

Mise au point

Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques

Recent advances in treatment of lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

B. Godeau

Service de médecine interne-I, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue de Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Disponible sur internet le 01 août 2006

Résumé

Le traitement des formes graves de lupus systémique repose sur les corticoïdes, parfois associés au cyclophosphamide. Le mycophénolate mofétile apparaît comme une alternative au cyclophosphamide avec une efficacité voisine mais une meilleure tolérance et en particulier un moindre risque infectieux. De nombreuses biothérapies sont actuellement en cours de développement. Parmi ces nouvelles voies thérapeutiques, le plus souvent fondées sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, le rituximab, un anticorps anti-CD20 qui inhibe spécifiquement les lymphocytes B, apparaît intéressant dans les maladies auto-immunes. Initialement développé dans le traitement des lymphomes, ce traitement trouvera probablement sa place dans l'arsenal thérapeutique du lupus. Le lupus est fréquemment associé à un syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui associe par définition la survenue d'accidents obstétricaux ou de thromboses artérielles ou veineuses à la présence d'anticorps antiphospholipides. Son traitement repose sur les anticoagulants. Les corticoïdes n'ont en revanche pas leur place dans le traitement du SAPL sauf dans sa forme catastrophique.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The treatment of the severe form of systemic lupus erythematosus (SLE) is based on the use of steroids and/or cyclophosphamide. Mycophenolate mofetil is a new immunosuppressive drug which appears as effective and better tolerated than cyclophosphamide. Among the new biotherapies, rituximab which is an anti CD20 antibody appears a promising treatment in SLE. SLE is often associated with a antiphospholipid antibody syndrome (APS) defined by the association of thrombosis and the presence of antiphospholipid antibodies. Anticoagulant is the treatment of APS. Steroids are required only in the catastrophic form of the APS.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Lupus ; Syndrome des antiphospholipides ; Rituximab ; Mycophénolate mofétile ; Thrombose

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Antiphospholipid syndrome; Rituximab; Mycophenolate mofetil; Thrombosis

Au sein des maladies auto-immunes, le lupus systémique a été longtemps qualifié de maladie « vedette » en raison de sa fréquence et de la diversité de ses manifestations cliniques et biologiques. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie et de ses facteurs pronostiques et l'avènement des corticoïdes et des immunosuppresseurs, ont permis d'en transfor-

mer le pronostic. Le lupus reste néanmoins une pathologie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'actualité du traitement du lupus et en particulier sur le développement récent des biothérapies dont l'avenir dira si elles pourront un jour constituer une alternative aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Les progrès dans la prise en charge du lupus tiennent également à la description du syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui lui est fréquemment associé [1]. L'individualisation du SAPL a en effet permis de mieux comprendre la physiopathologie de

Adresse e-mail : bertrand.godeau@hmn.aphp.fr (B. Godeau).

certaines complications viscérales observées au cours du lupus, notamment neurologiques, cardiovasculaires ou rénales, avec des implications thérapeutiques majeures.

1. Rappel sur les modalités du traitement du lupus

Le lupus est caractérisé par des manifestations cliniques polymorphes de sévérité variable, ce qui explique la grande variété des indications thérapeutiques (Tableau 1). Dans la majorité des cas, les atteintes cutanéarticulaires sont au premier plan et ne justifient l'emploi que de l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) et de la prednisone à une dose faible (0,1 à 0,2 mg/kg par jour). Les atteintes des séreuses (pleurésie, péricardite) sont cliniquement bruyantes mais habituellement sensibles à la corticothérapie à une dose intermédiaire de 0,5 mg/kg par jour ce qui permet le plus souvent d'obtenir une évolution rapidement favorable. En revanche, les atteintes neurologiques centrales, hématologiques et rénales graves (classe 3 ou 4 de l'OMS) ont un pronostic sévère et justifient le recours à une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg par jour d'équivalent prednisone), souvent initiée par des bolus de méthylprednisolone par voie veineuse (Solumédrol®) à la dose de 15 mg/kg par jour. Le recours aux immunosuppresseurs est parfois indispensable dans les formes les plus graves.

Dans tous les cas il ne faut jamais oublier les mesures symptomatiques telles que la photoprotection, l'arrêt des estroprogestatifs surtout si le lupus est en poussée ou si des anticorps antiphospholipides sont présents, l'arrêt du tabac et la nécessité d'avertir la patiente des risques de poussée en cas de grossesse. La prescription d'hydroxychloroquine a été démontrée comme capable de diminuer le risque de poussée lupique et doit toujours être envisagée. La prise en compte des facteurs de risque vasculaires (diabète, HTA, hypercholestérolémie) est importante et un traitement préventif des infections à *Pneumocystis jiroveci* ne doit pas être oublié si le patient reçoit une corticothérapie à forte dose et/ou un traitement immunosuppresseur.

