

SPECIAL ARTICLE

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

S. MIYAKIS,* M. D. LOCKSHIN,† T. ATSUMI,‡ D. W. BRANCH,§ R. L. BREY,¶ R. CERVERA,**
R. H. W. M. DERKSEN,†† P. G. DE GROOT,†† T. KOIKE,‡ P. L. MERONI,‡‡ G. REBER,§§
Y. SHOENFELD,¶¶ A. TINCANI,*** P. G. VLACHOYIANNOPOULOS††† and S. A. KRILIS*

In addition to the authors, the workshop panel comprised the following individuals:

Marie-Claire Boffa, MD (Hôpital de la Pitié, Paris, France), Benjamin Brenner, MD (Rambam Medical Center, Haifa, Israel), Joab Chapman, MD (Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel), Philippe de Moerloose, MD (University Hospital, Geneva, Switzerland), Doruk Erkan, MD (Hospital for Special Surgery, Cornell Medical Center, New York, NY), Thomas Exner, PhD (St. Vincents Hospital, Sydney, Australia), Ricardo R. Forastiero, MD (Favaloro University, Buenos Aires, Argentina), Monica Galli, MD (Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy), E. Nigel Harris, MD (Morehouse School of Medicine, Atlanta, GA), Thomas Lecompte, PhD (Université de Nancy, France), Steven R. Levine, MD (The Mount Sinai School of Medicine, New York, NY), Roger A. Levy, MD

(Universitario Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brazil), Gabriella Moroni, MD (Ospedale Maggiore, Milan, Italy), Michelle Petri, MD (John Hopkins University, Baltimore, MD), Silvia Pierangeli, PhD (Morehouse School of Medicine, Atlanta, GA), Jacob H. Rand, PhD (Montefiore Medical Center, New York, NY), Joyce Rauch, MD (McGill University, Montreal, Canada), Veronique Regnault, PhD (INSERM, Nancy, France), Robert A. S. Roubey, MD (The University of North Carolina at Chapel Hill, NC), Marielle Sanmarco, MD (Hopital de la Conception, Marseille, France), Yaniv Sherer, MD (Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel), Maria Tektonidou, MD (Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece), Pierre Youinou, PhD (Brest University Hospital, Brest, France), and Denis Wahl, MD (INSERM, Nancy, France).

This workshop was chaired by Drs. Ronald Derksen, Steven Krilis, Michael Lockshin, and Spiros Miyakis.



Inserm

Denis WAHL



Olivier THIEBAUGEORGES



Philippe EDELMAN

Le SAPL reste défini par l'association d'un critère clinique (thrombose ou pathologies bien définies de la grossesse) et d'un critère biologique (mise en évidence des aPL).

La recherche clinique doit tenir compte de l'hétérogénéité du syndrome et des anticorps (en détaillant suffisamment dans le rapport publié les caractéristiques cliniques et biologiques de la population incluse). Ces critères sont donc au moins autant destinés au classement des malades en ensembles cohérents qu'à la définition du cadre général, le syndrome.

Objectifs

Syndrome individualisé par :
un critère clinique (thrombose ou pathologies bien définies de la grossesse)
et d'un critère biologique (mise en évidence des aPL)

Hétérogénéité : classification → ensembles cohérents

→ recherche clinique



SAPL : Critères **obstétricaux** depuis Sapporo

- a. ≥ 1 perte fœtale ≥ 10 SA
 - morphologiquement normal (échographie ou foetopsie)
- b. ≥ 1 grossesses interrompues ≤ 34 SA
pathologie vasculaire placentaire
- c. ≥ 3 avortements spontanés < 10 SA sans autre anomalie (anatomique, hormonale ou chromosomique)

DISTINCTION A FAIRE DANS LES ETUDES



SAPL : Critères **obstétricaux**

- a. ≥ 1 perte fœtale ≥ 10 SA
 - morphologiquement normal (échographie ou foetopsie)
- b. ≥ 1 grossesses interrompues ≤ 34 SA

pathologie vasculaire placentaire :

- éclampsie ou pré-éclampsie grave
- insuffisance placentaire attestée par :
 - *rythme cardiaque fœtal aréactif
 - OU *diastole nulle au niveau ombilical
 - OU *index amniotique ≤ 5 cm
 - OU *poids de naissance $\leq 10^e$ percentile

