

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et  
de la Recherche Scientifique

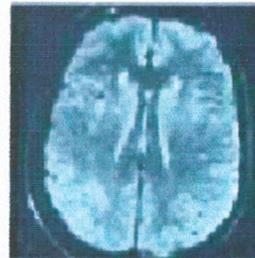
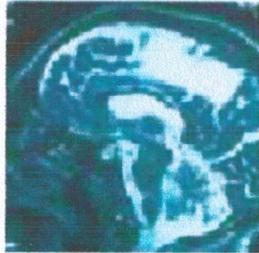
Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen



Faculté de Médecine

Département De médecine

Thème de la médecine interne sur :



# les manifestations neuropsychyatique de lupus érythémateux disséminé

Présenté par:

Melle BENHAMMOU GHALIA

Encadré par:

PR. KENDDOUCI TANI MS

DR. M.S. KENDDOUCI TANI  
Médecin Interniste  
C.H.U.T.

مصلحة الأمراض الداخلية  
الطبيب الاستشاري  
الطبيب  
م. س. كنددوحي تاني

Année Universitaire : 2009-2010

## Plan :

---

GENERALITE

HISTORIQUE

LUPUS MALADIE :

1. MANIFESTATIONS ARTICULAIRES
2. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES
3. MANIFESTATIONS RENALES
4. AUTRES MANIFESTATIONS VISCERALES
5. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES
6. CORRELATION CLINICO BIOLOGIQUE

LES MANIFESTATIONS NEURO PSYCHIATRIQUE :

- ◆ Manifestations diffuses
- ◆ Manifestations localisées
- ◆ Examens complémentaires

LES MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUE :

- ◆ Pathogénie
- ◆ Facteurs favorisants
- ◆ Description clinique
- ◆ Traitement

PARTIE PRATIQUE :

1. DOSSIER 1
2. DOSSIER 2
3. DOSSIER 3

CONCLUSION

---

## Dédicace :

---



Louage à Dieu le seigneur des mondes , le vivant l'absolu, à qui ABRAHAM s'est adressé :  
« C'EST LUI ME GUERIT LORSQUE JE SUIS MALADE » qui a fait descendre les maladies , comme il a fait descendre les remèdes dans le but d'inviter les hommes à la recherche et à se fier en même temps à sa majesté

Après sept ans d'étude de la médecine je tiens à remercier le bon DIEU qui ma donner le courage et le foi puis mes parents grâce a eux je serai médecin (merci ma mère je suis très fier de toi)

Je dédie ce travail à des personnes qui ma aider :

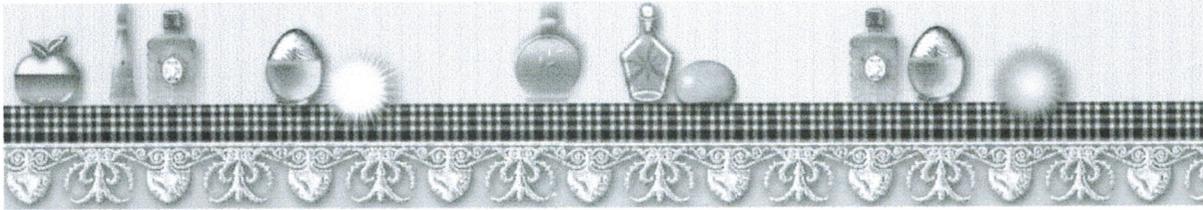
- Très chère consoeur DR Benichou Nawal
- DR Chilali Abderahman de son aide précieux

Et enfin mes très chère amies de l'internat :

DR Bouisem Fatima .Z  
DR Bardi Rachida  
DR Boundini Imen  
DR Belkheredj Hadjar



## Remerciement:



*Cette étude a été réalisée au service de la médecine interne du centre hospitalo- universitaire de Tlemcen sous le haut patronage de Monsieur le Professeur KENDOUCI TANI M.S. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans sa direction efficace. Je tiens donc à lui exprimer mes sincères remerciements.*

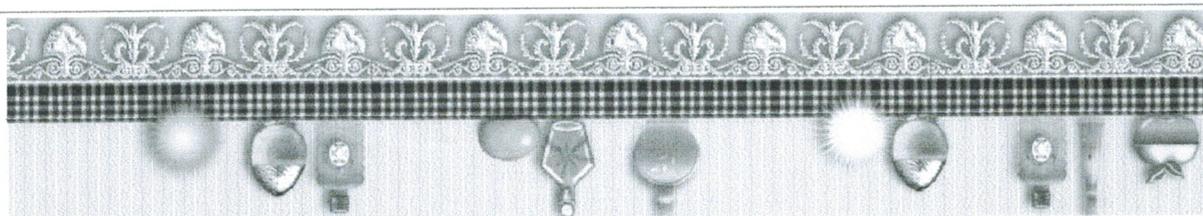


*J'exprime mes vifs remerciements au DOCTEUR BENICHOU N, pour sa totale disponibilité et son aide précieuse.*

*Je tiens à remercier tous les maîtres-assistants et assistants du service de la médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen pour m'avoir permis, avec efficacité et compétence, de bénéficier de leur expérience.*

*Mes remerciements vont également à tous les résidents du service de la médecine interne en particulier docteur Khaldi W du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.*

