

CHU Mustapha
Service de médecine interne
Pr Bouali, Chef de service

Université Alger 1 Benyoucef
Benkhedda
Faculté de Médecine d'Alger
Département de Médecine

Lupus Erythémateux Systémique

Docteur Amel DAHAK
Service de médecine interne, CHU Mustapha

Polycopié destiné aux étudiants en médecine de 6^{ème} année
Module Maladies de Système

Année universitaire 2023-2024

Objectifs

- 1. Comprendre les mécanismes immunologiques sous-jacents du lupus érythémateux systémique (LES).**
- 2. Connaître les critères diagnostiques et les manifestations cliniques du lupus.**
- 3. Familiariser les étudiants avec les approches de gestion et de traitement du lupus.**
- 4. Discuter des dernières avancées dans la recherche sur le lupus.**

Plan du Cours :

I) Introduction au Lupus

II). Historique et découverte.

III). Épidémiologie : prévalence, groupes ethniques à risque.

IV). Mécanismes Immunologiques du Lupus

Révision rapide du système immunitaire : rôles des lymphocytes, des anticorps et des cytokines.

Auto-immunité et perte de tolérance immunologique.

Le rôle des cellules T et B dans le LES.

Facteurs génétiques et environnementaux dans le déclenchement du lupus.

V). Manifestations Cliniques et Diagnostic

Critères diagnostiques du LES : critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

Manifestations cutanées, articulaires, rénales et systémiques.

VI). Signes biologiques

VII). Formes intriquées ou associées

VIII). Evolution

IX). Thérapeutique

XI). Conclusion

I) Introduction :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto immune, non spécifique d'organe, chronique évoluant par poussées.

Cliniquement, l'ensemble des organes peuvent être touchés avec une plus grande fréquence de l'atteinte de la peau, des articulations, du rein, des séreuses (plèvre et péricarde) et du système hématopoïétique.

Le terme de lupus a été initialement utilisé à la fin du Moyen Âge pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage de causes variées.

Actuellement, le terme de lupus érythémateux désigne un ensemble d'affections formant un spectre continu allant d'une lésion cutanée isolée à une maladie multiviscérale grave dans le cadre d'un lupus érythémateux aigu systémique (LES).

II) Épidémiologie:

-Le lupus est une maladie auto-immune ubiquitaire qui revêt une présentation polymorphe, avec une prédilection frappante pour les femmes en âge de procréer, les manifestations de la maladie s'atténuent généralement au moment de la ménopause.

-Le ratio femmes/hommes atteint 13 :1 alors qu'il n'est que de 2 :1 chez les enfants et les personnes âgées.

- A l'échelle mondiale, sa répartition est hétérogène. Bien que présent dans toutes les ethnies, il est plus répandu chez les non-caucasiens. Alors que la prévalence en Europe et aux États-Unis est plus élevée chez les personnes d'ascendance africaine

- En fonction d'un certain nombre de facteurs génétiques et environnementaux, son incidence varie entre 1 et 10 cas pour 100 000 personnes par an.

-Sa prévalence se situe entre 20 et 150 cas pour 100 000 personnes

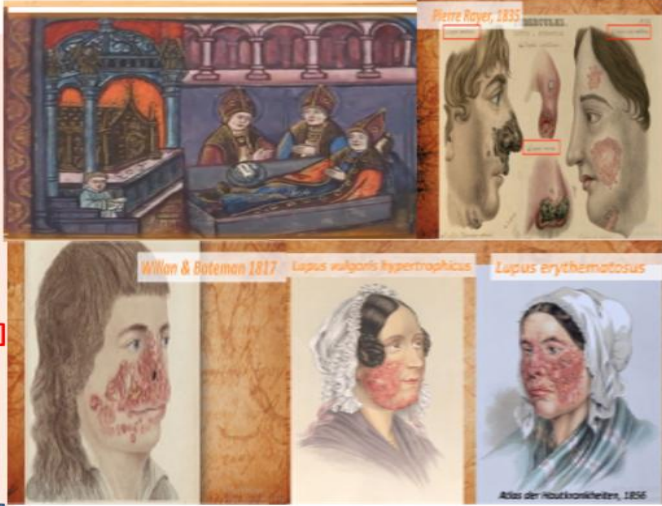
30000 à 40000 en France, 4 à 5 millions dans le monde, Il n'existe aucun recueil de données pour tout le continent Africain.

-Touche la femme en période d'activité génitale, les manifestations de la maladie s'atténuent généralement au moment de la ménopause.

-Qualité de vie altérée +Pronostic variable.

