

Le Lupus systémique ou Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

*“**syndrome clinique** de cause inconnue, caractérisé par une atteinte systémique et par une évolution par poussées atteignant un ou plusieurs organes, entrecoupé de rémissions multiples et dont le diagnostic est le plus souvent confirmé par la mise en évidence d'anticorps antinucléaires ”*

1. Définition

Maladie auto-immune systémique caractérisée par un polymorphisme important : c'est une **maladie inflammatoire chronique, multifactorielle**.

Son évolution se fait par **poussées**.

Les signes cliniques sont essentiellement :

- rhumatologiques
- dermatologiques
- néphrologiques
- + poumons et SNC

La présence **d'anticorps antinucléaire** est importante dans le diagnostic du LED.

Rmq : Le mot « lupus » : loup en latin, aspect caractéristique, en forme de masque, de l'atteinte du visage ; et « érythémateux » : rouge en grec, traduit la couleur rouge de l'éruption cutanée.

2. Epidémiologie

Le LED est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot- Sjögren.

- Prévalence : 15 (blancs) - **200 (noirs)** / 100 000 habitants.
- Plus élevé chez la **population noire et les asiatiques**
- **Prédominance féminine** : 9 femmes / 1 homme
- Pic de fréquence entre 20-30 ans.

Mise en cause des gènes HLA de classe II : **DR2 et DR3**

3. Physiopathologie

Le lupus serait dû à une sensibilité accrue des cellules à l'apoptose (sûrement due aux UV, hormones sexuelles féminines ou virus).

+ MAI : dérèglement du fonctionnement du syst immunitaire

On a **accumulation de cellules en apoptose** et exposition d'antigènes nucléaires ou phospholipidiques.

⇒ **Activation des cellules immunitaires : lymphocytes et CPA**

- + production anormale d'IFN α
- + dysrégulation de la réponse immunitaire.

⇒ Amplification de la réponse immunitaire et activation des LB

⇒ Formation de complexes immuns

→ Dépôt des cellules en apoptose et des complexes immuns au niveau du rein, des articulations etc...

4. Facteurs prédisposants :

- **Hormones féminines** : grossesse et contraception st des facteurs déclenchant ou aggravants
- **Prédispositions génétiques**
- Infection virale, le stress, une exposition au soleil
- **Certains médicaments** : D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants, β -bloquants, minocycline ; peuvent déclencher les symptômes du lupus : on parle alors de lupus « induit ». Ce lupus peut disparaître à l'arrêt du traitement.

5. Clinique : très polymorphe !!

Deux types d'atteintes :

- Une atteinte **générale** avec : AEG, fièvre, asthénie et anorexie → svt signes d'évolutivité
- Une atteinte **viscérale** avec : atteinte **articulaire**, **dermatologique** ou **néphrologique**

Le début peut être :

- **progressif** : apparition successive de plusieurs signes cliniques
- ou **assez brutal** : déclenché par une expo aux UV, grossesse, infection, trauma physique ou psychique, médicament

Rmq : aucune des lésions qui vont être citées n'est constante dans le lupus

4.1 Atteintes articulaires :

Elles concernent **90% des patients**

- Arthralgies ou arthrites : signe initial le plus fréquent
- Douleurs : qui peuvent être migratrices et sont souvent symétriques
- Déformations :
 - Aigues ou subaigues
 - Grosses ou moyennes articulations
- **Déminéralisation épiphysaire** sans destruction articulaire (diag différentiel avec la PAR)
- Ostéonécroses aseptiques



→ elles sont fréquentes, polymorphes et svt inaugurales

4.2 Atteintes dermatologiques :

Concernent 60% des patients et sont très évocatrices de la maladie



- **Atteinte caractéristique : érythème facial**, maculo-papuleux, légèrement squameux et parfois œdémateux, présent au niveau des ailes du nez. En forme de « loup », de masque de carnaval ou en « verpestilio ». C'est plutôt une atteinte aiguë.

