

Chapitre 16 Item 190 – UE 7 – Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

- I. Pour comprendre
 - II. Quand faut-il évoquer le diagnostic de lupus ?
 - III. Formes cliniques particulières
 - IV. Évolution et surveillance d'un lupus
 - V. Traitement et prévention
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

COFER

- Savoir reconnaître les signes cliniques et biologiques, les examens complémentaires utiles à la confirmation du diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED).
 - Connaître les principaux éléments utiles au suivi, à la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement du lupus érythémateux disséminé (LED).
 - Savoir reconnaître la présence d'un syndrome des antiphospholipides associé au LED.
 - Connaître les particularités de la contraception et de la grossesse chez une patiente lupique.
-

I Pour comprendre

Le lupus érythémateux disséminé (LED) (on utilise parfois aussi le terme de lupus érythémateux systémique [LES]) représente l'archétype des maladies auto-immunes systémiques. Son expression clinique est très hétérogène avec deux types de tableaux cliniques : des formes bénignes et fréquentes cutané-articulaires et des formes plus rares et sévères avec atteintes viscérales. Sur le plan biologique, la pathologie se caractérise par une

hypergammaglobulinémie polyclonale souvent retrouvée au diagnostic, ainsi que la présence d'autoanticorps dirigés contre des antigènes d'origine nucléaire.

A Épidémiologie

Le LED est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren. La prévalence du LED dans la population générale est de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants avec un taux d'incidence de 1 à 25 pour 100 000 habitants. Il affecte neuf femmes pour un homme et survient préférentiellement au cours des 2^e et 3^e décennies. En France, cette prévalence est estimée à 47,1/100 000 dont 88 % de femmes. Il existe une distribution raciale et géographique de la maladie. Les populations noires et asiatiques des États-Unis ou vivant dans les territoires des Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. *A contrario*, les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie. 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 dites syndrome de chevauchement peuvent parfois compliquer le diagnostic.

B Physiopathogénie

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 à l'origine de 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.).

1 Facteurs génétiques

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) constitue un argument de poids en faveur d'une composante

génétique. Ce taux varie de 24 à 56 % chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2 à 4 % chez les jumeaux dizygotes suggérant l'importance d'autres facteurs tels que les facteurs hormonaux et environnementaux. Il est aussi 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.

2 Facteurs immunologiques

L'ensemble des acteurs du système immunitaire a, un jour ou l'autre, été incriminé dans la physiopathologie du lupus. On retiendra :

- un défaut de clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns circulants ;
- une activation inappropriée du réseau des cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène professionnelles) ;
- une sécrétion inappropriée d'interféron-alpha ;
- une participation des lymphocytes T, et notamment des lymphocytes Th17 (pathogènes) et des lymphocytes T régulateurs (incapables de contrôler l'activation du système immunitaire) ;
- une perte de tolérance des lymphocytes B vis-à-vis d'antigènes du soi, aboutissant à une production d'autoanticorps dirigés contre des antigènes d'origine nucléaire. Les lymphocytes B se comportent également comme des cellules présentatrices d'antigène, capables d'activer les lymphocytes T. De plus, ces cellules, une fois activées, produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'inflammation locale. Pour toutes ces raisons, elles constituent actuellement une des principales cibles des thérapeutiques en cours de développement dans le lupus.

3 Facteurs d'environnement

La photoexposition solaire est un facteur de risque reconnu de LED. Les UV sont capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie. Le tabac, du fait de ses actions pro-inflammatoires, est considéré comme un facteur de risque de lupus. L'imputabilité des agents transmissibles a

été évoquée sur diverses données épidémiologiques. Parmi les agents viraux, il existe des arguments en faveur de l'imputabilité du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalovirus et du parvovirus B19.

Enfin la prise de certains médicaments peut induire *de novo* des manifestations cliniques et biologiques de lupus. Plus de 120 médicaments différents ont été impliqués dans les lupus médicamenteux (cf. § III.A. Lupus médicamenteux).

4 Facteurs endocriniens

L'imputabilité des œstrogènes a été évoquée devant la forte prévalence de la maladie chez la femme jeune et la notion de poussée au cours de la grossesse. Pendant des années, l'utilisation d'œstroprogestatifs était déconseillée chez la patiente lupique par crainte d'une exacerbation de la maladie. Deux essais cliniques randomisés n'ont pas validé la toxicité des œstrogènes mais des études observationnelles contradictoires incitent toujours à une certaine prudence quant à leur utilisation au cours du lupus, notamment chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides associé ou des facteurs de risque vasculaire.

II 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.

Les critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*), et ceux plus récents du groupe SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) font désormais référence pour classer la maladie lupique. Les critères ACR nécessitent la présence de quatre critères, présents de façon soit simultanée soit successive, parmi onze critères (tableau 16.1). Les critères SLICC permettent la classification de la maladie lupique en présence là aussi de quatre critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations (tableau 16.2) ou en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des autoanticorps caractéristiques. Ces différents critères (ACR et SLICC) sont ainsi complémentaires.

