

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES APRÈS TRANSPLANTATION

par

G. CANAUD*, F. BIENAIMÉ**, J. ZUBER***,
L.-H. NOËL****, F. TERZI***** et C. LEGENDRE***

INTRODUCTION

Le syndrome des antiphospholipides est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps antiphospholipides (APA) et de complications thromboemboliques et/ou d'avortement spontanés [1]. Les APA sont des autoanticorps ayant une spécificité contre les protéines qui lient les phospholipides anioniques incluant entre autres les β 2-glycoprotéines I (β 2GPI), les phosphatidylsérines ou encore la prothrombine. L'anticoagulant circulant de type lupique (LA) est identifié grâce à l'utilisation de tests fonctionnels de coagulation dépendant des phospholipides, alors que la mise en évidence anticorps anticardiolipine (aCL) et d'anticorps anti- β 2GPI se fait à partir de test ELISA. La présence de ces anticorps ne corrèle pas parfaitement bien avec la survenue d'événements cliniques. Ainsi, la présence d'anticorps de type antiphosphatidylsérine/prothrombine, d'anti- β 2GPI ou de LA

* Service de transplantation et unité de soins intensifs, Hôpital Necker, Paris. Université Paris Descartes. INSERM U845, Hôpital Necker, Paris.

** Service d'explorations fonctionnelles, Hôpital Necker, Paris. Université Paris Descartes. INSERM U845, Hôpital Necker, Paris.

*** Service de transplantation et unité de soins intensifs, Hôpital Necker, Paris. Université Paris Descartes.

**** Laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris. Université Paris De.

***** INSERM U845, Hôpital Necker, Paris.

est associée à un risque de thrombose, alors que la présence d'un aCL est moins prédictive de la survenue d'événements cliniques [2, 3].

Le syndrome des antiphospholipides représente la cause la plus fréquente de thrombophilie acquise, et peut être soit primaire soit associé à une autre pathologie auto-immune. Les deux formes de syndrome des antiphospholipides (SAPL), primaire ou secondaire, sont associées à des modifications vasculaires intrarénale particulières caractérisées par l'hyperplasie intimale fibreuse, l'atrophie corticale focale et les lésions de microangiopathies thrombotiques [4, 5]. Ces lésions, appelées APS-néphropathie (APSN), ont un impact négatif sur la fonction rénale et conduisent dans les formes les plus sévères à l'insuffisance rénale terminale. Cependant, la présence d'APA isolés, et plus particulièrement d'aCL à faible titre, a été observée (1-5 % suivant les séries) chez des sujets indemnes de toute manifestation thrombotique, et cette prévalence augmente au cours de nombreuses maladies chroniques sans lien clair avec la survenue d'événements thrombotiques [6-8]. De même, la présence d'aCL a été rapportée chez près d'un tiers des patients hémodialysés [9].

DEVENIR APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

Le devenir des patients atteints de syndrome des antiphospholipides après la transplantation rénale reste mal connu. Seules quelques études comportant un nombre restreint de patients se sont intéressées au devenir précoce des patients transplantés avec un syndrome des antiphospholipides. Le Tableau I résume la plupart des études

TABLEAU I. – RÉSUMÉ DES PRINCIPALES ÉTUDES EN POST-TRANSPLANTATION.

	POPULATION	POST TRANSPLANT COURSE
Radhakrishnan J, 1994 AJKD	Comparison of post transplant outcome in 8 SLE+ aCL+ patients and 5 SLE+ aCL-patients	– 4 thrombosis in the SLE+ aCL+ group
Vaidya S, 1998 Clin Transplant	78 transplant recipients and among them 6 APS	– 6 allograft thrombosis within the 1 st week in the APS group
Stone JH, 1999 AJKD	Transplant recipients with SLE (n=96), and among them 15 APS	– 5 uneventful – 3 died – 7 thrombosis
Ducloux D, 1999 Transplantation	Transplant recipients without SLE (n=178)	– 28.1% were APA+ – More frequent post transplant thrombosis
Vaidya S, 2004 Transplantation	9 APS transplantation with anticoagulation therapy	– 3 uneventful – 6 allograft vessel thrombosis
Forman JP, 2004 Am J Transplant	Recipients with pre transplant aCL (n=61/357, 18.1%), APS (n=5/61, 8.2%)	– Five years GFR is not impacted – 1 APS with allograft thrombosis