2. Le mycophénolate mofétil : le nouvel immunosuppresseur de référence au cours du lupus ?

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant qui bloque la réplication de l'ADN et perturbe ainsi la réaction immunitaire à médiation humorale en supprimant la production

d'anticorps. C'est un des plus puissants immunosuppresseurs chimiques actuellement disponible et il est considéré comme l'agent cytotoxique de référence au cours des maladies systémiques. Il est indiqué en première ligne dans les formes les plus graves de lupus (rein, cerveau, atteintes hématologiques sévères). Cette efficacité est malheureusement associée à un risque infectieux sévère. Il faut également souligner le risque important de toxicité gonadique irréversible, aussi bien chez l'homme que chez la femme, ce qui rend les indications particulièrement difficiles à poser chez l'adulte jeune [2]. La gravité potentielle de ces effets secondaires a conduit à proposer des alternatives thérapeutiques.

Le chef de file des nouveaux immunosuppresseurs utilisé au cours du lupus, est le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®). Développé initialement en prévention du rejet de greffe, il est désormais largement utilisé dans les atteintes graves du lupus ainsi qu'au cours des vascularites systémiques. Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique et exerce un effet cytostatique puissant sur les lymphocytes T et B. Il a également un effet anti-inflammatoire propre. Son mode d'action est voisin de celui de l'azathioprine (Imurel®). Son profil de tolérance est meilleur que celui du cyclophosphamide avec notamment, un risque infectieux moindre. Des effets secondaires hématologiques à type de cytopénies sont possibles ce qui justifie une surveillance de l'hémogramme. Une intolérance digestive est fréquente en particulier en début de traitement.

Le MMF est administré per os à une posologie comprise entre 1500 et 3000 mg/j. Une forme sodique de l'acide mycophénolique a été récemment commercialisée afin d'en améliorer la tolérance digestive (Myfortic®). Une forme injectable est également disponible. Il est possible d'effectuer un dosage sérique mais qui, interprété isolément, est insuffisant pour juger de la biodisponibilité du produit. Il est donc préférable d'effectuer une mesure de « l'aire sous la courbe » afin d'adapter au mieux la posologie du produit.

C'est au cours des néphropathies lupiques graves que le MMF a été le mieux étudié. Plusieurs études contrôlées ont montré qu'il était non seulement une alternative efficace au cyclophosphamide comme traitement d'entretien une fois la glomérulopathie contrôlée, mais également en traitement d'attaque [3–5]. Ces études ont montré en outre que les effets secondaires et notamment les complications infectieuses, étaient moins fréquents avec le MMF qu'avec le cyclophosphamide.

Tableau 1
Principes du traitement du lupus

Sévérité de l'atteinte lupique	Types d'atteintes	Traitement
Peu sévère	Peau Articulations	Hydroxychloroquine ± prednisone à « faible dose » (< 0,2 mg/kg par jour)
Sévérité intermédiaire	Sérites (plèvre, péricarde)	Prednisone à dose « intermédiaire » (0,5 mg/kg par jour) [réponse souvent favorable permettant une diminution rapide de la dose]
Grave	Système nerveux central Rein avec atteinte glomérulaire proliférative Hématologique (cytopénies auto-immunes, microangiopathie thrombotique, activation macrophagique)	Corticothérapie à « forte dose » (prednisone 1 mg/kg par jour) souvent précédée par des bolus de méthylprednisolone par voie veineuse (15 mg/kg sans dépasser 1 g par bolus) Traitement immunosuppresseur éventuellement nécessaire (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil)

Dans tous les cas, mesures symptomatiques avec photoprotection, arrêt des estroprogestatifs, arrêt du tabac, prévention de l'ostéoporose en cas de corticothérapie, prévention des facteurs de risque vasculaires (traitement d'un diabète et d'une hypercholestérolémie).

mide. Ces résultats sont très encourageants mais des interrogations subsistent quant à la réelle efficacité à long terme du produit. Malgré cette réserve, un grand nombre d'équipe propose d'utiliser, dès maintenant, le MMF en relais du cyclophosphamide au cours des atteintes rénales lupiques sévères, une fois le cap aigu passé. En traitement d'attaque des formes graves, le cyclophosphamide garde en revanche toute sa place pour un grand nombre d'équipes.

Des études préliminaires, non contrôlées, suggèrent que le MMF pourrait également avoir un intérêt dans la prise en charge des cytopénies auto-immunes réfractaires que l'on peut observer au cours du lupus.

Le développement du MMF apparaît donc comme un progrès important dans la prise en charge du lupus. D'autres immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou l'azathioprine, ont également leur place mais dans des atteintes moins sévères et concernent donc moins la pratique des médecins réanimateurs.