Enfin, je n'oublierai pas de remercier l'ensemble du personnel paramédical du service de la médecine interne du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen



## GENERALITE:

---

On regroupe sous le terme de Lupus, deux états pathologiques, l'un à expression systémique : le Lupus en raison du polymorphisme clinique de la maladie, de sa physiopathologie complexe et encore mal connue, toute définition du *LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ* est imprécise ou incomplète. La plus classique est : “ *syndrome clinique de cause inconnue, caractérisé par une atteinte systémique et par une évolution par poussées atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupées de rémissions multiples et dont le diagnostic est le plus souvent confirmé par la mise en évidence d'anticorps antinucléaires* ”. Le LED ou maladie lupique est donc une affection auto-immune systémique (non spécifique d'organe), caractérisée sur le plan immunologique par la présence de nombreux auto-anticorps, au premier rang desquels les anticorps antinucléaires. La physiopathologie de cette maladie fait intervenir principalement le rôle pathogène des complexes immuns formés par ces divers anticorps, mais fait également intervenir des perturbations de l'immunité à médiation cellulaire, des facteurs génétiques et également des facteurs environnementaux. Le polymorphisme clinique fait du LED une maladie systémique, mais son expression est classiquement marquée par des lésions rhumatologiques dermatologiques, et néphrologique. Son traitement dépend de la gravité d'expression et d'évolution. Il fait appel aux mesures symptomatique et aux antimalariques de synthèse dans les formes bénignes, alors que les formes graves nécessitent le recours à une corticothérapie générale, éventuellement associée à d'autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide).

Le LED est l'une des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquentes. Au sein d'une population caucasienne, son incidence est entre 1 et 10 cas par an pour 100 000 habitants. Cette maladie est plus fréquente en Asie, en Amérique du Sud et chez les Afro-américains (race noire), que chez les caucasiens. Elle peut survenir à tout âge, avec une incidence maximale entre 15 et 45 ans. Il existe une nette prépondérance féminine, avec un sex-ratio de 8 femmes pour un homme lorsque le LED débute entre 20 et 40 ans, alors qu'il n'est plus que de 2 femmes pour un homme lorsqu'il débute avant 10 ans ou après 60 ans. Dans 2 à 10 % des cas, on retrouve un antécédent familial de LED. Elle est partiellement appréciée grâce en particulier à divers modèles animaux qui ont permis de préciser l'existence d'anomalies de la réponse humorale, la notion d'anomalies fonctionnelles des cellules lymphocytaires (hyper activation poly clonale B lymphocytaire probablement par réponse excessive vis-à-vis de lymphocytes T exprimant un déficit partiel de tolérance).

## **HISTORIQUE**

---

En 1971, une liste de critères de classification du lupus érythémateux systémique a été établie par l'*American Rheumatism Association (ARA)*. Elle présente 14 manifestations rencontrées au cours du lupus incluant 21 items. Il s'agit de critères de classification et non de diagnostic. Un malade est considéré comme présentant un lupus lorsqu'il satisfait simultanément ou successivement à au moins 4 critères sans limitation du temps d'observation. La nouvelle formulation fait disparaître l'alopecie et le syndrome de Raynaud. Elle réduit la protéinurie à 0.5g/24 h et modifie les critères immunologiques. *Les anticorps anti-ADN natif, anti-Sm*, et la sérologie syphilitique dissociée sont inclus en item avec la présence des cellules LE dans le critère "désordre immunologique". Les anticorps anti-nucléaires, dépistés par immunofluorescence indirecte, constituent à eux seuls, un seul critère. L'utilisation de ces critères dans un but de diagnostic individuel semble manquer de sensibilité, en particulier au début de la maladie où tous les signes peuvent ne pas être présents. On peut toutefois retenir que si un patient présente 4 des 11 critères documentés au fil du suivi médical, la maladie lupique peut être retenue avec 95% de spécificité et 85% de sensibilité. Certaines formes de lupus ne répondant pas au minimum des 4 critères imposés, sont qualifiées de "lupus incomplet". Ces malades présentent généralement une évolution plus favorable ainsi qu'une durée de vie plus longue que les lupus présentant 4 critères et plus.

Un patient peut être classé dans le groupe des patients lupiques en cas :

- de néphropathie lupique confirmée par histologie + anticorps antinucléaires ou anticorps anti-DNA natifs
- Ou si le patient répond à au moins 4 des critères suivants incluant au moins 1 critère clinique et au moins 1 critère immunologique :

### Critères cliniques :

- a) Atteinte cutanée lupique aiguë ou subaiguë
- b) Lupus cutanée chronique
- c) Ulcération orale/nasale
- d) Alopecie non cicatricielle
- e) Synovite inflammatoire avec gonflement d'au moins 2 articulations constatées par un clinicien ou raideur articulaire avec dérouillage matinal
- f) Sèrite
- g) Atteinte rénale : rapport protéinurie/créatininémie (ou protéinurie des 24 h) représentant au moins 500 mg par 24 h ou la présence de cylindres hématiques
- h) Atteinte neurologique : convulsions, psychose, mononévrite multiple, myélite, neuropathie périphérique ou crânienne, encéphalite (état confusionnel aigu)
- i) Anémie hémolytique
- j) Leucopénie (< 4000/mm<sup>3</sup> à au moins 1 reprise) ou Lymphopénie (< 1000 éléments/mm<sup>3</sup> à au moins une reprise)
- k) Thrombopénie (< 100 000/mm<sup>3</sup>) à au moins une reprise