D'autres éruptions cutanées apparaissent couramment s/ les mains, les coudes ou le décolleté, ainsi que des ulcérations buccale roses et se trouvent sur le voile du palais ou le nez.

- **Autres atteintes :**

- **Lupus discoïde** : lésions érythémateuses papulo-squameuses et bien circonscrites : limites nettes avec un centre atrophique (plutôt atteinte chronique)
- **Alopécie** circonscrite en plaque (plus rarement diffuse ou complète)



- **Lésions vasculaires à retentissement cutané :**

- syndrome de Reynaud
- ulcères
- purpura vasculaire
- thrombose
- nécrose

Les lésions cutanées sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire → localisation caractéristique sur les **zones photos exposées** : visage, décolleté, mains

La biopsie cutanée permet la recherche en IF de dépôts d'immun complexes et de complément à la jonction dermo-épidermique (que si lésions atypiques)

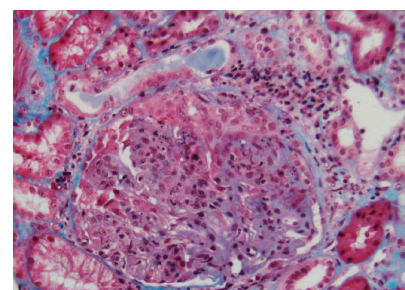
Signes principaux des lésions cutanées lupiques du Lupus Systémique	
Lupus érythémateux aigu	Erythème en vespertilio, en " loup " Lésions érosives muqueuses
Lupus érythémateux subaigu	Lésions annulaires disséminées Lésions psoriasiformes disséminées Photosensibilité
Lupus érythémateux chronique	Lésions discoïdes Evolution atrophiante, dyschromique, cicatricielle

4.3 Atteintes rénales

Peuvent concerner jusqu'à 70% des patients, elles sont une cause majeure de décès.

La plus fréquente est l'**atteinte glomérulaire** :

- Elle se traduit par des anomalies biologiques urinaires :
 - Protéinurie
 - Hématurie



- leucocyturie
- Parfois par un **véritable syndrome néphrotique** (surtout dans les formes extramembraneuses).

Types d'atteintes rénales :

- 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)

On peut opposer deux formes de néphropathie :

- **La première est liée à un processus inflammatoire intense :**
 - responsable d'une néphropathie glomérulaire rapidement progressive
 - pouvant conduire en l'absence de traitement à l'insuffisance rénale terminale en quelques semaines ou quelques mois
- **La deuxième forme est d'évolution chronique :**
 - liée à des poussées successives
 - dégradant chaque fois un peu plus la fonction rénale.

La gravité de la néphropathie peut être suspectée sur des données cliniques et biologiques :

- hypertension artérielle d'apparition récente
- protéinurie importante : >1g/j
- présence d'une hématurie associée à des cylindres hématiques et à une leucocyturie sans infection urinaire, dégradation rapide de la fonction rénale.
- **l'apparition d'un syndrome urinaire : hématurie, ± leucocyturie, ± protéinurie**
- Atteinte rénale rapidement progressive

→ Seule la **biopsie rénale** permettra d'en préciser la **sévérité** et le **pronostic** : elle est justifiée dès qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexpliquées

Environ 20 à 30 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale chronique dans un délai de 5 à 10 ans.

4.4 Autres atteintes :

- Atteintes neurologiques :
 - dues aux thromboses : SPAL
 - mais aussi aux Ac : myélites, atteintes névritiques etc..
 - Céphalées
 - Plus rare convulsions, une paralysie transitoire ou des mouvements anormaux
 - Dépression, confusion et des problèmes de mémoire.
 - Très rarement : psychose
- Atteintes pulmonaires : toux, dyspnée, pleurésies, fibroses

- Atteintes cardiaques :
 - péricardites, myocardites
 - Insuffisance coronarienne
 - Trouble du rythme
 - HTA
- Syndrome des antiphospholipides : avec thromboses veineuses ou artérielles répétées
- Troubles digestifs :
 - rares cas : hépatite, pancréatite, péritonite
 - hépatomégalie et/ou splénomégalie possible

