

Item 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

Date de création du document 2008-2009

Table des matières

1 Définitions.....	1
2 Epidémiologie.....	2
3 Pathogénie.....	3
3 . 1 Mécanismes lésionnels.....	1
3 . 2 Facteurs étiologiques.....	1
3 . 2 . 1 Facteurs génétiques.....	1
3 . 2 . 2 Facteurs immunologiques.....	1
3 . 2 . 3 Facteurs d'environnement.....	1
3 . 2 . 4 Facteurs endocriniens.....	1
4 Quand faut-il évoquer le diagnostic de lupus ?.....	4
4 . 1 Circonstances cliniques évocatrices.....	1
4 . 1 . 1 Signes généraux (50 % à 80 % des cas).....	1
4 . 1 . 2 Manifestations articulaires et osseuses (60 % à 90 % des cas).....	1
4 . 1 . 3 Atteintes cutanéomuqueuses (60 % à 75 % des cas).....	1
4 . 1 . 4 Atteintes rénales (30 % à 50 % des cas).....	1
4 . 1 . 5 Manifestations cardiovasculaires.....	1
4 . 1 . 6 Atteintes pleuropulmonaires (15 % à 40 % des cas).....	1
4 . 1 . 7 Manifestations neuropsychiatriques (20 % à 50 % des cas).....	1
4 . 1 . 8 Manifestations musculaires (5 % à 30 % des cas).....	1
4 . 1 . 9 Manifestations ganglionnaires et spléniques (10 % à 70 % des cas).....	1
4 . 1 . 10 Atteintes digestives et hépatiques.....	1
4 . 1 . 11 Atteintes oculaires.....	1
4 . 2 Signes biologiques évocateurs.....	1
5 Quand faut-il évoquer le diagnostic de syndrome des antiphospholipides ?.....	5
5 . 1 Manifestations cliniques évocatrices.....	1
5 . 1 . 1 Thromboses vasculaires.....	1

5 . 1 . 2 Grossesses pathologiques.....	1
5 . 1 . 3 Manifestations cardiaques.....	1
5 . 1 . 4 Manifestations cutanées.....	1
5 . 1 . 5 Manifestations neurologiques.....	1
5 . 1 . 6 Manifestations rénales.....	1
5 . 2 Anomalies de laboratoire évocatrices.....	1
5 . 2 . 1 Anticoagulant lupique.....	1
5 . 2 . 2 Anticorps anti-cardiolipine.....	1
5 . 2 . 3 Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I.....	1
5 . 2 . 4 Autres autoanticorps.....	1
5 . 2 . 5 Thrombocytopénie.....	1
6 Confirmer le diagnostic de lupus.....	6
6 . 1 Recherche d'anticorps antinucléaires.....	1
6 . 2 Anticorps anti-ADN natif.....	1
6 . 3 Anticorps anti-antigène nucléaire soluble, ou anti-ENA.....	1
6 . 4 Autres anticorps antinucléaires.....	1
6 . 5 Anticorps antiphospholipides.....	1
6 . 6 Autres autoanticorps.....	1
6 . 7 Anomalies du complément total (CH50) et de ses fractions.....	1
7 Confirmer le diagnostic de syndrome des antiphospholipides.....	7
8 Pièges diagnostiques.....	8
8 . 1 Lupus médicamenteux.....	1
8 . 2 Lupus cutanés.....	1
8 . 3 Syndrome de Sharp, ou connectivite mixte.....	1
8 . 4 Syndromes de chevauchement.....	1
8 . 5 Formes de l'enfant.....	1
8 . 6 Lupus chez la femme enceinte.....	1
9 Evolution et surveillance d'un lupus.....	9

9 . 1 Pronostic.....	1
9 . 2 Surveillance.....	1
10 Traitement et prévention.....	10
10 . 1 Mesures préventives.....	1
10 . 2 Traitements du lupus.....	1
10 . 3 Traitement du syndrome des antiphospholipides.....	1
10 . 3 . 1 Syndrome des antiphospholipides avec thromboses vasculaires.....	1
10 . 3 . 2 Syndrome catastrophique des antiphospholipides.....	1
10 . 3 . 3 Syndrome des antiphospholipides avec grossesses pathologiques.....	1
10 . 3 . 4 Présence isolée d'anticorps antiphospholipides.....	1
10 . 4 Traitements locaux.....	1

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides.

SPECIFIQUE :

- Savoir reconnaître les signes cliniques et biologiques, les examens complémentaires utiles à la confirmation du diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED) et de syndrome des antiphospholipides (SAPL).
- Connaître les objectifs, les moyens médicamenteux et non médicamenteux et les grandes indications thérapeutiques en fonction de la sévérité du LED.
- Connaître les principaux éléments utiles au suivi, à la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement du LED et du SAPL.
- Connaître les principes thérapeutiques d'un SAPL en cas de risque thrombotique et/ou risque obstétrical en particulier chez la femme enceinte.
- Connaître les particularités de la contraception et de la grossesse chez une patiente lupique.

I DÉFINITIONS

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une des principales maladies autoimmunes systémiques. Cette affection est caractérisée par un important polymorphisme clinique marqué essentiellement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques. Le mot lupus qui signifie loup en latin est employé dès la fin du Moyen Âge pour décrire des lésions cutanées de la face. Ce n'est que bien longtemps après, dans les années 1850, que ce terme a été utilisé pour désigner des lésions dermatologiques du visage du LED, ressemblant aux masques de carnaval. Le syndrome des antiphospholipides est une maladie auto-immune individualisée au cours des années 1980, caractérisée par l'association d'anticorps antiphospholipides et d'un syndrome d'hypercoagulabilité, pouvant affecter les gros vaisseaux sanguins (veines et artères), se manifestant par des accidents thrombotiques ou emboliques, ou les vaisseaux plus petits (veinules, artérioles et capillaires), se manifestant alors par une microangiopathie thrombotique. Ces accidents thrombotiques peuvent potentiellement concerner n'importe quel organe du corps humain et entraîner des complications au cours de la grossesse.

II EPIDÉMIOLOGIE

Le LED est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans une population caucasöide, la prévalence est évaluée de dix à soixante pour 100 000 habitants. Il touche électivement l'adulte jeune, en particulier la femme avec un sex-ratio de 8 femmes pour 1 homme. L'incidence est maximale entre quinze et quarante-cinq ans. Cette affection est plus fréquente et souvent plus sévère en Asie, en Amérique du Sud et chez les Afro-Américains.

