

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

Insérer les T1

Objectifs pédagogiques

ENC

Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé (LED) et un syndrome des antiphospholipides (SAPL).

COFER

Savoir reconnaître les signes cliniques et biologiques, les examens complémentaires utiles à la confirmation du diagnostic de LED et de SAPL.

Connaître les particularités de la contraception et de la grossesse chez une patiente lupique.

Connaître les objectifs, les moyens médicamenteux et non médicamenteux et les grandes indications thérapeutiques en fonction de la sévérité du LED.

Connaître les principaux éléments utiles au suivi, à la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement du LED et du SAPL.

Connaître les principes thérapeutiques d'un SAPL en cas de risque thrombotique et/ou risque obstétrical en particulier chez la femme enceinte.

DÉFINITION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une des maladies auto-immunes systémiques les plus célèbres. Cette affection est caractérisée par un important

polymorphisme clinique marqué essentiellement par des signes rhumatologiques, dermatologiques, hématologiques et néphrologiques.

Le mot « lupus » qui signifie « loup » en latin est employé dès la fin du moyen-âge pour décrire des lésions cutanées de la face. Ce n'est que bien longtemps après, dans les années 1850, que ce terme a été utilisé pour désigner des lésions dermatologiques du visage du **LED**, ressemblant aux masques de carnaval.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le **LED** est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans une population caucasöide, la prévalence est évaluée de 10 à 60 pour 100 000 habitants. Il touche électivement l'adulte jeune, en particulier la femme avec un *sex ratio* de 8 femmes pour 1 homme. L'incidence est maximale entre 15 et 45 ans. Cette affection est plus fréquente et souvent plus sévère en Asie, en Amérique du Sud et chez les Afro-Américains.

PATHOGÉNIE

Mécanismes lésionnels

Le **LED** est une maladie auto-immune, ce qui suggère un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire. Globalement, on observe une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents auto-anticorps et de diverses lésions tissulaires. Les phénomènes expliquant la plus grande fréquence de lésions de certains organes s'expliquent probablement par différents mécanismes :

- dépôts non spécifiques de complexes immuns circulants dans certains organes prédisposés (rein, peau, tissu synovial) ;
- formation « locale » de dépôts d'immuns complexes intratissulaires, dirigés contre des autoantigènes tissulaires spécifiques de certains organes (rein, peau, etc.).

Facteurs étiologiques

Facteurs génétiques

Le « poids » de la génétique est difficile à apprécier dans cette affection multifactorielle. Néanmoins, il existe des cas familiaux dans 2 à 5 % des cas avec, en cas de jumeaux monozygotes, une concordance de l'ordre de 30 %. Il est intéressant de noter que dans certaines familles, si l'on ne retrouve pas d'authentique lupus,

plusieurs autres membres de la famille sont atteints d'autres maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, thyroïdite, ce qui suggère qu'il n'y a pas de gène totalement spécifique d'une maladie auto-immune.

Différents facteurs génétiques ont été précisément décrits dans le lupus, en particulier les gènes des protéines du complément (C1Q, C2, C4), les gènes associés à l'haplotype A1 B8 DR3. Il existe vraisemblablement d'autres gènes intervenant dans la réaction immunitaire dont certains sont portés par le chromosome 1.

Facteurs d'environnement

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets (UV) capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie. Les facteurs toxiques (tartrazine) ou des médicaments peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques. Le rôle d'agents infectieux, en particulier viraux (rétrovirus), est suggéré par l'étude de modèles animaux, mais il n'a jamais été démontré formellement chez l'homme.

Facteurs endocriniens

Ces facteurs sont particulièrement importants dans le lupus car la prise d'œstrogènes (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive) ou la grossesse peuvent déclencher une poussée de la maladie.

Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormonomodulation anti-œstrogénique.

QUAND FAUT-IL ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC DE LUPUS ?

Le diagnostic initial peut être difficile mais il doit être fait précocement car certaines manifestations viscérales peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Le début d'un LED peut être progressif, marqué par l'apparition successive de plusieurs signes cliniques, ou assez brutal, déclenché par une exposition solaire, une grossesse, un épisode infectieux, un traumatisme psychique ou physique ou la prise d'un médicament.