**Critères immunologiques :**

- a) Anticorps antinucléaires à un taux supérieur à la normale des laboratoires
- b) Présence d'anticorps anti-DNA à un taux supérieur à la normale des laboratoires (à l'exception des tests ELISA : 2 fois au-dessus de la référence du laboratoire)
- c) Anticorps anti-Sm
- d) Anticorps antiphospholipides:
  - lupus anticoagulant
  - Fausse sérologie syphilitique
  - Anticorps anticardiolipine à au moins 2 reprises à un titre intermédiaire ou élevé
  - Anticorps anti—2-GP1
- e) Abaissement du complément sérique :
  - Abaissement du complément C3
  - Abaissement du C4
  - Abaissement du CH50
- f) Test de Coombs direct ou positif en l'absence d'anémie hémolytique Appliqués à la population étudiée ces critères ont une meilleure sensibilité que les critères ACR (94 % versus 86 %) avec une spécificité à peu près comparable (92 % vs 93 %). Les critères SLICC du lupus recouvrent les faiblesses actuelles des critères ACR.

# LUPUS MALLADIE :

## I. Signe clinique :

Toutes les présentations initiales sont possibles, mais de façon générale le début de la maladie fait coïncider :

- une expression générale (altération fébrile de l'état général)
- et une expression viscérale le plus souvent articulaire, dermatologique ou néphrologique.

Ces atteintes ne résument cependant pas le pouvoir lésionnel du LED qui est une affection systémique. Enfin le cours évolutif du LED est marqué par la survenue de poussée pouvant s'exprimer indifféremment sur n'importe quel organe.

Les signes généraux seront toujours présents à un moment de l'évolution du LEAD.

- La fièvre peut revêtir tous les aspects, mais évolue le plus souvent sous la forme de pics fébriles répété ou d'une fébricule prolongée.
- L'asthénie, symptôme difficile à apprécier, est extrêmement fréquente au cours des poussées.
- L'anorexie, responsable d'un amaigrissement complète le tableau général.

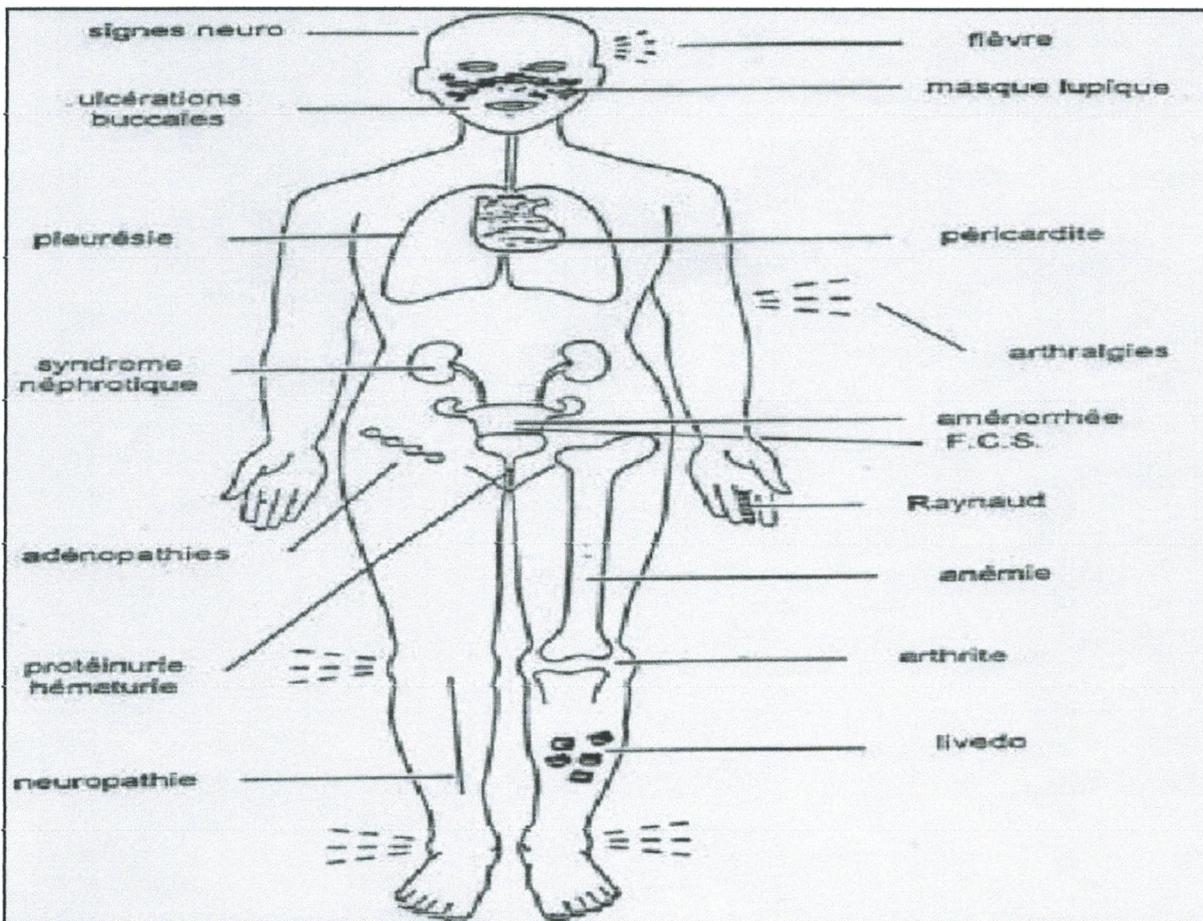
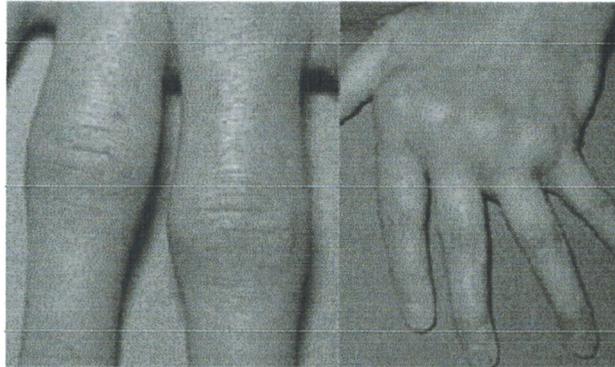