La prévalence des anticorps antiphospholipides est évaluée de 1,2 % à 2,7 % (anticoagulant lupique) et de 1 % à 5,6 % (anticorps anti-cardiolipine) chez les sujets sains, alors qu'elle est comprise entre 11 % et 30 % (anticoagulant lupique) et entre 17 % et 86 % (anticorps anti-cardiolipine) chez les sujets lupiques, ces grandes disparités étant attribuables à l'hétérogénéité des maladies lupiques et des méthodes de détection utilisées dans ces études épidémiologiques.

L'estimation de la prévalence du syndrome des antiphospholipides au cours du LED est généralement de l'ordre de 30 %.

III PATHOGÉNIE

III.1 MÉCANISMES LÉSIONNELS

Le LED est une maladie auto-immune, ce qui suggère un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire. Globalement, on observe une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents autoanticorps et de diverses lésions tissulaires. Les phénomènes expliquant la plus grande fréquence de lésions de certains organes s'expliquent probablement par différents mécanismes :

- dépôts non spécifiques de complexes immuns circulants dans certains organes prédisposés (rein, peau, tissu synovial) ;
- formation « locale » de dépôts d'immuns complexes intratissulaires, dirigés contre des autoantigènes tissulaires spécifiques de certains organes (rein, peau, etc.).

Le rôle pathogène des anticorps antiphospholipides a été confirmé *in vivo* sur différents modèles animaux ayant permis d'étudier les mécanismes des thromboses vasculaires, de l'activation des cellules endothéliales et des fausses couches. Ainsi, les anticorps antiphospholipides induisent l'activation des cellules endothéliales, conduisant à une surexpression des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1 et sélectine E) et à une production de facteur tissulaire (Tissue Factor, TF). Ils induisent par ailleurs l'activation des plaquettes et interagissent avec différents éléments de la cascade de la coagulation. Ils activent finalement la cascade du complément, ce qui aboutit à des lésions des cellules endothéliales, responsable d'un état d'hypercoagulabilité se compliquant d'accidents thrombotiques.

III.2 FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

III.2.1 Facteurs génétiques

Le « poids » de la génétique est difficile à apprécier dans cette affection multifactorielle. Néanmoins, il existe des cas familiaux dans 2 % à 5 % des cas avec, en cas de jumeaux monozygotes, une concordance de l'ordre de 30 %. Il est intéressant de noter que, dans certaines familles, si l'on ne retrouve pas d'authentique lupus, plusieurs autres membres de la famille sont atteints d'autres maladies auto-immunes – polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite –, ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune.

Différents facteurs génétiques ont été précisément décrits dans le lupus, en particulier les gènes des protéines du complément (C1Q, C2, C4), les gènes associés à l'haplotype A1 B8 DR3. Il existe vraisemblablement d'autres gènes intervenant dans la réaction immunitaire dont certains sont portés par le chromosome 1.

III.2.2 Facteurs immunologiques

Différents facteurs immunologiques favorisent le lupus. On citera notamment des anomalies de l'apoptose, avec un déficit de clairance des corps apoptotiques ; des anomalies de signalisation intracellulaire concernant les cellules T, avec une diminution de l'expression de la chaîne ζ du récepteur des cellules T et de la protéine kinase C ; ainsi que des anomalies du réseau cytokinique avec notamment une surexpression de l'interféron de type I et une diminution de la production d'interleukine 2.

III.2.3 Facteurs d'environnement

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets (UV), capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie. Les facteurs toxiques (tartrazine) ou des médicaments peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques. Le rôle d'agents infectieux, en particulier viraux (rétrovirus), est suggéré par l'étude de modèles animaux, mais il n'a jamais été démontré formellement chez l'homme.

III.2.4 Facteurs endocriniens

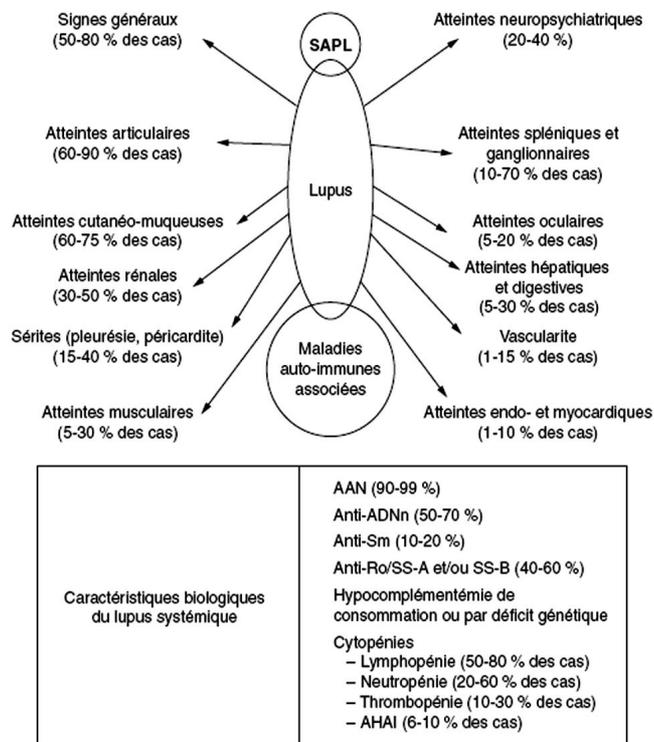
Ces facteurs sont particulièrement importants dans le lupus car la prise d'oestrogènes (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive) ou la grossesse peuvent déclencher une poussée de la maladie.

Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormono-modulation anti-oestrogénique.

IV QUAND FAUT-IL ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC DE LUPUS ?

Le diagnostic initial peut être difficile mais il doit être fait précocement car certaines manifestations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le début d'un LED peut être progressif, marqué par l'apparition successive de plusieurs signes cliniques, ou assez brutal, déclenché par une exposition solaire, une grossesse, un épisode infectieux, un traumatisme psychique ou physique ou la prise d'un médicament. Différentes manifestations clinicobiologiques peuvent faire évoquer un lupus. Leur prévalence est résumée dans la figure 14.1. Aucune lésion n'est constante et les pourcentages indiqués correspondent à la prévalence tout au long de l'évolution de la maladie.