III) Historique :

- 1^{ère} utilisation médicale: biographie de St Martin en 855. désignation par Lupus des lésions ulcéreuses ressemblant à la morsure de loup aux MI.
- 1535 Manardi : lupus « famelicus » des MI
- 1790 classification de Willan
- 1846 Hébra décrit lupus en ailes de papillon
- 1850 Cazenave Bielt : érythème centrifuge/ L érythémateux
- 1879 Vidal distinction entre L.Erythémateux et L.tuberculosus
- 1880 Koch prouve que la Tse = maladie bactérienne
- 1895 Osler lien lésions cutanées/systémiques
- 1903 Jacobi distingue entre LE et L. vulgaris
- 1909 Hoffman LE Tumidus
- 1945 lupus-like syndrome par la sulfadiazine
- 1952 Haserick : systemic lupus erythematosus et Brunsting: disseminated lupus eryth.
- 1957 Holborow découvre les Ac anti nucléaire



Benedict.Elsevier2019
R.Feltenet al.Jaad2020

IV) Physiopathologie :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est la maladie auto-immune par excellence. Une interaction complexe d'une clairance apoptotique altérée, d'une régulation positive du système immunitaire inné et adaptatif, de l'activation du complément, de complexes immuns et d'une inflammation des tissus aboutit à un processus auto-immunitaire auto-entretenu.

De multiples mécanismes pathogènes peuvent probablement converger vers les phénotypes cliniques que nous appelons LES.

Même si de nombreux organes et tissus peuvent être affectés par le LES, le schéma des manifestations cliniques et des phénomènes auto-immuns est hétérogène selon les patients et change même au fil du temps chez chaque

patient. Pour cette raison, le diagnostic est souvent difficile ou retardé et repose sur une expertise clinique approfondie pour combiner les résultats cliniques et immunologiques.

Le lupus systémique est une maladie MULTIFACTORIELLE

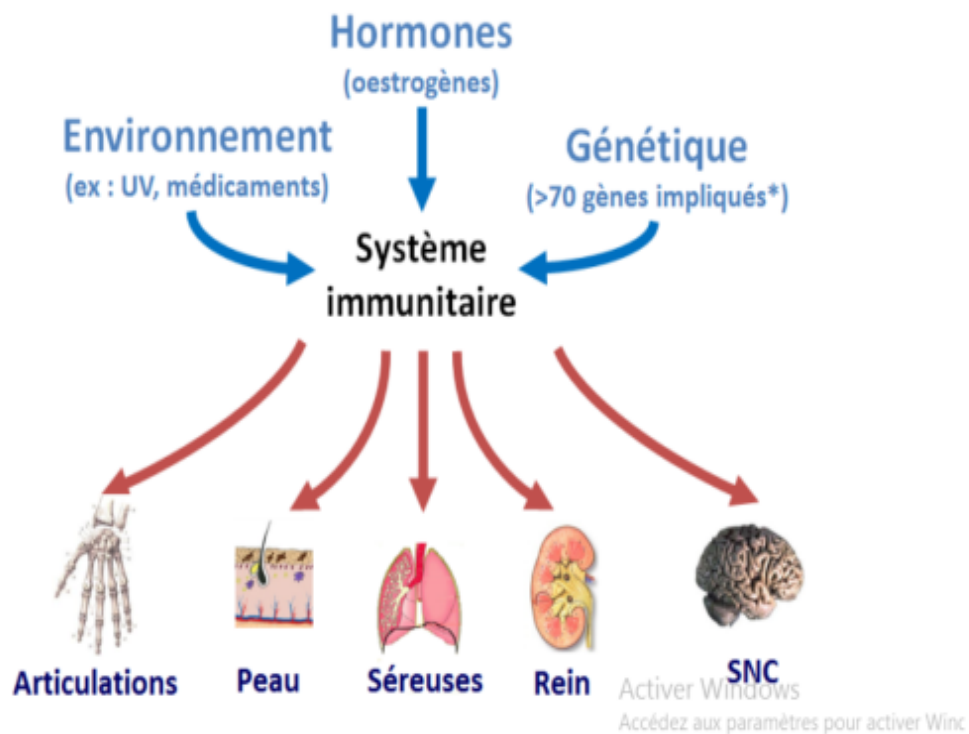


Figure 1 : LES atteinte multisystémique



Figure 2 : LES prototype de maladie auto-immune

LES caractérisé par une perte de tolérance vis à vis des antigènes d'origine nucléaire et une production d'auto –anticorps contre ces AG .