3. Les biothérapies : une nouvelle voie thérapeutique pour la prise en charge du lupus ?

Le lupus est caractérisé par la production de nombreux auto-anticorps dirigés contre une grande variété d'autoantigènes. Cette diversité témoigne de la complexité de la physiopathologie du lupus qui fait intervenir des anomalies des lymphocytes B et T mais également de la cellule dendritique et du profil d'expression des cytokines avec, en particulier, une hyperproduction d'interféron- α . À ces caractéristiques immunologiques, s'ajoutent des facteurs d'environnement, hormonaux et génétiques. Une immuno-intervention rationnelle pourrait avoir trois objectifs [6] :

- inhiber l'action du système immunitaire par une diminution de la production d'autoanticorps ;
- éliminer les autoanticorps et les complexes immuns pathogènes qui sont directement responsables de certaines atteintes viscérales du lupus ;
- inhiber les agressions tissulaires induites par les autoanticorps.

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ont l'inconvénient d'agir de façon non spécifique. Le développement récent et exponentiel des biothérapies et une meilleure compréhension de la physiopathologie du lupus, laissent espérer une approche plus « intelligente » du traitement avec des thérapeutiques plus ciblées. Les possibles voies d'approche des biothérapies sont l'inhibition directe des lymphocytes B et T, le blocage des voies de costimulation entre les lymphocytes B.

3.1. Inhibition des lymphocytes B : les anti-CD20 ou rituximab

Le lymphocyte T a longtemps été considéré comme la cellule clé de l'auto-immunité. Des données récentes montrent que le lymphocyte B joue un rôle important au cours du lupus, non seulement en produisant des autoanticorps mais également en jouant le rôle de cellule présentatrice d'antigène

aux lymphocytes T naïfs et en produisant différentes cytokines largement impliquées dans les réponses auto-immunes (IL-6, IL-10, IFN- γ). Il est possible d'inhiber de façon spécifique et ciblée les lymphocytes B avec le rituximab (Mabthera[®]) qui est un anticorps monoclonal chimérique humanisé ant-CD20. La molécule CD20 est en effet exprimée uniquement sur les lymphocytes B et non sur les plasmocytes. L'inhibition ciblée des lymphocytes B explique que le rituximab n'entraîne habituellement pas d'hypogammaglobulinémie, au moins chez l'adulte, ce qui limite les risques infectieux que l'on rencontre habituellement avec les immunosuppresseurs conventionnels.

Initialement développé au cours des lymphomes ou le rituximab a des indications désormais incontournables, il est en cours d'étude dans de nombreuses maladies auto-immunes [7]. Un essai prospectif randomisé, méthodologiquement peu critiquable, a prouvé son intérêt au cours de la polyarthrite rhumatoïde où il apparaît aussi efficace que les traitements de référence [8]. Au cours, du lupus, les données sont plus préliminaires. Des études non contrôlées portant sur des effectifs de patients restreints, suggèrent que le rituximab pourrait être efficace aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Des améliorations ont été rapportées au cours de diverses atteintes lupiques, notamment rénales, articulaires, hématologiques ou neurologiques [9]. Bien que le mécanisme d'action du rituximab soit imparfaitement compris, il agirait par le biais d'une cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC) et en induisant l'apoptose des lymphocytes B. L'ADCC fait intervenir les récepteurs FC gamma et en particulier le FC gamma RIIIA des cellules *natural killer* et des macrophages et pour lequel il existe un polymorphisme. Ce polymorphisme expliquerait une variation d'efficacité du produit selon les patients. Le traitement par rituximab entraîne une déplétion lymphocytaire B profonde et prolongée qui peut durer jusqu'à 12 mois, objectivée par un effondrement des cellules B circulantes CD19. Les doses habituellement utilisées sont celles proposées au cours du traitement des hémopathies lymphoïdes, soit quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m². Un schéma d'administration différent de celui adopté au cours des lymphomes a été proposé pour le traitement de certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et repose sur deux injections de 1000 mg. L'efficacité est habituellement rapide et peut se prolonger malgré le retour à la normal du taux des lymphocytes B par une reconstitution immunologique par des cellules B naïves. L'évolution du taux des anti-ADN est variable et n'est pas corrélée à la réponse au traitement. Des améliorations cliniques ont été rapportées alors que le taux d'anti-ADN n'avait pas diminué alors qu'une baisse significative du taux des anti-ADN peut être observée chez des patients ne répondant pas au produit. Des anticorps antichimériques peuvent apparaître chez plus de 30 % des malades et pourraient compromettre l'efficacité du produit en entraînant une baisse de la concentration sérique du rituximab et une déplétion lymphocytaire B moins marquée. La tolérance du produit paraît excellente avec notamment un risque infectieux bien moindre que celui lié à l'utilisation des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. Il est cependant possible d'observer une maladie sérique qui peut conduire à un arrêt prématuré du traitement. Ce risque

pourrait être plus élevé au cours des maladies auto-immunes que lorsque le rituximab est utilisé dans des indications oncologiques.