Précisions
SYDNEY

- c. ≥ 3 avortements spontanés < 10 SA sans autre anomalie (anatomique, hormonale ou chromosomique)

DISTINCTION A FAIRE DANS LES ETUDES



SAPL : Critères **obstétricaux**

- a. ≥ 1 perte fœtale ≥ 10 SA
 - morphologiquement normal (échographie ou foetopsie)
- b. ≥ 1 grossesses interrompues ≤ 34 SA

pathologie vasculaire placentaire :

- éclampsie ou pré-éclampsie grave
- insuffisance placentaire attestée par :
 - *rythme cardiaque fœtal aréactif
 - *diastole nulle au niveau ombilical
 - *index amniotique ≤ 5 cm
 - *poids de naissance $\leq 10^e$ percentile

Précisions
SYDNEY

- c. ≥ 3 avortements spontanés < 10 SA sans autre anomalie (anatomique, hormonale ou chromosomique).

DISTINCTION A FAIRE DANS LES ETUDES

Types a, b, c & combinaisons



SAPL : Critères **obstétricaux**

- a. ≥ 1 perte fœtale ≥ 10 SA
 - morphologiquement normal (échographie ou foetopsie)
- b. ≥ 1 grossesses **interrompues** ≤ 34 SA

Plus évocateur d'un SAPL « vrai » ?

Précisions
SYDNEY

*index amniotique ≤ 5 cm
*poids de naissance $\leq 10^e$ percentile

c. ≥ 3 avortements spontanés < 10 SA sans autre anomalie (anatomique, hormonale ou chromosomique).

Plus banal ?

Hétérogénéité clinique du syndrome

Formes obstétricales

thrombotiques A, V, variantes...

complètes

avec manifestations associées

dans le contexte d'une (autre) maladie
auto-immune ou non

Mise en évidence des aPL

Anticoagulant circulant (ACC), de type lupique (LA)
certains anticorps anti- β_2 GPI et anti-prothrombine

- ✓ recherche délicate
- ✓ recommandations précises (principe des 3 étapes)
- ✓ application plus difficile
- ✓ fiabilité augmentée avec l'expérience
- ✓ arguments en faveur de leur meilleure signification clinique

Anticorps 'anticardiolipide' (aCL) ELISA

anticorps anti- β_2 GPI (avec ou sans activité anticoagulante)

quantification en unités GPL ou MPL (IgG et IgM aPL)

notoirement inexacte

Anticorps anti- β_2 GPI (aCL) ELISA

insuffisamment standardisé

Mise en évidence des aPL

Anticoagulant circulant (ACC), de type lupique (LA)
certains anticorps anti- β_2 GPI et anti-prothrombine

- ✓ recherche délicate
- ✓ recommandations précises (principe des 3 étapes)
- ✓ application plus difficile
- ✓ fiabilité augmentée avec l'expérience
- ✓ arguments en faveur de leur meilleure signification clinique

Anticorps 'anticardiolipide' (aCL) ELISA

anticorps anti- β_2 GPI (avec ou sans activité anticoagulante)

quantification en unités GPL ou MPL (IgG et IgM aPL)

notoirement inexacte

Anticorps anti- β_2 GPI (aCL) ELISA

insuffisamment standardisé

Monica Galli's systematic literature review

« The diagnosis of LA followed the criteria set by the SubCommittee for the Standardization of LA of the ISTH (...) In view of the current lack of standardization of coagulation tests (...), the decision to include or exclude a study did not take into account the method used to detect aPL Abs. »

Galli M, et al *Blood* 2003;101:1827-32



Mise en évidence des aPL

Anticoagulant circulant (ACC), de type lupique (LA)
certains anticorps anti- β_2 GPI et anti-prothrombine

- ✓ recherche délicate
- ✓ recommandations précises (principe des 3 étapes)
- ✓ application plus difficile
- ✓ fiabilité augmentée avec l'expérience
- ✓ arguments en faveur de leur meilleure signification clinique

