

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides Lupus érythémateux systémique

J.-C. PIETTE (Paris, Pitié-Salpêtrière), C. FRANCÈS (Paris, Pitié-Salpêtrière)

Objectifs

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides.

Prototype des maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé ou lupus érythémateux systémique (LES) est une connectivite fréquente et d'expression clinique très variable caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN natif.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le LES survient 85 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne. La prévalence (15 à 50 cas pour 100 000) est plus élevée chez les sujets noirs.

PATHOGÉNIE

Le lupus résulte vraisemblablement d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement. Cette interaction a pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immuno-régulation et la production d'auto-anticorps en particulier d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN. Les arguments en faveur d'une prédisposition génétique de la maladie sont les suivants : la fréquence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux hétérozygotes, 10 p. 100 des patients lupiques ont plus d'un des membres de leur famille atteint de la maladie. Plusieurs gènes sont probablement impliqués. Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception des déficits en protéines du complément. La présence d'un déficit homo- ou hétérozygote en C4 prédispose au lupus.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée de la maladie sont pour la plupart inconnus à l'exception des rayons ultraviolets B (280-320 nm). Bien que de nombreux médicaments puissent induire une maladie apparentée au lupus, des différences cliniques et immunologiques existent entre le lupus induit et le lupus spontané. L'appartenance au sexe féminin est un facteur de susceptibilité évident puisque la prévalence chez les femmes en âge de procréer est 7 à 9 fois supérieure à la prévalence chez les hommes, tandis que le sexe ratio femme/homme est de 3 pour 1 au cours des périodes pré- et postménopausiques.

DIAGNOSTIC

Symptomatologie clinique

En raison du polymorphisme de l'affection, la description d'une forme typique est impossible. Les principales manifestations seront décrites en indiquant leur fréquence. Les atteintes viscérales, qui peuvent toutes révéler la maladie, s'associent lors des poussées à des signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement.

LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Elles sont fréquentes (80 p. 100) et variées, tantôt considérées comme spécifiques du fait d'une histologie évocatrice de lupus, ailleurs non spécifiques. Certaines d'entre elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années.

Lésions dites « spécifiques » ou lupiques

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité.

- L'érythème en vespertilio (60 p. 100), qui a donné son nom à la maladie, touche le nez et les pommettes ; il est

maculeux ou maculo-papuleux, finement squameux, parfois œdémateux, à bordure émiétée ; des lésions similaires peuvent être observées, essentiellement sur le décolleté et les membres ;

- Le lupus discoïde, plus volontiers observé dans les formes chroniques purement cutanées, est également présent dans 15 p. 100 des lupus disséminés. Il forme des plaques bien limitées et associe trois lésions élémentaires : érythème, squames et atrophie séquellaire laissant sur le cuir chevelu une alopecie définitive en plaques ;

- Les lésions érythémateuses des faces d'extension des coudes et des genoux, et les lésions érosives des muqueuses, en particuliers buccales, sont cliniquement aspécifiques mais ont cependant une histologie de lupus ;

- Le lupus subaigu, caractérisé cliniquement par des lésions annulaires (proches de celles du rare lupus néonatal) ou des lésions psoriasiformes, s'associe à la présence d'anticorps anti-SSA. Les atteintes viscérales graves sont théoriquement rares.

L'examen anatomopathologique des atteintes « spécifiques » révèle des lésions épidermiques et dermiques avec une atrophie du corps muqueux, des lésions des kératinocytes basaux et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexiel. En immunofluorescence directe, existent des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts sont retrouvés dans 90 p. 100 des cas en peau pathologique, mais ils sont également présents en peau saine (dans 60 p. 100 des cas en zone exposée et 30 p. 100 en zone non exposée).

Lésions non spécifiques

Elles sont le plus souvent secondaires à une atteinte vasculaire, inflammatoire (vasculite) ou thrombotique : livedo, urticaire, purpura infiltré plus ou moins nécrotique, érythème violine des paumes, érythème télangiectasique de la face dorsale des doigts, lésions pulpaire purpuriques à centre blanchâtre, gangrènes punctiformes.