En conclusion, ces données sont très encourageantes et une étude multicentrique internationale est actuellement en cours pour tester l'intérêt du rituximab dans les formes de lupus sévères, notamment rénales. Il est cependant probable que le rituximab ne va pas révolutionner la prise en charge du lupus et qu'il ne pourra pas constituer à lui seul un traitement suffisamment actif pour envisager la prise en charge d'une poussée lupique grave en monothérapie. Il pourrait s'agir en revanche d'un complément thérapeutique intéressant permettant une épargne cortisonique ou de raccourcir la durée des traitements cytotoxiques. Il paraît actuellement déraisonnable d'envisager une utilisation large de ce produit en dehors de protocoles de recherche. On peut en revanche le proposer dès maintenant dans des indications très ciblées telles que les cytopénies auto-immunes lupiques réfractaires ou les microangiopathies thrombotiques, situations au cours desquelles le rituximab a été rapporté comme efficace. Ces complications sont en effet rares et il paraît difficile d'envisager la conduite de larges essais contrôlés.

3.2. Inhibition des voies de costimulation : le CTLA4 Ig et les anti-BLyS

Il existe une étroite coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T sous la forme de voie de costimulation [10]. Le lymphocyte B peut jouer le rôle de cellule présentatrice d'antigène au lymphocyte T. Il utilise pour cela des molécules de coactivation CD80 et CD86 qui se lient à un récepteur CD28 présent sur les lymphocytes T. Cette liaison peut être inhibée par le CTLA4 qui se fixe sur le lymphocyte T et exerce alors un rétrocontrôle négatif. Le lymphocyte B exprime également CD40 qui va pouvoir se lier à son ligand, le CD40 ligand, présent sur le lymphocyte T. Il existe enfin, à la surface des lymphocytes B, un récepteur « BAFF » qui peut se fixer à la molécule « BLyS » (BAFF) exprimée sur les lymphocytes T. La fixation de BLyS à son récepteur stimule la survie des cellules B autoréactives. Il faut souligner qu'il existe une augmentation de l'expression de ces différentes voies de costimulation au cours du lupus et en particulier au cours des poussées. Il est donc séduisant et tentant de bloquer ces différentes voies de costimulation grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

Un essai a été mené avec un anticorps monoclonal anti-CD40 ligand chez des patients atteints de néphropathie lupique proliférative. Les résultats étaient encourageants avec une diminution de la protéinurie et une amélioration des paramètres immunologiques d'évolutivité lupique. Cette étude a été interrompue en raison de la survenue d'accidents thrombotiques artériels sévères. Le développement de cette voie thérapeutique apparaît donc très compromis.

Il est également possible de bloquer les voies de costimulation en administrant une protéine de fusion, le CTLA4-Ig qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la voie de costimulation CD80/CD86–CD28. Cette voie thérapeutique a été démontrée comme très efficace au cours de la polyarthrite rhumatoïde lors

d'un essai randomisé avec une tolérance satisfaisante. Aucun essai n'a encore été publié au cours du lupus mais des données sur un modèle animal de néphropathie lupique suggèrent qu'il pourrait s'agir d'une voie thérapeutique intéressante.

Le blocage de la voie BLyS–BAFF récepteur est en cours d'exploration chez l'homme. Un anticorps monoclonal (lymphostat B) a en effet été développé. Une autre approche envisagée serait l'administration d'un récepteur soluble de BLyS neutralisant ainsi les molécules BLyS endogènes et empêchant peut-être leur fixation sur les lymphocytes B.

3.3. Quelles autres biothérapies envisager ?

Avec les progrès des biotechnologies, les possibilités de moduler la réponse immunitaire paraissent infinies. Nous ne ferons que survoler les différentes approches possibles en soulignant néanmoins les réserves et la prudence qu'il convient d'adopter devant la profusion de molécules et le fossé qu'il existe entre un modèle animal séduisant et l'administration à l'homme avec une efficacité et une tolérance toujours aléatoires. Les accidents thrombotiques observés avec les anti-CD40 ligand et les effets secondaires graves récemment rapportés dans la grande presse chez des volontaires sains traités par un anticorps monoclonal anti-CD28, sont là pour le rappeler.

Parmi les multiples voies possibles, une idée séduisante a été de développer des « toléragènes » spécifiques des lymphocytes producteurs d'autoanticorps. Cela a été testé aussi bien au cours du lupus que du SAPL. Ces toléragènes ne peuvent cependant être envisagés que chez des patients ayant des titres élevés d'autoanticorps. Les résultats préliminaires chez l'homme semblent confirmer la validité de cette voie thérapeutique avec cependant le risque de survenue d'accidents thrombotiques.

Il est possible d'inhiber les lymphocytes T à l'aide d'un anticorps monoclonal. Un nouvel anticorps monoclonal anti-CD3 a récemment démontré son efficacité au cours du diabète de type 1 [11]. Cet anticorps pourrait bloquer les lymphocytes T autoréactifs, ce qui pourrait justifier son utilisation au cours du lupus.

