



Le lupus érythémateux systémique

Fiche validée en octobre 2019

Caractéristiques générales et physiopathologie

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une des principales maladies autoimmunes appartenant au groupe des maladies autoimmunes systémiques non spécifiques d'organe. Cette affection, caractérisée par un important polymorphisme clinique, met en jeu des mécanismes physiopathologiques faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Une anomalie de l'apoptose avec défaut de clairance des corps apoptotiques associée à une hyperactivation polyclonale des lymphocytes B concourent à la mise en place, chez les sujets prédisposés, d'une réponse immunitaire intense dirigée contre les antigènes nucléaires démasqués. Celle-ci se traduit par une forte production d'autoanticorps antinucléaires et par voie de conséquence par la formation de complexes immuns qui se déposent dans différents tissus (tissu synovial, peau, reins) entraînant une réaction inflammatoire caractérisée par l'activation de la voie classique du complément et des neutrophiles aboutissant aux dommages tissulaires. A côté de la forme systémique, il existe une forme cutanée, une forme néonatale et une forme induite par certains médicaments (anti-TNF- α , anti-épileptiques, antituberculeux...).

Aspects épidémiologiques et cliniques

- Jeune femme (20-30 ans); ratio H/F : 1/9

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et d'anomalies biologiques. Il existe des scores (ACR/ SCLICC) utilisés pour le diagnostic et la classification des patients.

- Signes généraux : fièvre, anorexie, asthénie (signes inconstants au diagnostic)
- **Atteinte articulaire inflammatoire** quasi systématique : arthralgies, (poly) arthrites non érosives souvent symétriques.
- Atteintes extra-articulaires :
 - **Atteinte cutanée**: Il existe deux type d'atteintes : l'éruption érythémateuse non prurigineuse sur les zones exposées au soleil (photosensibilité) et l'éruption malaire au niveau des ailes du nez en vespertilio (chauve-souris) ou en aile de papillon, atteinte cutanée la plus caractéristique du lupus.
 - **Atteinte rénale**: la plus fréquente est une atteinte glomérulaire, associée parfois à un véritable syndrome néphrotique. Un quart des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Il s'agit de la cause majeure de décès.
 - **Atteinte hématologique** : cytopénies autoimmunes
 - Atteintes moins fréquentes : neurologiques, cardio-vasculaires, hépatiques ou encore pulmonaires et cardiaques.
- Aggravation par la grossesse (différence avec la PR) et risque de lupus néonatal.

1. ANTICORPS ANTINUCLEAIRES

Etape de dépistage :

Anticorps antinucléaires totaux recherchés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2. Positifs chez la plupart des patients lupiques à des titres élevés. Ces autoanticorps ne sont pas des marqueurs diagnostiques de cette maladie car ils sont présents dans différentes pathologies autoimmunes, notamment les maladies autoimmunes non spécifiques d'organes, avec des prévalences variées. Ils sont retrouvés également dans d'autres contextes, infectieux ou médicamenteux, voire même chez les sujets sains.

En cas de résultat positif, il est nécessaire d'identifier les cibles nucléaires de ces anticorps (spécificités) afin d'augmenter la puissance diagnostique et pronostique.

Etape d'identification des spécificités :

On recherche principalement les anticorps du groupe des anti-chromatine et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.

Anticorps anti-chromatine :

- **Anticorps anti-ADN natif** (ADN bicaténaire, isotype IgG) sont considérés comme les marqueurs sériques les plus importants du LES. Ils constituent de véritables marqueurs diagnostiques puisqu'ils sont spécifiques de cette pathologie. Leur titre est par ailleurs corrélé à la sévérité de l'atteinte rénale : ce sont donc des marqueurs pronostiques. Enfin, il s'agit de marqueurs de suivi car l'augmentation du titre de ces anticorps fait craindre une poussée de la maladie tandis que leur diminution témoigne d'une réponse thérapeutique. Ils seront donc recherchés afin de suivre les poussées et rémissions de la maladie.
- **Anticorps anti-nucléosomes**: ces anticorps sont souvent associés aux anticorps anti-ADN natif, de ce fait leur recherche n'est pas systématique. Caractéristiques similaires à celles des anticorps anti-ADN natif.

Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :

- **ANTI-SSA** : 30% des lupus notamment dans le lupus cutané mais aussi dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, il s'agit donc de marqueurs non spécifiques du LES. Attention chez la femme enceinte, ils peuvent être responsables du développement d'un lupus néonatal qui peut se traduire chez le nouveau-né par une atteinte cutanée transitoire et dans environ 1% des cas d'un trouble de la conduction cardiaque = bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) responsable notamment de mort fœtale *in utero*.
- **ANTI-SSB** : 10% des lupus mais aussi dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (marqueurs non spécifiques du LES).
- **ANTI-Sm** : marqueurs diagnostiques car uniquement retrouvés dans cette maladie, de faible prévalence (10 à 20% des patients lupiques).

- **ANTI-RNP** : présents chez 1/3 des patients lupiques mais retrouvés également dans d'autres maladies autoimmunes non spécifiques d'organe.

2. AUTRES AUTO-ANTICORPS

- **Facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP)** : diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde. Les anticorps anti-CCP sont absents dans le lupus ; les facteurs rhumatoïdes sont présents chez 30% des patients lupiques.
- **Recherche d'un anticoagulant de type lupique et des Ac anti-phospholipides** (anti-β2GP1, anti-cardiolipine). Le dosage des anticorps anti-phospholipides est proposé dans le cadre du bilan de thrombophilie et de fausses couches à répétition mais aussi pour évaluer le risque thrombotique chez les patients atteints d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) primitif ou secondaire au lupus.

3. EXPLORATION DU SYSTEME DU COMPLEMENT

- **CH50** (test hémolytique) : exploration fonctionnelle de la voie classique et de la voie finale commune (formation du complexe d'attaque membranaire). Lors des poussées, les complexes immuns formés *in vivo* activent la voie classique ce qui entraîne une hypocomplémentémie par consommation et donc une diminution du CH50.
- **C3 et C4** sont dosés par immunonéphélométrie et leurs concentrations seront diminuées (consommation) lors des poussées lupiques.
- Par ailleurs, le lupus peut être associé à un **déficit immunitaire héréditaire** partiel en C2 (le plus fréquent), C4 (très rare) ou C1q. Dans ce cas, le CH50 sera diminué, même en dehors des poussées.

4. SYNDROME INFLAMMATOIRE AU MOMENT DES PUSSEES

- Augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) mais CRP (sub)normale : dissociation VS/CRP
- Electrophorèse des protéines sériques : hyperγglobulinémie (augmentation polyclonale des IgG)

5. EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE

La complication rénale étant fréquente et associée à un mauvais pronostic, un bilan de la fonction rénale sera réalisé à chaque consultation.

- Recherche sur bandelette urinaire : protéinurie, hématurie, leucocyturie
- Créatininémie, calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Le cas échéant, si le bilan rénal est très perturbé, réalisation d'une Ponction Biopsie Rénale (PBR) pour caractériser l'atteinte glomérulaire et ajuster le traitement.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est décrite de manière succincte et nécessite d'être complétée par le cours de pharmacie clinique.

| Traitement de crise Contrôle de la douleur et de l'inflammation | Traitement de fond Prévention des rechutes |
|--|--|
| AINS ou corticoïdes | 1 ^{ère} ligne : Hydroxychloroquine |
| Si atteinte rénale | |
| Traitement d'induction par corticothérapie à forte dose +/- associée à un immunosuppresseur : | |
| <ul style="list-style-type: none">• Cyclophosphamide• Mycophénolate mofétil (<i>hors AMM</i>)• Azathioprine si grossesse | |

- Biothérapies en dernière ligne : Bélimumab (Ac monoclonal humain anti-BAFF)
- Rituximab : Ac monoclonal chimérique anti-CD20 (*hors AMM*)

Education thérapeutique

- Education à l'observance thérapeutique, à l'éviction solaire et à l'arrêt du tabac
- La grossesse devant être programmée, une contraception efficace est nécessaire. Elle est indispensable quand un traitement tératogène est administré (acide mycophénolique, cyclophosphamide, méthotrexate).
- Mesures hygiéno-diététiques en cas de corticothérapie
- Enseigner les signes de poussée à dépister précocement