Fig. 14.1. Principaux signes clinicobiologiques caractéristiques du lupus systémique



AAN, anticorps antinucléaires ; AHAI, anémie hémolytique auto-immune ; SAPL, syndrome des antiphospholipides associés à un lupus (30 % des lupus). La maladie auto-immune associée au lupus la plus fréquente est le syndrome de Gougerot-Sjögren.

IV.1 CIRCONSTANCES CLINIQUES ÉVOCATRICES

IV.1.1 Signes généraux (50 % à 80 % des cas)

Au cours de l'évolution de la maladie, il est fréquent d'observer des signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie). Il s'agit souvent de signes d'évolutivité de la maladie.

IV.1.2 Manifestations articulaires et osseuses (60 % à 90 % des cas)

Les manifestations articulaires et osseuses sont fréquentes, polymorphes et souvent inaugurales. Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations (doigts et poignets) (25 %), assez souvent d'arthrites (65 % des cas) avec parfois un véritable tableau de polyarthrite qui se différencie de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence de synovite importante et surtout d'érosions osseuses. Exceptionnellement, on observe des déformations liées à une subluxation des tendons des doigts dénommée rhumatisme de Jaccoud (figure 14.2). Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont possibles.

Les atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5 % des cas). Il s'agit essentiellement d'ostéonécroses aseptiques (tête fémorale, tête humérale) qui sont habituellement induites par la corticothérapie. Ces ostéonécroses pourraient être plus fréquentes quand il existe un syndrome des antiphospholipides.



Fig. 14.2. Lupus érythémateux disséminé. Arthropathie lupique avec main de Jaccoud

IV.1.3 Atteintes cutanéomuqueuses (60 % à 75 % des cas)

Les lésions cutanées (photos 2, 3 et 4 dans le cahier couleur) sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire, ce qui explique leur localisation caractéristique dans les zones photoexposées (visage, décolleté, mains). Si l'atteinte du visage est caractéristique, il existe de nombreuses autres localisations assez polymorphes dont la fréquence est variable :

- une éruption érythémato-squameuse en vespertilio (ou en « ailes de chauve-souris ») touchant les racines du nez, s'étendant vers les pommettes (en respectant les paupières) (10 % à 50 % des cas) ;
- des plaques érythémato-squameuses des zones photoexposées (10 % à 60 % des cas) ;
- une photosensibilité (15 % à 50 % des cas) ;
- des lésions discoïdes à limites nettes avec un centre atrophique (lupus discoïde) (10 % des cas) ;
- des lésions de vascularite se manifestant par un purpura, rarement par une nécrose ou des lésions infiltrées urticariennes (5 % à 20 % des cas) ;
- des ulcérations muqueuses le plus souvent buccopharyngées (1 % à 30 %) ;
- une alopécie en plaques ou, plus rarement, diffuse et complète. Dans la plupart des

cas, il s'agit d'une chute modérée de cheveux au brossage quotidien ;

- un acrosyndrome avec parfois un authentique phénomène de Raynaud (30 % des cas) exceptionnellement compliqué de troubles trophiques ;
- des lésions évoquant un syndrome des antiphospholipides : livedo, ulcère veineux pseudophlébitique, hémorragie sous-unguéale (moins de 10 % des cas).

La biopsie cutanée permet la recherche en immunofluorescence de dépôts d'immuns complexes (IgG, IgM) et de complément à la jonction dermoépidermique en peau lésée, mais aussi en peau saine. Néanmoins, cette biopsie n'est justifiée que quand les lésions cutanées sont atypiques.

IV.1.4 Atteintes rénales (30 % à 50 % des cas)

L'atteinte rénale, qui peut être révélatrice, est glomérulaire. Elle se traduit par des anomalies biologiques urinaires (protéinurie, hématurie, leucocyturie), parfois par un véritable syndrome néphrotique (surtout dans les formes extramembraneuses). Elle survient souvent au cours des premières années d'évolution. Dans les formes sévères, l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale associée ou non à une hypertension artérielle (10 % à 30 % des cas).

La biopsie rénale est justifiée dès qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexplicables. Il faut savoir qu'il n'y a pas forcément de parallélisme entre les anomalies urinaires et les lésions histologiques. L'étude immunohistologique permet d'identifier différents tableaux de gravité variable définis par une classification de l'Organisation Mondiale de la Santé :

- lésions glomérulaires minimales (type 1) ;
- glomérulonéphrite mésengiale (type 2) ;
- glomérulonéphrite segmentaire et focale (type 3) ;
- glomérulonéphrite proliférative diffuse (forme la plus sévère) (type 4) ;
- glomérulonéphrite extramembraneuse (type 5) ;
- glomérulonéphrite avec sclérose diffuse (type 6).

IV.1.5 Manifestations cardiovasculaires

a. Manifestations cardiaques (10 % à 30 % des cas)

La péricardite (figure 14.3) est la complication la plus fréquente, souvent asymptomatique, révélée par l'échographie. La tamponnade est rare mais possible. La myocardite, également rare (5 % à 15 % des cas), ne se traduit souvent que par des signes électriques. Les risques de troubles du rythme et/ou de la conduction ou d'insuffisance cardiaque sont faibles (moins de 10 % des cas). L'ElectroCardioGramme doit être systématique. Des lésions de l'endocarde peuvent être observées, surtout sur la valve mitrale. L'échographie peut montrer des végétations aseptiques, ce qui explique que l'on parle d'« endocardite verruqueuse de Libmann-Sachs ». Les complications sont rares, mais des embolies ou exceptionnellement des greffes septiques sont possibles.

b. Atteintes vasculaires (1 % à 15 % des cas)

Les vascularites lupiques, qui n'ont aucune spécificité histologique, peuvent toucher les vaisseaux de presque tous les calibres. C'est une complication rare au cours du lupus.

c. Syndrome des antiphospholipides (30 % des cas)

Les thromboses veineuses ou artérielles répétées caractérisent le syndrome des antiphospholipides. Ce syndrome, observé dans 20 % à 30 % des lupus, peut être particulièrement sévère (embolie pulmonaire, nécrose d'origine artérielle).