Le complément joue un rôle important dans certaines atteintes viscérales du lupus, en particulier rénales et au cours de certaines manifestations thrombotiques obstétricales du SAPL. Différents anticorps monoclonaux ont été développés contre des fractions du complément et ont fait la preuve de leur efficacité dans des modèles murins. L'intérêt thérapeutique chez l'homme reste à démontrer.

Différents anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines les plus impliquées dans la physiopathologie du lupus et en particulier l'interféron- α , l'interféron- γ ou l'IL-10 pourraient constituer des voies thérapeutiques mais il faut souligner que le rôle précis des différentes cytokines apparaît très complexe. Leur modulation par l'utilisation d'anticorps monoclonaux, reste donc un pari. Il est également indispensable de disposer d'anticorps chimériques humanisés car l'utilisation d'anticorps monoclonaux murins, expose invariablement à une xéno-immunisation et à une perte d'efficacité du produit.

Une autre possibilité serait d'agir sur les chémokines et les molécules d'adhésion qui jouent un rôle important au cours de la réponse immunitaire normale ou pathologique [12]. Une telle voie thérapeutique a déjà été développée avec succès au cours de la maladie de Crohn et de la sclérose en plaque avec l'utilisation du natalizumab qui est un anticorps monoclonal dirigé contre les intégrines- α 4. Il reste à démontrer l'implication pathologique de telles intégrines au cours du lupus avant d'envisager leur utilisation dans cette indication. Il existe néanmoins de fortes interrogations sur la tolérance du produit. Des cas mortels de leucoencéphalites multifocales ont en effet été rapportés chez des patients atteints de SEP et traités par natalizumab [13].

En conclusion, la description de ces multiples approches démontre l'incroyable champ d'action des biothérapies mais également leur limite. Il est donc indispensable de valider les hypothèses évoquées sur des modèles animaux par des études cliniques, contrôlées, afin de vérifier l'efficacité de ces produits et en s'attachant également à vérifier leur innocuité.

4. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) : une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie du lupus avec des implications thérapeutiques importantes

Le SAPL est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou touchant la microvascularisation, et/ou de complications obstétricales chez un patient porteur d'anticorps antiphospholipides (APL) (Tableau 2) [1,14]. Les APL comportent un groupe large et hétérogène d'immunoglobulines, dirigées contre des substances phospholipidiques neutres. Ils ne sont pas directement thrombogènes mais agissent par l'intermédiaire de cofacteurs protéiques dont le plus important est la β -2 glycoprotéine 1 (β -2 GPI). Les deux tests utilisés pour porter le diagnostic de SAPL en pratique courante, sont la recherche d'un anticoagulant circulant lupique

Tableau 2

Critères de classification du SAPL défini [14]

Critères cliniques

Thrombose(s) artérielle(s) et/ou veineuse(s) et/ou microvasculaire(s)
Un ou plusieurs épisodes de thrombose dans n'importe quel tissu ou organe.
La thrombose doit être confirmée par l'imagerie ou par les données histopathologiques. Dans ce cas, il ne doit pas y avoir de signes histologiques de vascularite.

Événements obstétricaux

au moins une mort fœtale (dès 10 semaines d'aménorrhée) inexpliquée par ailleurs

ou une naissance prématurée (avant 34 semaines d'aménorrhée) d'un enfant morphologiquement normal, liée à une (pré)-éclampsie ou une insuffisance placentaire sévère(s)

ou au moins trois avortements précoces (avant 10 semaines d'aménorrhée) consécutifs inexpliqués par ailleurs

Critères biologiques (avec confirmation au-delà de six semaines)

Anticorps anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé, par un test Elisa standardisé pour la recherche d'anticorps dépendants de la β -2 GP 1

Anticoagulant circulant lupique dépisté selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis

Le SAPL est « défini » s'il existe au moins un critère clinique et un critère biologique.

(ACC) et des anticorps anticardiolipines (ACL) qui ne sont pris en compte que lorsqu'ils seront présents à un titre moyen ou fort (supérieur à 40 U) et d'isotype IgG ou IgM. Ces deux tests sont utilisés en pratique courante car leur technique de recherche est relativement standardisée. Il n'en est pas de même pour les tests visant à rechercher des antiphospholipides d'autre nature ou des kits fondés sur la recherche d'anticorps dirigés contre un mélange de divers phospholipides. Ces tests doivent en effet être validés par des études cliniques avant de pouvoir être proposés en utilisation clinique courante.

4.1. Manifestations cliniques du SAPL

Les thromboses peuvent toucher tous les sites artériels ou veineux avec un risque élevé de récurrence thrombotique, souvent dans le même territoire [15]. En cas d'accident ischémique artériel, il peut s'agir d'une complication thrombotique mais également d'un accident embolique à point de départ cardiaque en raison de la fréquence des anomalies valvulaires mitrales observées au cours du SAPL. Le diagnostic de SAPL doit être évoqué par le réanimateur devant tout épisode thrombotique inhabituel en raison de sa localisation, ou des circonstances de survenue comme par exemple une thrombose extensive chez un sujet jeune, sans facteur déclenchant particulier.

