



Lupus érythémateux systémique



Pr D. Mallem

I- Définition et généralités

- Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie systémique touchant un plusieurs organes, auto-immune non spécifique d'organe.
- Le LES se caractérise par un polymorphisme clinique avec des formes cliniques de gravité variable :
 - Formes bénignes restant limitées à une atteinte cutanée et articulaire
 - Formes sévères avec diverses atteintes viscérales graves.
- Le LES se caractérise par présence presque constante d'auto-anticorps dirigés contre divers constituants du noyau appelés auto-anticorps anti-nucléaires.
- Le LES est une affection chronique évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémissions.
- Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré ces dernières décennies grâce une meilleure connaissance de la physiopathologie et aux progrès thérapeutiques.

II- Les données épidémiologiques

- Le LES est la connectivité est la plus fréquente après Gougerot Sjören avec prévalence sur le plan mondiale variant de 4 cas à 178 cas /100000 habitants et incidence variant de 0,3 cas à 23,7 cas/100000 selon l'origine ethnique.
- LES est plus fréquent chez les sujets de race noire et asiatique. Le LES est de 2 à 5 fois plus fréquent chez les femmes noirs comparées aux femmes caucasiennes.
- Le LES survient dans l'immense majorité des cas chez la femme en période d'activité génitale avec un sex-ratio 9 F/1 H.
- Le LES est relativement rare chez l'enfant, seuls 15% à 20% des LES sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans. Les formes pédiatriques sont souvent graves.
- Le LES revêt un caractère familial dans 5% à 10% des cas.

III- Etude clinique

❑ Les circonstances de découverte

- Dans les cas typiques, le LES se révèle par une atteinte de plusieurs localisations viscérales évoluant dans un contexte d'altération modérée et fébrile de l'état général.
- Parfois il s'agit d'un début monosymptomatique :
 - Une polyarthrite non érosive.
 - Une éruption cutanée érythémateuse photosensible touchant essentiellement le visage.
 - Une séríte ou polyséríte (pleurésie, péricardite, ascite).
 - Une néphropathie glomérulaire.
 - Un purpura thrombopénique idiopathique ou une anémie hémolytique autoimmune. Etc.
- Parfois fièvre au long cours inexpliquée
- Parfois les manifestations cliniques d'un SAPL.

❑ Phase d'état

- Elle se caractérise par une succession de poussées évolutives dont le rythme et la gravité sont très variables.
- On note souvent une aggravation des atteints viscérales précédentes et/ou apparition d'une plusieurs nouvelles atteintes viscérales à chaque nouvelle poussée.

▪ Les signes généraux :

Peuvent accompagner une poussée évolutive de LES avec une fièvre, une asthénie et une perte de poids modérée. Ces signes sont inconstants et une atteinte viscérale grave peut survenir sans AEG ni fièvre.

▪ Les signes cutané-muqueux :

De nombreuses manifestations cutanées sont observées au cours des poussées évolutives du LES. Elles se distinguent en signes cutanés spécifiques et non spécifiques :

❖ **Les signes cutanés spécifiques :**

▪ **L'érythème en ailes de papillon :**

- Lésion cutanée aiguë la plus caractéristique du LES. C'est un érythème maculo-papuleux, finement squameux. Typique par son siège sur les joues sur les ailes du nez s'étend souvent au front, aux régions péri-orbitaires au décolleté. Il respecte habituellement le cuir chevelu.

- Les lésions érythémateuses peuvent s'observer surtout sur les zones photo-exposées comme le dos des doigts, les bras, etc.

▪ **Le lupus discoïde : (10% à 20% des LES)**

Lésion cutanée chronique associant 3 lésions élémentaires : érythème, squames, atrophie centrale séquellaire. Elles sont souvent multiples localisées sur le visage et dans le cuir chevelu où elle entraîne alopecie cicatricielle définitive.

▪ **Autres lésions cutanées spécifiques du LES :**

- Lésions cutanées subaiguës : lésions cutanées annulaires et psoriasiformes.

- Lésions cutanées chroniques : lupus engelure, panniculite chronique.