Différentes manifestations clinico-biologiques peuvent faire évoquer un lupus. Leur prévalence est résumée dans la **figure 17.1**. Aucune lésion n'est constante et les pourcentages indiqués correspondent à la prévalence tout au long de l'évolution de la maladie.

Insérer figure 17.1 (anciennement 87.1, page 408 de l'ancienne édition)

Circonstances cliniques évocatrices

Signes généraux (50 à 80 % des cas)

Au cours de l'évolution de la maladie, il est fréquent d'observer des signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie). Il s'agit souvent de signes d'évolutivité de la maladie.

Manifestations articulaires et osseuses (60 à 90 % des cas)

Elles sont fréquentes, polymorphes et souvent inaugurales. Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations (doigts et poignets) (25 %), assez souvent d'arthrites (65 % des cas) avec parfois un véritable tableau de polyarthrite qui se différencie de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence de synovite importante et surtout d'érosions osseuses. Exceptionnellement, on observe des déformations liées à une subluxation des tendons des doigts appelées rhumatisme de Jaccoud. Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont possibles.

Les atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5 % des cas). Il s'agit essentiellement d'ostéonécroses aseptiques (tête fémorale, tête humérale) qui sont habituellement induites par la corticothérapie. Ces ostéonécroses pourraient être plus fréquentes quand il existe un syndrome des antiphospholipides.

Atteintes cutanéomuqueuses (60 à 75 % des cas) (photos 2 et 3 dans le cahier couleur)

Les lésions cutanées sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire, ce qui explique leur localisation caractéristique dans les zones photo-exposées (visage, décolleté, mains). Si l'atteinte du visage est caractéristique, il existe de nombreuses autres localisations assez polymorphes dont la fréquence est variable :

- une éruption érythémato-squameuse en *vespertilio* (ou en « ailes de chauve-souris ») touchant les racines du nez, s'étendant vers les pommettes (en respectant les paupières) (10-50 % des cas) ;
- des plaques érythémato-squameuses des zones photo-exposées (10-60 % des cas) ;
- une photosensibilité (15-50 % des cas) ;
- des lésions discoïdes à limites nettes avec un centre atrophique (lupus discoïde) (10 % des cas) ;
- des lésions de vascularite se manifestant par un purpura, rarement par une nécrose ou des lésions infiltrées urticariennes (5-20 % des cas) ;
- des ulcérations muqueuses le plus souvent buccopharyngées (1-30 %) ;

- une alopecie soit en plaque, ou plus rarement diffuse et complete. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une chute moderee de cheveux au brossage quotidien ;
- un acrosyndrome avec parfois un authentique phenomene de Raynaud (30 % des cas) exceptionnellement complique de troubles trophiques ;
- des lesions evoquant un syndrome des antiphospholipides : livedo, ulcere veineux pseudophlebitique, hemorragie sous-ungueale (< 10 % des cas).

La biopsie cutanee permet la recherche en immunofluorescence de depots d'immuns complexes (IgG, IgM) et de complement a la jonction dermoepidermique en peau lese, mais aussi en peau saine. Neanmoins, cette biopsie n'est justifiee que quand les lesions cutanees sont atypiques.

Atteintes renales (30 à 50 % des cas)

L'atteinte renale, qui peut etre revelatrice, est glomerulaire. Elle se traduit par des anomalies biologiques urinaires (proteinurie, hematurie, leucocyturie), parfois par un veritable syndrome nephrotique (surtout dans les formes extramembraneuses). Elle survient souvent au cours des premieres annees d'evolution. Dans les formes severes, l'evolution peut se faire vers une insuffisance renale associee ou non a une hypertension arterielle (10-30 % des cas).

La biopsie renale est justifiee des qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexplicables. Il faut savoir qu'il n'y a pas forcement de parallelisme entre les anomalies urinaires et les lesions histologiques. L'etude immunohistologique permet d'identifier differents tableaux de gravite variable defines par une classification de l'OMS :

- lesions glomerulaires minimales (type 1) ;
- glomerulonephrite mesengiale (type 2) ;
- glomerulonephrite segmentaire et focale (type 3) ;
- glomerulonephrite proliferative diffuse (forme la plus severe) (type 4) ;
- glomerulonephrite extramembraneuse (type 5) ;
- glomerulonephrite avec sclerose diffuse (type 6).