Tableau 16.1 Critères de classification de l'*American College of Rheumatology*.

1	Érythème facial en aile de papillon	
2	Lupus discoïde	
3	Photosensibilité	
4	Ulcération buccale ou nasopharyngée	
5	Arthrite non déformante, atteinte d'une ou plusieurs articulations périphériques avec douleurs à la mobilisation, sensibilité, épanchement ou gonflement des parties molles sans déformation	
6	Pleurésie ou péricardite (sérite)	
7	Atteinte rénale : protéinurie persistante > 0,5 g/24 heures ou cylindres urinaires	
8	Atteinte neurologique : psychose ou convulsion (en l'absence de cause médicamenteuse et/ou métabolique)	
9	Atteinte hématologique	Leucopénie < 4 000 à deux reprises
		Thrombopénie < 100 000 (en l'absence de drogue cytopéniante)
		Lymphopénie < 1 500 à deux reprises
		Anémie hémolytique
10	Anomalies immunologiques	Présence d'anti-ADN à un taux significatif
		Présence d'anti-Sm
		Présence d'anticorps

		antiphospholipides : soit sérologie syphilitique dissociée positive à 2 déterminations à 6 mois d'écart, soit anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti- cardiolipine et IgG et/ou IgM
11	Taux anormal d'anticorps anti-nucléaires identifié par immunofluorescence ou une autre technique, persistant et en l'absence de médicaments inducteurs	

Tableau 16.2 Critères de classification SLICC.

	Critères de classification du LED	Détails
Critères cliniques	Lupus cutané aigu ou subaigu	Rash malaire Lupus bulleux Nécrolyse épidermique toxique Rash maculopapuleux Rash dans le cadre d'une photosensibilité Lésion psoriasiforme Lésion annulaire polycyclique

	Lupus cutané chronique	Rash discoïde Lésion verruqueuse Panniculite lupique Lupus tumidus Lupus engelure Lésion type lichen plan
	Lésion muqueuse orale ou nasale	Palais, bouche, langue ou nez
	Alopécie non cicatricielle	Lésion diffuse avec des cheveux cassés visibles
	Synovites ≥ 2 articulations Ou douleur ≥ 2 articulations + dérouillage matinal	
	Sérite	Pleurésie ≥ 1 jour Péricardite ≥ 1 jour
	Atteinte rénale	Protéinurie $> 0,5$ g/24 h Ou hématurie
	Atteinte neurologique	Épilepsie, psychose, mononévrite, myélite, neuropathie périphérique, état confusionnel aigu
	Anémie hémolytique	
	Leucopénie	Leucocytes $< 4\ 000/\text{mm}^3$ Ou lymphocytes $< 1\ 000/\text{mm}^3$
	Thrombopénie	$< 100\ 000/\text{mm}^3$

Critère immunologique	Autoanticorps ou anomalie de certaines fractions du complément	Anticorps anti-nucléaires > norme du laboratoire Anticorps anti-ADN double brin > norme du laboratoire Anti-Sm Anticorps antiphospholipides Complément abaissé Test de Coombs direct positif
------------------------------	--	---

Il ne faut pas perdre de vue que toutes ces listes de critères ont un défaut essentiel : il s'agit de critères de classification et non pas de critères diagnostiques. Leur utilisation comme outil diagnostique leur fait perdre leur sensibilité essentiellement au moment du diagnostic et de la présentation initiale. Il faut en effet parfois attendre de longues années pour voir apparaître le dernier critère permettant de classer « correctement » le patient. Ils ne sont donc pas utilisés en pratique courante mais résument les éléments le plus fréquemment retrouvés, permettant un diagnostic positif.

A Circonstances cliniques évocatrices

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.

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 symétrique et distale (*cf.* encadré) intéressant principalement les genoux, le carpe, et les articulations des doigts, notamment les interphalangiennes proximales. Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, ces synovites n'entraînent que rarement des érosions articulaires et sont donc moins destructrices (*cf.* encadré). L'analyse du liquide articulaire est difficile et peu

informatrice (le liquide est faiblement inflammatoire). Exceptionnellement, on observe des déformations liées à une subluxation des tendons des doigts dénommée rhumatisme de Jaccoud (fig. 16.1 cahier quadri). Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont possibles. Les monoarthrites sont rares et doivent faire évoquer une complication infectieuse.

Caractéristiques cliniques permettant de différencier les manifestations articulaires du LED de celles de la polyarthrite rhumatoïde

- Le caractère migrateur et fugace des arthralgies/arthrites.
 - Un dérouillage matinal plus court que celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde.
 - Une discordance importante entre l'intensité des douleurs et les signes objectifs retrouvés à l'examen clinique.
 - Le caractère non destructeur. Toutefois, l'atteinte des structures périarticulaires peut être responsable de déformations à type de subluxation des métacarpophalangiennes, de déviation ulnaire, et de laxité articulaire.
-

Les plaintes à type de myalgies et de faiblesse musculaire sont fréquentes et peuvent même être le motif initial de consultation. En revanche, les atteintes plus sévères comme les myosites ou les atrophies musculaires sont rares. Ce type d'atteinte est associé fréquemment à la présence d'anticorps anti-RNP. La prise de corticoïdes, ou un sevrage trop rapide et la prise d'hydroxychloroquine peuvent aussi être responsables d'une symptomatologie musculaire. Dans ce cas, les enzymes musculaires restent à des concentrations normales et l'arrêt de ces traitements améliore les symptômes.