Figure 1 : Présentation classique du lupus.

➤ **Manifestation articulaires :**

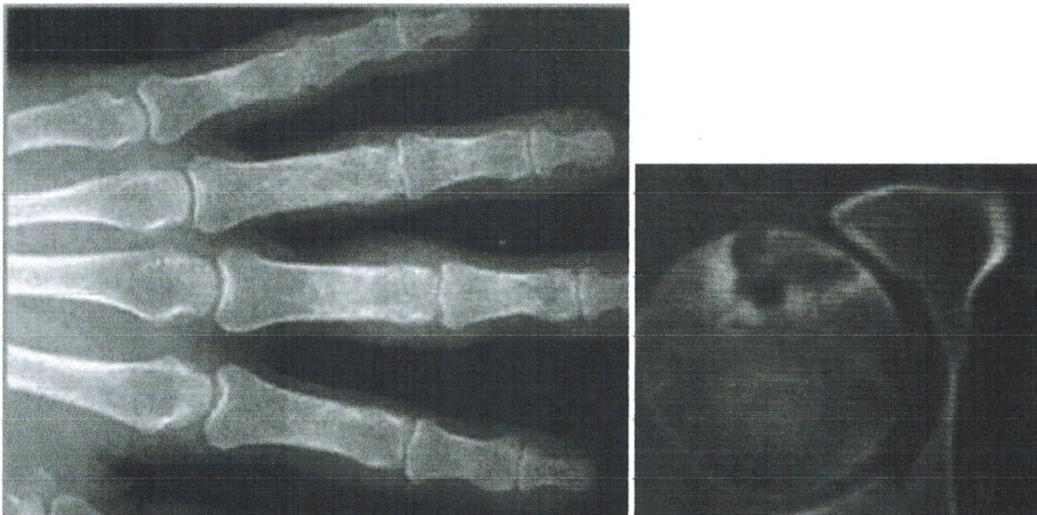
Concernent jusqu'à 90 % des patients et il s'agit :

- parfois de simples arthralgies
- plus souvent de véritables arthrites (oligoarthrites ou état poly arthritique)



- qui peuvent évoluer sur un mode aigu ou subaigu, qui concernent les grosses et moyennes articulations, avec un caractère migrateur, mais qui peuvent aussi évoluer sur un mode chronique, atteindre les petites articulations des mains et/ou des pieds, les poignets et les chevilles, de façon globalement bilatérale et symétrique, mimant alors une polyarthrite rhumatoïde

Les radiographies montrent tout au plus une déminéralisation épiphysaire en bandes, sans destruction articulaire : pas de pincement des interlignes articulaires, pas d'érosion osseuse (contrairement à la polyarthrite rhumatoïde). L'évolution des formes acroméliques peut cependant être marquée par l'apparition de déformations des mains et des pieds, avec coup de vent cubital des doigts et coup de vent péronier des orteils plus marqués en flexion, réductibles en extension, réalisant dans les formes évoluées un *rhumatisme de Jaccoud*.



A ces signes articulaires sont associés souvent des myalgies (une myosite authentique avec élévation des enzymes musculaires, syndrome myogène à l'électromyographie et un infiltrat

lymphocytaire à la biopsie musculaire est cependant rare). Plus rarement des manifestations douloureuses des enthèses faisant discuter le syndrome fibromyalgique.

Dans le cours évolutif de la maladie, les manifestations rhumatologiques pourront être complétées par la survenue de nécroses osseuses (hanche principalement) que celles-ci soient liées à l'affection ou d'origine iatrogénique (corticothérapie).