Manifestations cardiovasculaires

MANIFESTATIONS CARDIAQUES (10-30 % DES CAS)

La pericardite est la complication la plus frequente, souvent asymptomatique, revelee par l'echographie. La tamponnade est rare mais possible. La myocardite, egalement rare (5-15 % des cas), ne se traduit souvent que par des signes electriques. Les risques de troubles du rythme et/ou de la conduction ou d'insuffisance cardiaque sont tres rares (< 10 % des cas). L'ECG doit donc etre systematique.

Des lesions de l'endocarde peuvent etre observees, surtout sur la valve mitrale. L'echographie peut montrer des vegetations aseptiques, ce qui explique que l'on

parle d'« endocardite verruqueuse de Libmann-Sachs ». Les complications sont rares, mais des embolies ou exceptionnellement des greffes septiques sont possibles.

ATTEINTES VASCULAIRES (1-15 % DES CAS)

Les vascularites lupiques, qui n'ont aucune spécificité histologique, peuvent toucher les vaisseaux de presque tous les calibres. C'est une complication rare au cours du lupus.

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES (30 % DES CAS)

Les thromboses veineuses ou artérielles répétées caractérisent le syndrome des antiphospholipides. Ce syndrome, observé dans 20 à 30 % des lupus, peut être particulièrement sévère (embolie pulmonaire, nécrose d'origine artérielle).

Atteintes pleuropulmonaires (15-40 % des cas)

Les atteintes les plus fréquentes sont des pleurésies souvent sérofibrineuses (15-40 % des cas). Les autres atteintes pulmonaires (atteintes interstitielles) sont exceptionnelles (1-10 % des cas). Une hypertension artérielle pulmonaire secondaire post-embolique ou primitive peut être parfois observée.

Manifestations neuropsychiatriques (20 à 50 % des cas)

Les atteintes neurologiques périphériques sont assez rares. En cas de mononeuropathie multiplexe, il faut penser à une éventuelle vascularite lupique.

Le neurolypus central est une entité polymorphe comprenant :

- les manifestations comitiales généralisées ou localisées ;
- les signes localisés liés à une vascularite cérébrale ;
- les manifestations neurologiques (tableau de pseudosclérose en plaques, démence, etc.), conséquences de microthromboses des vaisseaux cérébraux liées aux antiphospholipides ;
- un syndrome confusionnel ou des manifestations neuropsychiatriques diverses (dépression, délire) de mécanisme indéterminé, sans anomalie morphologique vasculaire ou neurologique. Ces manifestations neuropsychiatriques doivent être différenciées de celles induites par les corticoïdes souvent utilisés dans cette maladie.

Manifestations musculaires (5-30 % des cas)

Des myolyses, ou beaucoup plus rarement d'authentiques myosites, ont été décrites.

Manifestations ganglionnaires et spléniques (10-70 % des cas)

Des adénopathies cervicales sont fréquentes au cours d'un lupus évolutif (30-70 % des cas). En cas d'examen histologique, on observe une hyperplasie folliculaire bénigne. Une splénomégalie modérée est possible, mais assez rare (10-20 % des cas).

Atteintes digestives et hépatiques

L'atteinte la plus caractéristique est la péritonite lupique mais elle est très rare (< 10 % des cas), parfois révélatrice.

Une atteinte hépatique (cytolyse modérée) est observée dans près de 30 % des lupus évolutifs.

Il n'y a pas d'atteinte intestinale spécifique du lupus mais des ulcérations, des perforations ou des hémorragies ont été observées, liées soit à une atteinte vasculaire (vascularite), soit au traitement (AINS, corticoïdes).

Exceptionnellement, des thromboses veineuses hépatiques ou mésentériques sont possibles dans le cadre du syndrome des antiphospholipides.

Autres atteintes sont assez diverses

Des atteintes oculaires à type de rétinite (5-20 % des cas) ou d'atteinte des nerfs oculomoteurs ou du nerf optique existent.