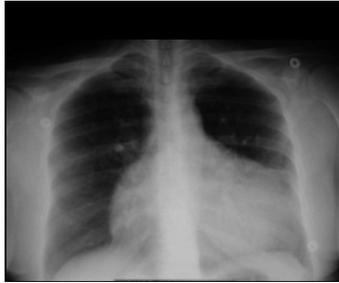


Fig. 14.3. Lupus érythémateux disséminé. Péricardite lupique

IV.1.6 Atteintes pleuropulmonaires (15 % à 40 % des cas)

Les atteintes les plus fréquentes sont des pleurésies souvent sérofibrineuses (15 % à 40 % des cas). Les autres atteintes pulmonaires (atteintes interstitielles) sont exceptionnelles (1 % à 10 % des cas). Une hypertension artérielle pulmonaire secondaire post-embolique ou primitive peut être parfois observée.

IV.1.7 Manifestations neuropsychiatriques (20 % à 50 % des cas)

Les atteintes neurologiques périphériques sont assez rares. En cas de mononeuropathie multiplexe, il faut penser à une éventuelle vascularite lupique.

Le neurolupus central est une entité polymorphe comprenant :

- les manifestations comitiales généralisées ou localisées ;
- les signes localisés liés à une vascularite cérébrale ;
- les manifestations neurologiques (tableau de pseudo-sclérose en plaques, démence, etc.), conséquences de microthromboses des vaisseaux cérébraux liées aux antiphospholipides ;
- un syndrome confusionnel ou des manifestations neuropsychiatriques diverses (dépression, délire) de mécanisme indéterminé, sans anomalie morphologique vasculaire ou neurologique. Ces manifestations neuropsychiatriques doivent être différenciées de celles induites par les corticoïdes souvent utilisés dans cette maladie.

IV.1.8 Manifestations musculaires (5 % à 30 % des cas)

Des myalgies ou, beaucoup plus rarement, d'authentiques myosites ont été décrites.

IV.1.9 Manifestations ganglionnaires et spléniques (10 % à 70 % des cas)

Des adénopathies cervicales sont fréquentes au cours d'un lupus évolutif (30 % à 70 % des cas). En cas d'examen histologique, on observe une hyperplasie folliculaire bénigne. Une splénomégalie modérée est possible, mais assez rare (10 % à 20 % des cas).

IV.1.10 Atteintes digestives et hépatiques

L'atteinte la plus caractéristique est la péritonite lupique mais elle est très rare (moins de 10 % des cas), parfois révélatrice.

Une atteinte hépatique (cytolyse modérée) est observée dans près de 30 % des lupus évolutifs.

Il n'y a pas d'atteinte intestinale spécifique du lupus mais des ulcérations, des perforations ou des hémorragies ont été observées, liées soit à une atteinte vasculaire (vascularite), soit au traitement (AINS, corticoïdes).

Exceptionnellement, des thromboses veineuses hépatiques ou mésentériques sont possibles dans le cadre du syndrome des antiphospholipides.

IV.1.11 Atteintes oculaires

Des atteintes oculaires à type de rétinite (5 % à 20 % des cas) ou d'atteinte des nerfs oculomoteurs ou du nerf optique existent.

IV.2 SIGNES BIOLOGIQUES ÉVOCATEURS

Différentes anomalies biologiques détectables dans des examens de routine peuvent orienter vers un lupus, même si elles ne sont pas spécifiques :

- une élévation de la Vitesse de sédimentation, habituellement sans élévation des protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène). Cette VS élevée est liée à une hypergammaglobulinémie polyclonale faite essentiellement d'IgG ;
- une cytopénie périphérique (anémie hémolytique, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) est très évocatrice à partir du moment où il n'y a pas de cause toxique ou infectieuse (virale). Il existe des formes sévères (cytopénie profondes parfois combinées ; syndrome d'Evans¹).

En pratique, en présence d'une cytopénie :

- il faut s'assurer de sa nature périphérique en effectuant, en cas de doute, un myélogramme ;
- il faut essayer de déterminer sa nature immunologique en recherchant des anticorps anti-globules rouges (test de Coombs) ou éventuellement d'anticorps anti-plaquettes ou anti-lymphocytes et/ou granulocytes.

V QUAND FAUT-IL ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES ?

Les principales manifestations cliniques et anomalies de laboratoire devant faire évoquer un syndrome des antiphospholipides sont les suivantes.

V.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES ÉVOCATRICES

V.1.1 Thromboses vasculaires

Cf. tableau 14.II.

V.1.2 Grossesses pathologiques

Cf. tableau 14.II.

V.1.3 Manifestations cardiaques

Des lésions valvulaires (végétations, épaissements et dysfonctionnements) sont fréquentes au cours du syndrome des antiphospholipides, indépendamment de la coexistence d'un LED. La présence et la sévérité des lésions valvulaires doivent être documentées grâce à l'échocardiographie.

Les thromboses coronariennes s'intègrent dans le cadre plus large des thromboses vasculaires, constituant un des critères de classification du syndrome des antiphospholipides

V.1.4 Manifestations cutanées

Le livedo réticulaire constitue la plus fréquente des manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides. Il est classiquement persistant, irréversible au réchauffement, violacé, rouge ou bleu, touchant le tronc et/ou les membres.

Les autres manifestations (ulcérations cutanées, lésions de pseudo-vascularite, gangrènes digitales, phlébites superficielles...) sont plus rares.

V.1.5 Manifestations neurologiques

La spécificité de l'altération des fonctions cognitives, des céphalées ou migraines, de l'épilepsie, ou des signes de démyélinisation du système nerveux central associés au syndrome des antiphospholipides n'a pas été jugée suffisante pour les intégrer dans les critères de classification.

Les accidents vasculaires cérébraux s'intègrent dans le cadre plus large des thromboses vasculaires, constituant un des critères de classification du syndrome des antiphospholipides.

V.1.6 Manifestations rénales

La présence d'anticorps antiphospholipides est corrélée à une vasculopathie rénale caractérisée par des lésions des petites artères et une ischémie rénale chronique, caractérisant la néphropathie associée aux antiphospholipides. Ces lésions sont indépendantes de l'existence d'une néphrite lupique.

V.2 ANOMALIES DE LABORATOIRE ÉVOCATRICES

V.2.1 Anticoagulant lupique

Cf. tableau 14.II.

V.2.2 Anticorps anti-cardiolipine

Cf. tableau 14.II.

V.2.3 Anticorps anti- β 2-glycoprotéine I

Cf. tableau 14.II.