Le fait que les thromboses peuvent toucher n'importe quel territoire, explique la diversité des situations au cours desquelles ce diagnostic devra être évoqué (Tableau 3) : HTA sévère en rapport avec une atteinte rénale ischémique, qui dans les formes les plus graves peut prendre l'aspect d'une microangiopathie thrombotique avec hémolyse mécanique et présence de schizocytes ; accident vasculaire cérébral ischémique chez un sujet jeune ; nécrose hémorragique des surrénales ; hypertension artérielle pulmonaire postembolique ; hémorragie intra-alvéolaire en rapport avec une capillarite pulmonaire ; atteinte multiviscérale en rapport avec un syndrome catastrophique des antiphospholipides qui justifie d'être individualisé en raison de sa gravité (QS infra), etc.

Tableau 3

Quand penser à un SAPL en réanimation ?

Thrombose veineuse ± embolie pulmonaire, surtout si site inhabituelle et survenue chez un sujet jeune sans facteur prédisposant et si caractère récidivant

Ischémie artérielle, surtout si sujet jeune (< 45 ans) sans facteur de risque athéromateux : accident neurologique, infarctus myocardique, thrombose artérielle périphérique, infarctus viscéral

Thrombose intracardiaque

Anomalies valvulaires cardiaques, en particulier mitrale, avec hémocultures négatives et pouvant être la source d'accident embolique

HTA maligne

Accidents obstétricaux récidivants (fausses couches précoces avant 10 semaines de gestation) ou fausse couche tardive

Éclampsie ou pré-éclampsie, surtout si atypique

Chorée non familiale

Hémorragie surrénalienne bilatérale

Tableau de microangiopathie thrombotique, thrombopénie

Hémorragie intra-alvéolaire

HTAP

Défaillance multiviscérale inexpliquée (voir texte SAPL catastrophique)

4.2. Liens entre le SAPL et le lupus

L'individualisation du SAPL a profondément modifié la prise en charge du lupus en permettant de mieux comprendre la physiopathologie de certaines complications viscérales, notamment neurologiques, cardiovasculaires ou rénales. Devant une atteinte viscérale chez un patient lupique, il est important de différencier ce qui relève d'un mécanisme thrombotique, satellite du SAPL et dont la base du traitement repose sur les anticoagulants (QS infra), et ce qui est lié à des complications immunologiques plus spécifiques du lupus et dont le traitement repose sur les corticoïdes ou les immunosuppresseurs tout en sachant que ces deux mécanismes peuvent être associés. La recherche d'APL fait désormais partie du bilan biologique systématique réalisé au cours du lupus et la positivité des APL est maintenant prise en compte dans les nouveaux critères de classification du lupus.

Des APL sont présents dans 25 % des cas au moment du diagnostic de lupus et dans près de 50 % au cours de l'évolution. En l'absence de traitement prophylactique, le risque d'accident thrombotique est élevé et il est démontré que l'existence d'un SAPL a une influence péjorative sur l'évolution du lupus, notamment en termes de survie globale [16].

4.3. Traitement du SAPL

Il repose sur les anticoagulants alors que les corticoïdes n'ont pas leur place en dehors de situations très particulières comme le SAPL dans sa forme catastrophique (QS infra) [17] (Tableau 4). Plusieurs études prospectives récemment publiées, ont permis de clarifier les indications thérapeutiques. Il faut néanmoins souligner que le SAPL regroupe des situations hétérogènes et le traitement reste encore personnalisé en fonction de la nature et la gravité de l'accident thrombotique et du terrain sur lequel il survient.

4.3.1. prévention primaire

La conduite à tenir en cas de découverte d'APL chez un patient n'ayant jamais thrombosé, reste empirique mais la plupart des équipes adopte une attitude pragmatique et propose l'aspirine à faible dose. Le malade doit recevoir en outre une anticoagulation prophylactique par héparine de bas poids moléculaire dans les situations thrombogènes. Les estroprogestatifs sont formellement contre-indiqués. L'arrêt du tabac est indispensable de même que la prise en charge des autres facteurs de risque vasculaires.