### ➤ Manifestation dermatologique :

Sont particulièrement évocatrices de la maladie. Elles concernent 50 à 60 % des patients, mais peuvent être totalement absente. L'érythème facial, maculo-papuleux, finement squameux, parfois œdémateux siégeant aux ailes du nez et aux pommettes (en loup, en aile de papillon, en vesperilio) est le plus caractéristique. Il peut parfois s'étendre au décolleté, dans les régions périorbitaires et frontales. Il est souvent provoqué ou aggravé par l'exposition solaire (notion de lucite, de photosensibilité).

### *Principales manifestations dermatologiques observées au cours des lupus :*

#### ◆ *Lupus cutanés*

- Lupus érythémateux aigu (LEA).
- Érythème en vesperilio.
- Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse.
- Prédominante dans les zones photo exposées.
- Atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains.
- Lésions érosives buccales.
- Lupus érythémateux subaigu (LES).
- Forme annulaire.
- Forme psoriasiforme.
- Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell).
- Lupus néonatal.
- Lupus érythémateux chronique (LEC).
- Lupus discoïde.
- Localisé (céphalique).
- Disséminé.
- Buccal lichénoïde.
- Lupus tumidus.
- Lupus à type d'engelures.
- Panniculite lupique.

#### ◆ *Manifestations vasculaires.*

- Syndrome de Raynaud.
- Érythermalgie.
- Livédo.
- Ulcères de jambes.
- Urticaire et œdème de Quincke.

- ▶ Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales.
- ▶ Nécroses cutanées extensives.
- ▶ Érythème palmaire, télangiectasies péri unguéales.
- ▶ Purpura.
- ▶ Atrophie blanche ou pseudo maladie de Degos.

♦ **Manifestations non lupiques non vasculaires.**

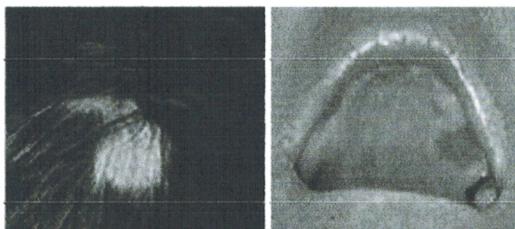
- ▶ Alopecie.
- ▶ Lupus bulleux.
- ▶ Mucinose papuleuse.
- ▶ Anéodermie.
- ▶ Calcifications.
- ▶ Pustulose amicrobienne des plis.

• *L'érythème facial*, maculo-papuleux, finement squameux, parfois œdémateux siégeant aux ailes du nez et aux pommettes (en loup, en aile de papillon, en vespertilio) est le plus caractéristique. Il peut parfois s'étendre au décolleté.



• *Le lupus discoïde* désigne des lésions érythémateuses papulo-squameuses, circonscrites, dont le centre subit une évolution atrophique. Cette lésion parfois observée au cours du LED, est plus volontiers la marque des lupus cutanés purs

L'alopecie circonscrite en plaque ou plus rarement diffuse et l'atteinte des muqueuses (ulcérations) sont plus exceptionnelles.



**Aspects histologiques :**

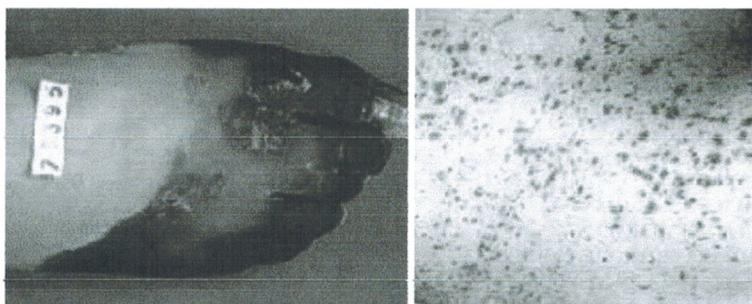
L'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée lupique révèle dans les trois formes de lupus cutané des lésions épidermiques et dermiques avec hyperkératose, atrophie du corps muqueux, lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, épaissement de la

membrane basale et infiltrat lymphocytaire dermique composé essentiellement de lymphocytes CD4. L'examen histologique d'une biopsie cutanée montre des altérations des couches basales de l'épiderme, des infiltrats lymphocytaires du derme.

L'immunofluorescence directe précise l'existence de dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermo-épidermique sans qu'aucun de ces aspects ne soit pathognomonique du LED.



Des lésions vasculaires à retentissement cutané sont possibles au cours du LED. Il s'agit d'un syndrome de Raynaud, d'un livedo, d'ulcères de jambes purpura vasculaire, d'une urticaire, voire de nécroses des extrémités témoins de complications évolutives graves (vascularite, accident thrombotique, syndrome des antiphospholipides).



### ➤ Les manifestations rénales:

Sont d'un triple intérêt :

- Intérêt pratique car la localisation rénale est fréquente (30 à 70% des cas),
- intérêt pronostique car elle constitue encore aujourd'hui une cause majeure de décès,
- Intérêt physiopathologique car permettant une étude privilégiée des lésions provoquées par les complexes immuns. Signification péjorative sur la fonction rénale.

L'atteinte rénale a classiquement une importance pronostique majeure au cours de la maladie lupique et constitue encore une cause importante de décès. La fréquence de l'atteinte rénale est diversement appréciée selon les critères retenus ; Elle est définie par :

- une atteinte histologique en microscopie optique,
- et/ou une diminution de la clairance à la créatinine de 30%,
- et/ou une protéinurie supérieure à 0,5g/24h.