Signes biologiques évocateurs

Différentes anomalies biologiques détectables dans des examens de routine peuvent orienter vers un lupus, même si elles ne sont pas spécifiques :

- une élévation de la VS habituellement sans élévation des protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène). Cette VS élevée est liée à une hypergammaglobulinémie polyclonale faite essentiellement d'IgG ;
- une cytopénie périphérique (anémie hémolytique, lymphopénie, neutropénie, thrombopénie) est très évocatrice à partir du moment où il n'y a pas de cause toxique ou infectieuse (virale). Il existe des formes sévères (cytopénie profondes parfois combinées ; syndrome d'Evans = anémie hémolytique + thrombopénie).

En pratique, en présence d'une cytopénie :

- il faut s'assurer de sa nature périphérique en effectuant, en cas de doute, un myélogramme ;

- il faut essayer de déterminer sa nature immunologique en recherchant des anticorps anti-globules rouges (test de Coombs) ou éventuellement d'anticorps anti-plaquettes ou anti-lymphocytes et/ou granulocytes.

CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE LUPUS

Le lupus est une affection systémique dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques que résume une liste de 11 critères (tableau 17.I). Cependant, ces critères ne sont pas forcément adaptés au diagnostic des formes débutantes. Ces critères intègrent en particulier la recherche d'auto-anticorps qui est l'élément clé du diagnostic de lupus.

Insérer tableau 17.I (anciennement 87.I, page 412 de l'ancienne édition)

Recherche d'anticorps antinucléaires

Cette technique met en évidence des anticorps antinucléaires dans 99 % des lupus avec les techniques utilisées actuellement (cellules Hep2). Dans un second temps, l'utilisation des techniques d'identification doit permettre de déterminer la nature de ces auto-anticorps.

Anticorps anti-ADN natif

Ces anticorps sont très spécifiques du lupus en particulier s'ils sont à taux élevé. Néanmoins, ils ne sont pas constants, présents uniquement dans 50 à 80 % des cas. Ils sont identifiés par des techniques immunoenzymatiques (ELISA), radio-immunologique (test de Farr) ou en immunofluorescence (*Crithidia luciliae*). Ils doivent être bien distingués des anticorps anti-ADN dénaturé (simple brin) qui ne sont absolument pas spécifiques.

Anticorps anti-antigène nucléaire soluble (ou *anti-ENA extractable nuclear antigens*)

Ces auto-anticorps le plus souvent dirigés contre des ribonucléoprotéines nucléocytoplasmiques sont détectés par immunodiffusion par immuno-empreinte.

Les anticorps anti-Sm sont décrits exclusivement dans le lupus, mais ne sont présents que dans 10 à 20 % des cas.

Les anticorps anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B sont décrits dans 30 à 70 % des lupus, plus particulièrement quand il existe des lésions cutanées. Ils ne sont pas spécifiques du lupus car ils sont également observés dans 40 à 70 % des syndromes de Gougerot-Sjögren primaires.

Autres anticorps antinucléaires

Les anti-RNP (U1RNP) peuvent s'observer dans 20 à 30 % des lupus, mais ne sont pas spécifiques et sont également détectés dans les connectivites mixtes et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Il existe d'autres spécificités rares parfois caractéristiques du lupus (anti-PCNA), nécessitant des techniques de détection spécialisées.

Anticorps antiphospholipides

Ces anticorps comprennent les anticoagulants circulants ou antiprothrombinases détectés par des tests d'hémostase, les anticorps anticardiolipines, les anticorps anti- β -2-GP1 et d'autres spécificités plus rares (antiphosphatidyléthanolamine, anti-annexine V) détectées par des réactions immunoenzymatiques (ELISA). Ces anticorps peuvent exister isolément ou se compliquer de thromboses veineuses et/ou artérielles ou des avortements à répétition, définissant alors le syndrome des antiphospholipides.

Autres auto-anticorps

Des facteurs rhumatoïdes IgM sont détectés dans plus de 20 % des lupus.

Les anticorps antihistones, considérés comme spécifiques des lupus médicamenteux, sont également détectés dans 50 à 60 % des lupus érythémateux disséminés idiopathiques.

Anomalies du complément total (CH50) et de ses fractions

L'hypocomplémentémie traduit généralement une consommation de l'ensemble des fractions de complément, liée à une activité de la maladie lupique. Dans ce cas, on observe une baisse du complément hémolytique total (CH50) et de l'ensemble des fractions. En pratique, ce sont généralement les fractions C3 et C4 qui sont analysées par méthode immunochimique.