5 Diagnostic

5.1 Critères de classification de l'ACR

Diagnostic positif si : au moins 4 critères sur 11

- 1 Éruption malaire en ailes de papillon**
- 2 Lupus discoïde**
- 3 Photosensibilité**
- 4 Ulcérations buccales et nasopharyngées**
- 5 Polyarthrite non érosive**
- 6 Pleurésie ou péricardite**
- 7 Atteinte rénale** : protéinurie >0.5 g/24 h, cylindres urinaires
- 8 Atteinte neurologique** : convulsions, psychose (sans médicaments inducteurs)
- 9 Atteinte hématologique** : Anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose
ou leucopénie < 4 000/mm³ constatée au moins à 2 reprises
ou lymphopénie < 1 500/mm³ constatée au moins à 2 reprises
ou thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause médicamenteuse
- 10 Désordre immunologique** : anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, anticorps anti-phospholipides (soit anti-cardiolipine de type IgG ou IgM à taux élevés, ou anticoagulant circulant lupique, ou sérologie syphilitique dissociée)
- 11 Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires.**

5.2 Diagnostic clinique

Seuls 3 signes cliniques sont révélateurs du lupus (d'autant plus si ils sont associés) :

- Les atteintes cutanées
- Les atteintes articulaires
- Les atteintes rénales.

5.3 Diagnostic biologique : non spécifique → orientation

Syndrome inflammatoire avec dissociation VS / CRP :

- Augmentation de la VS (*hypergammaglobulinémie polyclonale faite essentiellement d'IgG*)
- Pas d'élévation de la CRP

NFS : cytopénies périphériques

→ manifs hémato dans 85% des cas

- Anémie inflammatoire et/ou hémolytique (avec hyperréticulocytose)
- Leucopénie : lymphopénie prédominante
- Thrombopénie

Rmq : Si ACC → TCA allongé et non corrigé

- Test de Coombs +

5.4 Diagnostic immunologique

→ Ac anti-nucléaires dans 99% des lupus

a) Recherche des Ac anti-ADN natif : (pas confondre avec Ac anti-ADN dénaturé)

- → meilleur diagnostic bio du LED : **Spé du LED et ne se retrouve pas dans les autres connectivites**
- Ce sont des anticorps dirigés contre l'ADN du nucléosome
- Les Ac anti-ADN natifs sont très spécifiques du LED : particulièrement si taux élevé

Rôle dans la pathogénie :

- Les IgG et Ig de haute avidité entraîneront des atteintes rénales.
- Les IgM et Ig de faible avidité laissent présager une faible activité de la maladie.

Intérêt dans le diagnostic :

- Taux élevés : forte valeur prédictive : 94%
- Permettent le diagnostic différentiel du lupus induit : les Ac sont < 5%

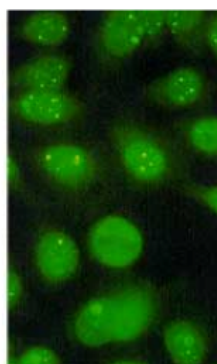
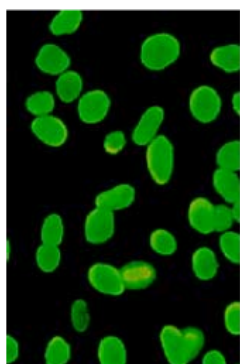
Intérêt dans le suivi :

- Taux élevés : pronostic sévère.

