

# Item 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

---

---

**Collège National des Enseignants de Dermatologie**

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>3</b>
<b>I Atteinte cutanée</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1 Lésions cutanées spécifiques</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1.1 Lupus érythémateux aigu</b> .....	<b>6</b>
<b>I.1.2 Lupus cutané subaigu</b> .....	<b>8</b>
<b>I.1.3 Lupus érythémateux discoïde</b> .....	<b>9</b>
<b>I.1.4 Autres aspects</b> .....	<b>11</b>
<b>I.2 Aspects histopathologiques</b> .....	<b>11</b>
<b>I.3 Aspects évolutifs</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4 Lésions cutanées vasculaires</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4.1 Phénomène de Raynaud</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4.2 Livedo</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4.3 Purpura</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4.4 Ulcère de jambe</b> .....	<b>12</b>
<b>I.4.5 Vasculite urticarienne</b> .....	<b>13</b>
<b>I.4.6 Autres lésions vasculaires</b> .....	<b>13</b>
<b>I.5 Autres manifestations</b> .....	<b>13</b>
<b>I.5.1 Alopécie diffuse</b> .....	<b>13</b>
<b>I.5.2 Lésions bulleuses</b> .....	<b>13</b>
<b>II Atteintes viscérales</b> .....	<b>13</b>
<b>II.1 Manifestations rhumatologiques</b> .....	<b>13</b>
<b>II.2 Manifestations rénales</b> .....	<b>14</b>
<b>II.3 Manifestations neurologiques</b> .....	<b>15</b>
<b>II.4 Manifestations cardiaques</b> .....	<b>15</b>
<b>II.5 Manifestations vasculaires</b> .....	<b>16</b>
<b>II.6 Manifestations respiratoires</b> .....	<b>16</b>
<b>II.7 Manifestations diverses</b> .....	<b>16</b>

<b>III</b>	<b>Signes biologiques</b> .....	<b>17</b>
III.1	Anomalies des protéines de l'inflammation .....	17
III.2	Manifestations hématologiques .....	17
III.3	Anomalies sérologiques .....	18
III.3.1	Autoanticorps .....	18
III.3.2	Hypocomplémentémie .....	19
<b>IV</b>	<b>Formes cliniques</b> .....	<b>19</b>
IV.1	Syndrome des antiphospholipides (SAPL) .....	19
IV.1.1	Anticorps antiphospholipides .....	19
IV.1.2	SAPL .....	20
IV.2	Formes intriquées ou associées .....	20
IV.3	Grossesse .....	21
IV.4	Lupus induits .....	21
<b>V</b>	<b>Diagnostic positif</b> .....	<b>22</b>
<b>VI</b>	<b>Évolution et pronostic</b> .....	<b>23</b>
	<b>Points Essentiels</b> .....	<b>27</b>

## **OBJECTIFS**

ENC :

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

Prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, le lupus érythémateux disséminé ou lupus érythémateux systémique (LES) est une connectivite fréquente et d'expression clinique très variable, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN natif. Il peut être associé à la présence d'un anticorps antiphospholipides (APL) et à son corollaire clinique, le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) caractérisé par des thromboses récidivantes.

## Épidémiologie & pathogénie

### Épidémiologie

Le LES survient dans 85 % des cas chez la femme, généralement en période d'activité génitale.

La prévalence (15 à 50 cas pour 100 000) est plus élevée chez les sujets noirs.

### Pathogénie

Le LES résulte d'interactions probables entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement.

Cette interaction a pour conséquence une réponse immunitaire anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B, qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation, et la production d'anticorps en particulier d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.

Prédisposition génétique :

- fréquence accrue de la maladie chez les jumeaux monozygotes ;
- atteinte d'un membre de la famille dans 10 % des cas ;
- plusieurs gènes sont probablement impliqués. Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception de déficits en fraction du complément (C4 essentiellement).

Facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée de la maladie :

- ils sont pour la plupart, inconnus ;
- les rayons ultraviolets B (280–320 nm) ;
- de nombreux médicaments induisent une maladie apparentée au lupus : mais avec des différences cliniques et immunologiques ;
- l'appartenance au sexe féminin est un facteur de susceptibilité (la prévalence chez les femmes en âge de procréer est 7 à 9 fois supérieure à la prévalence chez les hommes, sex-ratio 3 femmes pour 1 homme au cours des périodes pré- et post-ménopausiques).

La description d'une forme typique est impossible. Les principales manifestations seront décrites en indiquant leur fréquence. Les atteintes viscérales, qui peuvent toutes révéler la maladie, s'associent lors des poussées à des signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement.

## I ATTEINTE CUTANEE

---

De nombreuses manifestations dermatologiques sont observées au cours du lupus érythémateux. Elles sont schématiquement classées en trois groupes : les lésions lupiques (histologie évocatrice de lupus), les lésions vasculaires et les autres manifestations.

### I.1 LÉSIONS CUTANÉES SPÉCIFIQUES

Tableau 1 : Signes principaux des lésions cutanées lupiques du lupus

Type de lupus	Signes cliniques
Lupus érythémateux aigu	Érythème en vespertilio, en « loup » Lésions érosives muqueuses
Lupus érythémateux subaigu	Lésions annulaires disséminées Lésions psoriasiformes disséminées Photosensibilité
Lupus érythémateux discoïde	Lésion érythémato-squameuses Évolution atrophiante, dyschromique, cicatricielle

Les lésions lupiques principalement observées au cours du LES sont des lésions de lupus érythémateux aigu. Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares. Ces différents types de lupus cutané peuvent être associés chez un même malade. Ils diffèrent par leur aspect clinique, histologique et leur évolution.

### I.1.1 Lupus érythémateux aigu

Les lésions du lupus érythémateux aigu sont caractérisées par un aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, plus rarement papuleux (Figure 1) et (Figure 2).

Figure 1 : Lupus érythémateux systémique à début aigu : érythème en vespertilio du visage



**Figure 2 : Lupus érythémateux systémique : érythème du dos des mains respectant les articulations**



Dans la forme localisée, l'atteinte est située principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons nasogéniens et les paupières, s'étendant souvent sur le front, le cou, dans la zone du décolleté avec une bordure émietlée.

Dans la forme diffuse, les lésions prédominent sur les zones photoexposées réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires.

Les lésions muqueuses du lupus aigu sont érosives, principalement buccales (Figure 3).

**Figure 3 : Lupus érythémateux systémique : érosions buccales**



Le diagnostic différentiel se pose avec :

- la rosacée (item 232 : [http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_34/site/html/1.html](http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_34/site/html/1.html))
- la dermatite séborrhéique (item 232 : [http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_35/site/html/1.html](http://umvf.univ-nantes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_35/site/html/1.html))
- la dermatomyosite qui prédomine au visage, sur les paupières supérieures, de couleur lilacée avec un œdème généralement plus important et aux mains, sur les zones articulaires ;
- les formes disséminées qui peuvent faire évoquer un eczéma ou une éruption virale.

### **I.1.2 Lupus cutané subaigu**

Des lésions de lupus cutané subaigu sont observées dans 7 à 21 % des LES, notamment en présence d'anticorps anti-Ro/SSA.

Les lésions sont maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant :

- soit vers des lésions annulaires (contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse) ;
- soit vers un aspect psoriasiforme, papulo-squameuses (Figure 4).



**Figure 4 : Lupus érythémateux subaigu : lésions annulaires**



Elles prédominent sur les zones photoexposées de la moitié supérieure du corps, ou peuvent être induites par certains médicaments (thiazidiques, inhibiteurs calciques).

Le diagnostic différentiel peut être :

- une dermatophytie ;
- un érythème polymorphe ;
- un psoriasis ;
- un pityriasis rosé de Gibert ;
- un vitiligo dans les formes dépigmentées.

### **I.1.3 Lupus érythémateux discoïde**

Les lésions cutanées de type lupus érythémateux discoïde sont observées dans 15 à 25 % des LES. Beaucoup plus fréquemment, elles sont isolées, sans aucune manifestation viscérale.