V) Manifestations cliniques :

Le diagnostic de lupus érythémateux systémique repose sur une combinaison de manifestations cliniques typiques et de sérologies positives.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des manifestations cliniques, plusieurs ensembles de **critères de classification** ont été développés au fil du temps à des fins épidémiologiques et de recherche. Cependant, certains, comme les critères de classification SLICC, qui sont plus sensibles et donc particulièrement utiles dans le diagnostic précoce, peuvent être utiles comme cadre diagnostique pour confirmer le jugement clinique.

Critères de classification

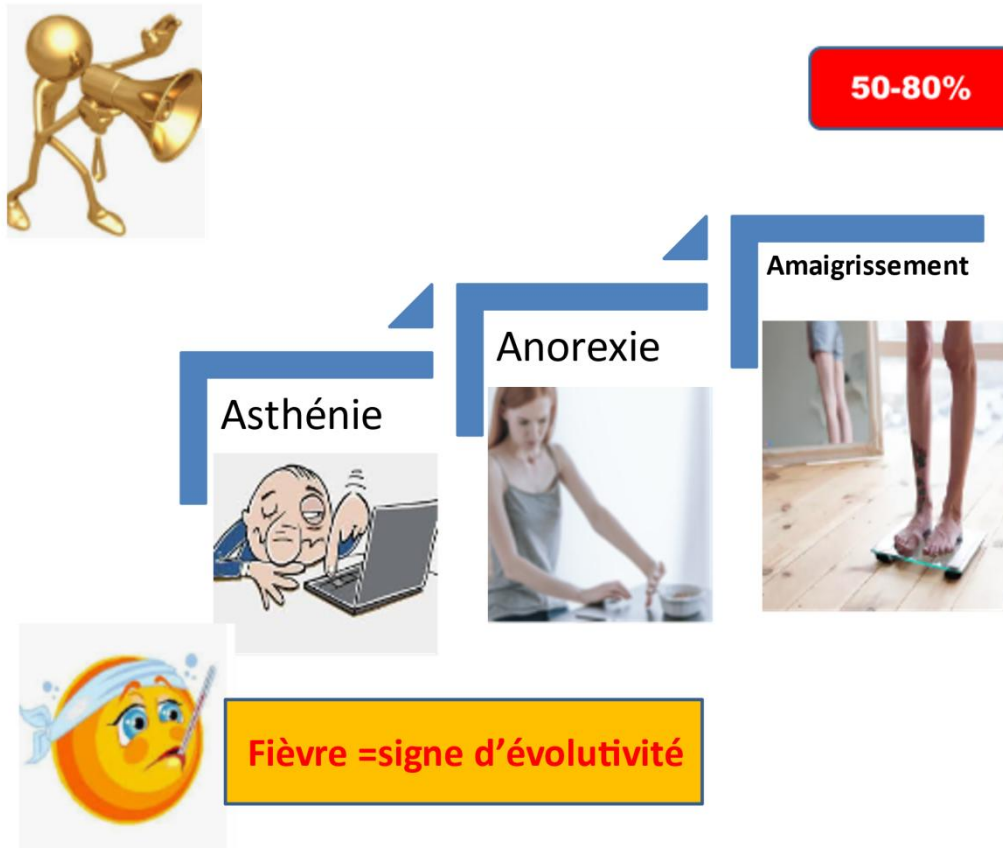


Les critères ACR de 1982, révisés en 1997, sont largement utilisés depuis plus de 3 décennies .

Les critères 2012 des Systemic Lupus International Collaborating Clinics (**SLICC**) , étaient fondées sur des données probantes, incluait un critère « autonome » de néphrite lupique et nécessitaient au moins 1 examen clinique.

Les critères EULAR /ACR 2019 , nécessitent un ANA de 1/ 80 ou plus, puis un poids des manifestations lupiques (pour un score de 10).

V.1) Manifestations générales :



V.2) Manifestations cutanées :

L'atteinte cutanée dans le LES survient chez près de 90 % des patients et comprend des manifestations spécifiques au lupus telles que le lupus cutané aigu, le lupus cutané subaigu et le lupus cutané chronique (lupus discoïde, lupus profond, lupus engelures et lupus tumidus).

Non spécifique au lupus : les manifestations comprennent l'alopecie, la vascularite, le livédo réticulaire, les télangiectasies péri unguéales et le phénomène de Raynaud

Une caractéristique clé du lupus érythémateux cutané est l'éruption du visage en forme de "loup", caractéristique du lupus.

Le symptôme le plus évocateur du lupus érythémateux systémique est une éruption cutanée au niveau du visage, apparaissant lors d'une poussée de la maladie. Ces plaques rouges prédominent sur les zones de peau exposées au soleil (photosensibilité). Elles prennent l'aspect d'un masque ("loup") en forme d'ailes de papillon, autour des yeux, sur le nez et les pommettes.