3 techniques de recherche des Ac anti-nucléaires :

- **ELISA** : sur cellules HEP-2 (cellules entretenues en culture)
- **IF directe** : *Crithidia luciliae*
- **Radio-immunologie (RIA)** : **Test de Farr** → technique de réf

	Test de Farr (RIA)	IFCL	ELISA
Sensibilité	+++	++	++++
Spécificité	+++	++	+/-
Avantages	-Technique quantitative -Méthode en phase liquide - Test de référence	-Spécifique de l'ADN natif, - Simple à mettre en oeuvre	- Technique quantitative, -Facilité d'emploi, -Faible coût
Inconvénients	-Présence possible d'ADN dénaturé en solution - Utilisation de radioisotopes	-Technique semi-quantitative, - Lecture subjective -Phénomène de zone	Présence possible d'ADN dénaturé contaminant
Interférences	Héparines, Dextrans, Polyanions	Ac anti-histones	Viroses, Syndrome des anti-phospholipides



Aspect	Fréquence	Signification
homogène	le plus fréquent, évocateur si le titre est >1/500 ^o	anticorps antinucléoprotéines insolubles et anti-histones (>1/1 000 dans le LED)
périphérique	beaucoup plus rare mais plus spécifique	anticorps anti-ADN
moucheté	observé dans d'autres connectivites	anticorps contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles
nucléolaire	très rare dans le LED, plus fréquent dans la sclérodermie	

b) Les autres anticorps susceptibles d'être présents :

- **Ac Anti-Nucléaire** : très sensible mais peu spécifique
- **Ac anti-Ag nucléaire soluble** : Ac anti-ENA → Ac dirigés contre rionucléoprotéines nucléocytoplasmiques :
 - **Anticorps anti-Sm** : peu fréquents mais **très spé** (10-20% des cas)
 - **Anticorps anti-SSA** : surtout retrouvés dans le lupus cutané suraigu et le lupus néonatal. Les Ac anti-SSB sont plus rares (= Ac retrouvés dans synd de Gougerot)
- **AC anti phospholipides** :
 - ACC ou antiprothrombinases
 - Ac anti-cardiolipines
 - Ac anti-β-2-GP1
- **Hypocomplementémie** (⊃ C3 -C4) :
 - **Spé du LED** et ne se retrouve pas dans les autres connectivites

- svt corrélée à une atteinte rénale et se corrigeant lors des rémissions
 - Elle peut aussi être le fait d'une anomalie congénitale de certaines fractions du complément, anomalies favorisant déjà évoquées.
 - En dehors de ces cas, le dosage des fractions du complément est un élément majeur de surveillance.
- **De très nombreux autres anticorps :**
 - Citons **le facteur rhumatoïde (FR)**
 - les **anticorps anti-globules rouges et anti-plaquettes...**

Rmq : Ces divers anticorps sont à l'origine de la formation de complexes immuns circulants (CIC)

5.5 Diagnostic différentiel

Diagnostic d'élimination :

- polyarthrite rhumatoïde,
- syndrome de Sharp
- et les autres causes de fièvre au long cours (infections bactériennes ou virales, cancers).

5.4 Examens complémentaires :

- Examens des urines : recherche de protéines, hématuries
- Dosage de l'urée et de la créatinine.
- Une biopsie rénale, de la peau qui peut parfois révéler la présence d'Auto-Ac
- Radiographie du thorax, des articulations
- Electrocardiogramme et une échocardiographie
- Explorations fonctionnelles respiratoires
- Electroencéphalogramme
- IRM ou scanner du cerveau si une épilepsie suspectée par exemple.

6 Traitement

Le traitement dépend de l'évolutivité et de la gravité de la maladie.

Attention : ce n'est pas un ttt curateur !!

Buts du ttt :

- prévenir les complications et traiter les symptômes
- réduire l'inflammation
- obtenir la rémission

Mesures générales : Education thérapeutique +++ = maladie chronique

- Expliquer le profil évolutif : rémission / poussées
- Rassurer en tenant compte des données actuelles (bases internet obsolètes)
- Expliquer les signes annonciateurs d'une poussée
- Privilégier l'observance thérapeutique : pas d'arrêt intempestif, md inducteurs

6.1 Protocole

Les formes bénignes (surtout cutanées et articulaires) :

- anti- inflammatoires 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 moyennes de corticoïdes (0,5 - 1mg/kg/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/jour)
- associés à des immunosuppresseurs de type azathioprine (*Imurel*) ou surtout de type cyclophosphamide : pdt 6-12 mois en bolus mensuel

Rmq : L'acide mycophénolique (*Cellcept*) peut être utilisé dans les formes rénales sévères et discuté dans les formes rebelles.