❖ **Lésions cutanées non spécifiques :**

➤ **Lésions cutanées d'origine vasculaire (lésions de vascularite) :**

A type de livedo, de nécroses cutanées extensives, de purpura pétéchiail péri-unguéal.

➤ **Lésions cutanées non vasculaires :**

La plus fréquente est l'alopecie diffuse accompagnant les poussées évolutives et disparaît progressivement sous traitement.

❖ **Les lésions muqueuses :**

Se manifestent essentiellement par des ulcérations buccales contemporaines des poussées.

▪ **Manifestations articulaires :**

➤ Très fréquente (80% des cas), volontiers inaugurales (50% des cas). Elles se traduisent par :

○ Simples arthralgies très fréquentes volontiers migratrices et souvent révélatrices du LES.

○ Polyarthrite aiguë ou subaiguë touchant préférentiellement les grosses des mbres (poignets coudes, genoux, chevilles, épaules) accompagnant les poussées.

○ Polyarthrite chronique distale évoluant par poussées sur un fond douloureux chronique. Elle prédomine aux articulations IPP et aux MCP et aux poignets. Ces arthrites ne sont pas destructrices, les radiographies ne montrent pas d'érosions, ni géodes, ni pincement de l'interligne articulaire.

○ Rarement une arthropathie déformante due à des lésions capsulaires et ligamentaires entraînant des subluxations des articulations de la main avec désaxation de la main réductible réalisant ce qu'on appelle la main de Jaccoud.

▪ **Les manifestations rénales :**

➤ L'atteinte rénale revêt une valeur pronostique majeure. Elle est fréquente, présente dans 20% à 50% des cas.

➤ Elle survient le plus souvent au début de l'évolution de la maladie (2 à 5 qui suivent le DG).

➤ La PBR réalisée dès la moindre anomalie du sédiment urinaire (protéinurie \geq 500 mg/L et/ou hématurie) permet de préciser le type de néphropathie, d'évaluer son pronostic et de déterminer les indications thérapeutiques :

- Toutes les structures du parenchyme rénal peuvent être touchées par la néphropathie lupique (glomérules, tissu interstitiel et tubules rénaux)

Classification de la néphropathie glomérulaire lupique

Classe de la glomérulonéphrite	Description de la glomérulonéphrite	Fréquence	Clinique	Pronostic
Classe I	Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes : Glomérule normal en MO avec dépôt immuns mésangiaux en IF			Excellent
Classe II	Glomérulonéphrite proliférative mésangiale : - Epaississement de la matrice mésangiale et/ou hypercellularité mésangiale. - Dépôts d'Ig G, parfois IgA et C au sein du mésangium.	15 %	- Asymptomatique ou hématurie microscopique et/ou protéinurie modérée. - Fonction rénale normale	Bon à long terme
Classe III	Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale: - Les lésions touchent moins de 50% des glomérules. - Au sein du glomérule les lésions touchent seulement certaines secteurs du glomérule.	25%	- Protéinurie ± syndrome néphrotique - Hématurie - Insuffisance rénale rare	Souvent identique à celui de la classe IIV à long terme.
Classe de la glomérulonéphrite	Description de la glomérulonéphrite	Fréquence	Clinique	Pronostic
Classe IV	Glomérulonéphrite proliférative diffuse : - Plus de 50% des glomérules atteints - Prolifération endocapillaire - Parfois épithéliale (extra-capillaire) associée - En IF dépôts IgG et de C3 diffus le long des anses capillaires glomérulaires	50%	- Protéinurie importante - Souvent un syndrome néphrotique - Hématurie - IRC dans 50 % ± HTA	Souvent péjoratif
Classe V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse: En IF dépôts en chaîne sur le versant extra-membraneux de la paroi des capillaires glomérulaires de IgG et C3.	10%	- Syndrome néphrotique très fréquent. - IRC exceptionnelle	Bon
Classe VI	Glomérulonéphrite sclérosante avancée : - Sclérose glomérulaire. - Croissants fibreux. - Association d'une fibrose interstitielle et atrophie tubulaire		- IRC irréversible - HTA fréquente	Mauvais pronostic

■ Manifestations pleuropulmonaires

❖ Pleurésie séro-fibrineuse:

- Elle est de loin l'atteinte pleuropulmonaire la plus fréquente, présente dans 25% des cas.
- Elle uni ou bilatérale, exsudative et lymphocytaire.
- Elle peut être asymptomatique ou donner une douleur thoracique, une toux sèche, fièvre, dyspnée.
- Elle est habituellement cortico-sensible mais volontiers récidivante.