réalisées en post-transplantation. Une des premières études fut publiée en 1994 par le groupe de G.B. Appel [10]. Elle comparait le devenir après greffe de 8 patients ayant un lupus avec ($n = 8$) ou sans ($n = 5$) syndrome des antiphospholipides. Le résultat retrouvait une incidence de 50 % de thrombose des vaisseaux rénaux dans le groupe avec syndrome des antiphospholipides, poussant les auteurs à recommander une anticoagulation prophylactique. Les travaux publiés par la suite retrouvèrent tous une fréquence élevée d'événements thrombotiques en post-transplantation [11, 12]. Si dans certaines séries l'anticoagulation en per/postopératoire immédiat semble réduire la fréquence des thromboses, son management reste pour le moins délicat conduisant dans un certain nombre de cas à des accidents hémorragiques [12]. Mais les données concernant la survie à plus long terme des patients transplantés ayant un syndrome des antiphospholipides reste mal connue. De plus, ces patients exposés aux événements thromboemboliques et aux saignements per/postopératoires sont théoriquement exposés à deux autres complications très particulières que sont : le syndrome catastrophique des antiphospholipides déclenchés par la chirurgie, et la récurrence de lésions de type APSN. Quant aux conséquences de la présence isolée d'APA au moment de la transplantation, peu de choses sont connues et les résultats sont conflictuels et encore débattus [9, 13, 14].

Ainsi, nous avons décidé de conduire une étude rétrospective monocentrique afin de pouvoir connaître le devenir à long terme et, utilisant les biopsies de protocoles en post-transplantation, de connaître les changements histologiques chez les patients transplantés ayant un syndrome des antiphospholipides, ou plus simplement un APA [15].

Du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2009, tous les patients ayant une histoire passée d'événement thromboembolique, de thrombose précoce en post-transplantation, de lupus et/ou d'anomalie spontanée du temps de coagulation (allongement du TCA) furent testés pour la recherche d'APA. Les patients ayant au moins un APA positif furent inclus dans l'étude et comparés à une population contrôle. Pour celle-ci, nous avons inclus, pour chaque cas, deux patients témoins choisis de manière randomisée, et transplantés durant la même période (*nested case control study*).

Durant la période de l'étude, 1 359 transplantations ont été réalisées dans notre centre. Au moment de la greffe, 37 patients avaient un APA (2,7 %). Parmi eux, 12 avaient un véritable SAPL (primaire $n = 3$, secondaire $n = 9$) et recevaient une anticoagulation au long cours avant la greffe qui fut stoppée pendant le geste chirurgical. Une anticoagulation par héparine non fractionnée, à dose efficace ($n = 4$) ou prophylactique ($n = 8$), fut débutée en post-opératoire chez tous les patients ayant un SAPL. Les 25 autres patients ayant un APA sans SAPL n'avaient pas d'histoire thromboembolique, excepté 3 patients ayant eu des thromboses de leurs abords vasculaires. Aucun d'eux n'avait d'anticoagulation avant la greffe. Ces patients eurent une recherche d'APA en raison d'une thrombose post-opératoire précoce ($n = 8$), d'un allongement spontané du TCA ($n = 8$) et d'un lupus ($n = 9$). Fait essentiel et marquant, tous les patients ayant un APA (groupe APA+) avaient un LA ($n = 37$). Sept avaient en plus un anti- β 2GPI et 11 un aCL. Seul un patient était positif pour les trois tests (Tableau II). La présence de ces anticorps a été confirmée à deux reprises pour tous les patients. Le groupe contrôle comprend 59 patients greffés durant la même période (APA-). Les deux groupes n'étaient pas différents hormis un plus grand nombre d'événements thromboemboliques dans le groupe APA+ (Tableau III).

TABLEAU II. – ÉVÉNEMENT PRÉ- ET POST-TRANSPLANTATION DANS LE GROUPE APA+.
LES PATIENTS 1 À 12 CORRESPONDENT AUX PATIENTS AYANT UN SAPL DIAGNOSTIQUÉ AVANT LA GREFFE.

PAT	LA	ANTI β 2GPI (>0.12)	ANTI CARDIOLIPIN (>10)	PRE-TX EVENT	POST-TX EVENT	ANTI COAG	
						Tx	Post
1	+	0	0	Trans isch stroke; DVT	Allog Thr; DVT	P	C
2	+	0	0	DVT	Cort N; DVT	P	C
3	+	0	0	DVT	DVT	P	C
4	+	0	IgM=18	DVT; PE	TMA; DVT	P	C
5	+	0	0	DVT; PE	Death Mth 15	P	C
6	+	0	0	DVT; PE	Allog Thr; Death Mth 2	E	C
7	+	0	0	DVT; PE	DVT; PE	P	C
8	+	IgG= 25	0	DVT; PE; SA	Cort N; Death Mth 1	E	C
9	+	IgG= 287	0	DVT	TMA; DVT	P	C
10	+	IgM=16	0	DVT; PE; SA	Cort N; Death Mth 2.3	E	C
11	+	IgG= 226	IgG= 76	DVT; V. Mesent Thr		E	C
12	+	0	0	DVT; Epilepsy	DVT	P	C
13	+	0	0	HDVAT	DVT; Death Mth 26.9	-	C
14	+	0	0		Death Mth 108	-	C
15	+	0	0		Allog Thr; Cort N; HD Mth 55	-	C
16	+	0	IgG=29; IgM= 32		Allog Thr; Death D1	-	-
17	+	0	0			-	C
18	+	0	0			-	-
19	+	0	0	HDVAT	DVT	-	C