Elles peuvent s'accompagner d'un œdème plus ou moins marqué, notamment sur les paupières, gênant l'ouverture des yeux.

Le lupus érythémateux cutané doit être différencié des autres éruptions cutanées photosensibles plus courantes telles que l'éruption cutanée polymorphe ou la rosacée.

Lupus érythémateux aigu	morbilliforme, papuleuse ou bulleuse Prédominante dans les zones photoexposées Atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains Lésions érosives buccales
Lupus érythémateux subaigu (LES)	Forme annulaire Forme psoriasiforme Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) Lupus néonatal
Lupus érythémateux chronique (LEC)	Lupus discoïde Localisé (céphalique) Disséminé Buccal lichénoïde Lupus tumidus Lupus à type d'engelures Panniculite lupique
Manifestations vasculaires	Syndrome de Raynaud Érythermalgie Livédo Ulcères de jambes Urticaire et œdème de Quincke Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales Nécroses cutanées extensives Érythème palmaire, télangiectasies périunguéales Purpura Atrophie blanche ou pseudomaladie de Degos

Tableau 1 : manifestations cutanées du LES

LUPUS DISCOIDE



Figure 3 LUPUS DISCOIDE JIM

LUPUS CUTANE AIGU VESPERTILIO



Figure 4 Ulcération buccale : Zahir Amoura

V.3) Manifestations articulaires :

L'arthralgie et la véritable synovite sont très fréquentes dans le LES et surviennent dans près de 90 %.

Elle se présente le plus souvent comme une polyarthrite symétrique impliquant les articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales et du genou

La monoarthrite doit inciter à rechercher d'autres causes.

Les érosions sont rares (sauf si une imagerie sensible est utilisée) et sont associées à des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques)

L'atteinte périarticulaire incluant les tendons et la capsule articulaire est plus fréquente qu'on ne le pensait auparavant (découverte par échographie et IRM) et peut conduire à des déformations réductibles connues sous le nom d'arthropathie de Jaccoud.

Atteinte articulaire atteinte inaugurale, le plus souvent polyarthrite touchant les petites articulations des mains (MCP, interphalangiennes proximales, poignets). Genoux et chevilles, parfois associées à des ténosynovites surtout des fléchisseurs.



Jamais d'érosion osseuse mais déformation possible.
Atteinte des structures périarticulaires responsable de déformation « subluxation des MCP, un rhumatisme de Jaccoud



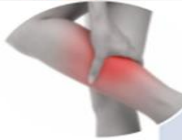
Classification des manifestations articulaires du lupus systémique

1. Arthralgies (absence de signes inflammatoires, érosions, ou déformation)
2. Arthropathie inflammatoire non déformante, non érosive
3. Arthropathie érosive non déformante
4. Arthropathie déformante, avec érosion mécanique
5. Arthropathies déformante non érosive (arthropathie de Jaccoud)
6. Arthropathie déformante avec synovite érosive



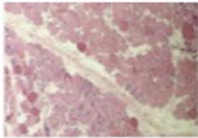
V.5) Manifestations musculaires :

la fibromyalgie, la fibromyalgie (la tendance à réagir à la maladie et au stress psychosocial par de la fatigue et des douleurs généralisées) et la dépression sont courantes chez les patients lupiques et sont associées à des douleurs musculo-squelettiques ; ceux-ci ne suivent pas l'activité de la maladie et ne doivent pas être mal interprétés



Myalgies diffuses **AC anti-RNP)**

Faiblesse musculaire associée à l'activité du LES
Anémie ,âge ,une VS



Fibromyalgie

Histologie:

- Infiltration des cellules mononuclées dissociant des fibres musculaires atrophiées
- Aspect de myopathie vacuolaire

V.6) Manifestations pulmonaires :

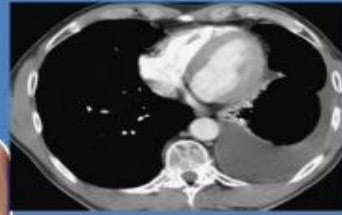


Atteinte pleurale

45 à 60%

Toux sèche
Fièvre
Dyspnée Épanchement
pleural
Pleurite sèche

Liquide pleurale
Exsudat citrin
Serohématique
stérile



Histologie

Infiltration lymphoplasmocytaire
Rarement vascularite
Dépôt de CIC



Hémorragies alvéolaires

2 à 5,4%

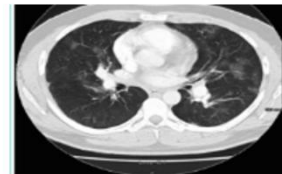
Complication peu fréquente mais
potentiellement grave

