



LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

(Lupus érythémateux disséminé)

Affection inflammatoire du tissu conjonctif d'étiologie inconnue qui peut atteindre les articulations, les reins, les surfaces séreuses et les parois des vaisseaux, survenant surtout chez les femmes jeunes, mais aussi chez les enfants.

90 % des cas de LED concernent les femmes. L'attention accrue portée aux formes modérées de LED a provoqué une augmentation générale des cas rapportés. Dans certains pays, la prévalence du LED avoisine celle de la PR. Le sérum de la plupart des patients contient des Ac antinucléaires, souvent des Ac anti-ADN. Les mécanismes pathogéniques des réactions auto-immunes sont décrits au Ch. 148.

Symptomatologie et anatomopathologie

Les signes cliniques varient énormément. Le LED peut débuter brutalement avec de la fièvre, simulant une infection aiguë, ou se développer à bas bruit pendant des mois ou des années avec seulement quelques épisodes de fièvre et de malaise. Des migraines, une épilepsie et des troubles psychotiques peuvent être les manifestations initiales. Des manifestations traduisant l'atteinte de n'importe quel organe peuvent apparaître. Les **sympômes articulaires**, qui varient des arthralgies intermittentes à la polyarthrite aiguë, se manifestent chez environ 90 % des patientes et peuvent persister des années avant que n'apparaissent d'autres manifestations. Lorsque la maladie est ancienne, des érosions des insertions capsulaires aux articulations métacarpophalangiennes et des déformations articulaires importantes peuvent survenir sans signe rx d'érosion (rhumatisme de Jaccoud). Cependant, la plupart des polyarthrites du lupus ne sont ni destructives ni déformantes.

Les **lésions de la peau** comprennent l'érythème malaire en papillon caractéristique ; les lésions discoïdes (v. LUPUS ERYTHEMATEUX DISCOÏDE, plus loin) ; et des lésions maculopapuleuses érythémateuses et indurées disséminées sur la face, les surfaces exposées du cou, de la partie supérieure du thorax et des coudes. Les phlyctènes et les ulcérations sont rares, bien que les ulcères muqueux récidivants (en particulier vers le milieu du palais osseux près de la jonction avec le voile, sur les gencives et sur la muqueuse buccale et la partie antérieure de la cloison nasale) soient assez courants. Une alopecie diffuse ou focale est fréquente pendant les phases évolutives de la maladie. Un érythème marbré des bords des paumes s'étendant aux doigts, un érythème périunguéal avec oedème, et des lésions maculaires violacées sur les faces palmaires des doigts sont également observés. Un purpura peut apparaître dans le cadre d'une thrombopénie ou d'une angéite nécrosante des petits vaisseaux. Il existe une photosensibilité chez 40 % des patients.

Une **pleurite récidivante**, avec ou sans épanchement, est fréquente. La pneumopathie lupique est rare, bien que des anomalies fonctionnelles pulmonaires minimales soient fréquentes. L'hémorragie pulmonaire mortelle est rare. On observe souvent une **péricardite**. Des complications plus sérieuses et rares sont représentées par la **vascularite des artères coronaires** ou la **myocardite fibrosante**. Les **lésions d'endocardite de Libman-Sacks** sont décrites sous ENDOCARDITE NON INFECTIEUSE, Ch. 208.

Des **adénopathies généralisées** sont fréquentes, notamment chez l'enfant, le jeune adulte et les noirs. Une **splénomégalie** est retrouvée dans 10 % des cas. Histologiquement, la rate présente une fibrose périartérielle (lésions en « bulbe d'oignon »).

L'**atteinte nerveuse centrale** peut se manifester par des céphalées, des modifications de la personnalité, une épilepsie, un état psychotique et un syndrome cérébral organique. La thrombose ou l'embolie cérébrale ou pulmonaire, bien que rares, sont associées aux Ac anticardiolipines (v. Examens complémentaires, plus loin).