En l'absence d'anomalies biologiques franches, la probabilité que des lésions de lupus érythémateux discoïde annoncent la survenue d'un LES est très faible.

Il s'agit de plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires :

- érythème, surtout net en bordure, parcouru de fines télangiectasies ;
- squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires ;
- et atrophie cicatricielle (Figure 5).

**Figure 5 : Lupus érythémateux discoïde : lésions érythémato-squameuses et atrophiques**



Les lésions souvent multiples et symétriques prédominent au visage, prenant parfois une disposition en aile de papillon.

L'atteinte des oreilles et du cuir chevelu est possible (Figure 6).

**Figure 6 : Lupus érythémateux discoïde : localisations typiques (oreille, tempe, pommette)**



### **I.1.4 Autres aspects**

D'autres aspects sont plus rarement observés au cours du LES :

- le lupus tumidus se manifestant par un placard infiltré non squameux ;
- le lupus à type d'engelures des extrémités ;
- la panniculite lupique débutant par des nodules et laissant une atrophie cicatricielle sur les bras et les cuisses.

## **I.2 ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES**

Les lésions sont épidermiques et dermiques : hyperkératose, atrophie épidermique, dégénérescence des kératinocytes basaux, épaissement de la membrane basale, œdème et infiltrat lymphocytaire dermique.

Les lésions sont plus marquées dans les formes discoïdes, parfois minimes dans les autres variantes.

L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts granuleux (par opposition aux dépôts linéaires des dermatoses bulleuses auto-immunes) d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique dans 90 % des cas de lupus aigu et chronique et dans 60 % des cas de lupus subaigu.

Cette lésion lupique est présente en peau saine dans 30 % des cas de LES.

### **I.3 ASPECTS EVOLUTIFS**

Les lésions de LES ont une évolution parallèle à celle des poussées systémiques, disparaissant sans cicatrice, avec parfois une hypochromie séquellaire (lupus subaigu).

Les lésions de lupus discoïde ont une évolution chronique et cicatricielle sans parallélisme avec les poussées viscérales.

### **I.4 LESIONS CUTANÉES VASCULAIRES**

#### **I.4.1 Phénomène de Raynaud**

Un phénomène de Raynaud est présent chez 15 à 45 % des malades.

Il peut précéder de longue date l'apparition du LES.

Il ne justifie que rarement un traitement spécifique.

L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée.

#### **I.4.2 Livedo**

Le livedo est significativement associé à la présence d'anticorps antiphospholipides, à l'atteinte cardiaque et aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales.

Il est diffus, à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou ramifié).

Il est localisé sur les membres et le tronc.

La biopsie cutanée est d'intérêt limité.

#### **I.4.3 Purpura**

Le purpura peut témoigner d'une vasculite ou de lésions thrombotiques : plus les lésions sont nécrotiques, plus le risque de thrombose est important (justifiant la recherche d'anticorps antiphospholipides).

#### **I.4.4 Ulcère de jambe**

Il atteint environ 3 % des malades.

Il est rarement secondaire à une atteinte des troncs profonds (Doppler artériel et veineux).

Il s'agit le plus souvent d'ulcères superficiels par vasculite ou plus souvent thrombose cutanée (anticorps antiphospholipides).

#### **I.4.5 Vasculite urticarienne**

Les lésions d'urticaire, notées dans 4 à 13 % des cas, correspondent histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques et sont généralement associées à une baisse du complément.

#### **I.4.6 Autres lésions vasculaires**

On peut aussi observer un érythème palmaire, des télangiectasies periunguéales et des hémorragies en flammèches sous-unguéales.

### **I.5 AUTRES MANIFESTATIONS**

#### **I.5.1 Alopécie diffuse**

Une chute diffuse des cheveux, inconstante, est contemporaine des poussées de LES.

#### **I.5.2 Lésions bulleuses**

Elles sont :

- exceptionnelles ;
- toujours associées à un lupus systémique ;
- caractérisées par des dépôts linéaires immuns sur la jonction dermo-épidermique.