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. Elles sont fréquemment bilatérales et souvent asymptomatiques. Le rôle des anticorps antiphospholipides est discuté. La prévalence de l'ostéoporose ou de la simple ostéopénie est estimée à plus de 20 %. Pour certains l'existence de

complications sévères du lupus, plus que l'utilisation de corticoïdes, serait le principal facteur de risque de faible densité minérale osseuse. Les patients atteints de LED présentent aussi un risque de fracture accru.

3 Atteintes cutanéomuqueuses (60 à 75 % des cas)

Au cours de la forme systémique du lupus, ce sont les lésions de lupus érythémateux aigu qui sont le plus souvent rencontrées. Toutefois, plus rarement, des lésions de lupus érythémateux subaigu ou chronique peuvent aussi être observées.

Les lésions cutanées 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-œdémateuse ou squameuse en *vespertilio* (ou en « ailes de chauve-souris ») (fig. 16.2 et 16.3 cahier quadri) touchant les joues et le nez, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté (90 % des cas) ;
- des plaques érythémato-squameuses des zones photoexposées. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite (10 à 60 % des cas) ;
- une photosensibilité (15 à 50 % des cas) ;
- les lésions des muqueuses sont le fait de lupus actifs et sont caractérisées cliniquement par leur caractère érosif, et sont localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres (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 ;
- des lésions discoïdes à limites nettes avec un centre atrophique (lupus chronique discoïde). D'autres lésions de lupus chroniques (lupus tumidus, lupus à type d'engelures et panniculite ou lupus profond) peuvent aussi être rencontrées. Ces formes sont le plus souvent purement cutanées mais peuvent être associées à la forme systémique du lupus dans 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) (fig. 16.4 cahier quadri) ;
- 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 pseudo-phlébitique, 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 dermo-épidermique en peau lésée, mais aussi en peau saine (test de la bande lupique). Néanmoins, cette biopsie n'est justifiée que quand les lésions cutanées sont atypiques.

Il existe des lupus cutanés chroniques (lupus discoïdes) et des lupus cutanés subaigus qui peuvent rester exclusivement cutanés. Dans ces formes, il n'y a donc pas d'autre manifestation clinique et le passage à la forme systémique est rare.

4 Atteintes rénales (30 à 50 % des cas)

La néphropathie lupique constitue une atteinte classique du LED intéressant 30 à 60 % des patients au cours de l'évolution de la pathologie, souvent dans les six à trente-six premiers mois. Elle se caractérise le plus souvent par une atteinte glomérulaire responsable d'une élévation de la protéinurie sans modification initiale de la créatininémie. Elle survient de préférence chez les sujets à peau noire et dans les premières années du diagnostic du lupus.

Cette atteinte rénale est fréquemment asymptomatique ce qui explique quelquefois son diagnostic tardif et justifie un dépistage systématique lors du diagnostic de lupus et régulièrement au cours du suivi. Le contrôle de l'atteinte rénale nécessite une mesure régulière de la tension artérielle, un dosage de la créatininémie, la recherche d'une protéinurie et/ou hématurie. La bandelette urinaire est un test de dépistage simple et peu coûteux. On propose aussi désormais un simple dosage du rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon comme outil de dépistage. Ces examens ont l'avantage d'être facilement réalisables, au décours immédiat de la consultation, et permettent ainsi d'éviter tout problème d'observance avec des bilans sur vingt-quatre heures rarement réalisés par les patients. En cas de positivité, il est nécessaire de compléter par un ECBU pour

confirmer l'hématurie, rechercher une leucocyturie et infirmer l'infection urinaire, mais aussi par une mesure de la protéinurie sur vingt-quatre heures. Une hématurie isolée n'est, en revanche, pas une indication à une biopsie rénale.

Indication de la biopsie rénale

Au diagnostic

- En cas d'insuffisance rénale, la biopsie ne se discute pas.
- En cas de protéinurie supérieure à 500 mg/24 h. Toutefois, l'indication d'une biopsie rénale face à une protéinurie dans le lupus ne se résume pas à un seuil. Une apparition brutale ou une augmentation sont des éléments qui doivent conduire à sa réalisation.

Au cours du suivi

L'intérêt d'une deuxième biopsie rénale est discutable. En effet, le meilleur indicateur d'une bonne survie rénale à long terme semble être la réponse précoce au traitement évaluée sur des données cliniques.