L'**atteinte rénale** peut être bénigne et asymptomatique, ou avoir une évolution irrémédiablement progressive et fatale. La manifestation la plus fréquente est une protéinurie. Les lésions rénales vont de la glomérulonéphrite focale, habituellement bénigne, à la glomérulonéphrite membrano-proliférative diffuse. Les formes modérées de LED étant de plus en plus diagnostiquées, la fréquence des formes à expression rénale clinique a baissé.

Le **syndrome aigu lupique hémophagocytaire** est une forme rare de LED, avec fièvre et pancytopenie fulminante, décrite chez les Asiatiques (notamment chez les Chinois) chez qui le LED a une incidence plus importante. La moelle montre une prolifération d'histiocytes réactifs avec phagocytose des cellules hématopoïétiques (un exemple du syndrome hémophagocytaire réactif). Il n'y a pas d'éléments en faveur d'une infection sous-jacente. Les patients répondent rapidement aux corticostéroïdes.

Examens complémentaires

La recherche en immunofluorescence des Ac antinucléaires (AAN) est le test de dépistage du LED ; une recherche d'AAN positive survient dans > 98 % des cas et doit faire pratiquer un test plus spécifique de recherche des Ac anti-ADN bicaténaire (par la méthode enzymatique ou par la méthode un peu moins sensible mais plus spécifique d'immunofluorescence sur Crithidia). Si on retrouve des titres élevés d'Ac anti-ADN bicaténaires, ils sont quasi spécifiques du LED.

D'autres ANA et Ac anti-cytoplasmiques (p. ex. anti-Ro [SSA], anti-La [SSB], anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1) ont une valeur diagnostique dans les LED ou dans d'autres maladies du tissu conjonctif (comme cela est décrit plus loin). Puisque l'Ag Ro est surtout cytoplasmique, les Ac anti-Ro peuvent parfois être retrouvés chez les patients présentant un lupus ANAnégatifs qui se présentent avec un lupus cutané chronique. Les Ac anti-Ro sont responsables du lupus néonatal et du bloc cardiaque congénital. Les Ac anti-Sm sont hautement spécifiques du LED mais, de même que les Ac anti-ADN double brin, ils sont peu sensibles.

Une fausse positivité des réactions sérologiques de la syphilis peut se rencontrer chez 5 à 10 % des patients atteints de LED. Elle est associée à un test positif à l'**anti-coagulant circulant du lupus** ou à une augmentation du temps de céphaline kaolin (TCK). Des valeurs anormales dans un ou plusieurs de ces tests indiquent la présence d'Ac antiphospholipides (p. ex. Ac anticardiolipines), qui sont associés à des thromboses artérielles ou veineuses, à des avortements spontanés, à une perte foetale tardive et à une thrombopénie. Les Ac anticardiolipines peuvent être directement mesurés par ELISA « enzymelinked immunosorbent assay ».

Les taux sériques du complément sont habituellement abaissés pendant les phases actives de la maladie et sont souvent plus bas chez les patients présentant une néphrite évolutive. La VS est presque toujours augmentée pendant une phase active de la maladie. Les taux de protéine C-réactive sont étonnamment bas dans le LED, même en présence d'une VS > 100 mm/h. Une leucopénie est de règle, surtout une lymphopénie dans le LED évolutif. Une anémie hémolytique peut être observée. La thrombopénie auto-immune peut être grave et fatale. Les manifestations du LED sont parfois indiscernables du purpura thrombocytopenique idiopathique.

Les lésions rénales peuvent se manifester n'importe quand, même en l'absence des autres signes de LED. Un taux élevé ou croissant d'Ac anti-ADN peut être prédictif d'une augmentation du risque de néphrite lupique. La biopsie rénale n'est habituellement pas nécessaire au diagnostic mais peut être utile pour apprécier l'évolution de la maladie rénale (c.-à-d. une inflammation active versus la cicatrice postinflammatoire) et guider le tt médical. L'examen des urines peut être normal en dépit d'une atteinte rénale précoce confirmée par la biopsie ; ainsi, les urines doivent être contrôlées à intervalles réguliers pendant le suivi des patients en apparente rémission. La présence d'une hématurie et de cylindres granuleux suggère une néphropathie plus évolutive.