La ciclosporine (*Néoral*) est de maniement difficile dans le lupus (risque d'atteinte et d'IR).

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

6.2 Les médicaments

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS :

- peuvent soulager les douleurs, mais rarement suffisants.
- Utilisés dans les formes articulaires mineures.
- **Acide acétyl-salicylique** : Dose: 3-4g/ jour
- **AINS** : Propioniques, indoliques, oxicams, diclofénac.

2. Corticoïdes : Prednisone

EI : formation de cataractes, une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, des ecchymoses, ostéoporose, des troubles digestifs, une prise de poids et une augmentation du risque d'infection.

- **Formes bénignes**: prednisone: 5-15mg/J per os
- **Formes graves**: prednisone: 1-2mg/Kg/J per os, méthyl-prédnisolone: 1g IV pendant 3 jours

3. Immunosuppresseurs : soulager l'inflammation et supprimer les auto-anticorps nocifs.

Cyclophosphamide ENDOXAN

- IV : 0.5-0.8g/m², tous les mois → pdt 6-12 mois, formes sévères
- Créatinine, nadir leucocytaire, Hydratation +++, Mesna®
- El : infections, cystite hémorragique, Kc vessie néoplasies, stérilité

Azathioprine IMUREL

- Dose: 2-4mg/kg/J
- Indications : atteinte rénale (entretien)
- El : infections, néoplasies, toxicité digestive, hépatique et pancréatiques

Mycophénolate : Inhibe la prolifération du lymphocyte B

Dose : 1,,5-2,5g/J, alternative au cyclophosphamide dans formes graves

Efficacité: fonction rénale, protéinurie, épargne cortisonique

Effets Ilr : digestifs, infectieux, cytopénie

4. Des antipaludéens de synthèse :

Hydroxychloroquine PLAQUENIL : traitement de fond car a un effet préventif contre les rechutes. Les effets bénéfiques de ces médicaments peuvent ne se faire sentir qu'au bout de plusieurs semaines.

- **Ttt d'attaque** : hydroxychloroquine: 200-400mg/J, chloroquine: 200-300mg/J
- **Ttt d'entretien** : demi dose
- Durée : plusieurs années
- Examen ophtalmologique de référence car risque de lésions de la rétine
- Surveillance ophtalmologique biannuelle

5. Le méthotrexate administré à faibles doses est souvent bien toléré.

Méthotrexate NOVATREX

- Formes rhumatologiques non contrôlées par AMS
- Dose : 7.5 à 15 mg/semaine
- Toxicité: hématologique, digestive, cutanée, hépatique, infections, pulmonaire.

6. Anti-CD20 RITUXIMAB = MABTHERA Ils sont dirigés contre les cellules qui produisent les anticorps.

antiCD 20 Rituximab = Mabthera

- inhibition de la prolifération du LB
- Indiqué dans : Glomérulonéphrites prolifératives du lupus
- **Traitement d'attaque** 375mg/m² 1fois/semaine x 4
- **Traitement d'entretien** 375mg/m² tous les 3 mois

Rmq : En fonction des organes affectés par le lupus, différents traitements seront proposés pour lutter contre l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, etc.

6.4 Modalités théra :

Les APS (antipaludéens de synthèse) sont le ttt de fond quelque soit la forme clinique !!!