La biopsie rénale est justifiée dès qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexplicables. Pour éviter de méconnaître une lésion focale, une biopsie doit contenir un minimum de 10 glomérules pour l'analyse en microscopie optique (MO) (prélèvement inclus en paraffine). Une analyse en immunofluorescence (IF) (prélèvement congelé) est aussi nécessaire et doit inclure un marquage avec des anticorps anti-IgG, IgA, IgM, chaîne légère kappa, chaîne légère lambda, C3 et C1q. L'analyse en microscopie électronique est facultative car un diagnostic de néphropathie lupique peut tout à fait être retenu sur la MO et l'IF.

L'étude immunohistologique permet d'identifier différents tableaux de gravité variable définis par une classification de l'OMS :

- lésions glomérulaires minimales (type 1) ;
- glomérulonéphrite mésangiale (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).

Au diagnostic, 5 à 10 % des patients ont un type 2, 10 à 15 % un type 3, 50 à 75 % un type 4, et 10 à 25 % un type 5.

L'atteinte tubulo-interstitielle isolée est rare et volontiers associée aux lésions glomérulaires. La présence de thrombus intravasculaires doit faire rechercher la présence d'anticorps antiphospholipides.

5 Manifestations cardiovasculaires

a

Manifestations cardiaques (10 à 30 % des cas)

L'atteinte cardiaque du lupus peut affecter les trois tuniques cardiaques ainsi que les coronaires.

La *péricardite* 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).

Des lésions de l'endocarde peuvent être observées. Elles sont liées à la présence de lésions nodulaires sur les valves cardiaques, de préférence la valve mitrale. Les prolapsus de la valve mitrale sont observés chez 25 % des patients. La prolifération de ces lésions confère aux valves un aspect verruqueux désigné sous le nom d'endocardite de Libman-Sacks dont le risque est la fuite valvulaire, les embolies systémiques et la greffe oslérienne.

Pour toutes ces raisons, la réalisation d'une échographie et d'un ECG doit être large.

b

Athérosclérose

Il existe, au cours du LED, une athérosclérose accélérée à l'origine d'une morbidité significativement augmentée. Parmi les femmes jeunes, le risque relatif de développer une pathologie coronarienne (angor ou infarctus) est 55 fois plus élevé. Les facteurs de risque cardiovasculaire habituels sont largement retrouvés

parmi les populations lupiques et peuvent être induits ou aggravés par la corticothérapie. Le lupus lui-même participe à la genèse des lésions athéromateuses du fait de l'inflammation chronique systémique.

La prise en charge d'un patient lupique doit donc consister en un dépistage rigoureux des facteurs de risque cardiovasculaire.

c

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.

d

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). Le syndrome des anticorps antiphospholipides associe des manifestations cliniques thrombotiques et/ou obstétricales (*cf.* encadré) à une biologie antiphospholipide (lupus anticoagulant, anticorps anti-cardiolipine, anti- β 2GP1, dissociation TPHA/VRDL). Lorsque ce tableau est isolé, il s'agit d'un SAPL primaire. Il peut toutefois précéder le tableau lupique de plusieurs années. Dans 50 % des cas environ, il existe une maladie auto-immune associée, principalement un lupus, qui vient étoffer le tableau clinique.

L'aspirine à faible dose (100 mg/j) est proposée de façon préventive pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires chez les sujets lupiques ayant une biologie antiphospholipide. En cas d'épisode thrombotique artériel ou veineux une anticoagulation au long cours est requise. Les antivitamines K (AVK) restent les anticoagulants recommandés dans le contexte. La prévention des récurrences passe par un traitement définitif par les AVK avec un *international normalized ratio* (INR) qui pourrait être situé entre 2,5 et 3.

En cas de grossesse, l'aspirine est adjointe de façon systématique aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Une patiente qui a des antécédents de fausses couches spontanées ou d'insuffisance placentaire relève d'une HBPM à dose préventive. Les HBPM à dose curative sont proposées en cas d'antécédent thrombotique

ou d'antécédents d'insuffisance placentaire survenus malgré un traitement antérieur par aspirine et HBPM à dose préventive.

Critères cliniques de la classification de Sapporo du syndrome des antiphospholipides, révisés en 2006

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.

2. Grossesses pathologiques

- a. 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.
 - b. Ou : Une ou plusieurs naissances prématurées de nouveau-nés morphologiquement normaux, avant la 34^e semaine de grossesse à cause : d'une prééclampsie ou d'une éclampsie sévère, ou de signes caractéristiques d'insuffisance placentaire.
 - c. 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.
-

6 Atteintes pleuropulmonaires (15 à 40 % des cas)

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours du lupus. Il s'agit le plus souvent de pleurésies souvent sérofibrineuses (15 à 40 % des cas). Une douleur thoracique, une toux et/ou une dyspnée peuvent être un signe d'atteinte. L'atteinte est souvent discrète, l'épanchement modéré mais parfois bilatéral. La ponction pleurale ramène un liquide exsudatif, riche en cellules mononucléées.

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.