❖ Pneumonie lupique aiguë :

- Elle concerne 10% des patients.
- Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une dyspnée, d'une toux, de douleurs thoraciques bilatérale ; le tout évoluant dans un contexte fébrile.

- La RX du thorax montre des infiltrats le plus souvent bilatéraux prédominant aux bases.

- Les signes cliniques, biologiques et radiologiques de la pneumonie lupiques ne sont pas spécifiques et doivent faire éliminer au préalable une pneumopathie infectieuse aiguë.

❖ Pneumopathie interstitielle diffuse :

- Rare au cours du LES (3% des cas) qui s'installe habituellement de façon insidieuse et progressive.
- Elle réalise un Tblx clinique de fibrose pulmonaire comparable à celui de la sclérodermie systémique avec une évolution très lente.

❖ Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP):

- L'HTAP est rare, plus fréquente lorsqu'elle est recherchée systématiquement par cathétérisme cardiaque droit (formes mineures).

- Son pronostic est sévère et la plupart des patients décèdent dans les 5 ans qui suivent le DG.

■ Les manifestations cardiaques et vasculaires

- Les 3 tuniques cardiaques peuvent être atteintes au cours du LES.
- **La péricardite :**
 - De loin la manifestation clinique cardiaque la plus fréquente.
 - De bon pronostic sauf les très rares cas de tamponnade. Très cortico-sensible évoluant exceptionnellement vers la constriction.
- **L'endocardite verruqueuse de Libman-Sachs :**
 - Le plus souvent asymptomatique découverte le plus souvent par l'écho-doppler cardiaque faisant systématiquement partie du bilan paraclinique du LES.
 - Elle expose à 2 types de complications : la greffe bactérienne valvulaire cardiaque et l'embolie cérébrale à partir d'un thrombus valvulaire.
 - Elle nécessite très rarement le recours à la chirurgie valvulaire, mais elle justifie une prophylaxie antibiotique comme toute valvulopathie.
- **La myocardite aiguë lupique :**
 - La myocardite aiguë symptomatique est très rare, Elle est parfois révélatrice du LES.
 - Elle se traduit par des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive, de troubles du rythme cardiaque et de cardiomégalie hyperfixation myocardique de l'isotope.
- **L'insuffisance coronaire :**
 - Elle est devenue l'une principales causes de morbi-mortalité du LES. En effet, l'incidence de l'IDM serait 9 fois supérieure à celle de la population normale, survenant chez des adultes jeunes (de sexe féminin ++++). La coronarographie est l'exploration essentielle pour le DG.
 - Elle est favorisée par de multiples facteurs :
 - . Il s'agit essentiellement d'une athérosclérose accélérée par l'inflammation chronique due à un contrôle insuffisant du LES et la corticothérapie à forte dose prolongée.
 - . Thrombose des artères coronaire favorisée le plus souvent par le SAPL associé.
 - . Beaucoup plus rarement une artérite coronaire d'origine lupique.
- **Les manifestations vasculaires :**
 - Le phénomène de Raynaud est assez fréquent au cours du LES (35%).
 - L'HTA souvent présente en cas de néphropathie glomérulaire sévère. Elle aussi favorisée par une corticothérapie à forte doses. L'HTA est un facteur de mauvais pronostique.
 - Les thromboses surtout veineuses et artérielles, sont fortement associées au SAPL associé.