- Formes mineures cutané-articulaires = **AINS ou Aspirine + PLAQUENIL®**

- Hydroxychloroquine PLAQUENIL® 400mg/j : surveillance ophtalmologique annuelle (VC, AMSLER, ERG)
 - Dosages sanguins disponibles : évalue l'observance, empêche l'escalade **thérapeutique**
 - NB : atteinte cutanée résistante à HCQ : thalidomide (pas de corticothérapie)
 - En cas d'échec, discuter d'une Corticothérapie courte à faible dose si atteinte articulaire mal soulagée
 - Le méthotrexate à faibles doses (7.5 à 15 mg/semaine) est souvent efficace sur l'atteinte articulaire.
- **Formes « moyennes »** : Moyen (évolution) : **CTCD + APS ± IMUREL + PLAQUENIL®**
 - **Formes viscérales = CORTICOTHERAPIE indispensable**, parfois bolus initiaux si poussée grave (posologie selon gravité) + **IMUREL + ENDOXAN (cyclophosphamide) + PLAQUENIL®**
 - 1mg/kg/j : glomérulonéphrites proliférative diffuse, thrombopénie, AHA ; 0,5 mg/kg/j : sérites
 - Posologie d'attaque pour 3 à 6 semaines, diminution 10% tous les 10 à 15 jours
 - 0,1 à 0,2 mg/kg/j habituellement maintenue plusieurs années avec HCQ
 - cyclophosphamide (Endoxan®) : administration continue (2 à 3 mg/kg/j) ou intraveineuse discontinue (600 à 750 g/m² chaque mois)
 - azathioprine (Imurel®) 2 à 4 mg/kg/j
 - ciclosporine, Cellcept®
 - **Immunosuppresseurs : formes graves ou cortico-dépendantes (rein++)** :
 - **EDX IV** : 0,5 à 0,8 g/m² toutes les 3-4 semaines ou 500mg tous les 15 jours
 - **AZA** : 2 à 3 mg/kg/j per os
 - **Cellcept** 1000 à 3000 mg/j ou **Myfortic** 720 à 2170 mg/j
 - **MTX** pour certaines formes articulaires résistantes

7 Prévention

- **Eviction 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 œstrogènes.
- 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 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.
- En cas d'utilisation de cyclophosphamide (*Endoxan*), il faut être conscient du risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (> 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.

8 Suivi et pronostic

8.1 Evolution :

Evolution prolongée pendant plusieurs années, marquée par des rechutes (poussées) et des périodes sans symptômes (rémissions).

Les « poussées » sont favorisées par l'exposition au soleil, le stress ou la dépression, les infections, certaines hormones et par l'arrêt subit du traitement.

Les périodes de rémission peuvent durer des semaines, des mois, et même des années. Des rémissions définitives surviennent parfois.

Il est cependant impossible de prédire l'évolution de la maladie chez un individu donné. Généralement, le lupus systémique s'atténue après l'âge de 50 ans.

8.2 Pronostic

Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à 5 ans, grâce à :

- l'amélioration des traitements,
- à la découverte de formes mineures grâce au perfectionnement des tests diagnostiques.

Ce pronostic est actuellement lié à 4 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 ++** : liées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, mais aussi aux 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 (++)** : due à l'utilisation au long cours de corticoïdes, mais également par les complications vasculaires de la maladie (thrombose, vascularite).
→ Il faut donc limiter la corticothérapie au strict nécessaire et éradiquer les facteurs de risque associés (cholestérol, tabac, diabète, hypertension)
- **Les autres complications de la corticothérapie et des IS** : ostéoporose, ostéonécrose, diabète, cataracte

8.3 Suivi :

En pratique, la surveillance repose sur :

- Analyse des signes généraux
- Signes cliniques
- Taux d'anti-ADN natif
- Taux de C4
- Test à la bandelette urinaire tous les 6 mois

- Suivi pluridisciplinaire du malade, en faisant intervenir si besoin un dermatologue, un hématologue, un pneumologue, un néphrologue...

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),
- 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'IS

9 Autres types de lupus :

9.1 Lupus induit :

Lupus médicamenteux : de nombreux médicaments sont capables d'induire l'apparition d'auto-anticorps généralement de type anti-histones et anti-ADN dénaturé, mais en principe jamais d'anti-ADN natif ou d'anticorps anti-ENA.

Pour les 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 (auto- anticorps) peuvent persister plusieurs mois, voire un ou deux ans. En cas de signes cliniques persistants, il est parfois justifié de traiter (corticothérapie).