4.3.2. prévention secondaire

En cas d'accident thrombotique, deux études rétrospectives réalisées il y a une dizaine d'années, avaient démontré la nécessité d'utiliser durablement les AVK à forte dose afin de maintenir en permanence un INR supérieur à 3 avec un risque élevé de récurrence en cas d'arrêt des AVK. Deux études randomisées en double insu comparant un traitement par AVK de manière à maintenir un INR entre 2 et 3 ou entre 3 et 4 ne confirment pas les résultats des travaux rétrospectifs antérieurs, la fréquence des récurrences n'étant pas plus élevée dans le

Tableau 4

Recommandations du traitement du SAPL (d'après [17])

<i>Premier épisode d'accident vasculaire cérébral, présence d'un ACC ou d'un ACL</i>
Aspirine ou warfarine avec comme objectif un INR entre 2 et 3 (pas de consensus) ^a
<i>Premier épisode de thrombose artérielle (système nerveux exclu), présence d'un ACC ou d'un ACL</i>
Warfarine avec INR entre 2 et 3 ^b et aspirine faible dose. Il est possible qu'un traitement par warfarine à plus forte posologie (INR > 3) soit indiqué dans certains cas (pas de consensus)
<i>Premier épisode de thrombose veineuse, présence d'un ACC ou d'un ACL</i>
Warfarine avec INR entre 2 et 3 ^b
<i>Récidive de thrombose malgré les mesures thérapeutiques précédentes</i>
Pas de consensus, pas d'étude permettant de répondre
Pour certains, warfarine avec INR > 3, ou HBPM à dose efficace. Intérêt de l'association à l'aspirine discuté

ACC : anticoagulant circulant lupique ; ACL : anticardiolipines ; INR : International Normalised Ratio, HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

^a L'utilisation de l'aspirine et non de la warfarine après un premier accident vasculaire cérébral est très contestée car cette proposition est fondée sur les résultats d'une étude méthodologiquement critiquable.

^b Pour certains, il est plus prudent de fixer comme objectif un INR à 2,5 plutôt qu'une fourchette large comprise entre 2 et 3 afin de limiter le risque d'hy-pocoagulation (INR < 2).

groupe de malades traité par AVK à « faible intensité » [18, 19]. Ces deux études ne sont cependant pas exemptes de critiques et le maintien d'une anticoagulation à forte intensité visant à maintenir un INR supérieur à 3, reste encore indiqué en cas de thrombose artérielle récidivante, surtout si un épisode survient chez un patient antérieurement traité par une anticoagulation de « faible intensité ».

La durée du traitement par AVK n'est pas résolue. Le risque élevé de récurrence, voire de survenue d'un SAPL catastrophique à l'arrêt des anticoagulants, suggère que le SAPL est une indication à la poursuite indéfinie du traitement par AVK dès le premier accident thrombotique. Une interruption des AVK peut cependant être discutée au cas par cas après un premier accident thrombotique veineux mineur, a fortiori si l'on retrouve un facteur déclenchant temporaire.

De nouvelles approches thérapeutiques sont envisagées. L'intérêt potentiel, mais pour le moment théorique des statines, reste à démontrer. L'hydroxychloroquine pourrait avoir un effet antithrombotique, en particulier chez les patients ayant un SAPL secondaire associé à un lupus. Une autre approche est d'induire une immunotolérance à la β -2 GPI en utilisant une molécule qui comprend certains épitopes présents sur un des domaines de la β -2 GPI et qui sont susceptibles d'être reconnus par les cellules B et d'induire ainsi leur apoptose et une anergie (principe du « tolérigène » précédemment exposé).

5. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides : une complication grave à connaître des réanimateurs avec des enjeux thérapeutiques majeurs

Le SAPL dans sa forme catastrophique mérite d'être individualisé en raison d'une part de ses particularités physiopathologiques et, d'autre part de sa gravité avec une mortalité voisine de 50 % [20]. Il associe une atteinte ischémique touchant