Anticorps 'anticardiolipide' (aCL) ELISA

anticorps anti- β_2 GPI (avec ou sans activité anticoagulante)

quantification en unités GPL ou MPL (IgG et IgM aPL)

notoirement inexacte

Anticorps anti- β_2 GPI (aCL) ELISA

insuffisamment standardisé

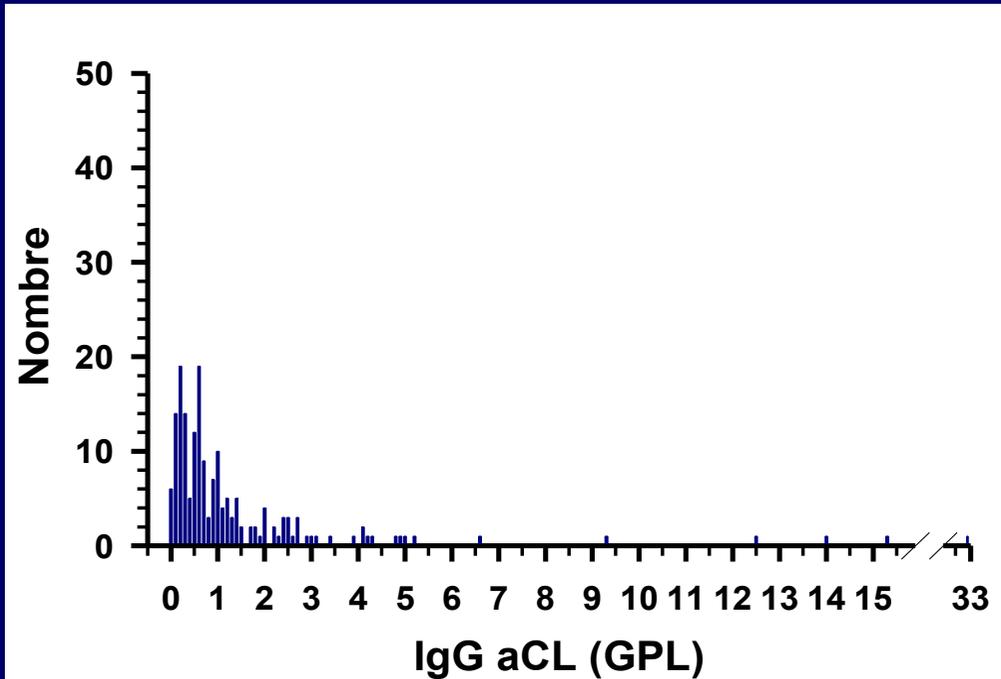
aCL - analyse méthodologique pour un 'consensus'

Analyse des protocoles de 6 laboratoires

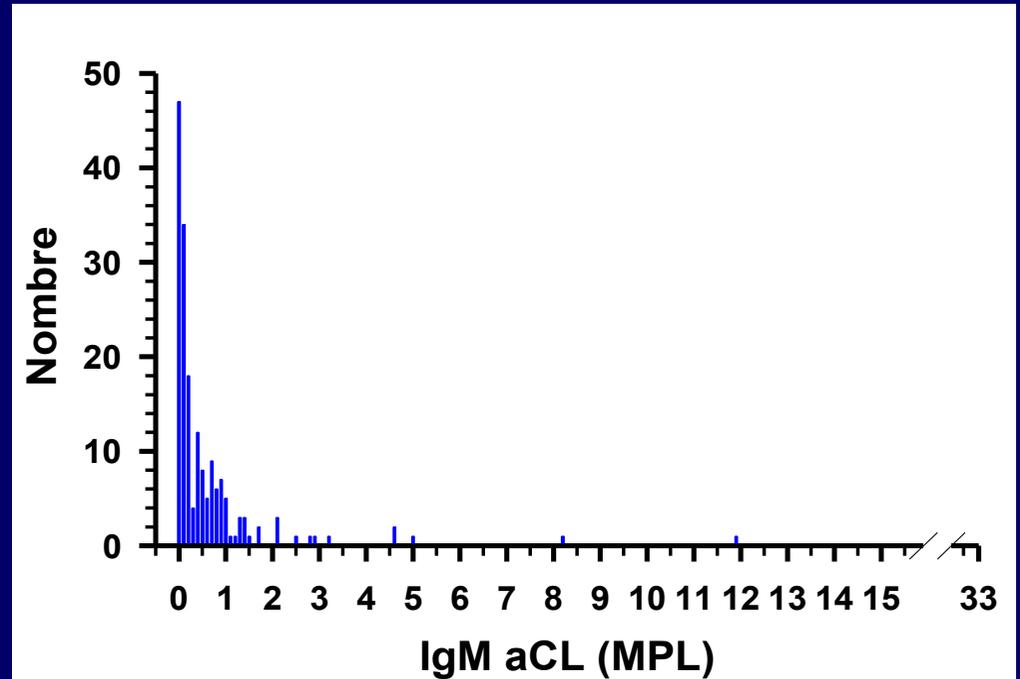
| Paramètres | Evaluation expérimentale | "Consensus" |
|---|--------------------------|----------------|
| source de cardiolipide (CL) | non | C-1649 Sigma |
| diluant CL | non | éthanol |
| temps d'incubation avec CL | non | 1 nuit |
| présence de puits sans CL | non | non |
| solution de saturation | non | PBS + FCS 10 % |
| type de plaques | oui | Nunc 475094 |
| solution de lavage | oui | PBS + FCS 10 % |
| nombre de lavage après saturation | oui | 1 |
| dilution de spécimens | non | 1/50 |
| temps d'incubation avec spécimens | oui | 60 min |
| nombre de lavage après incubation avec spécimen | non | 3 |
| source d'anti-Ig | non | Sigma |
| temps d'incubation avec anti-Ig | oui | 120 min |
| nombre de lavage après incubation avec anti-Ig | oui | 3 |

