H, JUNG B, TONASSI L et al. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome associated with splenic marginal-zone lymphoma with low-molecular weight heparin, rituximab and bendamustine. *Am J Med Sci*. 2008;335:394-7.
13. TRAPPE R, LOEW A, THUU-PATIENCE P, DORKEN B, RIESS H. successful treatment of thrombocytopenia in primary antiphospholipid antibody syndrome with the anti-CD20 antibody rituximab-monitoring of antiphospholipid and anti-GP antibodies : a case report. *Ann Hematol* 2006;85:134-5.