La chute de cheveux, fréquente dans les poussées de la maladie, peut aboutir à une alopecie plus ou moins diffuse, régressive avec le traitement du LED.

LES MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et figurent volontiers au premier plan du tableau clinique : parfois simples arthromyalgies, plus souvent arthrites vraies (75 p. 100). Ces arthrites peuvent évoluer sur un mode variable :

- oligo ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique ;
- arthrite subaiguë ;
- plus rarement arthrite chronique.

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jacoud). Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut observer des ténosynovites ou des

arthrites septiques. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie.

LES MANIFESTATIONS RÉNALES

Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence est comprise entre 35 et 55 p. 100 ; plus élevée si l'on se base sur les données de biopsies rénales systématiques. L'atteinte rénale survient en règle dans les premières années d'évolution. L'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une PBR chez toute patiente atteinte de LED. En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère.

L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif. L'OMS reconnaît 6 classes :

- glomérule normal en microscopie optique et immunofluorescence (classe I) ; cet aspect est rare ;

- glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) de bon pronostic ;

- glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) avec des lésions nécrotiques et prolifératives d'une partie des capillaires de moins de 50 p. 100 des glomérules. Les dépôts immuns sont présents, en quantité modérée, dans les capillaires de nombreux glomérules. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie modérée. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas exceptionnelle ;

- glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) ; c'est la forme la plus fréquente et la plus grave. La majorité des glomérules sont touchés à des degrés divers : nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales ; dépôts endo-membraneux responsables du classique aspect en boucle de fil de fer des capillaires. La prolifération épithéliale, donnant naissance à des croissants extracapillaires, est un signe de gravité. L'étude en immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion extrêmes des dépôts granuleux d'IgG, IgM, IgA, C1q, C3 et C4. Cette atteinte proliférative diffuse se traduit par une protéinurie franche, et souvent par un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, H.T.A. et insuffisance rénale. Sous l'influence du traitement, les lésions actives sont susceptibles de guérir, comme le montrent les P.B.R. de contrôle ;

- glomérulonéphrite extramembraneuse (classe V) ; la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns. Quand les lésions prolifératives sont absentes ou modestes, le tableau clinique est généralement celui d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique, sans HTA ni insuffisance rénale ;

- sclérose glomérulaire (classe VI), dont l'autonomie n'est pas reconnue par tous les auteurs.

Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation exceptionnelles.

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. Leur expression clinique est très variable (30-60 p. 100) :

- crises comitiales généralisées ou focalisées, pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années, et posant alors le problème diagnostique d'un lupus induit par les anticorps ;
- manifestations centrales déficitaires, d'installation plus ou moins rapide : hémiplegie, monoplégie, voire paraplégie ;
- méningite lymphocytaire aseptique, qui ne peut être attribuée à la maladie lupique qu'après avoir éliminé une surinfection opportuniste, notamment tuberculeuse ou mycotique ;
- plus rarement : chorée, troubles de conscience, syndromes encéphaliques graves, paralysie des nerfs crâniens, neuropathie périphérique ;
- les migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, ne doivent pas être confondues avec une manifestation organique.

Les mécanismes responsables de l'atteinte neurologique centrale du LED restent mal compris. La place des phénomènes thrombotiques artériels, voire veineux, est probablement primordiale.

Certains accidents ischémiques paraissent liés à des embolies d'origine valvulaire cardiaque, en particulier quand le LED s'associe à un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), dont les marqueurs biologiques doivent être recherchés devant toute atteinte centrale.

Les troubles psychiques sont fréquents (20 p. 100) et peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement divers (neuro-lupus, état réactionnel, complication du traitement corticoïde) qui conduisent à des thérapeutiques opposées.

LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Elles sont très diverses :

- le phénomène de Raynaud (15-45 p. 100) précède parfois les autres manifestations du lupus ;
- l'hypertension artérielle, dont la fréquence est diversement appréciée (20 à 60 p. 100 selon les critères retenus), est souvent présente en cas de glomérulopathie grave et/ou de corticothérapie ;
- une vasculite est fréquemment retrouvée anatomiquement au niveau de la peau, des reins ou du système nerveux central, allant de la classique angéite leucocytoclasique à des lésions indiscernables de celles de la périartérite noueuse ;
- quand le LED s'accompagne d'anticorps antiphospholipides, les thromboses veineuses ou artérielles sont particulièrement fréquentes. Elles surviennent sur un vaisseau in-

demne d'inflammation pariétale, et peuvent toucher tous les territoires, dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux.

LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Elles peuvent toucher les trois tuniques.

- les péricardites (30 p. 100), parfois révélatrices, sont fréquemment latentes et découvertes par une échographie systématique. Leur corticosensibilité est spectaculaire ;
- l'atteinte myocardique spécifique du lupus se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction ;
- l'endocardite de Libman-Sacks est reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL. Anatomiquement, les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du cœur gauche. Cette endocardite expose à diverses complications : dégradation hémodynamique, greffe oslérienne, thrombose valvulaire source d'embolies artérielles ;
- enfin, les rares cas d'insuffisance coronarienne sont généralement secondaires à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée.

LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

- les pleurésies lupiques (30 p. 100), uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont très corticosensibles ;
- les atteintes pulmonaires (15 p. 100) sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante : toux, hémoptysie, dyspnée, parfois anomalies auscultatoires. Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrants et récidivants ou d'atélectasies en bande. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LED traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse ;
- l'hypertension artérielle pulmonaire est rare.

MANIFESTATIONS DIVERSES

- les adénopathies, surtout périphériques, sont fréquentes, la splénomégalie plus rare ;
- les douleurs abdominales sont souvent secondaires à la toxicité gastro-duodénale des anti-inflammatoires. Les pancréatites et les perforations intestinales liées à une vascularite mésentérique sont de pronostic très sévère ;
- une hépatomégalie modérée est fréquemment constatée. L'association avec une hépatite auto-immune de type I est plus rare ;
- les atteintes oculaires correspondent à des entités variées : rétinite dysorique fréquente mais aspécifique, névrite optique, thrombose des vaisseaux rétiniens. L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est souvent retrouvée si on la recherche systématiquement.

Signes biologiques

ANOMALIES DES PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées par un syndrome inflammatoire net : élévation de la VS, hyperfi-

brinémie, hyper alpha 2-globulinémie. La CRP reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Elles portent sur les trois lignées :

- une anémie, le plus souvent inflammatoire, est présente lors des poussées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10 p. 100 des cas. Les autres causes d'anémie (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique...) sont plus rares ;

- la leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie (surtout T) et parfois d'une neutropénie ;

- une thrombopénie périphérique est présente dans 10 à 20 p. 100 des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie ;

- les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 p. 100 des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL.

LES ANOMALIES SÉROLOGIQUES

Les auto-anticorps de spécificité variée sont dominés par les facteurs anti-nucléaires (FAN).

L'immunofluorescence indirecte sur foie de rat est une méthode globale de dépistage des FAN, très sensible (95 p. 100 environ), mais peu spécifique du LED ; elle est souvent positive dans d'autres connectivites, dans certaines hépatopathies et hémopathies lymphoïdes, et même avec un titre faible chez 2 à 4 p. 100 des sujets sains, surtout après 60 ans. Au cours du LED, divers aspects de fluorescence parfois associés peuvent être rencontrés :

- homogène : le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1/500 ;

- périphérique : plus rare, mais plus spécifique ;

- moucheté : lié à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites ;

- nucléolaire : rare dans le LED, plus fréquent dans la sclérodermie.