Dyspnée brutale toux fièvre

Fibroscopie bronchique avec LBA: examen clé
affirme DG et surtout élimine cause infectieuse

TLT: infiltrats pulmonaires

TDM :aspect en verre dépoli





HTAP



Facteurs Pronostics

- Classe fonctionnelle de la dyspnée
- Distance parcourue au TM6
- Taux de BNP /NT - ProBNP

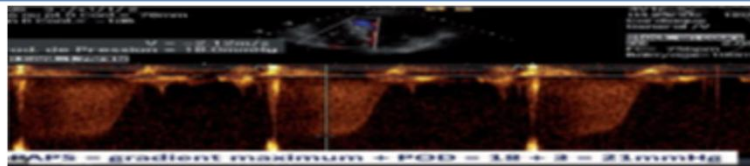
Facteurs Associés

- Phénomène de Raynaud
- Présence de Facteurs rhumatoïde
- Anticorps anti ribonucléoprotéine
- Taux élevé d'endothéline A plasmatique et activité de la maladie

Clinique

- Dyspnée d'effort stade 3 ou 4 de la NYHA
- Douleurs thoraciques par ischémie ventriculaire
- Lipothymie ou syncope
- Syndrome d'Orthner ,hémoptysie

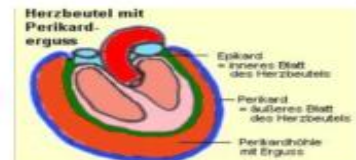
Dépistage précoce par échocardiographie



V.7) Manifestations cardiaques :



49,5%



- Toutes les structures du cœur peuvent être atteintes incluant :

le péricarde
l'endocarde
le myocarde
les artères coronaires
les valves et le tissu de conduction

ECG
échocardiographie

IRM

Atteinte vasculaire
myocardite
zone infarctie

La péricardite lupique

20 à 40 %



Epanchement petite abondance
sérosanglant

1^{ère} manifestation cardiaque du
LES

Révélatrice dans 5%

Traduction clinique,
radiologique et électrique
n'a rien de spécifique

**Intérêt de l'échocardiographie
systématique pour la dépister**

Étude immunologique :
Baisse incté du complément
FAN ,cellules LE



Anomalies du tissu de la conduction

Tachycardie sinusale ,ESA ,FA

BAV (1,2 et 3 degré) BAV complet est rare(AC anti -U1 RNP)

BAV nodal régression

Les blocs tronculaires ,bifasciculaires et les blocs de branche sont
définitives



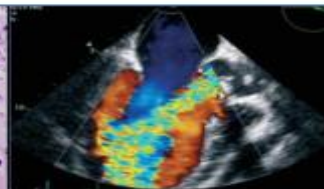
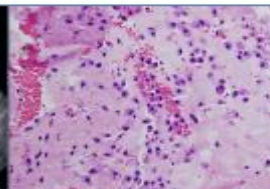
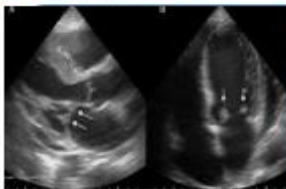
Endocardite de LIBMANN-SACKS

Endocardite non infectieuse à végétation verruqueuse

Siège de prédilection: la mitrale

L'expression clinique :souffle systolique

Complications thrombo-emboliques (AVC ,AIT),greffe bact



V.8) Manifestations vasculaires :

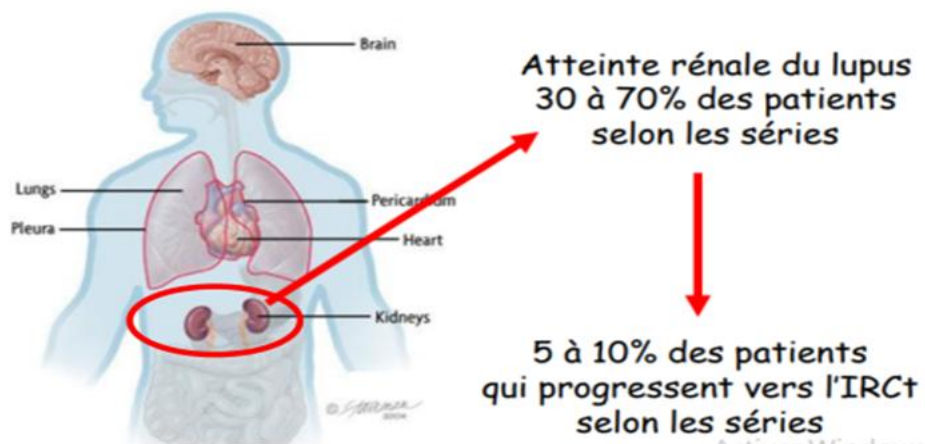


V.9) Manifestations rénales :