## **II ATTEINTES VISCERALES**

---

### **II.1 MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES**

Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et au premier plan, qu'il s'agisse d'arthromyalgies ou plus souvent d'arthrites vraies (75 %). Ces arthrites évoluent sur un mode variable :

- oligo- ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique ;
- arthrite subaiguë ;
- plus rarement arthrite chronique.

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles.

Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud).

Les radios ne montrent pas de destruction ostéocartilagineuse, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde.

Plus rarement, on peut observer des ténosynovites ou des arthrites septiques.

Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie.

## II.2 MANIFESTATIONS RENALES

*Elles ont une importance pronostique majeure.* Leur fréquence comprise entre 35 et 55 % (plus élevée si l'on se fonde sur les données de biopsies rénales systématiques). L'atteinte rénale survient en règle dans les premières années d'évolution. Une surveillance régulière s'impose. La ponction-biopsie rénale (PBR) est indiquée en cas de protéinurie supérieure à 0,5g/24h. Les lésions sont principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires ; elles coexistent fréquemment sur une même biopsie.

On distingue :

- les lésions actives susceptibles de régresser sous traitement ;
- les lésions inactives irréversibles ;
- chacune avec un indice quantitatif.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît six classes :

- glomérule normal (classe I), cet aspect est rare ;
- glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) de pronostic favorable ;
- glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) : avec des lésions nécrotiques et prolifératives partielles de capillaires (moins de 50 % des glomérules), une protéinurie modérée, une évolution ultérieure vers une forme diffuse non exceptionnelle ;
- glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) : c'est la forme la plus fréquente et la plus grave avec une protéinurie franche, souvent un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, HTA et insuffisance rénale. Les glomérules sont touchés à des degrés divers : nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales, dépôts endomembraneux, prolifération épithéliale (croissants extracapillaires, signe de gravité), dépôts granuleux d'IgG, IgM, IgA, ou de complément ;

- glomérulonéphrite extramembraneuse (classe V) : c'est un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique, sans HTA ni insuffisance rénale. Les parois des capillaires glomérulaires sont épaissies de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns ;
- sclérose glomérulaire (classe VI), d'autonomie discutée.

### II.3 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent souvent une signification souvent péjorative. Leur expression clinique est très variable (30-60 %) :

- crise comitiale généralisée ou focalisée, pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années, et posant alors le problème diagnostique d'un lupus induit par les anticorps. Il faut rechercher des APL ;
- accidents vasculaires cérébraux surtout ischémiques, volontiers corrélés à la présence d'un APL ;
- neuropathies crâniennes ;
- méningite lymphocytaire aseptique, à attribuer à la maladie lupique après avoir éliminé une surinfection opportuniste, notamment tuberculeuse ou mycotique ;
- plus rarement, atteinte médullaire et chorée ;
- migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, à ne pas confondre avec une manifestation organique.

Les troubles psychiques sont fréquents (20 %) et peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement divers (neuro-lupus, complication du traitement corticoïde).

L'IRM est utile dans l'évaluation du neuro-lupus (infarctus cérébraux, hypersignaux de la substance blanche).

### II.4 MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Elles peuvent toucher les trois tuniques :

- les péricardites (30 %), parfois révélatrices, sont fréquemment latentes et découvertes lors d'une échographie systématique. Leur corticosensibilité est spectaculaire ;
- l'atteinte myocardique spécifique se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction ;

- l'endocardite de Libman-Sacks est reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL. Les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du cœur gauche. Cette endocardite expose à des complications : dégradation hémodynamique, greffe oslérienne, thromboses valvulaires source d'embolies artérielles ;
- les cas d'insuffisance coronarienne sont généralement secondaires à l'athérome précoce (favorisé par la corticothérapie prolongée) et/ou à un SAPL.

## II.5 MANIFESTATIONS VASCULAIRES

L'hypertension artérielle (fréquence 20 à 60 % selon les critères retenus) est souvent présente en cas de glomérulopathie grave et/ou de corticothérapie.