La présence de FAN ne constitue qu'un test d'orientation, et il est indispensable de préciser leur spécificité. La recherche d'anticorps anti-ADN bicaténaire (aussi appelé natif) par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test ELISA, est un examen moins sensible (50 à 85 p. 100) que l'étude des FAN, mais beaucoup plus spécifique du LED, dont il constitue aujourd'hui l'élément-clé du diagnostic biologique. En outre, le taux d'anticorps anti-ADN natif est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LED. Les anticorps

spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti ENA) sont détectés et identifiés par une réaction d'immunoprécipitation en gélose. On en distingue divers types, parfois associés :

- les anticorps anti-Sm sont peu fréquents (20 p. 100), mais hautement spécifiques du LED ;

- les anticorps anti SS-A (ou Ro) dirigés contre des antigènes à la fois nucléaires et cytoplasmiques, sont rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du LED, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal. Les anticorps anti SS-B (ou La) sont plus rares ;

- les anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti RNP) sont rencontrés dans 30 p. 100 des LED et dans 100 p. 100 des connectivites mixtes (syndrome de Sharp).

A côté des FAN, divers types d'auto-anticorps non spécifiques d'organe sont souvent rencontrés dans le LED : facteur rhumatoïde (20-40 p. 100), anticorps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, anticorps anti-phospholipides.

Les nombreux auto-anticorps produits au cours du LED sont à l'origine de la formation de complexes immuns circulants qui sont assimilables aux cryoglobulines mixtes de type III présentes lors des poussées.

L'hypocomplémentémie, fréquente au cours du LED, peut relever de deux mécanismes :

- une consommation du complément fixé puis activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du complément hémolytique total et/ou des fractions C3 et C4. Cette hypocomplémentémie est liée statistiquement à l'existence d'une atteinte rénale grave ;

- un déficit constitutionnel familial de l'une des fractions du système complémentaire, anomalie qui prédispose au lupus. Chez les sujets porteurs d'un allèle dit « nul » de C4, la concentration en C4 est abaissée en permanence, et ne peut donc alors servir de marqueur évolutif.

Formes cliniques

SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

Le terme d'anticorps anti-phospholipides désigne plusieurs types principaux d'anticorps de spécificité voisine mais distincte :

- anti-prothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation ;

- anticorps anti-cardiolipine recherché par un test immunologique ELISA, également responsable de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA et immunofluorescence négatifs).

La signification de la présence isolée d'anticorps anti-beta 2 glycoprotéine 1 n'est pas clairement établie. La beta 2 glycoprotéine 1 est un cofacteur associé à la cardiolipine contre lesquels sont dirigés les anticorps anticardiolipine potentiellement thrombogènes.

Au cours du LED, la présence de ces anticorps, volontiers associés, s'accompagne d'un risque accru de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles siégeant dans les

territoires les plus divers, en particulier accidents ischémiques cérébraux et avortements spontanés précoces secondaires à des thromboses placentaires. D'autres manifestations sont également fréquentes dans ce contexte : valvulopathies, livedo, hémolyse et/ou thrombopénie périphérique auto-immunes. Le mécanisme des complications thrombotiques, encore mal compris, fait appel à l'interaction des anticorps anti-phospholipides avec l'endothélium vasculaire et les plaquettes. Au cours du SAPL, les thromboses relèvent donc d'un mécanisme différent de celui des artérites lupiques « vraies », dans lesquelles l'inflammation pariétale est l'élément primordial.

Le SAPL est défini par l'association de manifestations cliniques (thromboses ou avortements répétés) et biologiques (présence d'anticorps anti-phospholipides). Il peut aussi s'observer dans : connectivites non lupiques, néoplasies, insuffisance rénale, prise de certains médicaments. Les anticorps anti-phospholipides sont fréquents lors de certaines infections (notamment infection par le VIH), mais s'associent alors rarement à des thromboses. Enfin, le SAPL survient parfois en dehors de tout autre cadre pathologique : on parle alors de syndrome primaire des anti-phospholipides ; toutefois, avec le temps, certains de ces patients évoluent vers un lupus.

FORMES INTRIKUÉES OU ASSOCIÉES

La coexistence d'un LED et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente. L'association simultanée ou successive d'un LED et d'une autre connectivite soulève parfois de difficiles problèmes nosologiques. Ainsi le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, comprend un tableau initial associant un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé de facteurs anti-nucléaires donnant une fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'UI RNP. Avec le temps, cette symptomatologie bénigne demeure inchangée chez certains patients alors que chez d'autres apparaissent les manifestations spécifiques d'une connectivite définie : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde ou dermatomyosite.