Les manifestations neurologiques et psychiatriques

- Elles sont variées et extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique.
- Elles incluent des syndromes neurologiques centraux et périphérique et des syndromes psychiatriques
- Ces manifestations neuro-psychiatriques relèvent de nombreux facteurs étiologiques :
 - Lésions vasculaires inflammatoires (vascularite) spécifique du LES
 - Lésions ischémiques en rapport avec le SAPL.
 - Lésions ischémiques secondaires à l'athérosclérose accélérée.
 - Lésions neurologiques et manifestations psychiatriques d'origine iatrogène médicamenteuse
- Selon l'American College of Rheumatology (ACR) en 1999 il existe 19 formes neuropsychiatriques spécifiques du LES qui se distinguent en 2 catégories :
 - 1^{ière} catégorie concerne les atteintes neuropsychiatriques du SNC
 - 2^{ème} catégorie concerne les atteintes neurologique du SNP

Classification des syndromes neuropsychiatriques selon l'ARA 1999

Système nerveux central		Système nerveux périphérique	
1	Méningite aseptique	1	Syndrome de Guillain Barré
2	Maladie cérébrovasculaire	2	Syndrome dysautonomique
3	Syndrome démyélinisant	3	Mononeuropathie
4	Céphalée (incluant migraine et HIC bénigne)	4	Neuropathies des paires crâniennes
5	Chorée (mouvements anormaux)	5	Syndrome myasthénique
6	Myélopathie (myélite transverse)	6	Polynévrites
7	Comitialité (convulsions)	7	Polyneuropathies
8	Etat confusionnel aiguë	8	
9	Troubles anxieux	9	
10	Troubles cognitifs	10	
11	Troubles de l'humeur	11	
12	Psychose	12	

Les manifestations hépato-gastro-entérologiques

- Elles sont rarement spécifiques du LES, le plus souvent secondaires aux traitements.
- Cependant certaines manifestations cliniques sont liées à l'activité du LES :
 - Ascite dans le cadre d'une sérite.
 - Pancréatite aiguë pouvant être inaugurale, elle s'observe notamment dans les formes pédiatrique.
 - Mésentérite lupique en rapport avec une vascularite.
 - Thromboses des vaisseaux digestifs en rapport avec un SAPL associé (syndrome de Budd-Chiari, thrombose veineuse du tronc porte et mésentérique, etc.)

Manifestations ophtalmologiques

Elles sont rares. Il s'agit d'atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique, neuropathie optique, thrombose rétinienne veineuse ou artérielle, uvéite, épisclérite, sclérite.

IV- Anomalies biologiques

■ Syndrome biologique inflammatoire

Au cours des poussées évolutives du LES :

- La VS est accélérée et le Tx plasmatique du fibrinogène est élevé.
- La C réactive protéine (CRP) reste normale ou peu élevée sauf en cas de sérite ou d'infection intercurrente où elle est franchement élevée.

■ Anomalies de l'hémogramme

- Une anémie de type inflammatoire accompagne le plus souvent les poussées évolutives.
- Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs direct positif s'observe dans 5% à 10% des cas. Elle est parfois révélatrice.
- Une leucopénie modérée est fréquente surtout lors des poussées. Le plus souvent liée à une lymphopénie, plus rarement à une neutropénie.
- Une thrombopénie modérée le plus souvent périphérique s'observe dans 15% à 25% des cas. Due à des auto-Acps anti-plaquettes. Rarement responsable d'un purpura, voire d'une hémorragie viscérale.

■ Les anomalies immunologiques

❖ La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) :

- La méthode de référence de la détection des AAN est immunofluorescence indirecte sur des cellules Hep-2.
- C'est une méthode de détection globale des AAN très sensibles (99%) mais peu spécifique puisque les AAN sont présents dans de nombreuses autres affections auto-immunes.
- Cet excellent test de dépistage des AAN est dit positif si le titre des AAN $\geq 1/160$.
- En cas de test positif, divers aspects de fluorescence s'observe au cours du LES :
 - Fluorescence homogène : aspect le plus fréquent.
 - Fluorescence mouchetée : correspond aux auto-Acps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles.
 - fluorescence périphérique : plus rare, mais plus spécifique.

- Fluorescence nucléolaire.

❖ **La recherche des anticorps anti-ADN (bicaténaire) :**

○ Ces Acps sont recherchés par différentes techniques :

- Test radio-immunologique de Farr (le plus spécifique)

- Immunofluorescence sur Crithidia lucilliae

- Test Elisa.