Une vasculite est fréquemment retrouvée anatomiquement au niveau de la peau, des reins ou du système nerveux central, allant de l'angéite leucocytoclasique à des lésions indiscernables de celles de la périartérite noueuse.

Les thromboses veineuses ou artérielles sont fréquentes quand le LES s'accompagne d'anticorps antiphospholipides. Elles surviennent sur un vaisseau indemne d'inflammation pariétale. Les thromboses veineuses touchent tous les territoires, dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux. Le risque embolique est élevé. Les artères de petit, moyen et gros calibres peuvent être concernées (AVC, nécroses cutanées).

## II.6 MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

Les pleurésies lupiques (30 %), uni- ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont corticosensibles.

Les atteintes pulmonaires (15 %) sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante : toux, hémoptysie, dyspnée, parfois anomalies auscultatoires.

Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrateurs et récidivants ou d'atélectasies en bandes.

La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse.

L'hypertension artérielle pulmonaire est rare.

## II.7 MANIFESTATIONS DIVERSES

Les adénopathies, surtout périphériques, sont fréquentes, la splénomégalie plus rare.



Les douleurs abdominales sont souvent secondaires à la toxicité gastroduodénale des anti-inflammatoires. Les pancréatites et les perforations intestinales liées à une vasculite mésentérique sont de pronostic sévère.

Une hépatomégalie modérée est fréquemment constatée. L'association avec une hépatite auto-immune de type I est plus rare.

Les atteintes oculaires correspondent à des entités variées : rétinite dysorique fréquente mais aspécifique, névrite optique, thrombose des vaisseaux réiniens.

L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est souvent retrouvée si on la recherche systématiquement.

### III SIGNES BIOLOGIQUES

---

#### III.1 ANOMALIES DES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire net : élévation de la vitesse de sédimentation (VS), hyperfibrinémie, hyperalpha-2-globulinémie. La protéine C réactive reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

#### III.2 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

Elles portent sur les trois lignées :

- une *anémie*,
  - le plus souvent inflammatoire, lors des poussées,
  - hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, présente dans 5 à 10 % des cas,
  - de diverses causes (insuffisance rénale, érythro-blastopénie, microangiopathie thrombotique...). Elles sont plus rares ;
- la *leucopénie* modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie (surtout T) et parfois d'une neutropénie ;
- une *thrombopénie périphérique*, dans 10 à 20 % des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie ou s'inscrire dans le cadre d'un SAPL ;
- les *troubles de l'hémostase* sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type

lupique. Il est dépisté *in vitro* par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. *In vivo*, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL.

### III.3 ANOMALIES SEROLOGIQUES

#### III.3.1 Autoanticorps

Les autoanticorps de spécificité variée, sont dominés par les facteurs antinucléaires (FAN).

L'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2 est une méthode globale de dépistage des FAN très sensible (95 % environ), mais peu spécifique : souvent positive dans d'autres connectivites, dans certaines hépatopathies et hémopathies lymphoïdes, et, à un titre faible, chez 2 à 4 % des sujets sains, après 60 ans.

Au cours du LES, divers aspects de fluorescence, parfois associés, sont rencontrés :

- homogène : le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1/500 ;
- périphérique : plus rare, mais plus spécifique ;
- moucheté : anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites ;
- nucléolaire : rare dans le LES, plus fréquent dans la sclérodermie.

La présence de FAN ne constitue qu'un *test d'orientation*, et il est indispensable de *préciser leur spécificité*. La recherche d'anticorps anti-ADN natif par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test ELISA, est un examen moins sensible (50 à 80 %) que l'étude des FAN, mais plus spécifique du LES.

Le taux d'anticorps anti-ADN natif est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES.