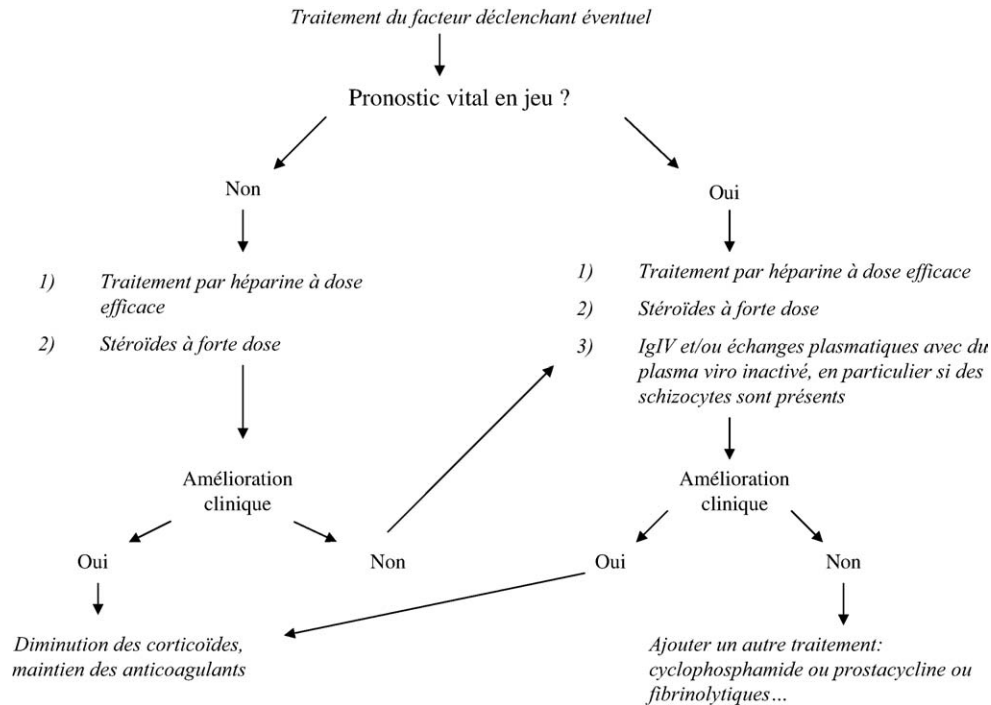


Fig. 1. Traitement du SAPL catastrophique.

plusieurs organes et liée à une oblitération de la microcirculation associée, au plan biologique, à la présence d'APL à un titre élevé. Sa physiopathologie et ses manifestations cliniques le rapprochent des microangiopathies thrombotiques tel que le syndrome hémolytique et urémique ou le syndrome de Moschowitz. Il existe en particulier une thrombopénie et une hémolyse mécanique avec présence de schizocytes. Un déficit de l'activité protéase ADAMTS-13 a occasionnellement été rapporté chez des patients atteints d'un SAPL mais uniquement dans sa forme catastrophique [21].

5.1. Manifestations cliniques

Le syndrome catastrophique des APL peut survenir aussi bien au cours du SAPL primaire qu'au cours du lupus qu'il peut occasionnellement révéler. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé, tel qu'une infection, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou l'arrêt récent d'un traitement anticoagulant. Il se manifeste par un tableau de défaillance multiviscérale pouvant associer, à des degrés divers, une défaillance cardiaque qui représente la principale cause de décès, une atteinte respiratoire sous la forme d'un syndrome de détresse respiratoire aigu pouvant être associé à une hémorragie intralvéolaire, une HTA maligne, une insuffisance rénale, un infarctus splénique et une hémolyse avec présence de schizocytes, des signes neurologiques centraux, un état de mal convulsif. Au plan biologique, on note parfois des signes de coagulation intravasculaire disséminés. Le SAPL dans sa forme catastrophique mérite d'être connu des réanimateurs car si le tableau clinique et biologique est proche de celui du syndrome de Moschowitz, la prise en charge thérapeutique est différente.

5.2. Traitement du syndrome catastrophique des APL

Alors que les corticoïdes sont inutiles, voire délétères en raison de leur risque athérogène, dans la prise en charge des thromboses au cours du SAPL, ils doivent être commencés en urgence au cours du syndrome catastrophique des APL et doivent être impérativement associés à l'héparine à dose efficace même lorsqu'il existe une HTA sévère ou une thrombopénie. Des données rétrospectives suggèrent que le pronostic des patients recevant cette association thérapeutique, serait moins péjoratif. D'autres traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont proposés tels que les bolus de cyclophosphamides, les perfusions d'immunoglobulines ou les échanges plasmatiques dans les formes les plus graves [22] (Fig. 1). Des observations anecdotiques suggèrent que les anti-CD20 pourraient avoir leur place dans le traitement des formes graves de SAPL. Ces données mériteraient d'être confirmées avant de proposer ce traitement au cours du SAPL. Parallèlement aux anticoagulants et aux immunomodulateurs, des mesures symptomatiques de réanimation sont indispensables pour palier aux défaillances multiviscérales et limiter le risque de décès qui dépasse encore 30 % au cours des dernières séries.

Références

- [1] Godeau B. Syndrome des antiphospholipides. *Hématologie* 2006;12:1–10.
- [2] Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831–7.
- [3] Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–62.

- [4] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971–80.
- [5] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
- [6] Sibilia J, Sordet C. Immunothérapie du lupus systémique : innovations et perspectives. *Rev Rhum* 2005;72:572–91.
- [7] Sibilia J, Sordet. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2005;26:485–500.
- [8] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2572–81.
- [9] Thatayatikom A, White AJ. Rituximab: a promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5:18–24.
- [10] Marriette X. The B cell: a new therapeutic target in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2004;71:357–60.
- [11] Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;352:2598–608.
- [12] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610–21.
- [13] Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924–33.
- [14] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- [15] Piette JC, Fois E, Costedoat-Chalumeau N. Syndrome des antiphospholipides. In: Godeau P, Herson S, Piette JC, et al., editors. *Traité de médecine*, 4^e édition. Paris: Flammarion; 2004. p. 148–54.
- [16] Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004; 164:77–82.
- [17] Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thromb Res* 2005;115:3–8.
- [18] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis 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.
- [19] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53.
- [20] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195–207.
- [21] Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Veyradier A, Wolf M, Ghillani-Dalbin P, Cacoub P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS-13 deficiency in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:3260–4.
- [22] Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:3320–7.