7 Manifestations neuropsychiatriques (20 à 50 % des cas)

Les manifestations neurologiques et psychiatriques rapportées au cours du LED ont une prévalence estimée entre 10 et 80 % selon les critères choisis. Il existe en effet une grande variabilité dans l'identification de ces critères ce qui a conduit l'ACR à définir 19 items pouvant correspondre à une atteinte neurologique ou psychiatrique lupique (tableau 16.3). Certains items tels que les migraines restent cependant très aspécifiques.

Tableau 16.3 Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé d'après les recommandations de l'*American College of Rheumatology*.

Centrale	Périphérique
Méningite aseptique	Syndrome de Guillain-Barré
Pathologie cérébrovasculaire	Dysautonomie
Atteinte démyélinisante	Mononévrite simple/multiple
Céphalées	Myasthénie
Mouvements anormaux	Neuropathie des nerfs crâniens
Convulsions	Plexopathie
Myélopathie	Polyneuropathie
Confusion aiguë	
Anxiété	
Troubles cognitifs	
Troubles de l'humeur	
Psychose	

Au cours du lupus, ces manifestations peuvent être de deux ordres : liées à une atteinte directe de la maladie ou secondaires à des facteurs rattachés au lupus tels que les traitements (corticothérapie), les complications cardiovasculaires, l'hypertension artérielle ou les manifestations fonctionnelles en rapport avec la personnalité

du patient et le vécu de la maladie. Devant ces tableaux neurologiques ou psychiatriques, il est donc parfois difficile de rattacher les symptômes au lupus. Le bilan immunologique peut éventuellement orienter. L'analyse du liquide céphalorachidien n'est pathologique que dans un tiers des cas, retrouvant dans ce contexte une protéinorachie modérée et parfois une pléiocytose. L'imagerie par résonance magnétique reste l'examen clé devant toute suspicion d'atteinte centrale.

Fig. 16.5

Neurolupus.

Imagerie par résonance magnétique (séquence T2). Hypersignaux importants de la substance blanche.

Source : Lipsker D, Sibilia J. Lupus érythémateux. Paris : Elsevier-Masson ; 2013.

8 Manifestations ganglionnaires et spléniques (10 à 50 % des cas)

Des adénopathies juxta-centrimétriques et non douloureuses sont retrouvées chez approximativement 50 % des patients lupiques. De même, une splénomégalie est retrouvée chez 10 à 46 % des patients lupiques, principalement lors des phases d'activité de la maladie. L'analyse histologique est parfois nécessaire à visée diagnostique et permet notamment d'éliminer un lymphome. Elle met en évidence des aires d'hyperplasie folliculaire et de nécrose.

9 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. Les douleurs abdominales, les troubles du transit et les ulcères sont classiquement secondaires aux traitements médicamenteux.

L'atteinte hépatique est fréquente avec une hépatomégalie rapportée dans 10 à 30 % des cas et des perturbations du bilan hépatique dans près de 60 % des cas. Les hépatites auto-immunes et l'hépatite lupoïde affectent moins de 2 % des patients.

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 mésentérique), soit au traitement (AINS, corticoïdes).

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

10 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.

B Signes biologiques évocateurs

1 Examen biologique standard

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

- la vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante (faite essentiellement d'IgG) ou d'une insuffisance rénale chronique. En revanche la CRP est rarement élevée, en particulier dans les formes cutané-articulaires. Des taux très élevés de la protéine C réactive (CRP) doivent faire rechercher une complication infectieuse ;
- une cytopénie périphérique est très évocatrice mais doit faire éliminer une cause toxique ou infectieuse (virale).
 - Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente. Elle peut aussi être carencielle, hémolytique auto-immune ou toxique.
 - La leucopénie est fréquemment observée au cours des phases d'activité. Elle peut être secondaire à une neutropénie pour laquelle il convient de suspecter un trouble de la margination, une origine médicamenteuse, un hypersplénisme, un défaut de production médullaire ou un mécanisme dysimmunitaire. Une lymphopénie est présente dans 40 % des cas.

- Une thrombopénie est notée chez un peu moins de 50 % des patients, avec des taux inférieurs à 50 G/L dans 10 % des cas. Elle est principalement périphérique.

2 Recherche d'anticorps anti-nucléaires

Cette technique met en évidence des anticorps anti-nucléaires dans 99 % des lupus avec les techniques utilisées actuellement (immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2). On obtient alors deux résultats : le type et l'aspect de la fluorescence (tableau 16.4). Dans un second temps, l'utilisation des techniques d'identification doit permettre de déterminer la nature de ces autoanticorps.

Tableau 16.4 Principales fluorescences observées sur cellules HEp-2, et lien avec la détection d'antigène ainsi que l'orientation diagnostique.

Aspect de la fluorescence	Anticorps	Fréquence
Homogène	Anti-ADN	LED 90 %
	Anti-histones	LED et lupus induit
Moucheté gros grains	Anti-Sm	LED 10 %
	Anti-RNP	LED 30 %
Moucheté fin	Anti-SSA/Ro	LED 50 %
Nucléoles –	Anti-SSB/La	Lupus cutané subaigu
Nucléoles +		LED 20 %

3 Anticorps anti-ADN natif

Des anticorps anti-ADN natif sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas de lupus évolutifs, surtout en cas de formes sévères et de néphropathie. Ces anticorps sont détectés par des techniques immunoenzymatiques (ELISA), radio-immunologiques (test de Farr) ou en immunofluorescence (*Crithidia luciliae*).