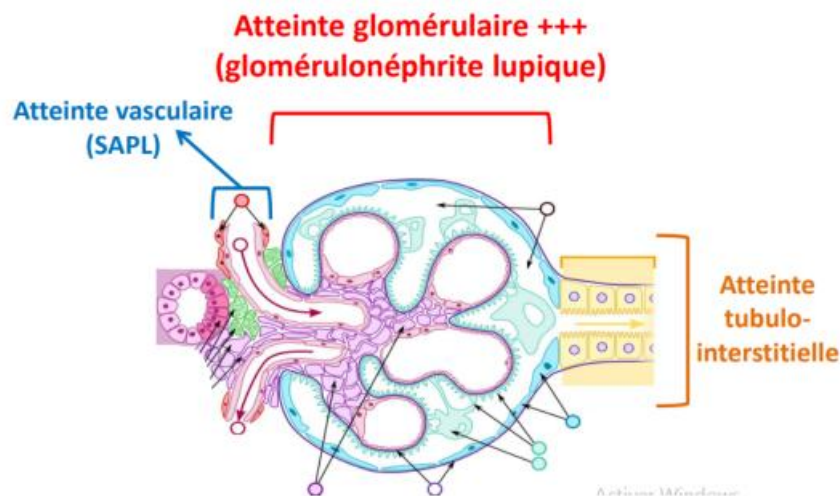
L'atteinte rénale est présente chez environ 50 % des patients atteints de lupus avec une prédilection pour certains groupes ethniques comme les Afro-Américains (70 %).

La détection et le traitement précoces sont primordiaux car la néphrite lupique est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le LED et un diagnostic tardif est un facteur de risque d'insuffisance rénale terminale

La néphropathie lupique



La néphropathie lupique



La biopsie rénale est essentielle pour confirmer le diagnostic, exclure les causes alternatives, évaluer l'inflammation active par rapport aux dommages irréversibles, éclairer le pronostic et orienter le traitement.

La néphrite lupique est classée en fonction de corrélations clinicopathologiques

DIAGNOSTIC PONCTION BIOPSIE RENALE



PRISE DE SANG



Créatininémie
+ calcul
de la
clearance
de la
créatininémie

Tableau 27.2. Stade de la maladie rénale chronique.

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Signes d'atteinte rénale	90
2	IRC débutante	60-89
3	IRC modérée	30-59
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	< 15 ou dialyse

K/DOQI clinical practice guidelines, AJKD 2002 et ANAES 2004



Protéinurie des 24 h

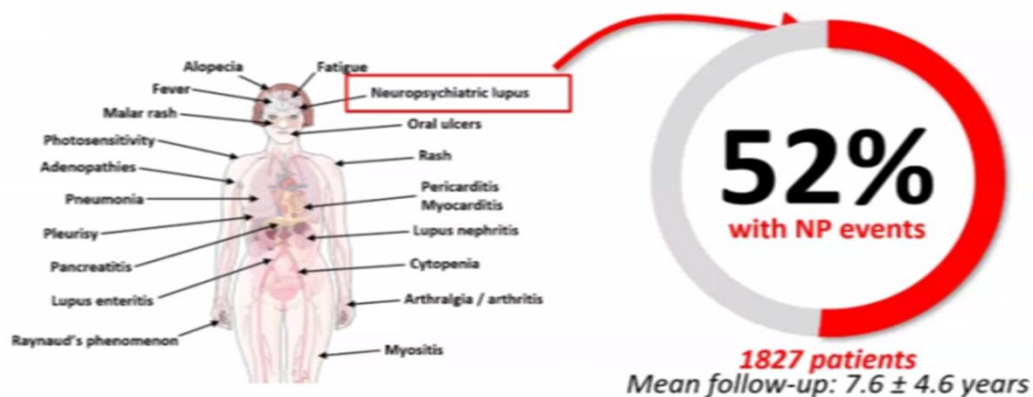
Elle peut être évaluée
par le dosage du **ratio
protéinurie/créatinurie**
sur un échantillon
urinaire matinal de
façon simple et fiable

V.10) Manifestations neurologiques:

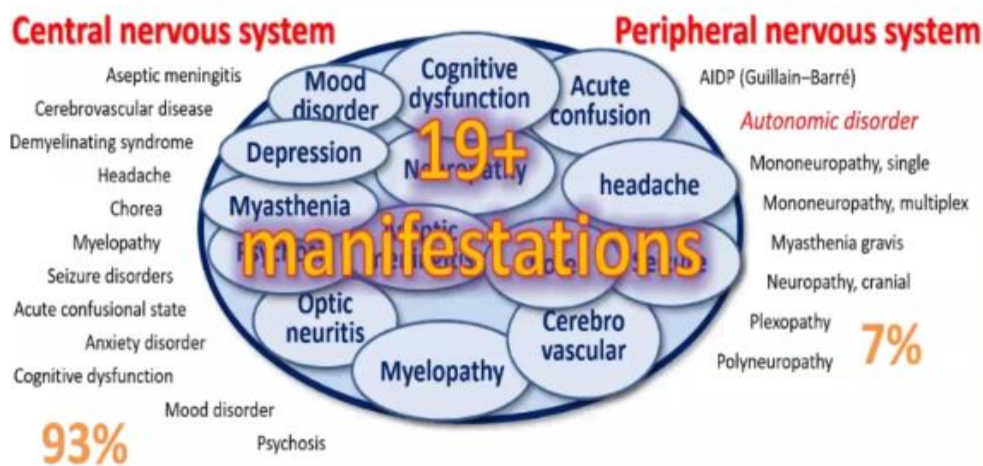
Un large éventail de manifestations neuropsychiatriques a été associé au LED. Cependant, seuls quelques-uns d'entre eux sont plus spécifiques au LED et sont utiles pour le diagnostic

Ceux-ci incluent les convulsions, la psychose, la mononévrite multiplex, la myélite, la neuropathie périphérique ou crânienne et l'état confusionnel aigu

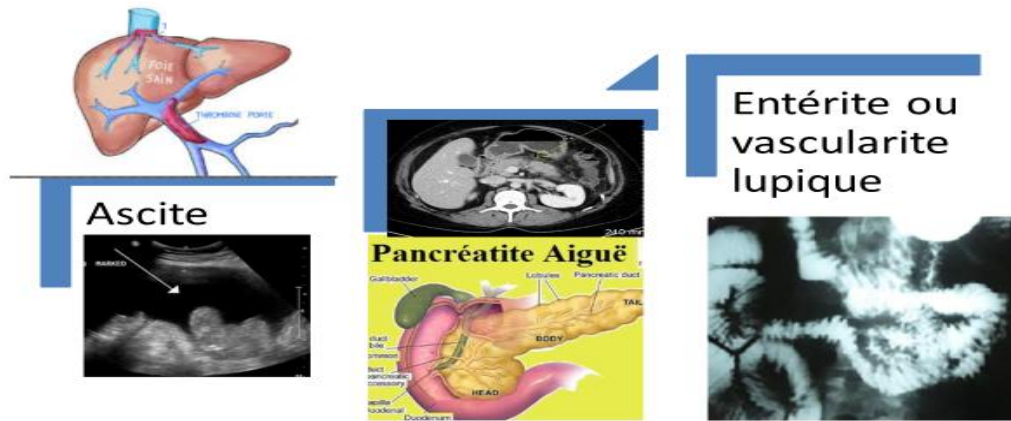
Il est important de noter que celles-ci nécessitent l'exclusion d'autres causes connues.



ACR classification for Neuro-Psychiatric SLE (NPSLE)



V.11) Manifestations digestives :



VI) Signes biologiques :

a) Anomalies des protéines de l'inflammation

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire net .

Elévation de la vitesse de sédimentation ,hyperfibrénémie ,hyperalpha-2 globulinémie .

CRP reste peu élevée sauf en cas d'infection .

b) Manifestations hématologiques

Elles portent sur les 3 lignées :

-Une anémie inflammatoire lors des poussées ,hémolytique auto-immune à test de Coombs positif IgG-complément ,parfois révélatrice présente dans 5 à 10% des cas

-Une cytopénie périphérique :

- 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%.

c) Anomalies sérologiques

Autoanticorps de spécificité variée ,sont dominés par les facteurs antinucléaire (FAN) : + dans 99% des lupus.

Anticorps antinucléaires : anticorps dirigés contre les noyaux des cellules. Ils sont présents dans d'autres maladies et même parfois chez des personnes non malades ;La présence de FAN constitue qu'un test d'orientation et il est indispensable de préciser leur spécificité

Anticorps anti-ADN natif, dirigés contre l'ADN natif des noyaux des cellules, spécifiques du lupus lorsqu'ils sont présents. Une recherche négative n'exclut pas le diagnostic car ces anticorps anti-ADN natifs peuvent être absents lors d'une phase calme du lupus,un taux d'anticorps anti -ADN natif est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du lupus

D'autres auto-anticorps peuvent être étudiés dans le sang.