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA) sont détectés et identifiés par immunoprécipitation, immunoblot, ELISA. On distingue divers types, parfois associés :

- les anticorps anti-Sm sont peu fréquents (20 %), mais très spécifiques ;
- les anticorps anti-SSA (ou Ro), dirigés contre des antigènes à la fois nucléaires et cytoplasmiques, sont présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du LES, du lupus subaigu et du lupus néonatal ;
- les anticorps anti-SSB (ou La) sont plus rares ;

- les anticorps anti-RNP sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30 % des LES.
- à côté des FAN, divers types d'autoanticorps non spécifiques d'organe sont présents : anticorps antiphospholipides, facteur rhumatoïde, anticorps antihématies (test de Coombs) et antiplaquettes.

### III.3.2 Hypocomplémentémie

Fréquente au cours du LES, elle peut relever de deux mécanismes :

- une consommation du complément (CH50 ; C3 ; C4), souvent associée à l'existence d'une atteinte rénale ;
- un déficit génétique d'une fraction du complément (C4, parfois C2), non réversible sous traitement.

## IV FORMES CLINIQUES

---

### IV.1 SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (SAPL)

#### IV.1.1 Anticorps antiphospholipides

Ce terme désigne plusieurs types principaux d'anticorps de spécificité voisine dirigés contre des protéines associées aux phospholipides :

- antiprothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation (allongement du temps de céphaline activée) ;
- anticorps anticardioline :
  - recherché par test immunologique ELISA,
  - également responsable de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA et immunofluorescence négatifs) ;
- $\beta$ -2-glycoprotéine I, cofacteur associé à la cardioline contre lequel sont dirigés des anticorps potentiellement thrombogènes.

Les anticorps antiphospholipides sont observés :

- lors de certaines infections (notamment infection par le VIH), de cancers ou au cours de l'insuffisance rénale, mais ils sont alors rarement à l'origine de thromboses,

- au cours du LES, avec un risque accru de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles : accidents ischémiques cérébraux, avortements spontanés précoces secondaires à des thromboses placentaires...

D'autres manifestations sont classiques dans ce contexte :

- valvulopathies (endocardite de Libman-Sacks) ;
- livedo ;
- hémolyse et/ou thrombopénie périphérique auto-immunes.

Le mécanisme des complications thrombotiques fait appel à l'interaction des anticorps antiphospholipides avec l'endothélium vasculaire et les plaquettes. Au cours du SAPL, les thromboses relèvent donc d'un mécanisme différent de celui des vasculites lupiques (inflammation pariétale).

#### **IV.1.2 SAPL**

Il est défini par l'association de :

- manifestations cliniques (thromboses ou avortements répétés) ;
- biologiques (présence d'anticorps antiphospholipides à titre significatif et confirmée par deux recherches espacées d'au moins 6 semaines).

Il peut aussi s'observer au cours de connectivites non lupiques et de néoplasies. Il survient parfois en dehors d'un cadre pathologique : syndrome primaire des antiphospholipides. Certains de ces patients évoluent vers un lupus.

#### **IV.2 FORMES INTRIQUEES OU ASSOCIEES**

La coexistence d'un LES et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

L'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivite soulève parfois des problèmes nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, associe :

- un syndrome de Raynaud ;
- des doigts boudinés ;
- une polyarthrite non destructrice ;
- des myalgies ;
- un titre élevé de facteurs antinucléaires (fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP).

Avec le temps, cette symptomatologie reste inchangée chez certains patients alors que chez d'autres des manifestations spécifiques d'une connectivite définie (lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde ou dermatomyosite) apparaissent.

### **IV.3 GROSSESSE**

*Le risque de poussée lupique grave chez la mère est important si :*

- la maladie est évolutive au début de la grossesse ;
- s'il existe une néphropathie et/ou une HTA préalables ;
- si le traitement corticoïde est interrompu par erreur.

À l'inverse, la grossesse n'est pas déconseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale.

*Les risques pour le fœtus sont divers :*

- avortements spontanés si présence chez la mère d'anticorps antiphospholipides;
- probabilité de mener spontanément une grossesse à terme réduite après un premier avortement, mais les traitements sont souvent efficaces ;
- lupus néonatal (bloc auriculoventriculaire complet, éruption cutanée néonatale de type annulaire transitoire) lié à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA (rare) ;
- prématurité, souffrance fœtale et mortinatalité accrues chez les enfants de mère lupique.

