

Lupus systémique (LS). Syndrome des anti-phospholipides (SAPL) IC-194

- Savoir que le lupus systémique (LS) est une maladie auto-immune polymorphe
- Savoir que le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) peut être primaire ou secondaire
- Connaître la population la plus fréquemment concernée par le LS
- Connaître les modalités de repérage des principales atteintes viscérales du LS
- Connaître les principales lésions cutanées spécifiques
- Connaître les caractéristiques de fréquence et de présentation clinique d'une atteinte rénale au cours du lupus systémique : œdèmes, bandelettes urinaires positives
- Connaître les critères diagnostiques de SAPL
- Photographie d'un vespertilio
- Photographie d'un livedo racemosa
- Connaître l'intérêt et l'interprétation du test de dépistage des anticorps anti-nucléaires (AAN)
- Connaître les principaux auto-anticorps (hors AAN) et anomalies biologiques au cours du LS
- Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic des lésions cutanées
- Connaître les indications de la biopsie rénale et les principales lésions rénales
- Connaître le mode d'évolution du LS et les atteintes viscérales pronostiques
- Savoir que la pierre angulaire du traitement du LS est l'hydroxy-chloroquine, et connaître les principes du traitement des principales atteintes
- Savoir que le traitement du SAPL thrombotique repose sur un traitement anticoagulant la plupart du temps à vie

Savoir que le lupus systémique (LS) est une maladie auto-immune polymorphe OIC-194-01-A

Lupus systémique (LS) = maladie auto-immune systémique de présentation et de pronostic hétérogènes, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires (AAN) dirigés en particulier contre l'ADN natif.

Le LS est parfois associé au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) caractérisé par la survenue de thromboses récidivantes ou d'événements obstétricaux, et la présence d'anticorps anti-phospholipides.

Savoir que le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) peut être primaire ou secondaire OIC-194-02-A

SAPL = maladie rare

Association de

1. manifestations thrombotiques ou obstétricales

ET

2. présence d'anticorps dirigés contre les phospholipides persistante dans le temps.

SAPL primaire : en dehors de tout autre cadre pathologique défini

SAPL secondaire : associé à une autre maladie auto-immune (essentiellement le **LS**)

Connaître la population la plus fréquemment concernée par le LS OIC-194-03-B

Maladie rare.

Sex ratio 9 femmes / 1 homme

Souvent en période d'activité ovarienne

Plus fréquent et plus sévère chez les personnes à peau noire

Connaître les modalités de repérage des principales atteintes viscérales du LS OIC-194-04-B

Maladie polymorphe.

Diagnostic de LS = signes cliniques + biologiques.

Atteintes les plus fréquentes

- peau

- phénomène de Raynaud

- atteinte articulaire (**douleurs articulaires**)

- sérites (péricardite, pleurésie).

Fièvre (hyperthermie/fièvre) possible.

Atteintes rénales

40% des cas. Parfois aucun signe clinique et uniquement une **protéinurie**.

Manifestations rhumatologiques

80 % des LS

Polyarthrite bilatérale, symétrique, non déformante, non destructrice, des petites et moyennes articulations (métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales, carpes, genoux, chevilles) (**douleurs articulaires** inflammatoires, **raideur articulaire**)

Manifestations neurologiques centrales ou périphériques

Hétérogènes (**déficit neurologique sensitif et/ou moteur**). Céphalées fréquentes mais non spécifiques. Atteintes psychiatriques organiques.

Manifestations cardiaques

Le plus souvent **péricardite** (**douleur thoracique ; dyspnée ; découverte d'anomalies à l'auscultation cardiaque ; réalisation et interprétation d'un électrocardiogramme (ECG)**), possible endocardite ou myocardite

Autres atteintes

Manifestations respiratoires : **pleurésies** (**douleur thoracique ; dyspnée ; découverte d'anomalies à l'auscultation pulmonaire**)

Adénopathies périphériques (**adénopathies unique ou multiples**) parfois **splénomégalie**.

Connaître les principales lésions cutanées spécifiques OIC-194-05-A

Manifestations dermatologiques (80 % des LS) : prédominant en zone exposée (photosensibilité).