De nombreux médicaments ont été incriminés parmi lesquels on note surtout :

- les b-bloquants
- l'interféron α
- l'isoniazide
- la D-pénicillamine
- la salazopyrine
- la carbamazépine (Tégrétol)
- le procainamide
- l'alpha-méthyl-dopa
- la chlorpromazine

9.2 Le lupus chez la femme enceinte :

• Risques materno-fœtaux :

- Risques d'une poussée évolutive de la maladie, surtout au cours du **dernier trimestre** et dans les **semaines qui suivent l'accouchement** (rôle favorisant des œstrogènes) ;
- **risque de toxémie gravidique** (éclampsie) probablement favorisé par la présence d'anticorps antiphospholipides ;
- **risque d'avortements** répétés surtout liés aux anticorps antiphospholipides ;

- **risque d'hypotrophie fœtale** lié à différents phénomènes vasculaires et aussi parfois à une corticothérapie excessive ;
- **risque de lupus néonatal** (lésions cutanées, cytopénies, etc.) avec parfois un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVC) chez les enfants nés de mère avec anti-Ro/SSA (5% des cas). Ce BAVC est lié aux dépôts myocardiques fœtal de ces auto-anticorps.
- **Précautions à prendre :**
 - l'autorisation d'une grossesse uniquement pendant les **périodes de quiescence** de la maladie (depuis au moins 6 mois)
 - **la proposition d'un traitement « préventif »** associant une faible corticothérapie (cortancyl 10mg) et souvent des doses faibles d'aspirine (aspirine 100 mg/jour) ;
 - **une surveillance clinique et biologique mensuelle** pendant la grossesse comprenant une surveillance **maternelle** (examen clinique et biologique), mais également une surveillance **fœtale**, en particulier échocardiographique chez les patientes avec anticorps anti-Ro-SSA.
- **Traitement :**
 - Introduction d'une **faible corticothérapie** en prévention des poussées (majoration des doses si initialement présente)
 - **HCQ** habituellement poursuivie
 - Arrêt des bisphosphonates 6 mois avant la grossesse
 - Surveillance pluridisciplinaire, TA surtout, et biologique
 - Attention à l'ascension physiologique du complément pendant la grossesse

9.3 Associations :

Le **lupus** est fréquemment (> 20%) associé simultanément ou successivement à d'autres maladies dites auto-immunes, qu'elles soit spécifiques d'organe (thyroïdite d'Hashimoto, hépatite....) ou non (sclérodermie, dermatomyosite, connectivite mixte...)

Le syndrome des anti-phospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune parfois sévère, dont le diagnostic repose sur l'association :

- d'évènements cliniques (**thrombose vasculaire** et/ou **avortements spontanés** répétés)
- à la présence **d'auto-anticorps antiphospholipides** sériques.

Cependant, les mécanismes en jeu dans cette association ne sont pas clairs pour l'instant, en raison probablement de l'hétérogénéité des anticorps antiphospholipides.

Les auto-anticorps reconnaissent **les phospholipides anioniques** (cardiolipine, phosphatidylsérine)

- associés à des protéines plasmatiques appelées cofacteurs et qui sont impliquées dans les voies de l'hémostase (β -2-glycoprotéine I, protéine C, protéine S, prothrombine).

Il existe deux formes de syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

- une forme **primitive** (ou isolée)
- et une forme dite **secondaire** à une autre pathologie auto-immune (ex : le **LED**)

Diagnostic

Clinique

Manifestations cliniques "majeures" :

Thrombose vasculaire :

La thrombose peut être veineuse, spontanée, superficielle ou profonde et parfois de siège inhabituel. Cette thrombose veineuse peut être découverte à l'occasion d'une immobilisation inhabituelle.

⇒ **risque d'embolie pulmonaire**

Une thrombose artérielle :

Tout territoire peut être concerné : **SNC (++)**

⇒ accidents vasculaires cérébraux transitoires ou constitués

⇒ dont la **répétition** peut engendrer un **tableau de démence vasculaire**,

⇒ mais les accidents ischémiques peuvent également toucher la rétine, le myocarde, les glandes surrénales, etc...