V.2.4 Autres autoanticorps

Des anticorps anti-cardiolipine d'isotype IgA, anti- β 2-glycoprotéine I d'isotype IgA, anti-phosphatidylsérine, anti-phosphatidyléthanolamine et anti-prothrombine ont été décrits dans le cadre du syndrome des antiphospholipides.

V.2.5 Thrombocytopénie

La thrombocytopénie est plus fréquente au cours des syndromes des antiphospholipides associés à un LED qu'au cours des syndromes des antiphospholipides isolés.

L'existence d'une thrombocytopénie est retenue si la numération plaquettaire est inférieure à 100 000 plaquettes/mm³, à au moins deux reprises, à douze semaines d'intervalle.

Cette thrombocytopénie est considérée comme étant associée au syndrome des antiphospholipides après avoir éliminé un purpura thrombotique thrombocytopénique, un syndrome hémolytique et urémique, une coagulation intravasculaire disséminée, une pseudo-thrombocytopénie et une thrombocytopénie induite par l'héparine.

VI CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE LUPUS

Le lupus est une affection systémique dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques que résume une liste de onze critères (tableau 14.I). Cependant, ces critères ne sont pas forcément adaptés au diagnostic des formes débutantes. Ces critères intègrent en particulier la recherche d'autoanticorps qui est l'élément clé du diagnostic de lupus.

Tableau 14.I. Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology 1982, modifiés en 1997

Éruption malaire en « aile de papillon »
Éruption de lupus discoïde
Photosensibilité
Ulcération buccales ou nasopharyngées
Polyarthrite non érosive
Pleurésie ou péricardite
Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j (ou +++) ou cylindres urinaires
Atteinte neurologique : convulsion, psychose
Atteinte hématologique : – anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose – ou leucopénie (moins de 4 000/mm ³) retrouvée au moins à deux reprises – ou lymphopénie (moins de 1 500/mm ³) à au moins deux reprises – ou thrombopénie (moins de 100 000/mm ³) en l'absence de cause médicamenteuse
Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou d'anti-Sm ou d'antiphospholipides : – anti-ADN natif positif à un taux anormal – ou présence d'anticorps anti-Sm – ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM – ou présence d'une anti-prothrombinase – ou fausse sérologie syphilitique positive connue depuis au moins six mois (VDRL ⁺ , TPHA ⁻)
Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur : – titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence – ou technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicament inducteur de lupus

** Le diagnostic du lupus est évoqué quand il existe au moins quatre critères.*

VI.1 RECHERCHE D'ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Cette technique met en évidence des anticorps antinucléaires dans 99 % des lupus avec les techniques utilisées actuellement (immunofluorescence indirecte cellules Hep2). Dans un second temps, l'utilisation des techniques d'identification doit permettre de déterminer la nature de ces autoanticorps.

VI.2 ANTICORPS ANTI-ADN NATIF

Ces anticorps sont très spécifiques du lupus en particulier s'ils sont à taux élevé. Néanmoins, ils ne sont pas constants, présents uniquement dans 50 % à 80 % des cas. Ils sont identifiés par des techniques immunoenzymatiques (ELISA), radioimmunologique (test de Farr) ou en immunofluorescence (*Crithidia luciliae*). Ils doivent être bien

distingués des anticorps anti-ADN dénaturé (simple brin) qui ne sont absolument pas spécifiques.

VI.3 ANTICORPS ANTI-ANTIGÈNE NUCLÉAIRE SOLUBLE, OU ANTI-ENA

Les anticorps anti-antigène nucléaire soluble, anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens), le plus souvent dirigés contre des ribonucléoprotéines nucléocytoplasmiques sont détectés par immunodiffusion par immuno-empreinte.

Les anticorps anti-Sm sont décrits exclusivement dans le lupus, mais ne sont présents que dans 10 % à 20 % des cas.

Les anticorps anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B sont décrits dans 30 % à 70 % des lupus, plus particulièrement quand il existe des lésions cutanées. Ils ne sont pas spécifiques du lupus car ils sont également observés dans 40 % à 70 % des syndromes de Gougerot-Sjögren primaires.

VI.4 AUTRES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Les anti-RNP (U1-RNP) peuvent s'observer dans 20 % à 30 % des lupus, mais ne sont pas spécifiques et sont également détectés dans les connectivites mixtes et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Il existe d'autres spécificités rares parfois caractéristiques du lupus (anti-PCNA), nécessitant des techniques de détection spécialisées.

VI.5 ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Ces anticorps comprennent les anticoagulants circulants, ou anti-prothrombinase, détectés par des tests d'hémostase, les anticorps anti-cardiolipine, les anticorps anti- β 2-glycoprotéine-I et d'autres spécificités plus rares (anti-phosphatidyléthanolamine, anti-annexine V) détectées par des réactions immunoenzymatiques (ELISA). Ces anticorps peuvent exister isolément ou se compliquer de thromboses veineuses et/ou artérielles ou d'avortements à répétition, définissant alors le syndrome des antiphospholipides.

VI.6 AUTRES AUTOANTICORPS

Des facteurs rhumatoïdes IgM sont détectés dans plus de 20 % des lupus. Les anticorps anti-histones, considérés comme spécifiques des lupus médicamenteux, sont également détectés dans 50 % à 60 % des lupus érythémateux disséminés idiopathiques.

VI.7 ANOMALIES DU COMPLÉMENT TOTAL (CH50) ET DE SES FRACTIONS

L'hypocomplémentémie traduit généralement une consommation de l'ensemble des fractions de complément, liée à une activité de la maladie lupique. Dans ce cas, on observe une baisse du complément hémolytique total (CH50) et de l'ensemble des fractions. En pratique, ce sont généralement les fractions C3 et C4 qui sont analysées par méthode immunochimique.

La baisse isolée d'une fraction (C2, C4, C1q), généralement sans baisse du complément hémolytique total, est l'expression d'un déficit congénital qui est une anomalie génétique assez fréquente au cours du lupus. Il ne faut pas confondre cette anomalie avec une hypocomplémentémie de consommation.

Au total, l'étude du complément n'est pas utile au diagnostic, mais peut servir pour le suivi évolutif d'un lupus.

En pratique, le diagnostic de lupus repose donc sur l'analyse de tous ces éléments cliniques et biologiques (figure 14.1). Le problème le plus fréquent est celui d'un lupus débutant. Dans ce cas, soit les signes observés sont très spécifiques (érythème lupique, anticorps anti-ADN natif), permettant de retenir le diagnostic, soit une surveillance prolongée permettra d'affiner le diagnostic.