Distribution des valeurs de 178 témoins issus de la population générale

IgG aCL



IgM aCL



Détermination des seuils de positivité

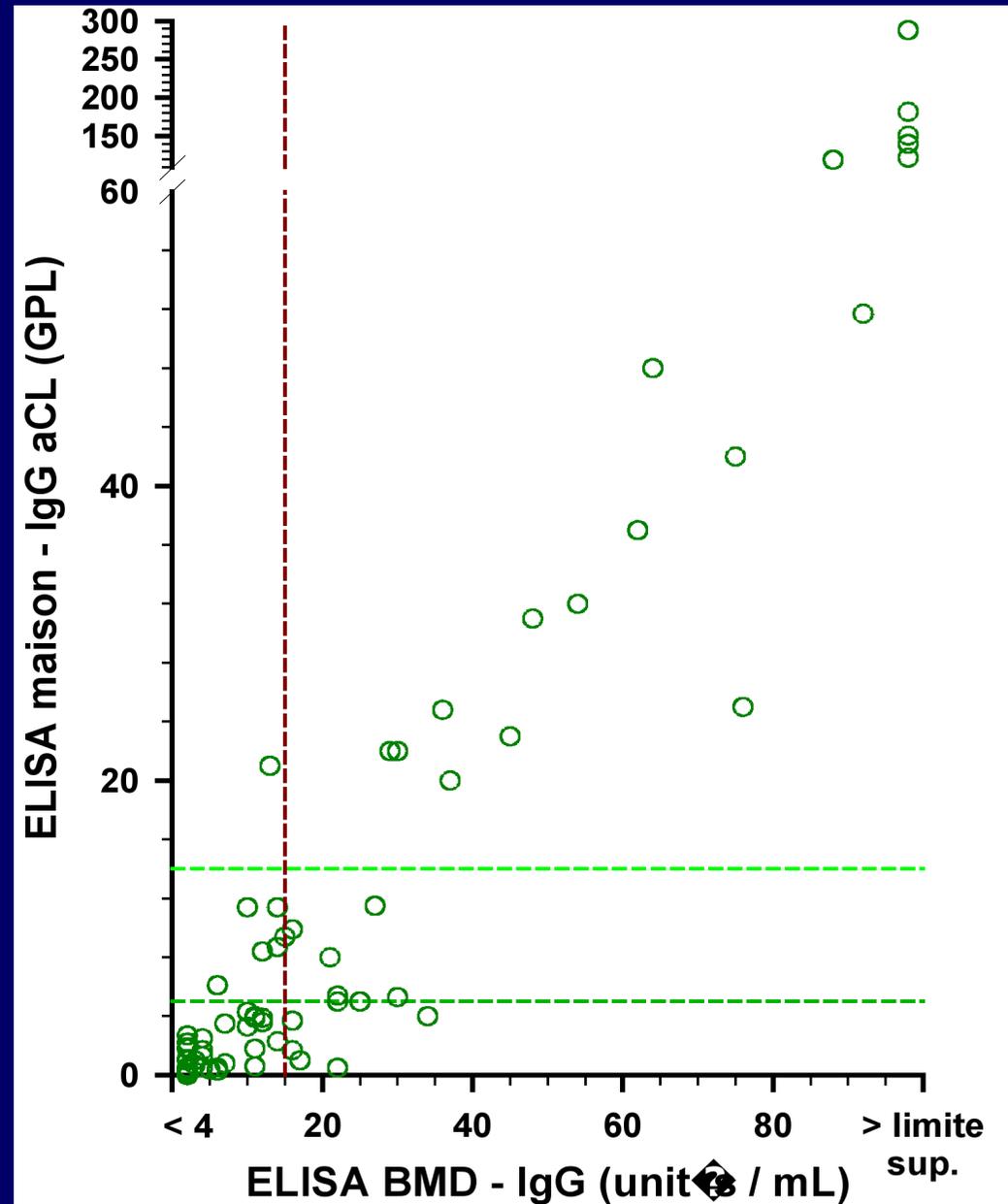
[+] faible : valeur $>$ 95^{ème} percentile des valeurs témoins