Diagnostic

Le diagnostic de LED est facile en présence d'un patient (notamment s'il s'agit d'une jeune femme) fébrile et présentant un érythème cutané, une polyarthrite, une néphropathie, des douleurs pleurales intermittentes, une leucopénie et une hyper-globulinémie avec des Ac anti-ADN bicaténaire. Le LED au stade initial peut être difficile à différencier d'autres connectivites et il peut être confondu avec la PR si les signes articulaires sont au premier plan. La connectivite mixte présente les caractéristiques cliniques du LED et en même temps les caractéristiques habituelles de la sclérodermie, des polyarthrites pseudorhumatoïdes, de la polymyosite ou de la dermatomyosite (v. plus loin).

Des examens méticuleux et une observation prolongée sont parfois nécessaires pour affirmer le diagnostic. Les patients porteurs de lésions discoïdes doivent être soigneusement examinés pour différencier la forme discoïde de la forme systémique du lupus. Certains médicaments (p. ex. hydralazine, procainamide et β -bloquants) positivent la recherche des AAN et provoquent parfois un syndrome lupique induit, associé à des Ac antihistones. Ces manifestations disparaissent habituellement dès l'arrêt du tt. L'American College of Rheumatology a proposé des critères de classification (mais pas de diagnostic) du LED (v. TAB. 50-3).

TAB. 50-3. CRITERES DE L'AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY POUR LA CLASSIFICATION
DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ*

Pour la classification du lupus érythémateux disséminé, au moins 4 des critères suivants sont nécessaires:

Erythème facial en aile de papillon
Lésions discoïdes
Photosensibilité
Ulcères buccaux
Arthrite
Inflammation séreuse
Atteinte rénale
Leucopénie (< 4000/ml), lymphopénie (< 1 500/ml), anémie hémolytique ou thrombopénie (< 100 000/ml)
Troubles neurologiques
Ac anti-ADN, Ac anti-Sm, ou présence des Ac antiphospholipides (par un des multiples tests)
Ac antinucléaires à titre élevé

*Ce ne sont pas des critères diagnostiques.

Pronostic

Plus grave est la maladie, plus grand est le risque de complications iatrogènes induites par les médicaments, qui augmentent encore la morbidité et la mortalité. Par exemple, les infections secondaires à l'immunosuppression et la coronaropathie secondaire à l'utilisation chronique de corticostéroïdes. L'évolution du LED est habituellement chronique avec des rechutes, et souvent de longues périodes (années) de rémission. Au cours des 2 dernières décennies, le pronostic s'est considérablement amélioré. Le pronostic à long terme est bon à condition que la phase aiguë initiale soit contrôlée. Les réactivations sont rares après la ménopause, bien qu'un LED à début tardif soit possible et difficile à diagnostiquer. La survie à 10 ans dans la plupart des pays développés est > 95 %. Cette amélioration très sensible du pronostic prouve que l'établissement du diagnostic est fondamental en LED. Parfois, cependant, le début peut être aigu et très grave (p. ex. avec thrombose cérébrale ou perte fœtale dans les phases tardives de la grossesse).

Traitement

Le tt du LED idiopathique dépend de ses manifestations cliniques et de la gravité de la maladie. Pour simplifier la thérapeutique, le LED doit être classé en forme modérée (fièvre arthrite, pleurésie, péricardite, céphalées et éruption cutanée) ou grave (mettant en jeu le pronostic vital, p. ex. anémie hémolytique, purpura thrombopénique, épanchement pleural ou péricardique important, atteinte rénale significative, vascularite aiguë des membres ou du tube digestif, ou manifestations neurologiques sévères). L'évolution est imprévisible.