Accidents gravidiques :

Avortements spontanés inexpliqués par ailleurs, survenant avant la 10ème semaine de grossesse ;

Morts in utero inexpliquées par ailleurs ; certaines prématurités et pré-éclampsies sévères pourraient trouver leur explication dans un SAPL.

Manifestations cliniques mineures :

- myélopathie transverse,
- valvulopathie mitrale et aortique pouvant être à l'origine d'une dysfonction hémodynamique, d'embolie artérielle systémique,
- chorée,
- migraines,
- syndrome clinique évoquant une sclérose en plaques,
- livedo réticularis qui, associé au tableau neurologique d'ischémies répétées, porte le nom de syndrome de Sneddon,
- hypertension artérielle et insuffisance rénale accompagnées d'une protéinurie et liées à une néphropathie vasculaire,

Enfin les formes sévères dites catatrophiques où les éléments de thrombose s'associent à des évènements hémorragiques et dont le pronostic est très sévère.

Biologie

Les signes biologiques majeurs :

La présence d'auto-anticorps antiphospholipides peut être détectée par différents tests qui ne sont pas équivalents, ceci témoignant de l'hétérogénéité de la population de ces anticorps.

- **Anticorps anticardiolipines d'isotype IgG ou IgM**, de taux élevés, est révélée par la technique dite **Elisa**
- **Anticoagulant circulant** qui témoigne de l'existence d'un auto-anticorps allongeant un test fonctionnel de coagulation dépendant des phospholipides (ex. du temps de céphaline activé).

Il faut rappeler que le terme anticoagulant circulant peut prêter à confusion, dans la mesure où les patients risquent en réalité des thromboses et non des hémorragies.

Les signes biologiques mineurs :

- **détection des antiphospholipides "par hasard"** à l'occasion d'un bilan de coagulation (type pré-opératoire) montrant un temps de céphaline activé allongé spontané, ou à l'occasion d'une sérologie syphilitique découverte positive (faux VDRL positif) ;
- **thrombocytopénie** auto-immune fréquente ;
- **anémie hémolytique** auto-immune parfois.

La notion de signes majeurs et mineurs montre que le diagnostic peut être incertain :

- De plus, les sujets « normaux » ont des anticorps anticardiolipines à taux faibles,
- ou encore développe ces anticorps à taux plus élevé en situation infectieuse sans risque thrombotique (primo-infection par le virus d'Epstein-Barr, infection par le VIH, paludisme).

Il convient donc, en cas de doute, de redoser les anticorps anticardiolipine à distance de l'épisode clinique initial.

Quand rechercher un syndrome des antiphospholipides ?

Plusieurs situations cliniques méritent que cette recherche d'anticorps antiphospholipides soit réalisée :

- antécédents de thrombose veineuse et artérielle inexpliquée
- thrombose ou (embolie pulmonaire) récente, récidivante ou de siège inhabituel
- 1ère manifestation artérielle systémique si l'âge du patient est inférieur à 50 ans,
- manifestation artérielle répétée si l'âge est inférieur à 65 ans
- thrombopénie inexpliquée
- avortements inexpliqués, répétés et précoces
- livedo reticularis
- lupus systémique.

Attitude thérapeutique :

En cas de thrombose :

- anticoagulation au long cours par **antivitamines K** permettant d'obtenir un **INR entre 2,5 et 4** ;
- cette anticoagulation peut parfois être associée à **l'aspirine** à faibles doses, en particulier en cas d'atteinte artérielle ;

En cas de grossesse pour les avortements itératifs : les antivitamines K ne pouvant être prescrits au cours de la grossesse, il convient de les remplacer par **l'héparine sous-cutanée**, éventuellement associée à **l'aspirine** à faibles doses.

RESUME :

→ **HEPARINOTHERAPIE** si thrombose aiguë (surveillance TCA impossible => antiXA)

- Prévention PRIMAIRE : **ASPIRINE**
- Prévention SECONDAIRE : **AVK** (INR >3)
- Prévention pendant la grossesse : **aspirine, héparine**