VII CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Comme dans le cadre du LED, le diagnostic de syndrome des antiphospholipides repose sur un faisceau d'arguments cliniques et de laboratoire, dont les plus spécifiques ont servi de base à l'élaboration de critères de classification pour le syndrome des antiphospholipides, révisés en 2006 (tableau 14.II).

Bien qu'il ne s'agisse que de critères de classification, ces critères cliniques et de laboratoire sont fréquemment utilisés pour retenir un diagnostic de syndrome des antiphospholipides.

Le comité ayant révisé ces critères de classification pour le syndrome des antiphospholipides déconseille l'utilisation du terme de syndrome « secondaire » des antiphospholipides, puisque la traduction clinique des antiphospholipides est comparable qu'il s'agisse d'un syndrome dit « primaire » ou dit « secondaire » des antiphospholipides (associé à un LED par exemple). En revanche, il est recommandé de documenter la coexistence d'un LED ou d'une autre maladie auto-immune associée au syndrome des antiphospholipides, en raison notamment des implications thérapeutiques de ces maladies auto-immunes associées. Enfin, nous ne ferons que citer ici le syndrome catastrophique des antiphospholipides qui associe, simultanément ou en moins d'une semaine, des manifestations cliniques traduisant une atteinte multiviscérale (atteinte d'au moins trois organes, systèmes ou tissus), traduisant des occlusions vasculaires confirmées par un examen anatomopathologique, chez un individu présentant des anomalies de laboratoire caractéristiques du syndrome des antiphospholipides (anticoagulant lupique ou anticorps anti-cardiolipine).

Tableau 14.II. Critères de classification du syndrome des antiphospholipides, révisés en 2006

Critères cliniques	<p>1. Thromboses vasculaires : Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, dans n'importe quel organe ou tissu. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif validé (tel qu'imagerie ou anatomopathologie). En cas de confirmation anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans inflammation significative de la paroi vasculaire.</p>
	<p>2. Grossesses pathologiques :</p> <p><i>a.</i> Un ou plusieurs décès inexplicables de fœtus morphologiquement normaux, pendant ou au-delà de la 10^e semaine de grossesse, la normalité de la morphologie fœtale ayant été documentée par un examen échographique ou un examen direct du fœtus.</p> <p><i>b.</i> Ou : Une ou plusieurs naissances prématurées de nouveau-nés morphologiquement normaux, avant la 34^e semaine de grossesse à cause : d'une pré-éclampsie ou d'une éclampsie sévère, ou de signes caractéristiques d'insuffisance placentaire.</p> <p><i>c.</i> Ou : Au moins trois avortements spontanés consécutifs inexplicables, avant la 10^e semaine de grossesse, après avoir exclu les anomalies anatomiques ou hormonales maternelles et les anomalies chromosomiques paternelles et/ou maternelles.</p>

suite du tableau 14.II

Critères de laboratoire	<p>1. Présence d'un anticoagulant lupique, dans le plasma, à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, détectés selon les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH)</p> <p>2. Présence d'un anticorps anti-cardiolipine, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum, à un titre moyen ou élevé (tel que > 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard.</p> <p>3. Présence d'un anticorps anti-β₂-glycoprotéine I, d'isotype IgM et/ou IgG, dans le plasma ou le sérum (à un titre > 99^e percentile, par exemple), à au moins deux occasions, à au moins 12 semaines d'intervalle, mesuré par une technique ELISA standard, mesuré selon les procédures recommandées.</p>
	<p>* Un syndrome des antiphospholipides est retenu si au moins un des critères cliniques et un des critères de laboratoire ci-dessus sont réunis.</p>

VIII PIÈGES DIAGNOSTIQUES

L'association de signes systémiques et d'anticorps antinucléaires ne suffit pas à poser le diagnostic de lupus : il existe de nombreuses situations où l'on observe l'apparition d'autoanticorps non spécifiques, en particulier induits par un traitement, dans des maladies infectieuses (endocardite bactérienne, viroses chroniques), ou dans les affections néoplasiques. Il faut être particulièrement attentif à ces pièges car cela conditionne la prise en charge thérapeutique.

VIII.1 LUPUS MÉDICAMENTEUX

Près d'une centaine de médicaments, dont les principaux sont résumés dans le tableau 14.III, sont capables d'induire l'apparition d'autoanticorps, généralement de type anti-histones et anti-ADN dénaturé, mais beaucoup plus rarement d'anti-ADN natif ou d'anticorps anti-ENA. Assez rarement, ces médicaments sont capables d'induire de véritables manifestations cliniques assez proches de celles d'un lupus idiopathique. En fait, dans ces lupus induits, il s'agit surtout de signes généraux, d'atteintes articulaires et péricardiques, mais très rarement d'atteintes cutanées, rénales ou neurologiques. L'arrêt du médicament inducteur entraîne généralement une normalisation des signes cliniques en quelques semaines, mais les anomalies biologiques (autoanticorps) peuvent persister plusieurs mois, voire un ou deux ans. En cas de signes cliniques persistants, il est parfois justifié de traiter (corticothérapie).

Tableau 14.III. Les médicaments inducteurs de lupus

Antiarythmiques	Quinine (<i>Quinine</i>) Quinidine (<i>Cardioquine, Longacor</i>) Disopyramide (<i>Isorhythm, Rythmodan</i>)
Antihypertenseurs	Méthildopa (<i>Aldomet</i>) Bétabloquants (surtout acébutolol, <i>Sectral</i>) Enalapril (<i>Rénitec</i>) Clonidine (<i>Catapressan</i>) Minoxidil (<i>Lonoten</i>) Prazosine (<i>Minipress</i>)
Psychotropes	Chlorpromazine (<i>Largactil</i>) Clonazepam (<i>Urbanyl</i>) Lithium (<i>Théralite</i>)
Anticonvulsifs	Phénytoïne (<i>Dyhydan</i>) Carbamazépine (<i>Tegretol</i>) Primidone (<i>Mysoline</i>) Éthosuximide (<i>Zarontin</i>)
Antithyroïdiens	Propylthiouracile (<i>Propylthiouracile</i>)
Antibiotiques	Acide nalidixique (<i>Négram</i>) Isoniazide (<i>Rimifon</i>) Nitrofurantoïne (<i>Furadantine</i>) Minocycline (<i>Mestacyne, Minolis, Mynocine</i>) Griséofulvine (<i>Griséfuline</i>) Rifampicine (<i>Rifadine, Rimactan</i>) Rifabutine (<i>Ansapipine</i>)
Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	Pénicillamine (<i>Troboval</i>) Sulfasalazine (<i>Salazopyrine</i>) Mésalazine (<i>Pentasa</i>) Olsalazine (<i>Dipentum</i>) Anti-TNF α (<i>Rémicade, Enbrel, Humira</i>) Interleukine 2 (<i>Proleukin</i>) Interféron α (<i>Ropheron, IntronA, Laroféron</i>) Interféron γ (<i>Imukin</i>)
Diurétiques	Hydrochlorothiazide (<i>Esidrex</i>)
Divers	Simvastatine (<i>Lodales, Zocor</i>) L-Dopa (<i>Modopar, Sinemet</i>) Défériprone (<i>Ferriprox</i>) – Dextran ferreux (<i>Promit</i>)