La baisse isolée d'une fraction (C2, C4, C1q), généralement sans baisse du complément hémolytique total, est l'expression d'un déficit congénital qui est une anomalie génétique assez fréquente au cours du lupus. Il ne faut pas confondre cette anomalie avec une hypocomplémentémie de consommation.

Au total, l'étude du complément n'est pas utile au diagnostic, mais peut servir pour le suivi évolutif d'un lupus.

En pratique, le diagnostic de lupus repose donc sur l'analyse de tous ces éléments cliniques et biologiques (figure 17.1). Le problème le plus fréquent est celui d'un lupus débutant. Dans ce cas, soit les signes observés sont très spécifiques

(érythème lupique, anticorps anti-ADN natif) permettant de retenir le diagnostic, soit une surveillance prolongée permettra d'affiner le diagnostic.

PIÈGES DIAGNOSTIQUES

L'association de signes systémiques et d'anticorps antinucléaires ne suffit pas à poser le diagnostic de lupus. Comme nous l'avons déjà vu, il existe de nombreuses situations où l'on observe l'apparition d'auto-anticorps non spécifiques, en particulier induits par un traitement, dans des maladies infectieuses (endocardite bactérienne, viroses chroniques), ou dans les affections néoplasiques. Il faut être particulièrement attentif à ces pièges car cela conditionne la prise en charge thérapeutique.

Lupus médicamenteux

Près d'une centaine de médicaments, dont les principaux sont résumés dans le **tableau 17.II**, sont capables d'induire l'apparition d'auto-anticorps généralement de type anti-histones et anti-ADN dénaturé, mais en principe jamais d'anti-ADN natif ou d'anticorps anti-ENA. Assez rarement ces médicaments sont capables d'induire de véritables manifestations cliniques assez proches de celles d'un lupus idiopathique. En fait, dans ces lupus induits, il s'agit surtout de signes généraux, d'atteintes articulaires et péricardiques, mais très rarement d'atteintes cutanées, rénales ou neurologiques.

Insérer tableau 17.II (anciennement 87.II, page 415 de l'ancienne édition)

L'arrêt du médicament inducteur entraîne généralement une normalisation des signes cliniques en quelques semaines, mais les anomalies biologiques (auto-anticorps) peuvent persister plusieurs mois, voire un ou deux ans. En cas de signes cliniques persistants, il est parfois justifié de traiter (corticothérapie).

Lupus cutanés

Il existe des lupus cutanés chroniques (lupus discoïde) et des lupus cutanés subaigus qui peuvent rester exclusivement cutanés. Dans ces formes, il n'y a donc pas d'autre manifestation clinique, ni même d'auto-anticorps, sauf parfois des anticorps anti-Ro/SS-A dans les formes subaiguës. Le passage à une forme systémique est rare.

Syndrome de Sharp ou connectivite mixte

Cette affection est considérée comme une affection auto-immune caractérisée par des arthrites, un syndrome de Raynaud, des myalgies, des doigts boudinés, une atteinte œsophagienne et parfois d'autres complications viscérales associées à des auto-anticorps anti-RNP.

Cette affection emprunte des signes au lupus, à la sclérodermie et à la polyarthrite rhumatoïde. Il faut signaler que les autres anti-RNP ne sont pas spécifiques car ils se voient aussi dans le lupus et d'autres maladies auto-immunes.

Syndromes de chevauchement

Le lupus peut s'associer à une autre maladie auto-immune systémique (surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren) ou spécifique d'organe (thyroïdite, maladie de Biermer, etc.). Ces associations peuvent parfois compliquer le diagnostic.

Formes de l'enfant

Un lupus peut débuter dès l'enfance. Ces formes sont rares mais souvent de pronostic sévère.