### **IV.4 LUPUS INDUITS**

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement isoniazide (INH), D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants,  $\beta$ -bloqueurs, minocycline, interféron et anti-TNF.

Les œstroprogestatifs sont souvent responsables de poussées lupiques, ils ne semblent pas susceptibles de déclencher un authentique lupus.

Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée.

Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles. Leur profil biologique est particulier :

- taux très élevé des FAN, souvent supérieur à 1/2 000 ;

- absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie ;
- anticorps antihistones fréquemment présents.

L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines. Une courte corticothérapie est cependant parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître.

## V DIAGNOSTIC POSITIF

---

Le diagnostic de LES repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

L'*American Rheumatism Association* a publié une liste révisée en 1997 de 11 critères : un nombre minimum de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 % (encadré).

L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, leur valeur diagnostique n'étant pas absolue à l'échelon individuel.

### Critères de classification du LES de l'ARA

1. Rash malaire.
2. Lupus discoïde.
3. Photosensibilité.
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées.
5. Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques.
6. Pleurésie ou péricardite.
7. Protéinurie >0,5 g/j ou cylindrurie.
8. Convulsions ou psychose.
9. Anémie hémolytique, ou :
  - leucopénie <4 000/ $\mu$ L constatée à 2 reprises ;
  - lymphopénie <1 500/ $\mu$ L constatée à 2 reprises ;
  - thrombopénie <100 000/ $\mu$ L en l'absence de médicaments cytopéniants.
10. Anticorps anti-ADN natif, ou :
  - anticorps anti-Sm ;

- sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois, ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anticardiolipine (IgG ou IgM).

11. Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs.

## VI ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

---

La maladie lupique évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission de durée et de qualité très variables.

On oppose schématiquement des formes bénignes principalement cutané-articulaires et des formes graves associant diverses atteintes viscérales.

La surveillance biologique du LES comporte :

- les examens biologiques usuels ;
- la recherche régulière d'une protéinurie ;
- des dosages répétés des anticorps anti-ADN natif et du complément (CH50, C3, C4) (en l'absence de déficit constitutionnel).

Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré depuis 30 ans, notamment en raison du diagnostic des formes frustes et des progrès thérapeutiques. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 %.

Les causes de mortalité sont, outre la responsabilité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

### Principes du traitement

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

- à court terme :
  - assurer le confort quotidien,
  - préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- à moyen terme :

- s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales,
- prévenir les poussées,
- empêcher les récurrences thrombotiques,
- préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- à long terme :
  - guérir la maladie,
  - limiter les effets délétères différés des traitements.

L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran d'indice de protection élevé). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les œstroprogestatifs doit être proposé.

### **Principales modalités thérapeutiques**

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie.

*Les lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance.*

### **Formes mineures cutané-articulaires**

Le traitement repose sur :

- l'aspirine (2 à 4 g/j) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les antimalariques de synthèse, d'efficacité démontrée : hydroxychloroquine (*Plaquenil* 400 mg/j) :
  - efficacité jugée après 3 mois,
  - surveillance ophtalmologique annuelle (vision des couleurs, échelle d'Amsler) à la recherche d'éventuels signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement,
  - autres effets secondaires plus rares (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculo-ventriculaire).

La persistance de symptômes articulaires peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10mg/j de prednisone. À l'inverse, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques ne constitue pas une indication à la corticothérapie, mais justifie le recours à d'autres thérapeutiques (thalidomide...).



## Formes viscérales

Le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

*Corticothérapie générale :*

- prednisone (*Cortancyl*) ; c'est le corticoïde de référence ;
- posologie de 1 mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0,5mg/kg/j dans les sérites ;
- prévention des effets secondaires :
  - l'accélération de l'athérogenèse impose de prendre en compte HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme...
  - diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques conseillés, associée à une supplémentation potassique,
  - complications digestives : utilisation des anti-H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons,
  - ostéoporose : adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium associés éventuellement aux diphosphonates,
  - risques infectieux majorés par la corticothérapie à fortes doses : dépistage et traitement systématique des foyers infectieux latents.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite pour une durée de 4 à 6 semaines.