○ Ces Acps sont très spécifiques du LES mais inconstants retrouvés dans 50% à 85% des cas.

❖ **La recherche des anticorps anti-antigènes solubles du noyau :**

○ Les Acps anti- Sm : peu fréquent mais très spécifique. Ils présents dans 20% des LES.

○ Les Acps anti-SS-A (Ro) sont inconstants présents dans 30% des LES.

○ Les Acps anti-SS-B (La), les Acps anti-RNP (30%).

❖ **La recherche des anticorps anti-phospholipides :**

○ Fréquents au cours du LES même en l'absence d'un SAPL associé .

○ Les Acps anti-phospholipides :

- Anticoagulant circulant de type lupique;

- Acps anti-cardiolipide d'isotype IgG et IgM.

- Acps anti- β_2 microglobuline 1 d'isotype IgG et IgM.

❖ **La recherche d'autres anomalies immunologiques :**

○ Facteur rhumatoïde (FR) présent dans environ 30% des LES.

○ Test de Coombs direct à la recherche des Acps anti-hématies.

○ Dosage du complément sérique à la recherche d'une baisse du CH50 et la fraction C₃ et C₄ en rapport avec une activation de la voie classique du complément témoignant d'un LES actif et surtout d'une glomérulonéphrite lupique active.

V- Evolution et complications

■ Le LES a une évolution très variable d'un patient à autre. On distingue schématiquement 2 profils évolutifs du LES :

➤ Les formes bénignes se limitant à une atteinte cutanée et une polyarthrite souvent bien stabilisées par le traitement.

➤ Les formes graves avec des atteintes pluriviscérales graves et une altération sévère de l'état général que les thérapeutiques n'arrive toujours pas contrôler.

Le LES évolue le plus souvent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Les poussées évolutives sont capricieuses et imprévisibles, marquées souvent par l'aggravation ou l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles manifestations viscérales pouvant régresser avec ou sans séquelles sous traitement.

■ Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré depuis ces dernières décennies grâce aux progrès thérapeutiques. En effet, le Tx de survie à 10 ans étant d'environ de 93%.

■ Un certain nombre de facteurs sont prédictifs d'une évolution péjorative du LES :

➤ La survenue de la maladie chez des patients de sexe masculin.

➤ Patients de race noire.

➤ Début du LES dans l'enfance ou l'adolescence.

➤ La présence d'une atteinte rénale (néphropathie lupique).

➤ La présence d'un SAPL (syndrome des antiphospholipides) associé.

➤ La présence d'une atteinte neurologique centrale.

■ Les principales causes de décès du LES :

➤ Les complications infectieuses. Il s'agit le plus souvent :

- d'infections opportunistes (infection à CMV, greffe oslérienne, sépticémies diverses, mycoses systémique, etc.); favorisées par la dépression de l'immunité induite par la maladie et les thérapeutique immunosuppressive (corticoïdes, immunosupresseurs).

- L'athérosclérose accélérée : l'une des principales cause de mortalité tardive du LES

- Les néoplasies : principalement des lymphomes dont l'incidence serait plus élevée à celle de la population générale.

VI- Traitement

□ Les objectifs du traitement

En l'absence de traitement permettant de guérir définitivement le LES, la prise en charge thérapeutique a pour objectifs :

❖ Les objectifs à court terme:

- Obtenir la rémission de la poussée et préserver les fonctions vitales au cours des poussées graves.
- Assurer le confort quotidien du patient.

❖ Les objectifs à moyen terme :

- Prévenir la survenue de nouvelles poussées de LES.
- Préserver l'insertion socioprofessionnelle des patients
- Préserver la fertilité des femmes en âge de procréer.
- Prévenir les risques thrombo-emboliques notamment en cas de SAPL associé.
- Assurer une couverture vaccinale.

❖ Les objectifs à long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie.
- Limiter les effets délétères différés des traitements.
- Maintenir la rémission du LES.
- Préserver l'appareil cardiovasculaire de l'athérosclérose accélérée induite par le LES lui-même et par la corticothérapie.