Ac anti-antigène nucléaire soluble (anti-ENA) ,on distingue plusieurs type parfois associés

Ac anti-Sm = décrit exclusivement dans le lupus mais ne sont présents que dans 10 à 20% des cas Ac anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB = dans 30 à 70% des lupus, surtout quand il existe des lésions cutanées; (syndrome de Sjogren I)

Les anti-RNP sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30% du LES.

- Ac antiphospholipides : Le syndrome des antiphospholipides= thrombose v/a, des avortements à répétition, livedo reticulé etc.

d) Hypocomplémentémie :

Fréquente au cours du LES ,elle peut relever de deux mécanisme

Une consommation du complément (CH50,C3,C4) ,souvent associée à l'existence d'une atteinte rénale .

Un déficit génétique d'une fraction du complément (C 4 ,parfois C2).

Anticorps anti-nucléaires (connectivites)

• ASPECT DE LA FLUORESCENCE



VII)Formes intriquées ou associées :

Rechercher une autre maladie auto-immune

Le bilan sanguin peut aussi mettre en évidence des auto-anticorps correspondant à une autre maladie auto-immune, associée au lupus érythémateux systémique, par exemple :

1. une thyroïdite le plus souvent responsable d'une hypothyroïdie.
2. un syndrome de Gougerot-Sjögren (sécheresse des yeux et sécheresse de la bouche).
3. un syndrome des anticorps antiphospholipides caractérisé par la présence d'anticorps antiphospholipides qui peuvent engendrer des thromboses veineuses (phlébite), artérielles ou compromettre le bon déroulement d'une grossesse.

VIII)L'ÉVOLUTION :

Maladie chronique, le lupus érythémateux disséminé ou lupus systémique évolue par poussées alternant avec des phases asymptomatiques (ou "rémissions"). Ces poussées sont favorisées par :

- L'exposition au soleil ;
- Une infection ;
- Une perturbation affective ;
- L'arrêt brutal du traitement prescrit ;

- Des modifications hormonales (liées par exemple à une grossesse ou à la prise d'une contraception hormonale).

IX) LUPUS ET GROSSESSE :



1. Doit être planifiée
2. Déconseiller un début de grossesse en cas de lupus évolutif
3. Attendre un an de stabilité

X) Traitement :

X.1) Objectifs :

- Survie à long terme /prévention des séquelles /qualité de vie
- Obtenir une rémission
- Éviter les rechutes
- Réduire au max ou arrêter les Ccs
- Réduire les comorbidités secondaires au lupus et à son traitement, en particulier l'athérosclérose accélérée.

X.2) Principes du traitement :

a) Induction :

- Corticostéroïdes forte dose
- Immunosuppresseur : CP, MMF
- Biothérapie : Belimumab, Rituximab

b) Entretien: hydroxychloroquine, Azathioprine, Méthotrexate, cyclosporine

c) Les thérapeutiques

Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs peuvent réguler favorablement le système immunitaire dans le LES sans augmenter le risque d'infection ou de malignité

L'hydroxychloroquine est la pierre angulaire du traitement médical du lupus.

Il doit être utilisé chez tous les patients, sauf contre-indication

Gestions des effets secondaires / FDRCV comorbidités

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes affectent tous les composants du système immunitaire

Les corticostéroïdes à forte dose ou en bolus sont importants pour éliminer rapidement la réponse auto-immune dans les manifestations menaçant la vie ou les organes, telles que certains cas de néphrite, de vascularite, de lupus du système nerveux central, de myocardite.

Immunosuppresseurs cytotoxiques

- Cyclophosphamide
- Azathioprine
- Methotrexate
- Mycophénolatemofétil

Mode de vie

Une partie de la gestion du lupus est non pharmacologique.

Les patients doivent éviter l'exposition au soleil en utilisant des vêtements de protection et un écran solaire d'au moins SPF 50.

XI) Conclusion :

Le lupus n'est plus une maladie mortelle puisque la survie à 20 ans dépasse maintenant 90 % .

Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une affection bénigne permettant une vie normale au prix d'un traitement d'entretien.

D'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique du lupus au cours des dernières décennies.

Bibliographie

1.Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment par George Tsokos

2.Systemic Lupus Erythematosus par Robert G. Lahita

3.Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes par Daniel J. Wallace et Bevera Hannahs Hahn

5.The Lupus Encyclopedia: A Comprehensive Guide for Patients and Families par Donald E. Thomas

6.Lupus: Alternative and Complementary Medicine par Sharon Moore

7.Lupus Q&A: Everything You Need to Know par Robert G. Lahita et Robert H.

8.Understanding Lupus par Duane Peters

9.Lupus érythémateux systémique : diagnostic et prise en charge clinique

Andrea Fava , MD 1 et Michelle Petri , MD MPPublished online 2018 Nov 16.

doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.