TABLEAU II. – (suite)

PAT	LA	ANTI β 2GPI (>0.12)	ANTI CARDIOLIPIN (>10)	PRE-TX EVENT	POST-TX EVENT	ANTI COAG	
						Tx	Post
20	+	0	0		TMA; HD Mth23.7	-	C
21	+	0	IgG=29		HD Mth73.1	-	-
22	+	0	0		Allog Thr; Cort N; DVT	-	C
23	+	0	0		Allog Thr; HD Mth15.7	-	C
24	+	0	IgM=19	HDVAT		-	-
25	+	0	IgM=18			-	-
26	+	0	0			-	-
27	+	IgG=12	0			-	-
28	+	0	IgG=36; IgM=15		TMA	-	-
29	+	0	0		TMA	-	-
30	+	0	IgG=47		DVT	-	C
31	+	0	0		Allog Thr; EP; Death Mth3.1	-	C
32	+	0	0		Allog Thr; TMA	-	C
33	+	IgG=11	0		Allog Thr; TMA	-	C
34	+	IgG=70	IgG=93		Allog Thr TMA	-	C
35	+	0	IgG=44; IgM=24			-	-
36	+	0	IgG=18; IgM=12		DVT	-	C
37	+	0	0			-	-

DVT : Deep Venous Thrombosis ; Allog Thr : Allograft Thrombosis ; Cort N : Cortical Necrosis ; PE : Pulmonary Embolism ; TMA : Thrombotic Microangiopathy ; SA : Spontaneous Abortion ; HDVAT : Hemodialysis Vascular Access Thrombosis ; HD : Hemodialysis ; Preemptive heparin was administered immediately after transplantation (Tx) eitheratrophylactic (P) doses (anti-Xa level < 0.2 IU/ml) or at efficient (E) doses (anti-Xa level between 0.2 and 0.6 IU/ml) ; C : Curative treatment following thrombotic event (Post).

TABLEAU III. – CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DU GROUPE APA+ ET APA–.

CHARACTERISTICS	APA – (N=59)	APA + (N=37)	P
Age (mean ±SD, years)	54.2 ±11.2	49.3 ±12.8	NS
Sex (M/F)	26/40	13/20	NS
Ethnicity (Caucasian/African/Asian)	46/18/2	21/10/2	NS
Age at time of ESRD (mean ±SD, years)	47.1 ±12.2	40.6 ±12.1	NS
Duration of HD (mean ±SD, months)	55.1 ±37.18	52.1 ±39.5	NS
Lupus nephritis	13.6%	24.3%	NS
Pre transplant thrombotic event	3.4%	32.4%	<0.01
HLA mismatch (mean ±SD)	2.2 ±1	2 ±0.9	NS
Cold ischemia (mean ±SD, hours)	23.8 ±6.1	21.8 ±5.2	NS
Donor age (mean ±SD, years)	46.9 ±12.7	45.1 ±15.3	NS
PRA >10%	6.8%	8.1%	NS
Anti class I or II antibodies (CDC)	18.6%	13.5%	NS
Antithymocyte globulin/Basiliximab (%)	64.3/35.7	61.1/38.9	NS
Steroids	87.9%	92.4%	NS
Calcineurin inhibitors	78%	73.3%	NS
mTOR inhibitor	22%	26.7%	NS
MMF/MA/Aza (%)	67/21/12	61/26/13	NS
Diabetes incidence at month 12 after Tx	8.5%	10.8%	NS
3-Mo Tacrolimus trough levels (ng/mL)	10.4 ±4.0	10.4 ±4.7	NS
3-Mo Cyclosporine peak levels (ng/mL)	934 ±273	952 ±241	NS
12-Mo Tacrolimus trough levels (ng/mL)	10.2 ±6.6	10.3 ±5.9	NS
12-Mo Cyclosporine peak levels (ng/mL)	642 ±344	643 ±365	NS
T-cell mediated rejection	13.5%	10.7%	NS
B-cell mediated rejection	6.7%	5.1%	NS

APA : Antiphospholipid Antibodies ; Aza : Azathioprine ; CDC : Complement-Dependent Lymphocytotoxicity test ; ESRD : End Stage Renal Disease ; HD : Hemodialysis ; MA : Mycophenolic acid ; MMF : Mycophenolate mofetil ; Mo : Month ; PRA : Panel Reactive Antibody ; Tx : Transplantation.