LA GROSSESSE

Le risque de poussée lupique grave chez la mère est important si la maladie est évolutive au début de la grossesse, s'il existe une néphropathie et/ou une HTA préalables, et si le traitement corticoïde est interrompu par erreur. À l'inverse, la grossesse n'est pas déconseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale.

Les risques pour le fœtus sont divers. La présence chez la mère d'anticorps antiphospholipides expose au risque d'avortements spontanés. Après un premier avortement, la probabilité de mener spontanément une grossesse à terme est très réduite, mais les traitements sont souvent efficaces. Le lupus néo-natal (bloc auriculo-ventriculaire complet, éruption cutanée néonatale de type annulaire transitoire) est lié à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA. Enfin, les risques de prématurité, de souffrance fœtale et de mortinatalité sont accrus chez les enfants de mère lupique.

Tableau I. – Critères de classification du LES de l'ARA.

1. Erythème malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales
5. Arthrite
6. Atteinte séreuse
7. Atteinte rénale
8. Atteinte neurologique
9. Atteinte hématologique
10. Atteinte immunologique :
 - anticorps anti-ADN natif à un titre anormal ;
 - anticorps anti-Sm ;
 - présence d'anticorps antiphospholipides correspondant soit à : 1) un taux élevé d'anticorps anticardiolipine de type IgG ou IgM ; 2) un anticoagulant de type lupique ; 3) une sérologie syphilitique dissociée depuis plus de 6 mois.
11. Anticorps antinucléaires

LES LUPUS INDUITS

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement INH, D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anti-convulsivants, β bloqueurs, minocycline. Les œstro-progestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas créer un authentique lupus.

Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles. Leur profil biologique est particulier : le taux très élevé des FAN, souvent supérieur à 1/2 000, contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie ; les anticorps anti-histones sont très fréquemment présents. L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines ; une courte corticothérapie est parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de LED repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'American Rheumatism Association a publié en 1982 une liste révisée en 1997 de 11 critères, un nombre minimum de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96 p. 100 (tableau I). L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, leur valeur diagnostique n'étant pas absolue à l'échelon individuel.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La maladie lupique évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission de durée et de qualité très variables. On oppose schématiquement des formes bénignes principalement cutané-articulaires et des formes graves associant diverses atteintes viscérales.

La surveillance biologique du LED comporte : les examens biologiques usuels ; la recherche régulière d'une protéinurie ; des dosages répétés des anticorps anti ADN natif et du complément (CH 50, C3, C4) en l'absence de déficit constitutionnel.

Le pronostic du LED s'est considérablement amélioré depuis 30 ans, notamment en raison du diagnostic des formes frustes et du meilleur maniement des thérapeutiques. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 p. 100.

L'analyse des causes de mortalité montre, outre la responsabilité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Règles générales

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

À COURT TERME

Assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.

À MOYEN TERME

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

À LONG TERME

Guérir la maladie et limiter les effets délétères différés des traitements.

L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran d'indice de protection élevé). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les œstro-progestatifs doit être proposé.

Principales modalités thérapeutiques

L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie.

Les lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance.

Le traitement des formes mineures cutané-articulaires repose sur l'aspirine (2 à 4 g par jour), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antimalariques de synthèse.

Le mode d'action des antimalariques de synthèse est mal connu, mais leur efficacité est démontrée. L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est généralement employée à la dose de 400 mg/j. L'efficacité est jugée après 3 mois. Une surveillance ophtalmologique annuelle (vision des couleurs, échelle d'Amsler) recherche d'éventuels signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont plus rares (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculo-ventriculaire). La persistance de symptômes articulaires peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10 mg/j de prednisone. A l'inverse, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques ne constitue pas une indication à la corticothérapie, mais justifie le recours à d'autres thérapeutiques (association d'antipaludéens, thalidomide...).

Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie.

La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 à 1,5 mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans les sériles.