- **Lupus aigu**: éruption érythémateuse (**érythème**) sur le visage en **vespertilio** symétrique sur le nez et les pommettes, parfois décolleté, doigts, muqueuses (érosion buccale)
- **Lupus subaigu** : éruption érythémateuse (**érythème**) annulaire ou polycyclique, photosensible, du décolleté, tronc et membres, avec respect du visage. Souvent associée à la présence d'un anticorps anti-SS-A
- **Lupus chronique** : par exemple **lupus discoïde**: plaques bien limitées associant **érythème**, squames épaisses, et atrophie cicatricielle (avec alopecie en plaque si cuir chevelu)
- Alopecie diffuse (**alopecie et chute des cheveux**) : signe d'activité

Analyse de la biopsie cutanée (**interprétation d'un compte rendu d'anatomopathologie**) en cas de doute diagnostique

Connaître les caractéristiques de fréquence et de présentation clinique d'une atteinte rénale au cours du lupus systémique : œdèmes, bandelettes urinaires positives OIC-194-06-A

Manifestations rénales = 40 % des LS

Souvent au début de la maladie

Importance pronostique majeure.

Dépistage par bandelette urinaire (**analyse de la bandelette urinaire**) : à faire régulièrement au cours du suivi pour identifier une **protéinurie**.

Présentations possibles :

- asymptomatique
- protéinurie isolée
- syndrome néphrotique
- insuffisance rénale de degré variable (**créatinine augmentée**) avec **protéinurie** et souvent **hématurie** (**analyse du sédiment urinaire**)
- syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive : œdèmes, **protéinurie**, **hématurie**, voire **hypertension artérielle** et insuffisance rénale aiguë.

Connaître les critères diagnostiques de SAPL OIC-194-07-B

Diagnostic de SAPL = présence d'au moins un critère clinique ET d'au moins un critère biologique.

Critères cliniques

Un seul critère suffit

- **Thrombose veineuse, artérielle ou de la microcirculation (prise en charge d'un patient suspect de thrombophilie) ;** sauf thromboses superficielles.
- **Manifestations obstétricales :** au moins 3 fausses-couches précoces (avant 10 semaines d'aménorrhée (SA)), spontanées, consécutives, sans autre cause identifiée, ou au moins une mort fœtale *in utero* (> 10 SA) ou au moins une prématurité non expliquée (**difficulté à procréer**)

Critères biologiques

Présence persistante (à au moins deux reprises espacées d'au moins 12 semaines) d'au moins un auto-anticorps détecté par des techniques variées (un seul suffit). Il peut ainsi s'agir de :

- **anticorps anti-cardiolipine d'isotype IgG ou IgM à titre élevé** (technique ELISA).
- **anticorps anti-béta2 glycoprotéine 1 d'isotype IgG ou IgM à titre élevé** (technique ELISA)
- **Identification d'un anticoagulant circulant par des tests d'hémostase**, avant la mise sous héparine : **allongement du TCA** isolé (taux de prothrombine (TP) normal), non corrigé quand on mélange le plasma du patient avec du plasma de témoin (élimine un déficit en facteur de la coagulation), corrigé par un excès de phospholipides (neutralisation : adsorption des anticorps anti-phospholipides).

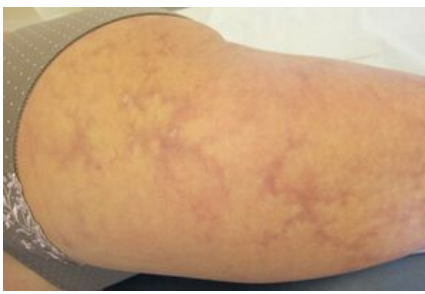
Manifestations cliniques ou biologiques non classantes du SAPL

- Cardiaques : valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (**endocardite de Libman-Sacks**).
- Cutanées : **livedo** (coloration érythémateuse foncée, ou bleue-violacée de la peau en forme de mailles de filet).
- Rénales : thromboses des artères intra-rénales
- Thrombopénie

Photographie d'un vespertilio OIC-194-08-A



Photographie d'un livedo racemosa OIC-194-09-B



Livedo racemosa, Femme de 40 ans, syndrome de Sneddon

Connaître l'intérêt et l'interprétation du test de dépistage des anticorps anti-nucléaires (AAN) OIC-194-10-A

AAN = test d'orientation

Présence d'anticorps antinucléaires (AAN) constante au cours du LS.

Dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2 (**seuil de positivité : titre \geq 1/160**).

Non spécifiques du LS : peuvent être présents dans d'autres maladies auto-immunes, chez le sujet sain en particulier s'il est âgé.

N.B. : Les critères de classification du LS (qui ne sont pas à connaître et qui ne sont pas des critères diagnostiques mais utilisés dans les études cliniques pour exclure des patients sans LS), fixent le seuil du titre d'AAN $<1/80$ pour exclure le diagnostic de LS (et non $1/160$), en association à d'autres critères cliniques et biologiques.

Identification de la cible des AAN

- **anticorps anti-ADN natif**, très évocateurs de LS
- **anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles** (*extractable nuclear antigen*, ENA) ou extrait de thymus de veau (*extrait de cellules thymiques*, ECT). Parmi eux, les anticorps anti-SSA et anti-SSB (syndrome de Sjögren, LS); anti-Sm très spécifique du LS mais moins sensibles (30%).

Connaître les principaux auto-anticorps (hors AAN) et anomalies biologiques au cours du LS OIC-194-11-B

CRP (élévation de la protéine C-réactive (CRP)) peu élevée lors des poussées de LS, sauf sérite, infection ou thrombose (**syndrome inflammatoire aigu ou chronique**).

Hémogramme : **cytopénies (interprétation de l'hémogramme)**, le plus souvent d'origine auto-immune : **anémie (baisse de l'hémoglobine)** hémolytique auto-immune, **thrombopénie** immunologique (**anomalie des plaquettes**) responsable de syndrome hémorragique en premier lieu cutané (**purpura/ecchymose/hématome**), **leucopénie** modérée pouvant correspondre à une neutropénie et/ou une lymphopénie (**anomalie des leucocytes**).

Hémostase : **allongement du temps de céphaline activé (TCA)** en cas de présence d'un anticoagulant circulant de type lupique.

Créatininémie : **élévation de la créatininémie** en cas d'atteinte rénale.

Hypoalbuminémie

Hypocomplémentémie (diminution du CH50, des fractions C3 et C4) souvent observée lors des poussées de LS.

Analyses urinaires : **protéinurie $> 0,5$ g/g de créatininurie (ou > 500 mg par 24 h)**, **hématurie** microscopique (**analyse du sédiment urinaire**).

Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic des lésion cutanées OIC-194-12-B

La biopsie cutanée n'est pas systématique.

En cas de doute clinique (**interprétation d'un compte rendu d'anatomopathologie**) : biopsie cutanée.

On réalise 2 biopsies au punch pour prélèvement fixé et prélèvement frais pour immunofluorescence.

Prélèvement fixé : altération avec vacuolisation de la couche basale ; hyperkératose orthokératosique de l'épiderme ; nécrose kératinocytaire du derme ; œdème par vasodilatation des capillaires avec infiltrat lymphocytaires autour des annexes et péri-vasculaires.

Prélèvement frais (immunofluorescence directe) : sensible, bande lupique faite de dépôts d'immunoglobulines et de fractions du complément linéaires à la jonction dermo-épidermique.

Connaître les indications de la biopsie rénale et les principales lésions rénales OIC-194-13-B

Biopsie rénale par voie percutanée ou trans-jugulaire indiquée en cas **protéinurie supérieure à 0,5 g/g de créatininurie (ou 0,5 g par 24 heures) et/ou d'une insuffisance rénale** (sauf contre-indication).

Atteintes prédominantes : **glomérulonéphrites** (atteintes interstitielle et vasculaire plus rare)

Analyse en microscopie optique pour déterminer le stade de la glomérulonéphrite et le caractère actif ou chronique des lésions

Analyse en immunofluorescence directe : dépôts d'immunoglobulines de toutes classes, et de complément

Classe I : aspect normal des glomérules en microscopie optique mais dépôts immuns mésangiaux en immunofluorescence

Classe II : hyperplasie mésangiale (microscopie optique) + dépôts immuns mésangiaux en immunofluorescence

Classes III et IV : hypercellularité endo- et/ou extra-capillaire et/ou dépôts immuns dans les capillaires glomérulaires dans respectivement moins de 50 % et 50% ou plus des glomérules

Classe V : peut s'associer aux classes II, III, ou IV ; dépôts immuns extra-membraneux