Lupus chez la femme enceinte

En synthèse, les risques materno-fœtaux sont :

- une poussée évolutive de la maladie, surtout au cours du dernier trimestre et dans les semaines qui suivent l'accouchement (rôle favorisant des œstrogènes) ;
- le risque de toxémie gravidique (éclampsie) probablement favorisé par la présence d'anticorps antiphospholipides ;
- le risque d'avortements répétés surtout liés aux anticorps antiphospholipides ;
- le risque d'hypotrophie fœtale lié à différents phénomènes vasculaires et aussi parfois à une corticothérapie excessive ;
- le risque de lupus néonatal (lésions cutanées, cytopénies, etc.) avec parfois un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVC) chez les enfants nés de mère avec anti-Ro/SSA (5 % des cas). Ce BAVC est lié aux dépôts myocardiques fœtal de ces auto-anticorps.

La grossesse est donc une période particulièrement risquée, ce qui justifie :

- l'autorisation d'une grossesse uniquement pendant les périodes de quiescence de la maladie (depuis au moins 6 mois) ;
- la proposition d'un traitement « préventif » associant une faible corticothérapie (cortancyl 10 mg) et souvent des doses faibles d'aspirine (aspirine 100 mg/jour) ;
- une surveillance clinique et biologique mensuelle pendant la grossesse comprenant une surveillance maternelle (examen clinique et biologique), mais également une surveillance fœtale, en particulier échocardiographique chez les patientes avec anticorps anti-Ro-SSA.

ÉVOLUTION ET SURVEILLANCE D'UN LUPUS

Pronostic

Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à 5 ans. Cette amélioration pronostique est liée à l'amélioration des traitements, mais aussi à la découverte de formes mineures grâce au perfectionnement des tests diagnostiques.

Ce pronostic est actuellement lié à 4 facteurs :

- l'évolutivité de la maladie susceptible de se compliquer par des manifestations viscérales sévères, notamment rénales. Ce risque est actuellement limité grâce aux progrès de la prise en charge thérapeutique ;
- le risque infectieux est un des facteurs pronostiques le plus important. Il s'agit habituellement de complications infectieuses liées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, mais également à l'existence de neutropénies ou de lymphopénies lupiques. Les germes sont des pyogènes (staphylocoques, streptocoques) ou parfois des germes moins fréquents (mycobactérie, *Nocardia*). Il faut être attentif à ce risque et prévenir le patient ;
- l'athéromatose diffuse est une complication sévère, principale cause de morbidité et de mortalité au cours du lupus. Elle s'explique par l'utilisation au long cours de corticoïdes, mais également par les complications vasculaires de la maladie (thrombose, vascularite). Il faut donc limiter la corticothérapie au strict nécessaire et éradiquer les facteurs de risque associés (cholestérol, tabac, diabète, hypertension) ;
- les autres complications de la corticothérapie (ostéoporose, ostéonécrose, diabète, cataracte) et des immunosuppresseurs sont assez fréquentes et justifient une prise en charge préventive et curative. La prévention de l'ostéoporose cortisonique est un des éléments clés parfois négligés.

Surveillance

En pratique, la surveillance repose sur :

- l'analyse de l'évolutivité par des indices clinico-biologiques simples (signes généraux, signes cliniques, taux d'anti-ADN natif, taux de C4) ou par l'utilisation d'indices composites validés (SLAM, SLEDAI) ;
- la détection de facteurs de gravité justifiant une surveillance particulièrement attentive. Parmi ceux-là, on peut identifier plus particulièrement :
 - une atteinte rénale sévère (néphropathie proliférative diffuse - type IV OMS),
 - une atteinte cardiaque sévère,
 - une atteinte neurologique centrale,

- une vascularite systémique,
- un syndrome des antiphospholipides,
- une cytopénie sévère (thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique),
- une utilisation prolongée et/ou répétée de fortes doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Mesures préventives

Elles reposent sur l'éviction des facteurs déclenchants : exposition solaire (écran total, protection vestimentaire), contraception. En cas de contraception, il faut proposer un progestatif ou de l'*Androcur*, et éviter les œstrogènes.

Dans le lupus idiopathique, il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse même pour les médicaments présumés inducteurs mais il faut signaler une fréquence plus importante de réactions allergiques médicamenteuses. Une simple surveillance est préconisée.

Une prévention de l'athéromatose est justifiée en éliminant les facteurs de risque associés : cholestérol, tabac, diabète, hypertension.

Une prévention des complications de la corticothérapie, en particulier de l'ostéoporose cortisonique est nécessaire.