La survie des patients du groupe APA+ était significativement moins bonne que celle des patients du groupe APA– (Figure 1A, voir Planche couleurs p. 312). Cette différence de survie était également observée lorsque l'on analysait de façon séparée les patients ayant un véritable SAPL ou un APA (Figure 1B, voir Planche couleurs p. 312). L'analyse de la courbe de survie des patients ayant un SAPL montrait une surmortalité au cours de premiers mois de la transplantation (4 patients sur les 12), dû à des accidents hémorragiques (n = 2) ou à un syndrome catastrophique des APL (n = 2). La survie rénale était également moins bonne pour l'ensemble des patients ayant du groupe APA+ (Figure 1C, voir Planche couleurs p. 312) mais cette différence n'était plus statistiquement significative lorsqu'elle était censurée pour le décès des patients (Figure 1D, voir Planche couleurs p. 312).

Après greffe, le taux d'événements thromboemboliques était plus important dans le groupe APA+ que dans le groupe contrôle (59,5 % versus 20,3 % respectivement, $p < 0,01$). Une thrombose des vaisseaux du greffon est survenue chez 27 % des patients du groupe APA+ contre seulement 6,9 % dans le groupe APA- ($p < 0,05$). De plus, les patients du groupe APA+ étaient plus exposés au risque de nécrose corticale partielle (13,5 % versus 0 %, $p < 0,01$) ou aux thromboses veineuses profondes que ceux du groupe APA- (35,1 % versus 13,8 %, $p < 0,05$).

Finalement, l'hypertension sévère (définie comme nécessitant au moins 3 traitements antihypertenseurs), classiquement décrite au cours du SAPL sur reins propres, était observée chez 27,2 % des patients du groupe APA+ et 12,2 % des patients du groupe APA- ($p < 0,05$).

Par ailleurs, parmi les 4 patients ayant reçu une anticoagulation efficace précocement après la transplantation, 3 d'entre eux ont expérimenté un événement thrombotique majeur (thrombose du greffon $n = 1$, nécrose corticale partielle $n = 2$).

LÉSIONS HISTOLOGIQUES D'APSN ET GREFFON RÉNAL

Jusqu'à présent, la récurrence ou l'apparition de novo de lésion d'APSN sur le greffon rénal n'avait jamais été décrite, alors que les APA ont été montrés comme persistants après la greffe et qu'ils sont directement impliqués dans la physiopathologie de l'APSN. La relecture en double aveugle par deux pathologistes de toutes les biopsies adéquates, de protocoles à M3 et M12 ainsi que celles réalisées pour une autre raison, nous a permis de montrer que toutes les lésions associées à l'APSN pouvaient être retrouvées sur le greffon et restreintes aux patients du groupe APA+ (Figure 2A, voir Planche couleurs p. 313). Toutes les structures vasculaires et glomérulaires ont été évaluées. L'hyperplasie intimale fibreuse était observée chez 68,4 % et 70 % des biopsies des patients du groupe APA+ à M3 et M12 respectivement, alors qu'elle était presque inexistante dans le groupe APA-. De plus, des lésions artériolaires de microangiopathies « fraîches » ou moins récentes de type « organisé », ainsi que des lésions de nécroses corticales partielles étaient plus fréquemment observées dans le groupe APA+. Enfin, des lésions compatibles avec de l'atrophie corticale focale étaient décrites chez 38,8 % et 21,1 % des biopsies des patients du groupe APA+ à M3 et M12 respectivement, alors qu'elles étaient plus rares dans le groupe APA- (Figure 2B, voir Planche couleurs p. 313). Finalement, dans le groupe APA+, seuls 5 patients n'avaient pas de lésions évocatrices d'APSN sur les biopsies de protocoles.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'impact histologique puis fonctionnel de ces lésions d'APSN. Tout d'abord nous avons évalué sur les biopsies de protocoles, la sévérité et l'évolution des lésions vasculaires chroniques (cv, ah) et tubulo-interstitielles (ci, ct) en utilisant la classification de Banff (Figure 2C, voir Planche couleurs p. 313). Alors que les biopsies préimplantatoires étaient comparables dans les deux groupes, nous avons observé une augmentation drastique du score de lésions vasculaires et artériolaires à M3 puis M12 exclusivement dans le groupe APA+. Conséquence de ces lésions vasculaires subocclusives, le score de fibrose et d'atrophie tubulaire augmentait de manière légèrement différée dans le temps. Il est à noter que les taux d'inhibiteur des calcineurines et la fréquence du diabète n'étaient pas différents dans les deux groupes.