[+] moyen/fort : valeur $>$ 99^{ème} percentile des valeurs témoins

Comparaison ELISA commercial / ELISA maison

71 spécimens

résultats différents : 13 %



Mise en évidence des aPL

Anticoagulant circulant (ACC), de type lupique (LA)
certains anticorps anti- β_2 GPI et anti-prothrombine

- ✓ recherche délicate
- ✓ recommandations précises (principe des 3 étapes)
- ✓ application plus difficile
- ✓ fiabilité augmentée avec l'expérience
- ✓ arguments en faveur de leur meilleure signification clinique

Anticorps 'anticardiolipide' (aCL) ELISA

anticorps anti- β_2 GPI (avec ou sans activité anticoagulante)

quantification en unités GPL ou MPL (IgG et IgM aPL)

notoirement inexacte

Anticorps anti- β_2 GPI (aCL) ELISA

insuffisamment standardisé

Mise en évidence des aPL

- ✓ persistance 12 semaines
- ✓ association temporelle avec l'événement clinique (écart < 5 ans)

Hétérogénéité biologique du syndrome

Nombre de tests [+]

Classe de l'anticorps

ORIGINAL ARTICLE

Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases

J. SWADŹBA, T. IWANIEC, A. SZCZEKLIK and J. MUSIAŁ

Department of Medicine, Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases

J. SWADŹBA, T. IWANIEC, A. SZCZEKLIK and J. MUSIAŁ
Department of Medicine, Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