La fluctuation des taux d'anti-ADN (et des fractions du complément) corrèle en général avec les manifestations cliniques. Des taux ≥ 200 UI/mL pourraient prédire la survenue de poussée lupique. Ils nécessitent dans tous les cas une surveillance étroite de la symptomatologie du patient.

Ces anticorps anti-ADN natif double brin doivent être bien distingués des anticorps anti-ADN dénaturé (simple brin) qui ne sont absolument pas spécifiques.

4 Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles [anti-ENA]

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, ou anti-*ENA* (*Extractable Nuclear Antigens*), sont détectés par immunodiffusion, par ELISA ou par immuno-empreinte.

Les anticorps anti-Sm (complexe ribonucléoprotéique nucléaire) sont décrits exclusivement dans le lupus, mais ne sont présents que dans 10 à 20 % des cas. Ils restent positifs même en cas d'amélioration de l'activité du LED et de chute des anti-ADN. Ils sont plus fréquents chez les Afro-Américains et les Asiatiques.

Les anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) peuvent être positifs dans le LED mais plus souvent dans les connectivites mixtes. Ils sont associés avec le développement de myosite et d'un syndrome de Raynaud.

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.

5 Anticorps antiphospholipides

Ces anticorps comprennent les anticoagulants circulants, ou antiprothrombinase, détectés par des tests d'hémostase, les anticorps anti-cardiolipine, les anticorps anti- β 2-glycoprotéine-I et d'autres spécificités plus rares (antiphosphatidyléthanolamine, anti-annexine V) détectées par des réactions immunoenzymatiques (ELISA). Ils doivent être recontrôlés à douze semaines d'intervalle. 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.

6 Autres autoanticorps

Des facteurs rhumatoïdes IgM sont détectés dans plus de 20 % des lupus, ce qui peut égarer le diagnostic devant un tableau de polyarthropathies inflammatoires.

Les anticorps anti-histones, considérés comme spécifiques des lupus médicamenteux, sont également détectés dans 50 à 60 % des LED idiopathiques.

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 et sa caractérisation reposent donc sur l'analyse de tous ces éléments cliniques et biologiques. 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) et permettent de retenir le diagnostic, soit une surveillance prolongée permettra d'affiner le diagnostic. Des recommandations ont été publiées par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*). Elles sont résumées dans le **tableau 16.5**.

Tableau 16.5 Recommandations EULAR 2010 de suivi des patients atteints d'un lupus disséminé.

Bilan biologique	Hémogramme, VS, CRP et électrophorèse des protéines sériques (principalement albuminémie et gammaglobulinémie), créatininémie, ECBU (leucocyturie, hématurie, bactériurie) et rapport protéinurie/créatinurie sur les premières urines du matin
Bilan immunologique	
– Au moment du diagnostic et lors du suivi : fraction C3 et C4 du complément, anticorps anti-nucléaires, anti-ADN	
– Au moment du diagnostic : anti-Ag	

nucléaires solubles et antiphospholipides	
– Réévaluation chez un patient préalablement négatif : antiphospholipides : avant une grossesse, une chirurgie, une transplantation, l'introduction d'un traitement contenant des œstrogènes, lors d'un nouvel épisode neurologique ou vasculaire	
Atteinte articulaire	Interrogatoire : arthralgies et/ou arthrite Clinique : nombre d'articulations touchées
Atteinte cutanéomuqueuse	Caractérisation des lésions :
– spécifiques	
– non spécifiques	
– mimant des lésions lupiques	
– iatrogènes	
Atteinte rénale	Protéinurie des 24 heures et/ou rapport protéinurie/créatinurie sur échantillon, ECBU et tests immunologiques (complément et anti- ADN) Tension artérielle
Atteintes du système nerveux central	Recherche d'antécédents neuropsychiatriques (convulsion, paresthésie, parésie, céphalées, épilepsie, dépression...)

Atteinte pulmonaire	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, toux Clinique : râles ou crépitants dans les champs pulmonaires, épanchement pleural
Atteinte cardiaque	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, facteurs de risque d'athérosclérose Clinique : œdème des membres inférieurs, tension artérielle, souffle cardiaque ou carotidien, rythme cardiaque
Atteinte ophtalmologique	Examen par un ophtalmologiste
Atteinte vasculaire	Recherche d'un syndrome de Raynaud, de facteurs de risque de thrombose, et d'une claudication intermittente
Atteinte digestive	Interrogatoire : recherche de symptômes digestifs

III Formes cliniques particulières

A Lupus médicamenteux

Les manifestations cliniques du lupus médicamenteux sont assez proches de la maladie lupique spontanée, s'en distinguant par une moins grande sévérité, la rareté de l'atteinte rénale, et en règle, la régression plus ou moins totale à l'arrêt du traitement inducteur. La différence biologique fondamentale est constituée par l'absence d'anticorps anti-ADN natif à titre élevé, considérés comme très spécifiques de la maladie lupique spontanée et la présence d'anticorps anti-histones à taux élevés. Enfin, le lupus médicamenteux apparaît généralement dans les suites d'une exposition prolongée au médicament inducteur et régresse au moins partiellement à l'arrêt de celui-ci.