Certains effets secondaires de la corticothérapie doivent être prévenus. En particulier, le rôle de la corticothérapie dans l'accélération de l'athérogénèse impose de prendre en compte ses diverses composantes (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme...) : une diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques est donc conseillée, généralement associée à une supplémentation potassique. L'utilisation préventive des pansements gastriques et le traitement curatif par les anti-H2 ont réduit les complications digestives, surtout présentes en cas d'association avec les AINS. Au plan osseux, l'ostéoporose semble atténuée par l'adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium en alternance avec les diphosphonates. Les risques infectieux sont considérablement majorés par la corticothérapie à fortes doses, ce qui justifie le dépistage et le traitement systématique des foyers infectieux latents.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite sur une durée de 6 semaines à 3 mois. La régression, progressive, se fait par diminution de 10 p. 100 de la dose antérieure, tous les 5 à 15 jours. Le sevrage, lorsqu'il est tenté, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

L'administration de fortes doses de corticoïdes par voie veineuse est employée dans le traitement des poussées graves, notamment rénales et neurologiques. Cette technique dite des « bolus » consiste en l'injection quotidienne de 1 gramme de méthylprednisolone (Solumédrol® IV) en 60 mn pendant 3 jours consécutifs, relayée par une corticothérapie orale.

L'emploi des traitements immunosuppresseurs dans la maladie lupique ne se conçoit qu'avec discernement. Leurs risques (infections à court terme, stérilité, oncogénèse possi-

ble à long terme) en font limiter l'indication aux formes viscérales graves ou cortico-dépendantes.

Divers agents sont utilisés dans les schémas traditionnels : cyclophosphamide (Endoxan®) à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, azathioprine (Imurel®) à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour, pour une durée de 6 mois à 2 ans. Outre leurs risques communs, le cyclophosphamide expose plus particulièrement aux cystopathies et aux cancers vésicaux.

L'administration intraveineuse discontinue de cyclophosphamide (0,5 à 1 g/m² tous les mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2 ans) associée à une corticothérapie à doses modérées est plus efficace que la seule corticothérapie. Elle est largement employée depuis quelques années.

Cas particuliers

THROMBOPÉNIE PÉRIPHÉRIQUE

Les thrombopénies périphériques sévères résistant à la corticothérapie peuvent conduire à la splénectomie précédée d'une vaccination anti-pneumococcique. Les perfusions de fortes doses d'immunoglobulines sont souvent efficaces à court terme ; elles sont employées en cas de thrombopénie grave, et dans la préparation à une splénectomie.

LE SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Le traitement du SAPL vient compléter le traitement du LED auquel il s'associe parfois.

Les thromboses récentes justifient une héparinisation initiale suivie d'un relais par les antivitamine K. La prévention des récives repose sur une anticoagulation par antivitamine K avec un INR à 3.

La prévention des récives de pertes fœtales fait appel à l'héparine sous cutanée volontiers associée à l'aspirine. Une corticothérapie générale est généralement prescrite à faible dose pour éviter les poussées lupiques. En l'absence d'antécédents thrombotiques, l'aspirine est généralement employée lors d'une première grossesse chez une lupique possédant des anticorps antiphospholipides.

LA GROSSESSE

Les risques de poussée lupique, particulièrement nets dans le dernier trimestre de la grossesse et le post-partum, justifient pour certains une majoration du traitement dont les modalités sont discutées.

LA CONTRACEPTION

La grossesse n'étant acceptable que dans certaines conditions, une contraception efficace est indispensable. Les œstro-progestatifs sont formellement contre-indiqués. Le stérilet est généralement récuse chez les patientes corticothérapées en raison de ses risques infectieux et d'une efficacité amoindrie. La contraception repose donc essentiellement sur les norstéroïdes à faibles doses (ou micropilules progestatives), l'acétate de chlormadinone (Luteran®) ou l'acétate de cyprotérone (Androcur®).

Points clés

1. Le LES est très hétérogène dans sa présentation clinique.
2. Les manifestations dermatologiques sont d'une grande aide diagnostique.
3. Les atteintes rénales sévères et les manifestations neurologiques dominent le pronostic.
4. La présence d'anticorps anti-ADN est l'élément-clé du diagnostic biologique.
5. Le traitement doit être adapté à la gravité de la maladie.