VIII.2 LUPUS CUTANÉS

Il existe des lupus cutanés chroniques (lupus discoïde) et des lupus cutanés subaigus qui peuvent rester exclusivement cutanés. Dans ces formes, il n'y a donc pas d'autre manifestation clinique, ni même d'autoanticorps, sauf parfois des anticorps anti-Ro/SS-A dans les formes subaiguës. Le passage à une forme systémique est rare.

VIII.3 SYNDROME DE SHARP, OU CONNECTIVITE MIXTE

Cette affection est considérée comme une affection auto-immune caractérisée par des arthrites, un syndrome de Raynaud, des myalgies, des doigts boudinés, une atteinte oesophagienne et parfois d'autres complications viscérales associées à des autoanticorps anti-RNP.

Cette affection emprunte des signes au lupus, à la sclérodermie et à la polyarthrite rhumatoïde. Il faut signaler que les autoanticorps anti-RNP ne sont pas spécifiques car ils se voient aussi dans le lupus et d'autres maladies auto-immunes.

VIII.4 SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

Le lupus peut s'associer à une autre maladie auto-immune systémique (surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren) ou spécifique d'organe (thyroïdite, maladie de Biermer, etc.). Ces associations peuvent parfois compliquer le diagnostic.

VIII.5 FORMES DE L'ENFANT

Un lupus peut débuter dès l'enfance. Ces formes sont rares mais souvent de pronostic sévère.

VIII.6 LUPUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

En synthèse, les risques materno-foetaux sont :

- une poussée évolutive de la maladie, surtout au cours du dernier trimestre et dans les semaines qui suivent l'accouchement (rôle favorisant des oestrogènes) ;
 - le risque de pré-éclampsie et de toxémie gravidique (éclampsie) probablement favorisé par la présence d'anticorps antiphospholipides ;
 - le risque d'avortements répétés surtout liés aux anticorps antiphospholipides
 - le risque d'hypotrophie foetale lié à différents phénomènes vasculaires et aussi parfois à une corticothérapie excessive ;
 - le risque de lupus néonatal (lésions cutanées, cytopénies, etc.) avec parfois un bloc auriculoventriculaire congénital (BAVC) chez les enfants nés de mère avec anti-Ro/SSA (5 % des cas). Ce BAVC est lié aux dépôts myocardiques foetaux de ces autoanticorps.
- La grossesse est donc une période particulièrement risquée, ce qui justifie :

- l'autorisation d'une grossesse uniquement pendant les périodes de quiescence de la maladie (depuis au moins six mois), puisque le niveau d'activité du LED, l'existence d'une hypertension artérielle, d'une néphrite lupique ou d'un anticorps antiphospholipide constituent des facteurs de risque de complications des grossesses lupiques ;
- la poursuite d'un traitement en cours par de l'hydroxychloroquine, puisque des données récentes ne montrent pas de toxicité foetale de cette molécule et que l'arrêt de ce traitement avant ou en début de grossesse pourrait favoriser les poussées lupiques en cours de grossesse ;
- la proposition d'un traitement « préventif » associant une faible corticothérapie (Cortancyl 10 mg) et souvent des doses faibles d'aspirine (aspirine 100 mg par jour) ;
- une surveillance clinique et biologique mensuelle pendant la grossesse comprenant une surveillance maternelle (examen clinique et biologique), mais également une surveillance foetale, en particulier échocardiographique chez les patientes avec anticorps anti-Ro-SSA.

IX ÉVOLUTION ET SURVEILLANCE D'UN LUPUS

IX.1 PRONOSTIC

Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à cinq ans. Cette amélioration pronostique est liée à l'amélioration des traitements, mais aussi à la découverte de formes mineures grâce au perfectionnement des tests diagnostiques.

Ce pronostic est actuellement lié à quatre facteurs :

- l'évolutivité de la maladie susceptible de se compliquer par des manifestations viscérales sévères, notamment rénales. Ce risque est actuellement limité grâce aux progrès de la prise en charge thérapeutique ;
- le risque infectieux est un des facteurs pronostiques le plus important. Il s'agit habituellement de complications infectieuses liées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, mais également à l'existence de neutropénies ou de lymphopénies lupiques. Les germes sont des pyogènes (staphylocoques, streptocoques) ou, parfois, des germes moins fréquents (mycobactérie, Nocardia). Il faut être attentif à ce risque et prévenir le patient ;
- l'athéromatose accélérée est une complication sévère, principale cause de morbidité et de mortalité au cours du lupus. Elle s'explique par l'utilisation au long cours de corticoïdes, mais également par les complications vasculaires de la maladie (thrombose, vascularite). Il faut donc contrôler au mieux l'activité de la maladie, limiter la corticothérapie au strict nécessaire et identifier et prendre en charge de façon active les facteurs de risque cardiovasculaire associés (cholestérol, tabac, diabète, hypertension) ;
les autres complications de la corticothérapie (ostéoporose, ostéonécrose, diabète, cataracte) et des immunosuppresseurs sont assez fréquentes et justifient une prise en charge préventive et curative. La prévention de l'ostéoporose cortisonique est un des éléments clés parfois négligés.