Plus de quatre-vingts médicaments différents ont été impliqués dans les lupus médicamenteux. Ils appartiennent à dix classes thérapeutiques : antiarythmiques, antihypertenseurs, antipsychotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines, et plus récemment certaines biothérapies, principalement les anti-TNF α . La liste des principaux médicaments inducteurs lupiques est détaillée dans le [tableau 16.6](#).

Tableau 16.6 Les médicaments inducteurs de lupus.

Antiarythmiques	Quinine (Quinine®) Quinidine (Cardioquine®, Longacor®) Disopyramide (Isorythm®, Rythmodan®)
Antihypertenseurs	Méthyldopa (Aldomet®) Bêtabloquants (surtout acébutolol, Sactal®) Énalapril (Rénitec®) Clonidine (Catapressan®) Minoxidil (Lonoten®) Prazosine (Minipress®)
Psychotropes	Chlorpromazine (Largactil®) Clobazam (Urbanyl®) Lithium (Théralite®)
Anticonvulsivants	Phénytoïne (Di-Hydan®) Carbamazépine (Tégréto®) Primidone (Mysoline®) Éthosuximide (Zarontin®)
Antithyroïdiens	Propylthiouracile (Propylthiouracile®)
Antibiotiques	Acide nalidixique (Négram®) Isoniazide (Rimifon®)

	<p>Nitrofurantoïne (Furadantine®)</p> <p>Minocycline (Mestacyne®, Minolis®, Mynocine®)</p> <p>Griséofulvine (Griséfuline®)</p> <p>Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®)</p> <p>Rifabutine (Ansatipine®)</p>
Anti-inflammatoires et immunomodulateurs	<p>Pénicillamine (Trolovol®)</p> <p>Sulfasalazine (Salazopyrine)</p> <p>Mésalazine (Pentasa®)</p> <p>Olsalazine (Dipentum®)</p> <p>Anti-TNFα (Rémicade®, Enbrel®, Humira®)</p> <p>Interleukine 2 (Proleukin)</p> <p>Interféron-α (Roféron®, Introna®, Laroféron®)</p> <p>Interféron-α (Imukin®)</p>
Diurétiques	Hydrochlorothiazide (Esidrex®)
Divers	<p>Simvastatine (Lodales®, Zocor®)</p> <p>L-Dopa (Modopar®, Sinemet®)</p> <p>Déferiprone (Ferriprox®) – Dextran ferreux (Promit®)</p>

B Lupus chez la femme enceinte et lupus néonatal

1 Lupus et grossesse

Si le LED n'a pas d'impact sur la fertilité, il expose à un risque accru de grossesse pathologique. Deux situations peuvent en effet survenir au cours de la grossesse :

- une poussée du lupus avec un risque de séquelles ;

- une complication de la grossesse (mort fœtale *in utero*, prééclampsie, accouchement prématuré, hémorragie du post-partum, etc.).
-

Risques materno-fœtaux

- Poussée évolutive au cours de la grossesse ou du post-partum.
 - Hypertension artérielle.
 - Thrombose veineuse profonde chez la mère.
 - Hémorragie du post-partum.
 - Prééclampsie et de toxémie gravidique.
 - Prématurité.
 - Retard de croissance intra-utérin.
 - Mort néonatale.
-
-

Contre-indication à une grossesse au cours du lupus

- Hypertension artérielle pulmonaire majeure.
 - Atteinte respiratoire restrictive (capacité vitale forcée < 1 litre).
 - Insuffisance cardiaque.
 - Insuffisance rénale chronique (créatinine > 2,8 mg/dL).
 - Atteinte rénale évolutive.
 - Antécédents de prééclampsie sévère ou de HELLP syndrome.
 - Accident vasculaire dans les six derniers mois.
 - Poussée lupique sévère au cours des six derniers mois.
-

La prise en charge de ces patientes repose sur un suivi multidisciplinaire par une équipe ayant l'expérience de cette pathologie. L'hydroxychloroquine et la corticothérapie à faible dose doivent être poursuivies. Lorsque la

poursuite d'un traitement immunosuppresseur est conseillée, seule l'azathioprine est autorisée en cas de grossesse. La présence d'anticorps antiphospholipides justifie la prescription d'aspirine à faible dose (100 mg) associée à une HBPM en cas d'antécédent thrombotique ou de SAPL obstétrical.

Une surveillance clinique et biologique mensuelle pendant la grossesse comprend une surveillance maternelle (examen clinique et biologique), mais également une surveillance fœtale, en particulier échocardiographique chez les patientes avec anticorps anti-Ro-SSA.