On estime que l'atteinte rénale est présente dans 30 à 75% des cas toutefois elle semble plus élevée en cas de lupus masculin. Son apparition est souvent précoce, dans les 5 premières

années d'évolution de la maladie. Toutes les structures rénales peuvent être touchées par la néphropathie lupique : glomérules, tissu interstitiel et tubules, vaisseaux.

La ponction biopsie rénale, réalisée en cas de signes d'insuffisance rénale, permet une étude histologique des différentes formes de glomérulonéphrites séparées en 6 atteintes selon la classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les données histologiques conditionnent les indications thérapeutiques car la durée de vie des patients est variable selon le type de glomérulonéphrite. La forme proliférative diffuse (ou type IV) est la plus fréquente et la plus grave.

**TABLEAU : Néphrites lupiques**

<p><b><u>Classe I : glomérules rénaux normaux</u></b></p> <p>A) normaux par toutes les techniques B) dépôts en microscopie électronique ou en immunofluorescence</p>	<p>Asymptomatique ou anomalies minimales (faible protéinurie ou hématurie)</p>
<p><b><u>Classe II : altérations mésangiales</u></b></p> <p>A) anomalies urinaires dans 1/3 des cas B) anomalies urinaires dans 50% des cas A) épaissement mésangiale ou discrète hypercellularité B) hypercellularité modérée</p>	<p>A) anomalies urinaires dans 1/3 des cas B) anomalies urinaires dans 50</p>
<p><b><u>Classe III : glomérulonéphrite segmentaire et focale</u></b></p> <p>A) lésions nécosantes actives B) lésions actives et scléreuses C) lésions scléreuses</p>	<p>Protéinurie constante, souvent supérieure à 1g/24h -syndrome néphrotique dans 30% des cas -hématurie, leucocyturie, témoins de l'activité des lésions -insuffisance rénale modérée et hypertension artérielle dans 1/3 des</p>
<p><b><u>Classe IV : glomérulonéphrite diffuse</u></b> (prolifération mésangiale sévère, endocapillaire ou mésangiocapillaire, ou dépôts subendothéliaux multiples)</p> <p>A) sans lésions segmentaire B) avec lésions nécosantes actives C) avec lésions actives et sclérosantes D) avec lésions sclérosantes</p>	<p>Protéinurie, hématurie, leucocyturie constantes Syndrome néphrotique dans 60% des cas Hypertension artérielle dans 40% des cas Insuffisance rénale fréquente</p>
<p><b><u>Classe V : glomérulonéphrite extramembraneuse</u></b></p> <p>A) pure B) associée à des lésions de classe II</p>	<p>Protéinurie importante, néphrotique dans 50% des cas Insuffisance rénale rare</p>
<p><b><u>Classe VI : sclérose glomérulaire évoluée</u></b></p>	

## ➤ Autres Atteintes Viscérales :

Plusieurs autres atteintes viscérales sont possibles au cours du LED. Elles traduisent le caractère systémique de l'affection. De façon non exhaustive on peut citer :

- *les complications pleuropulmonaires* : pleurésie sérofibrineuse, pneumonie lupique, hémorragies pulmonaires, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse et hypertension artérielle pulmonaire ;
- *les complications cardiaques* : qui peuvent concerner les trois tuniques, de façon isolée ou associée : péricardite, myocardite et endocardite. (Aseptique)
- *L'insuffisance coronarienne* est une complication classique mais tardive de la maladie, favorisée par des doses cumulatives importantes de corticoïde
- *Les complications hématologiques* : touchent 10 à 30% des patients En dehors de la mise en évidence d'hypertrophie des organes lymphoïdes : adénopathies, splénomégalie, de nombreuses anomalies de l'hémogramme existent au cours du LED. : Anémie d'origine inflammatoire (microcytaire, hypochrome, sidéropénique) ou dysimmunitaire (anémie hémolytique auto-immune : normocytaire, normochrome, test de Coombs direct positif), leucopénie par neutropénie et/ou lymphopénie, thrombopénie, d'origine dysimmunitaire.

## II. *Les manifestations biologiques :*

Les examens de laboratoire constituent un complément indispensable de la clinique pour le diagnostic du lupus. Leur intérêt est multiple : confirmer le diagnostic de la maladie et évaluer l'évolutivité de l'affection ainsi que l'efficacité thérapeutique. Parmi les signes biologiques de la maladie lupique, on distingue :

- les anomalies non spécifiques reflétant souvent l'existence d'un syndrome inflammatoire,
- les anomalies spécifiques ou immunologiques liées à la présence d'auto-anticorps.

### A- AUTRES SIGNES BIOLOGIQUES :

#### 1. *Anomalies de l'hémogramme :*

- ▶ Anémie d'origine inflammatoire, hémolytique ou plus rarement liée à une microangiopathie thrombotique ou à une érythroblastopénie.
- ▶ Leucopénie (plus de 50% des cas) par lymphopénie et/ou granulopénie.
- ▶ Thrombopénie modérée ou sévère dans le cas d'un purpura thrombopénique auto-immun (PTAI).