Les **formes modérées ou avec intervalles libres** ne nécessitent qu'un tt minime ou pas de tt du tout. Les arthralgies sont habituellement contrôlées par des AINS. L'aspirine est utile, surtout chez les patients qui ont tendance à thromboser du fait de la présence d'Ac anticardiopines, mais à fortes doses, elle peut être hépatotoxique. Les antimalariques sont intéressants, notamment lorsque les manifestations cutanées et articulaires sont au premier plan. Les protocoles varient, mais l'hydroxychloroquine 200 mg/j per os 1 ou 2 fois/j est préférée. Les autres médicaments sont la chloroquine 250 mg/j ou la quinacrine (mépacrine) 50 à 100 mg/j per os. Des associations de ces médicaments sont parfois utilisées aux USA. L'examen ophtalmologique est habituellement conseillé tous les 6 mois, bien qu'à ces posologies modestes il puisse relever d'une prudence excessive car des données récentes suggèrent que l'hydroxychloroquine a une toxicité rétinienne très faible. La DHEA à des doses de 50 à 200 mg/j peut réduire la nécessité de prise d'autres médicaments, en particulier les corticoïdes. Des doses plus importantes sont moins bien tolérées pour leurs effets androgéniques et ne sont probablement pas plus efficaces que les doses plus basses.

Les **formes sévères** nécessitent une corticothérapie d'emblée. Une association de prednisone et d'immunosuppresseurs est recommandée dans les formes actives du LED, dans les lupus avec manifestations neurologiques graves ou avec néphrite active réversible. Les **posologies initiales de prednisone** pour les manifestations spécifiques sont les suivantes : anémie hémolytique, 60 mg/j ; purpura thrombopénique, 40 à 60 mg/j (les plaquettes peuvent rester basses pendant 4 à 6 semaines) ; polysérite sévère, 20 à 60 mg/j (la réponse débute en l'espace de quelques jours) ; atteinte rénale, 40 à 60 mg/j en association à des agents immunosuppresseurs. Habituellement, il n'y a pas d'amélioration avant 4 à 12 semaines, et parfois celle-ci n'est apparente qu'à la baisse de la corticothérapie. L'azathioprine 2,5 mg/kg/j ou le cyclophosphamide 2,5 mg/kg/j sont les immunosuppresseurs les plus utilisés en néphrite lupique. Il existe une forte tendance à l'utilisation intermittente ou cyclique de médicaments immunosuppresseurs, comme le cyclophosphamide à des doses d'environ 500 mg IV (associé au mesna et à une charge liquidienne pour protéger la vessie), répétées mensuellement pendant 6-12 mois selon la

réponse rénale et la tolérance hématologique (v. TAB. 50-4).

**TAB. 50-4. PROTOCOLE DE LA CHIMIOThERAPIE PAR
CYCLOPHOSPHAMIDE
ET MESNA PAR VOIE INTRAVEINEUSE**

Une surveillance continue doit être effectuée pendant toute la procédure, concernant la tolérance

1. Utiliser 50 ml de solution physiologique, avec ondansetron 10 mg et dexaméthasone 10 mg en perfusion pendant 10-30 min.
2. Utiliser 250 ml de solution physiologique, avec mesna 250 mg en perfusion pendant 1 h.
3. Utiliser 250 ml de solution physiologique, avec cyclophosphamide 500 mg en perfusion pendant 1 h. Le patient doit attendre 2 h avant de commencer la seconde dose de mesna.
4. Utiliser 250 ml de solution physiologique, avec mesna 250 mg en infusion associés à 500 ml de solution physiologique utilisant des accès veineux différents (p. ex. 500 ml de solution physiologique en bolus). Le patient doit prendre ondansetron 8 mg per os le matin suivant.

Les **vascularites aiguës ou les atteintes neurologiques graves** justifient le même tt que l'atteinte rénale, v. plus haut. La thrombose ou l'embolie cérébrale, pulmonaire ou des vaisseaux placentaires peut nécessiter un tt court par héparine et un tt plus long par warfarine. Dans les lupus avec manifestations neurologiques ou d'autres manifestations critiques, la méthylprednisolone, 1 000 mg en perfusion IV lente (1 h) pendant 3 j consécutifs est souvent le tt initial, associée au cyclophosphamide IV, comme plus haut.