En cas d'utilisation de cyclophosphamide (*Endoxan*), il faut être conscient du risque néoplasique secondaire en cas de forte dose cumulée (> 40 g total), du risque de toxicité uroépithéliale justifiant l'injection concomitante d'un protecteur (*Urometixan*) et surtout du risque de stérilité. Chez la jeune fille, on propose un blocage hormonal de l'ovulation et en cas de nécessité, il faut discuter une cryoconservation des ovules.

Traitements du lupus

Le traitement dépend de l'évolutivité et de la gravité de la maladie.

Les formes bénignes (surtout cutanées et articulaires) sont traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, antimalariques de synthèse et parfois de faibles doses de corticoïdes.

Les formes de gravité moyenne, c'est-à-dire les lupus évolutifs, mais sans menace viscérale majeure sont traitées par des doses moyennes de corticoïdes (0,5 - 1 mg/kg/jour) éventuellement associées à un antimalarique de synthèse ou éventuellement à l'azathioprine (*Imurel*).

Les formes sévères avec risque vital (atteinte rénale, neurologique, cardiaque, hématologique) sont traitées par des corticoïdes à forte dose (1 à 2 mg/kg/jour)

associés à des immunosuppresseurs de type azathioprine (*Imurel*) ou surtout de type cyclophosphamide, (*Endoxan*). L'acide mycophénolique (*Cellcept*) peut être utilisé dans les formes rénales sévères et discuté dans les formes rebelles. La ciclosporine (*Néoral*) est de maniement difficile dans le lupus (risque d'HTA et d'insuffisance rénale). Ces médicaments sont utilisés soit par voie orale (corticoïdes, *Imurel*, *Néoral*, *Cellcept*), soit par voie intraveineuse (corticoïdes IV, *Endoxan*).

Traitement du syndrome des antiphospholipides

En cas de complication thrombotique, un traitement anticoagulant (antivitamine K) prolongé est nécessaire. En l'absence de signes d'évolutivité inflammatoire du lupus, un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs n'est pas forcément justifié.

La découverte d'anticorps antiphospholipides isolément, sans complication thrombotique, ne justifie pas de traitement anticoagulant, mais éventuellement un traitement antiagrégant préventif (aspirine 100 mg).

Le syndrome des antiphospholipides, qui se manifeste uniquement par des fausses-couches répétées, justifie des mesures spécialisées utilisant un antiagrégant éventuellement associé à une héparine, avec parfois de faible dose de corticoïdes. Dans les formes rebelles, il est possible d'utiliser des immunoglobulines IV polyvalentes.

Traitements locaux

Certaines lésions cutanées pourront bénéficier de corticoïdes locaux. Des manifestations articulaires persistantes peuvent bénéficier d'infiltrations corticoïdes, voire de synoviorthèses.

Points clés

- Le lupus est une des affections auto-immunes les plus célèbres. Sa prévalence est de 10 à 60 pour 100 000 sujets.
- C'est une affection polymorphe touchant surtout la peau, les articulations, le rein, les séreuses, le cœur, le système nerveux. Il existe des formes systémiques sévères ou des formes strictement cutanées.
- Le diagnostic est clinico-biologique comme le suggère les critères de classification internationaux.
- Les anomalies biologiques les plus évocatrices sont les cytopénies périphériques, la présence d'auto-anticorps de type anti-ADN natif et anti-Sm, et la présence d'une hypocomplémentémie.
- Les complications les plus sévères sont l'atteinte rénale (glomérulonéphrite), l'atteinte cardiaque lupique, l'atteinte du système nerveux central, les vascularites, les cytopénies sévères, les infections, les complications athéromateuses, les complications des traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs) et les complications thrombo-emboliques (syndrome des antiphospholipides).

- Le traitement dépend de la sévérité de la maladie et repose sur l'utilisation d'AINS, de corticoïdes, d'antimalariques de synthèse et d'immunosuppresseurs dans les formes sévères.
- La grossesse est un moment clé avec un risque d'aggravation de la maladie et des complications obstétricales.
- Il existe des lupus induits par les médicaments. Le plus souvent, il ne s'agit que de l'induction d'Ac antinucléaires, sans signe clinique.