Table 2 The presence of antiphospholipid antibodies (ABs) in the groups studied

| ABs | All patients (336) <i>n</i> (%) | SLE (235) <i>n</i> (%) | SLE-like (44) <i>n</i> (%) | Other autoimmune diseases (25) <i>n</i> (%) | PAPS (32) <i>n</i> (%) |
|---|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--|---------------------------|
| LA (IIa) ⁺ | 95 (28.3) | 65 (26.4) | 12 (27.3) | 1 (4.0) | 17 (53.1) |
| Strong LA ⁺⁺ | 54 (16.1) | 33 (14.0) | 11 (25.0) | 0 (0.0) | 10 (31.2) |
| aCL (IIb) ⁺ | 120 (35.7) | 78 (33.2) | 11 (25.0) | 3 (12.0) | 28 (87.5) |
| aCL IgG | 79 (23.5) | 50 (21.3) | 11 (25.0) | 1 (4.0) | 17 (53.1) |
| aCL IgM | 75 (22.3) | 51 (21.7) | 6 (13.6) | 2 (8.0) | 16 (50.0) |
| LA and aCL IgG | 54 (16.1) | 32 (13.6) | 9 (20.4) | 0 (0.0) | 13 (40.6) |
| anti-β ₂ GPI(IIc) ⁺ | 101 (30.0) | 72 (30.6) | 9 (20.4) | 1 (4.0) | 19 (59.4) |
| anti-β ₂ GPI IgG | 46 (13.7) | 28 (11.9) | 5 (11.4) | 0 (0.0) | 13 (40.6) |
| anti-β ₂ GPI IgM | 83 (24.7) | 60 (25.5) | 6 (13.6) | 1 (4.0) | 16 (50.0) |
| LA and anti-β ₂ GPI IgG | 38 (11.3) | 22 (9.4) | 5 (11.4) | 0 (0.0) | 11 (34.3) |
| LA or aCL* | 151 (44.9) | 103 (43.0) | 14 (31.8) | 4 (16.0) | 30 (93.7) |
| LA or aCL or anti-β ₂ GPI** | 165 (49.1) | 114 (48.5) | 15 (29.5) | 4 (16.0) | 32 (100.0) |
| > 1 aPL*** (I) ⁺ | 95 (28.3) | 64 (27.2) | 12 (27.3) | 1 (4.0) | 18 (56.2) |
| LA + aCL + anti-β ₂ GPI | 56 (16.7) | 33 (14.0) | 9 (20.5) | 0 (0.0) | 14 (43.7) |

Anti-β₂GPI, anti-β₂ glycoprotein I; aCL, anticardiolipin; IgG, immunoglobulin G; LA, lupus anticoagulant; PAPS, primary antiphospholipid syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; SLE-like, SLE-like disease.

Values > 99th percentile were considered positive in this table.

⁺ Proposed antibody class according to updated criteria (9); ⁺⁺ both confirmatory tests positive (see Methods); *presence of any antibody, previous Sapporo criteria (5); **presence of any antibody, updated criteria (9); ***LA + aCL or LA + anti-β₂GPI or aCL + anti-β₂GPI or LA + aCL + anti-β₂GPI.

ORIGINAL ARTICLE

Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases

J. SWADŹBA, T. IWANIEC, A. SZCZEKLIK and J. MUSIAŁ

Department of Medicine, Jagiellonian University School of Medicine, Kraków, Poland

Summary. *Background:* The classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS) were updated in 2006. *Objective:* The aim of the study was to analyze associations between clinical complications and laboratory test abnormalities typical for APS in a group of patients with autoimmune diseases, based on the recently updated criteria. *Patients/methods:* Three hundred and thirty-six patients were enrolled into the study, with the majority ($n = 235$) suffering from systemic lupus erythematosus. Laboratory determinations included: lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin (aCL) and anti-beta₂-glycoprotein I (anti-β₂GPI) antibodies (ABs) [of both immunoglobulin G (IgG) and IgM class]. *Results:* A significant association was found between laboratory and clinical features of APS; odds ratios (ORs) for thrombosis associated with the presence of LA, aCL, and anti-β₂GPI Abs were 4.04 [95% CI: 2.44–6.68], 3.71 (95% CI 2.32–5.92) and 2.57 (95% CI 1.60–4.1), respectively. Detailed analysis showed marked differences between the risk of clinical complications associated with the presence of an antibody in the IgG class (OR 4.15, 95% CI 2.42–7.12, and OR 4.77, 95% CI 2.37–9.61 for aCL and anti-β₂GPI, respectively) and in the IgM class (OR 2.2, 95% CI 1.31–3.70, and OR 1.9, 95% CI 1.15–3.14 for aCL and anti-β₂GPI, respectively). The postulated inclusion of anti-β₂GPI antibody positivity into the previous laboratory criteria changed only slightly the number of patients diagnosed with APS (from 112 to 117). *Conclusions:* The updated APS classification criteria clearly represent a step forward. However, our results argue against the use of overall positivity for aCL or anti-β₂GPI, and favor a clear distinction between the IgG and IgM classes of antiphospholipid ABs. Patients with both LA and anti-β₂GPI IgG or LA and aCL IgG positivity may represent the subgroups at the highest risk of thrombotic complications.



En pratique à Nancy



Réunions de concertation pluri-disciplinaire

Critères de Sydney

Méta-analyse Cochrane

Conférence de consensus française

RPC SFAR