La dégression progressive se fait par diminution de 10 % de la dose antérieure, tous les 10 à 15 jours. Le sevrage, lorsqu'il est décidé, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'administration de fortes doses de corticoïdes par voie veineuse est employée dans le traitement des poussées graves, notamment rénales et neurologiques. Cette technique dite des « bolus » consiste en l'injection quotidienne de 1g de méthylprednisolone (*Solumédrol IV*) en 60min pendant 3 jours consécutifs, relayée par une corticothérapie orale.

*Immunosuppresseurs :*

- indication : formes viscérales graves ou corticodépendantes ;
- risques : infections à court terme, stérilité, oncogenèse possible à long terme ;
- divers agents sont utilisés dans les schémas traditionnels : cyclophosphamide (*Endoxan*) à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, azathioprine (*Imurel*) à la dose de 2 à 4 mg/kg/j. Outre leurs risques communs, le cyclophosphamide expose plus particulièrement aux cystopathies et aux cancers vésicaux ;
- les indications de l'administration intraveineuse discontinuée de cyclophosphamide

(initialement tous les mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2 ans) diminuent au profit du mycophénolate mofétil (*Cellcept*).

## Cas particuliers

### Thrombopénie périphérique

Si sévère et résistante à la corticothérapie :

- splénectomie précédée d'une vaccination antipneumococcique ;
- perfusions de fortes doses d'immunoglobulines souvent efficaces à court terme.

### Syndrome des antiphospholipides

Le traitement du SAPL complète le traitement du LES auquel il s'associe :

- thromboses récentes : héparinisation initiale suivie d'un relais par les antivitamine K ;
- prévention des récurrences par anticoagulation par antivitamine K (*international normalized ratio* (INR) à 3 en cas de thrombose artérielle) ;
- prévention des récurrences de pertes fœtales : héparine sous-cutanée associée à l'aspirine ;
- en l'absence d'antécédents thrombotiques, l'aspirine au titre de la prévention primaire.

## Grossesse

Les risques de poussée lupique, dans le dernier trimestre de la grossesse et le post-partum, justifient pour certains une majoration du traitement dont les modalités sont discutées.

Les antimalariques de synthèse peuvent être poursuivis pendant la grossesse.

## Contraception

La grossesse n'étant acceptable que dans certaines conditions, une *contraception efficace* est indispensable.

Les œstroprogestatifs sont formellement contre-indiqués.

Le stérilet est généralement récusé chez les patientes traitées par corticothérapie en raison

de ses risques infectieux et parce que son efficacité est moindre.

La contraception repose donc essentiellement sur les norstéroïdes à faibles doses (ou micropilules progestatives), l'acétate de chlormadinone (*Lutéran*) ou l'acétate de cyprotérone (*Androcur*).

## **POINTS ESSENTIELS**

---

- **Le lupus érythémateux systémique (LES) est très hétérogène dans sa présentation clinique ;**
- **Les manifestations dermatologiques sont d'une grande aide diagnostique ;**
- **Les signes cutanés « spécifiques » sont presque toujours déclenchés ou aggravés par l'exposition solaire ;**
- **Les variantes de lupus discoïde (le plus souvent) et de lupus cutané subaigu (dans la moitié des cas) peuvent rester isolées ou pauci-symptomatiques sans évoluer vers un LES ;**
- **Les signes cutanés « spécifiques » sont en règle très sensibles aux antipaludéens de synthèse et à la photoprotection ;**
- **Les signes cutanés vasculaires (en particulier livedo, purpura, ulcère) sont souvent associés à un syndrome des antiphospholipides ;**
- **Les atteintes rénales sévères et les manifestations neurologiques dominent le pronostic ;**
- **La présence d'anticorps anti-ADN natif est l'élément clé du diagnostic biologique ;**
- **Le traitement doit être adapté à la gravité de la maladie.**