#### 2. *Signes liés au syndrome inflammatoire :*

Au cours du lupus, les modifications des protéines de l'inflammation sont dissociées. On observe en effet une augmentation de l'haptoglobine et de l'-1-glycoprotéine acide contrastant avec un taux normal de protéine C réactive (CRP).

De façon générale on note que :

- ▶ La vitesse de sédimentation (VS) est presque constamment élevée au cours des poussées (80% des cas). Elle peut toutefois demeurer normale ou au contraire rester élevée en phase de rémission.
- ▶ La CRP, dont la présence à taux élevé doit faire suspecter une atteinte des séreuses ou une complication infectieuse, augmente, en général, peu au cours des poussées évolutives.

- ▶ Les anomalies du protidogramme sont :
  - Hypoalbuminémie (50% des cas),
  - hyper gamma-globulinémie (75% des cas) le plus souvent polyclonale,
  - Le déficit isolé en Ig A serait plus fréquent que dans la population générale.

### 3. *Autres signes biologiques non spécifiques :*

- ▶ *Le taux sérique de la bêta-2-microglobuline* est augmenté au cours du lupus. Il est d'autant plus élevé que le lupus est actif et qu'il existe une atteinte rénale.
- ▶ *Une cryoglobulinémie*, presque toujours de type III, serait présente dans 20 à 100% des lupus.
- ▶ *Exploration du complément* : Des signes d'activation du complément plasmatique par la voie classique et plus occasionnellement par la voie alterne existent dans 40 à 60% des lupus érythémateux systémiques. L'abaissement porte sur le CH50 et les fractions C3, C4 et C1q.

*Les hypocomplémentémies primitives* sont le reflet d'un déficit complet ou plus souvent partiel, des gènes codant les protéines de la phase précoce d'activation de la voie classique du complément (C1q, C2, C4). Ces déficits sont plus fréquents dans la population atteinte de lupus.

*Les hypocomplémentémies secondaires* dites "*de consommation*" sont le résultat d'une activation du complément soit par des immuns complexes (dans les néphropathies lupiques) soit par des anticorps anti-C1q qui est mis en évidence dans le sérum de 20 à 40% des patients lupiques. L'intérêt de l'exploration du complément dans le lupus est triple :

- établir un diagnostic : l'association hypocomplémentémie et taux élevé d'anticorps anti-ADN natif est hautement suggestive de la maladie lupique
- évaluer l'évolutivité de la maladie : les poussées lupiques s'accompagnent fréquemment d'un syndrome de consommation par activation de la voie classique du complément et l'on peut prévoir les atteintes viscérales graves comme les néphropathies et vascularites.
- établir une surveillance car la normalisation des explorations biologiques du complément est fréquente sous traitement.

On peut noter également que dans les lupus induits, on n'observe habituellement pas de diminution des fractions du complément dans le plasma.

### B- Marqueurs immunologiques :

#### ♦ *les principaux anticorps du lupus :*

On observe, au cours du lupus, l'émergence d'une grande diversité d'auto anticorps non spécifiques d'organes qui font de la maladie lupique le prototype des maladies auto-immunes. Les anticorps anti-nucléaires constituent le stigmate essentiel de l'auto-immunisation lupique. Le profil sérologique se modifie dans le temps et on rapporte que 98% des patients lupiques ont des anticorps anti-nucléaires à un moment donné de l'évolution de leur maladie. Toutefois, l'absence d'Ac anti-nucléaires n'élimine en rien le diagnostic de maladie lupique. A l'inverse, la présence de ces Ac anti-nucléaires n'est nullement spécifique de la maladie lupique puisque certaines spécificités d'auto-anticorps peuvent être observées au cours des connectivites, du lupus médicamenteux, mais aussi de nombreux syndromes inflammatoires d'origine infectieuse ou néoplasique voire même parfois chez des sujets sains, surtout lorsqu'ils sont

âgés . Ce phénomène pèse d'ailleurs sur l'interprétation des résultats biologiques car les techniques de laboratoire, de plus en plus sensibles, entraînent la découverte potentielle d'auto anticorps chez de nombreux sujets normaux. C'est l'association de manifestations biologiques dans un contexte clinique évocateur qui permettra le plus souvent de porter le diagnostic de lupus.

*Les cellules LE* correspondent à des polynucléaires neutrophiles contenant des inclusions homogènes, teintées en rose par la coloration de *May Grünwald Giemsa*. La compréhension des phénomènes d'apoptose a permis de montrer que ces inclusions étaient des lymphocytes en apoptose, phagocytés par les polynucléaires neutrophiles

Les principaux auto anticorps détectés dans le lupus : sont dirigés contre des complexes supramoléculaires dont les cibles antigéniques essentielles sont les constituants du noyau cellulaire. Ces complexes supramoléculaires, sont au nombre de 4 :

- Le nucléosome.
- Le splicéosome.
- La particule ribonucléique Ro.
- Le ribosome.

Les anticorps dirigés contre le nucléosome, ses constituants et les protéines associées :

La chromatine est constituée d'une succession de sous unités élémentaires, les nucléosomes. Un nucléosome est un octamère de protéines histoniques (H2A, H2B, H3, H4) entouré de la double hélice d'ADN ; l'histone H1, extranucléosomique, assure un lien entre deux nucléosomes consécutifs.