Ensuite nous avons exploré l'impact fonctionnel de ces lésions vasculaires en comparant le débit de filtration glomérulaire mesuré (mGFR) à M3 et M12 pour les patients des deux groupes ayant un greffon fonctionnel (Figure 2D, voir Planche couleurs p. 313). Comme attendu, le mGFR était significativement plus bas à M3 et M12 dans le groupe APA+. Mais là où le mGFR des patients du groupe APA- reste globalement stable entre M3 et M12, il chute de près de 10 % dans le groupe APA+.

CONCLUSION

Le nombre inacceptable de décès dans le groupe de patients avec un SAPL nous informe de la gravité et de la sévérité de ces patients, confirmant que la transplantation reste une option délicate et complexe. La présence de thromboses parfois canalisées à de multiples reprises observées chez certains patients ayant un APSN reflète un processus chronique et dynamique de thrombose suggérant de poursuivre une anticoagulation au long cours. Mais la survenue de deux accidents hémorragiques dramatiques dans notre série ainsi que de thromboses malgré une anticoagulation efficace suggère que l'anticoagulation n'est ni suffisante ni sans risque. De plus, le geste chirurgical et la toxicité endothéliale des inhibiteurs de la calcineurine peuvent déclencher un syndrome catastrophique des antiphospholipides. Une prise en charge intensive de cette pathologie avec des échanges plasmatiques, une anticoagulation efficace, des stéroïdes et des traitements immunosuppresseurs a été proposée. Mais dans notre série, malgré des échanges plasmatiques quotidiens, un traitement anticoagulant, 2 patients sont décédés de syndrome catastrophique des antiphospholipides. L'utilisation de l'eculizumab sera peut-être une option intéressante dans les années à venir, même si les lésions vasculaires liées au SAPL ne sont probablement pas toutes dépendantes du complément.

L'observation la plus intéressante et la plus nouvelle reste l'observation anatomopathologique. La présence de lésions de APSN sur le transplant n'avait jamais été rapportée jusqu'à maintenant, et il est à noter que, comme pour les reins propres, ces lésions sont liées à la présence d'un LA. De plus ces LA sont associés à une progression fulgurante des scores de lésions vasculaires au cours de la première année de greffe, nécessitant d'être mieux explorés physiopathologiquement pour proposer aux patients des thérapeutiques ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVINE JS, BRANCH DW, RAUCH J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 752-763.
2. GALLI M, BARBUI T. Antiphospholipid syndrome : clinical and diagnostic utility of laboratory tests. *Semin Thrombosis Hemostasis*, 2005, 31 : 17-24.
3. NOJIMA J, IWATANI Y, SUEHISA E et al. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies as risk factor for both arterial and venous thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Haematologica*, 2006, 91 : 699-702.
4. NOCHY D, DAUGAS E, DROZ D et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10 : 507-518.

5. DAUGAS E, NOCHY D, HUONG DL et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 2002, *13* : 42-52.
6. HARADA M, FUJISAWA Y, SAKISAKA S et al. High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection : lack of effects on thrombocytopenia and thrombotic complications. *J Gastroenterol*, 2000, *35* : 272-277.
7. DALEKOS GN, ZACHOU K, LIASKOS C. The antiphospholipid syndrome and infection. *Curr Rheumatol Rep*, 2001, *3* : 277-285.
8. PETRI M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*, 2000, *15* : 145-151.
9. DUCLOUX D, PELLET E, FOURNIER V et al. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1999, *67* : 90-93.
10. RADHAKRISHNAN J, WILLIAMS GS, APPEL GB, COHEN DJ. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis*, 1994, *23* : 286-289.
11. STONE JH, AMEND WJ, CRISWELL LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation : occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*, 1999, *34* : 1040-1047.
12. VAIDYA S, GUGLIUZZA K, DALLER JA. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation*, 2004, *77* : 1046-1049.
13. WAGENKNECHT DR, BECKER DG, LEFOR WM, MCINTYRE JA. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation*, 1999, *68* : 241-246.
14. FORMAN JP, LIN J, PASCUAL M et al. Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2004, *4* : 1786-1791.
15. CANAUD G, BIENAIME F, NOEL LH et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant*, 2010, *10* : 2051-2060.