Traitement immunosuppresseur : les formes modérées et sévères doivent être traitées avec la dose minimale de corticoïdes et d'autres agents nécessaires pour supprimer l'inflammation tissulaire (p. ex. les antimalariques, petites doses d'immunosuppresseurs). La corticothérapie est habituellement réalisée en diminuant progressivement par étapes la dose de 10 % (selon la vitesse à laquelle se fait l'amélioration clinique). Par exemple si une arthrite et de la fièvre sont les manifestations évolutives initiales, la posologie est réduite d'une semaine à l'autre ; en cas de thrombopénie ou de signes rénaux (les 2 répondant plus lentement au démarrage du tt), la dose est réduite toutes les 2 à 4 semaines. Un rebond (poussée temporaire) et une rechute sont possibles au niveau des organes sièges de la poussée la plus récente. La réponse au tt est appréciée sur l'amélioration des symptômes et la correction des anomalies biologiques. Le taux abaissé du complément sérique et le taux des anticorps anti-ADN bicaténaire peuvent se normaliser sous tt. Ce sont davantage des critères cliniques que sérologiques qui interviennent dans la détermination du tt. En dessous de 15 mg/j de prednisone, un passage progressif à une administration 1 j sur 2 est parfois possible. La majorité des patients atteints de LED peuvent finalement être sevrés de prednisone. Le besoin d'utiliser des corticoïdes à hautes doses et à long terme conduit souvent à envisager l'utilisation alternative d'immunosuppresseurs oraux pour éviter l'utilisation des stéroïdes.

Traitement médical général : les infections intercurrentes qui viennent souvent compliquer la maladie et peuvent facilement être prises pour certaines de ses manifestations doivent être vigoureusement traitées. Les mesures habituelles pour lutter contre une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale doivent être ajoutées au tt suppresseur. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles à la fois pour l'insuffisance cardiaque congestive et pour la protéinurie. Une surveillance médicale étroite est impérative au cours des interventions chirurgicales et des grossesses, lorsque les fonctions cardiaque et rénale sont bonnes ; la grossesse n'est pas contre-indiquée dans le LED relativement inactif. Cependant, un avortement spontané et les poussées évolutives du post-partum sont fréquentes. Ces dernières sont généralement bien contrôlées, à condition d'être très vigilant après l'accouchement. Des rashes cutanés par hypersensibilité sont fréquents avec les sulfamides, le triméthoprime/sulfaméthoxazole et la pénicilline. Les poussées et une thrombose vasculaire peuvent survenir avec les contraceptifs oraux mais cela est rare. L'anti-coagulation à long terme est vitale chez les patients qui ont des Ac antiphospholipides et des thromboses récidivantes (v. Ch. 131). Les patientes ayant des Ac antiphospholipides peuvent souffrir d'avortements spontanés récidivants précoces ou tardifs dus à la thrombose des vaisseaux placentaires et à l'ischémie. Un succès a été rapporté avec un tt corticoïde (£ 30 mg/j de prednisone) ou une anti-coagulation avec de petites doses d'aspirine ou d'héparine. Des données récentes suggèrent que l'héparine administrée quotidiennement par voie sous-cutanée avec ou sans aspirine au cours des 2^e et 3^e trimestres constitue la mesure prophylactique qui a le plus de succès. La reconnaissance des grossesses à haut risque doit induire une surveillance étroite en phase périnatale, qui conduit souvent au choix de la césarienne.

La plus importante évolution dans le tt du LED au cours des 20 dernières années a peut-être été la prise de conscience que, pour la majorité des patients, la maladie peut être contrôlée sans recourir à des doses importantes et prolongées de corticoïdes avec leurs complications probables à long terme.