□ Les moyens thérapeutiques :

❖ La mise en place d'un programme thérapeutique :

L'éducation est un élément clé dans la prise globale du patient. Elle vise à aider le patient à acquérir des compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique. Les objectifs de l'éducation thérapeutique :

- Apprendre au patient de façon simplifiée le LES et ses symptômes.
- Apprendre au patient à reconnaître les signes avant-coureurs annonçant une nouvelle poussée de la maladie, devant l'amener à consulter.
- Apprendre au patient le mode d'action de ses médicaments, leurs effets indésirables potentiels et le risque de leur arrêt intempestif.
- Apprendre au patient le respect des RDV de contrôles et la réalisation des bilans de surveillance.
- Sensibiliser le patient sur l'intérêt de la photoprotection (évitement solaire)
- Sensibiliser le patient sur les risques du tabac dans la prévention du risque cardiovasculaire au cours du LES.
- Sensibiliser la femme en âge de procréer sur l'intérêt d'une contraception efficace en déconseillant la contraception œstroprogestative.
- Sensibiliser le patient sur l'importance des vaccinations.

❖ Les traitements médicamenteux :

➤ **Les AINS :** indiqués essentiellement dans le traitement des manifestations articulaires. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

➤ **Les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine +++):** indiqués dans le traitement des manifestations articulaires et cutanées et dans la prévention au long cours des rechutes.

➤ La corticothérapie :

○ traitement de référence dans la majorité des formes de LES. Elle a considérablement le pronostic du LES au prix de nombreux effets indésirables qu'il faudra s'efforcer à prévenir par les mesures adjuvantes et la recherche de la dose minimale efficace.

○ Elle est administrée par voie orale et en bolus intra-veineux sous forme de perfusion en 1 à 2 heures à la posologie de 15 mg/kg de méthylprédnisolone 3 jours de suite. Cette modalité thérapeutique est réservée au traitement des formes graves mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe (rein+++).

➤ **Les immunosuppresseurs :**

- Le cyclophosphamide : Traitement de référence de la glomérulonéphrite sévère (classe III, IV) et de l'atteinte neurologique centrale. Prescrit habituellement sous forme de perfusion IV: 500 mg tous les 14 jours pendant 3 mois
- Mycophénolate **mofétil**: Traitement de référence de la glomérulonéphrite sévère (classe III, IV) et de l'atteinte neurologique centrale. Prescrit à la posologie de 3 gr/j (cp 500 mg).
- **Azathioprine** : immunosuppresseur indiqué en relais, notamment dans les formes rénales contrôlées par le cyclophosphamide ou par le mycophénolate mofétil.
- **Méthotrexate**: Indiqué dans le traitement des polyarthrites lupiques rebelles aux AINS et aux antipaludéens de synthèse. Prescrit à la posologie de 0,3 mg/kg/semaine, soit 15 mg à 25 mg/semaine.
- **Les biothérapies :**
- **Le rituximab** : Anticorps monoclonal chimérique ant-CD20 indiqué dans le traitement du LES réfractaire aux immunosuppresseurs. Il prescrit à la posologie d'une perfusion IV de 1gr à j1 et à j15.
- **Bélimumab** : Anticorps monoclonal anti-Blys indiqué dans les formes de LES avec activité élevée, surtout les polyarthrites et les lésions cutanées rebelles aux autres thérapeutiques.
- ❖ **Les indications thérapeutiques :**
- Les cutané-articulaires :
 - AINS et antalgiques
 - Hydroxychloroquine
 - Si besoin corticothérapie à faible dose (0,25 mg/kg).
 - Sinon Méthotrexate.
 - Derniers recours le bélimumab (forme articulaire réfractaire).
- Forme pleuropéricardique:
 - Hydroxychloroquine + corticothérapie à 0,5 mg/kg.
- Les formes rénales sévères (glomérulonéphrite classe III et IV et parfois classe V) et les atteintes neurologiques centrales relèvent d'un traitement associant :
 - Hydroxychloroquine
 - Corticothérapie à forte dose
 - Cyclophosphamide en perfusion IV relayé par azathioprine ou Mycophénolatemofétil