IX.2 SURVEILLANCE

En pratique, la surveillance repose sur :

- l'analyse de l'évolutivité par des indices clinicobiologiques simples (signes généraux, signes cliniques, taux d'anti-ADN natif, taux de C4) ou par l'utilisation d'indices composites validés (Systemic Lupus Activity Measure, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ;
- la détection de facteurs de gravité justifiant une surveillance particulièrement attentive. Parmi ceux-là, on peut identifier plus particulièrement :
 - une atteinte rénale sévère (néphropathie proliférative diffuse, type IV OMS)
 - une atteinte cardiaque sévère ;

- une atteinte neurologique centrale ;
- une vascularite systémique ;
- un syndrome des antiphospholipides ;
- une cytopénie sévère (thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique)
- une utilisation prolongée et/ou répétée de fortes doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

X TRAITEMENT ET PRÉVENTION

X.1 MESURES PRÉVENTIVES

Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs déclenchants : exposition solaire (écran total, protection vestimentaire), contraception. En cas de contraception, il faut proposer un progestatif ou de l'Androcur, et éviter les oestrogènes.

Dans le lupus idiopathique, il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse même pour les médicaments présumés inducteurs mais il faut signaler une fréquence plus importante de réactions allergiques médicamenteuses. Une simple surveillance est préconisée.

Une prévention de l'athéromatose est justifiée en identifiant et en éliminant les facteurs de risque associés : cholestérol, tabac, diabète, hypertension.

Une prévention des complications de la corticothérapie, en particulier de l'ostéoporose cortisonique, est nécessaire. L'identification des facteurs de risque d'ostéoporose et la réalisation d'une ostéodensitométrie doivent être systématiques. L'indication d'un traitement par bisphosphonate (alendronate ou risédronate) doit être large, conforme aux recommandations de la Haute Autorité de Santé, associée à la correction d'une éventuelle carence vitamino-calcique. En cas d'utilisation de cyclophosphamide (Endoxan), il faut être conscient du risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (au-delà de 40 g total), du risque de toxicité uroépithéliale justifiant l'injection concomitante d'un protecteur (Urometixan) et surtout du risque de stérilité. Chez la jeune fille, on propose un blocage hormonal de l'ovulation et, en cas de nécessité, il faut discuter une cryoconservation des ovules.

(Recommandation : Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [en ligne]. Juillet 2006.)

X.2 TRAITEMENTS DU LUPUS

Le traitement dépend de l'évolutivité et de la gravité de la maladie. Les formes bénignes (surtout cutanées et articulaires) sont traitées par des antiinflammatoires non stéroïdiens, antimalariques de synthèse et parfois de faibles doses de corticoïdes.

Les formes de gravité moyenne, c'est-à-dire les lupus évolutifs mais sans menace viscérale majeure, sont traitées par des doses d'attaque moyennes de corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg par jour), éventuellement associées à un antimalarique de synthèse ou éventuellement à l'azathioprine (Imurel).

Les formes sévères avec risque vital (atteinte rénale, neurologique, cardiaque, hématologique) sont traitées par des corticoïdes à forte dose (1 à 2 mg/kg par jour) associés à des immunosuppresseurs de type azathioprine (Imurel) ou surtout de type

cyclophosphamide, (Endoxan). L'acide mycophénolique (Cellcept) peut être utilisé comme alternative au cyclophosphamide en traitement d'induction ou en traitement d'entretien des néphrites lupiques sévères. La ciclosporine (Néoral) est de maniement difficile dans le lupus (risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale). Le rituximab est en cours d'évaluation dans les lupus réfractaires, les néphrites lupiques et les lupus systémiques avec atteinte viscérale.

Ces médicaments sont utilisés soit par voie orale (corticoïdes, Imurel, Néoral, Cellcept), soit par voie intraveineuse (corticoïdes IV, Endoxan, rituximab).

X.3 TRAITEMENT DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

X.3.1 Syndrome des antiphospholipides avec thromboses vasculaires

Le traitement des thromboses vasculaires au cours du syndrome des antiphospholipides repose sur un traitement anticoagulant à dose efficace, avec initialement de l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse ou de l'héparine de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée, puis un traitement par antivitamine K par voie orale, tel que la warfarine, théoriquement à vie. L'International Normalized Ratio cible est habituellement compris entre 2 et 3. Un INR cible plus élevé ou l'association de l'antivitamine K à une faible dose d'aspirine (80 mg par jour) peut être discutée en cas de thromboses vasculaires récidivantes malgré le traitement anticoagulant.

L'hydroxychloroquine pourrait avoir un intérêt en tant que traitement adjuvant du syndrome des antiphospholipides, associé ou non à un LED. En revanche, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, tels que glucocorticoïdes ou cyclophosphamide, n'est pas recommandée – en dehors des cas où le syndrome des antiphospholipides est associé à un LED actif et/ou une autre maladie auto-immune dont l'activité justifie d'un tel traitement.

Les facteurs additionnels de thrombose associés au style de vie doivent être supprimés (tabac et oestrogènes notamment).

X.3.2 Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le traitement du syndrome catastrophique des antiphospholipides peut faire appel, en complément du traitement anticoagulant, à des glucocorticoïdes, à des échanges plasmatiques, à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ou de rituximab

X.3.3 Syndrome des antiphospholipides avec grossesses pathologiques

Le syndrome des antiphospholipides qui se manifeste uniquement par des fausses couches répétées, justifie des mesures spécialisées utilisant un antiagrégant éventuellement associé à une héparine, avec parfois de faible dose de corticoïdes. Dans les formes rebelles, il est possible d'utiliser des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes.

X.3.4 Présence isolée d'anticorps antiphospholipides

La découverte d'anticorps antiphospholipides isolément, sans complication thrombotique, ne justifie pas de traitement anticoagulant, mais éventuellement un traitement antiagrégant préventif (faible dose d'aspirine par exemple).

X.4 TRAITEMENTS LOCAUX

Certaines lésions cutanées pourront bénéficier de corticoïdes locaux. Des manifestations articulaires persistantes peuvent bénéficier d'infiltrations corticoïdes, voire de synoviorthèses.

XI ANNEXES

RECOMMANDATION

- Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [en ligne]. Juillet 2006. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_437005/prise-en-charge-de-l-osteoporose-la-has-publie-une-synthese-a-destination-des-professionnels-de-sante

ABRÉVIATIONS

- ECG : ElectroCardioGramme
- INR : International Normalized Ratio
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SLAM : Systemic Lupus Acticity Measure
- SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
- VS : Vitesse de sédimentation