2 Lupus néonatal

Ce syndrome est observé chez les enfants de mère présentant des anticorps anti-Ro/SSA et/ou La/SSB (exceptionnellement avec des anticorps anti-RNP). La demi-vie des immunoglobulines étant de vingt et un à vingt-cinq jours, les symptômes disparaissent chez l'enfant dans les premiers mois de vie.

La manifestation la plus fréquente est principalement cutanée. Mais des symptômes plus graves peuvent aussi être observés, tels qu'une anémie hémolytique, une thrombopénie, une hépatosplénomégalie, et rarement un bloc de conduction congénital.

La présence d'un bloc est identifiée le plus souvent entre la 18^e et la 24^e semaine de gestation et justifie donc une surveillance rapprochée au cours de cette période *via* une échocardiographie fœtale.

IV Évolution et surveillance d'un lupus

A Pronostic

Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à cinq ans. La survie est directement liée à la présence ou l'absence de manifestations viscérales, l'atteinte rénale et neurologique étant clairement un facteur de mortalité majorée. L'âge avancé, le sexe masculin, le bas niveau socio-économique, et un complément consommé sont aussi des facteurs identifiés de mauvais pronostic.

L'activité de la maladie et la présence de séquelles pourraient aussi être prédictives d'une mortalité augmentée, tandis que l'exposition à l'hydroxychloroquine serait protectrice.

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. 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). Il s'agit du seul facteur de mortalité qui ne s'est pas sensiblement amélioré ces dernières années ;
- 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 négligé.

B 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) ;
- 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.

Le **tableau 16.5** résume les différents éléments de suivi des patients recommandés par l’EULAR.

V Traitement et prévention

A Mesures préventives

Les mesures préventives reposent sur l’éviction des facteurs déclenchants ■, notamment l’exposition solaire (écran total, protection vestimentaire). Les progestatifs sont les contraceptifs prescrits en première intention au cours du LED. 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. La correction d’une éventuelle carence vitamino-calcique et une stimulation de l’activité physique sont indispensables. En fonction du terrain, de l’âge et de la durée de la corticothérapie, un traitement par bisphosphonate pourra être introduit.

En cas d’utilisation de cyclophosphamide, il existe un risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (au-delà de 40 g total), un risque de toxicité uroépithéliale justifiant l’injection concomitante d’un protecteur (Urometixan®) et surtout un risque de stérilité. Chez la jeune fille, on pourra proposer une cryoconservation des ovules. L’intérêt d’un blocage hormonal de l’ovulation a aussi été évoqué.

Le risque important de complications infectieuses justifie la mise à jour impérative du calendrier vaccinal. Les vaccins vivants atténués restent néanmoins déconseillés en cas d’immunosuppression profonde.

B 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 anti-inflammatoires non stéroïdiens, des antimalariques de synthèse, surtout l’hydroxychloroquine, et parfois de faibles doses de corticoïdes.

L’efficacité du méthotrexate sur l’atteinte cutané-articulaire a été démontrée, associé à l’hydroxychloroquine.

Les pleurésies et péricardites de faible abondance justifient des doses intermédiaires de corticoïdes avec le plus souvent 0,5 mg/kg/j de prednisone. Les immunosuppresseurs peuvent se discuter dans ce contexte à visée d'épargne cortisonique.

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, principalement le cyclophosphamide. Le mycophénolate mofétil peut être utilisé comme alternative au cyclophosphamide en traitement d'induction. Le traitement d'entretien des néphrites lupiques sévères est assuré par l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. Le bélimumab, un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre le BLYS soluble, constitue la première biothérapie ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans le lupus.

C Traitements locaux

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

Points clés

- Le LED est une affection auto-immune fréquente et grave qui peut affecter tous les appareils, touchant majoritairement la femme.
- C'est une affection multiviscérale touchant surtout la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le cœur, le système nerveux.
- Le diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques.
- Les anomalies biologiques les plus évocatrices sont les cytopénies périphériques, la présence d'anticorps anti-DNA natif et anti-Sm, une hypocomplémentémie.
- Les complications les plus sévères sont soit directement liées à la maladie : ce sont l'atteinte rénale (glomérulonéphrite), l'atteinte cardiaque, l'atteinte du système nerveux central, les complications thromboemboliques du SAPL, soit liées à l'inflammation ou à la thérapeutique : ce sont les complications athéromateuses, les infections, les complications des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

- La grossesse est un moment clé avec un risque de poussée de la maladie et de complication obstétricale.
 - Il existe des lupus induits par des médicaments, qui souvent se limitent à des anomalies biologiques, sans signe clinique.
 - Le SAPL est une maladie auto-immune caractérisée par l'existence d'anticorps anti-phospholipides et d'un syndrome d'hypercoagulabilité. Il peut survenir de façon isolée ou en association à un LED ou une autre maladie auto-immune. Il justifie un traitement anticoagulant à dose efficace en cas de thromboses vasculaires.
 - Le traitement du LED dépend de la sévérité de la maladie et repose sur l'utilisation d'AINS, de corticoïdes, d'antimalariques de synthèse et d'immunosuppresseurs dans les formes sévères.
-