Classe VI : prédominance de glomérules (plus de 90%) en puits à cacheter (fibreuse): rein détruit par la néphropathie lupique

Connaître le mode d'évolution du LS et les atteintes viscérales pronostiques OIC-194-14-B

Suivi du LS

- examen clinique

- examens biologiques : hémogramme, ionogramme, créatinine, albumine, recherche régulière d'une protéinurie, d'une hématurie, dosages du complément sérique et des anticorps anti-ADN natif (activité de la maladie), dosage de l'hydroxychloroquine (évaluation de l'auto-observance)

Atteintes viscérales pronostiques

- rénales: certaines atteintes rénales sont graves car elles mettent en jeu le pronostic vital et le pronostic rénal (risque d'insuffisance rénale chronique): les néphropathies lupiques de classe III et IV avec lésions actives sont graves (elles nécessitent un traitement), les classes V avec syndrome néphrotique également. Les classes I et II sont bénignes (ne nécessitent pas de traitement).

- neurologiques

- myocardites

- cytopénies

Savoir que la pierre angulaire du traitement du LS est l'hydroxy-chloroquine, et connaître les principes du traitement des principales atteintes OIC-194-15-B

Objectifs du traitement

- Court terme : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.

- Moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récives thrombotiques, préserver l'insertion socio-professionnelle.

- Long terme : limiter les séquelles du LS et les effets délétères des traitements.

-

Éléments clés de la prise en charge

- Prise en charge en ALD 30

- **Information** des patients et de leurs familles (consultation d'**annonce d'une maladie chronique**).

- Education thérapeutique : informer des risques de l'arrêt intempestif du traitement ; des signes d'une poussée ; des situations nécessitant le recours au spécialiste.

- **Photoprotection** efficace (port de vêtements et écran solaire d'indice élevé).

- Arrêt du tabac.

- Auto-surveillance : bandelette urinaire.

- **Planifier les grossesses** (attendre que le LS soit quiescent pour que la grossesse se déroule bien)

- Nécessité d'une contraception adaptée à évoquer dès la première consultation. Privilégier une **contraception progestative et les dispositifs intra-utérins**.

- Programme vaccinal adapté : proposer une **vaccination (vaccinations de l'adulte et de l'enfant)** contre le pneumocoque, la grippe et la covid-19 en cas de traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs.

- **Hydroxychloroquine : traitement de fond, indispensable, est proposé à tous les patients sauf contre-indication. Anti-malarique de synthèse. Pierre angulaire du traitement médicamenteux.** Nécessite un suivi ophtalmologique régulier (lampe à fente, Humphrey 10.2 et OCT) pour dépister une atteinte toxique maculaire, ainsi qu'un ECG (**réalisation et interprétation d'un électrocardiogramme (ECG)**) avant sa prescription et au cours du suivi.

- **Traitement des poussées** : corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

- Surveillance de la tolérance du traitement : Les patients exposés aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs nécessitent une surveillance propre en raison de leurs effets indésirables immédiats et retardés (**prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale ; suivi du patient immunodéprimé**). Le cyclophosphamide a par exemple une toxicité gonadique, hématologique, et sur les voies urinaires. Le mycophénolate mofétil est formellement contre indiqué au cours de la grossesse.

Stratégie thérapeutique

- Poussées articulaires = hydroxychloroquine, et si insuffisant anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens.

- Poussée mineure (séríte, cytopénies auto-immunes) = corticoïdes par voie systémique (**prescrire des corticoïdes par voie générale ou locale**)

- En cas de poussée grave (rénale, système nerveux central), de corticodépendance ou en traitement de fond après une poussée sévère, en plus de l'hydroxychloroquine : ajout d'immunosuppresseurs (principalement cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, azathioprine)

Savoir que le traitement du SAPL thrombotique repose sur un traitement anticoagulant la plupart du temps à vie OIC-194-16-B

- SAPL thrombotique = **anticoagulation la plupart du temps à vie** (héparine pour les thromboses récentes puis traitement au long cours (à vie) par **anti-vitamine K**).

- Anticoagulants oraux directs = non utilisés au cours du SAPL car associés avec un excès de risque thrombotique.

- SAPL obstétrical = lors des **grossesses association d'héparine par voie sous-cutanée et d'acide acétyl salicylique**.