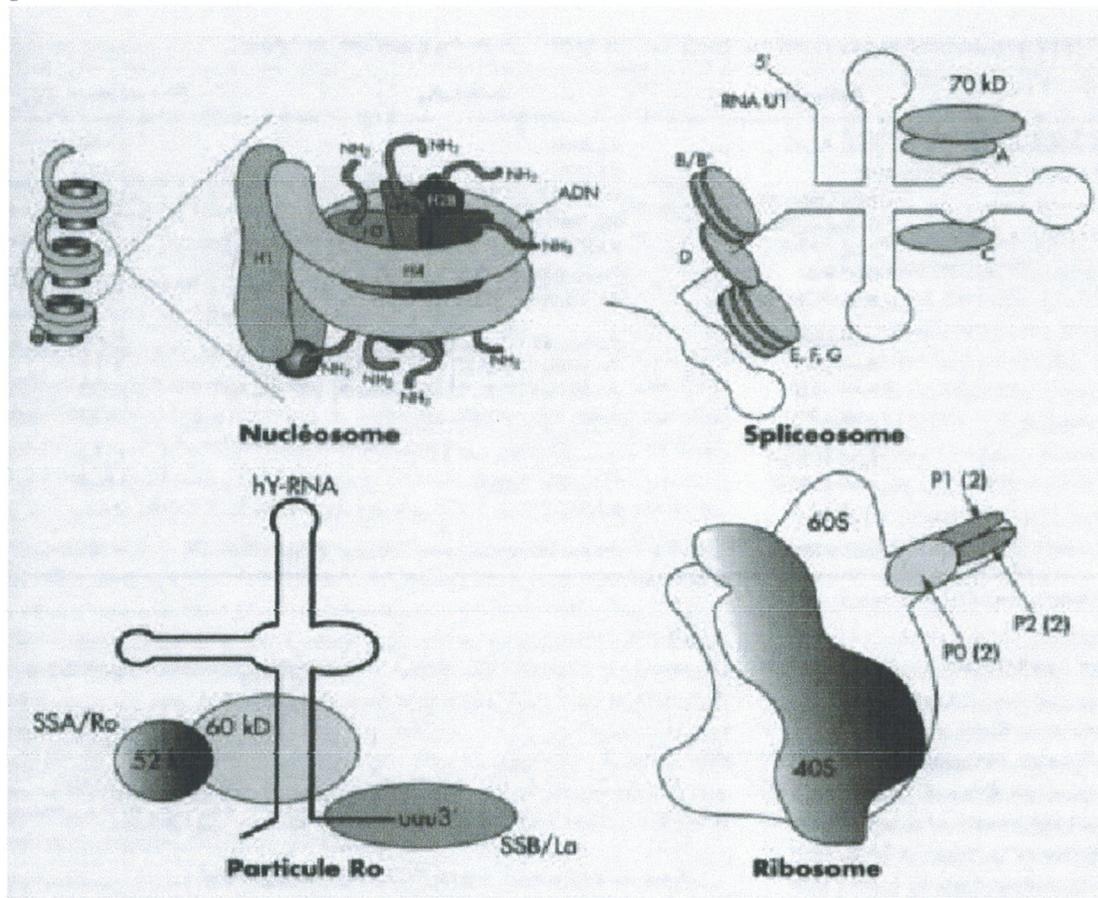
Au cours du lupus, on peut détecter des anticorps dirigés contre ce complexe supra-moléculaire. Différentes spécificités dirigées contre les histones, le nucléosome lui-même, l'ADN et les protéines associées peuvent également être isolées.

*a) Anticorps anti-histones* : Ces anticorps sont dirigés contre 5 protéines basiques du noyau : H1, H2A, H2B, H3, H4. Ils ne sont spécifiques ni du lupus ni d'aucune autre connectivite puisqu'on peut les retrouver au cours de nombreuses infections ou syndromes inflammatoires. Ils peuvent être détectés par technique immunoenzymatique (ELISA, DOT...). L'intérêt de leur mise en évidence tient à leur présence presque constante, et surtout isolée, au cours des lupus induits médicamenteux (>95%). Il s'observent aussi dans 30% à 80% des lupus spontanés.

*b) Anti corps anti-nucléosome restreints* : Certains anticorps anti-nucléosomes ne reconnaissent ni l'ADN ni aucune protéine histonique individuelle. Ils sont appelés Ac anti-nucléosomes "restreints". La réponse auto-immune pourrait dans un second temps se diversifier et l'on verrait apparaître des anti-ADN, anti-histones et anti-antigènes nucléaires solubles (phénomène de contagion épitopique). Ainsi ces Ac pourraient constituer un marqueur plus précoce de la réponse auto-immune que les Ac anti-ADN natif dans la maladie lupique.

*c) Anticorps anti-ADN natif* : Les anticorps anti-ADN natif sont les anticorps les plus caractéristiques et les plus fréquents dans le lupus. La majorité des malades atteints de cette affection a, à un moment donné de l'évolution de leur maladie, des anticorps anti-ADN natif. Parmi les anticorps anti- nucléaires, les anticorps anti-ADN natif sont les seuls à être corrélés

avec l'évolutivité du lupus. L'accroissement de leur taux doit faire redouter la survenue d'une complication viscérale.

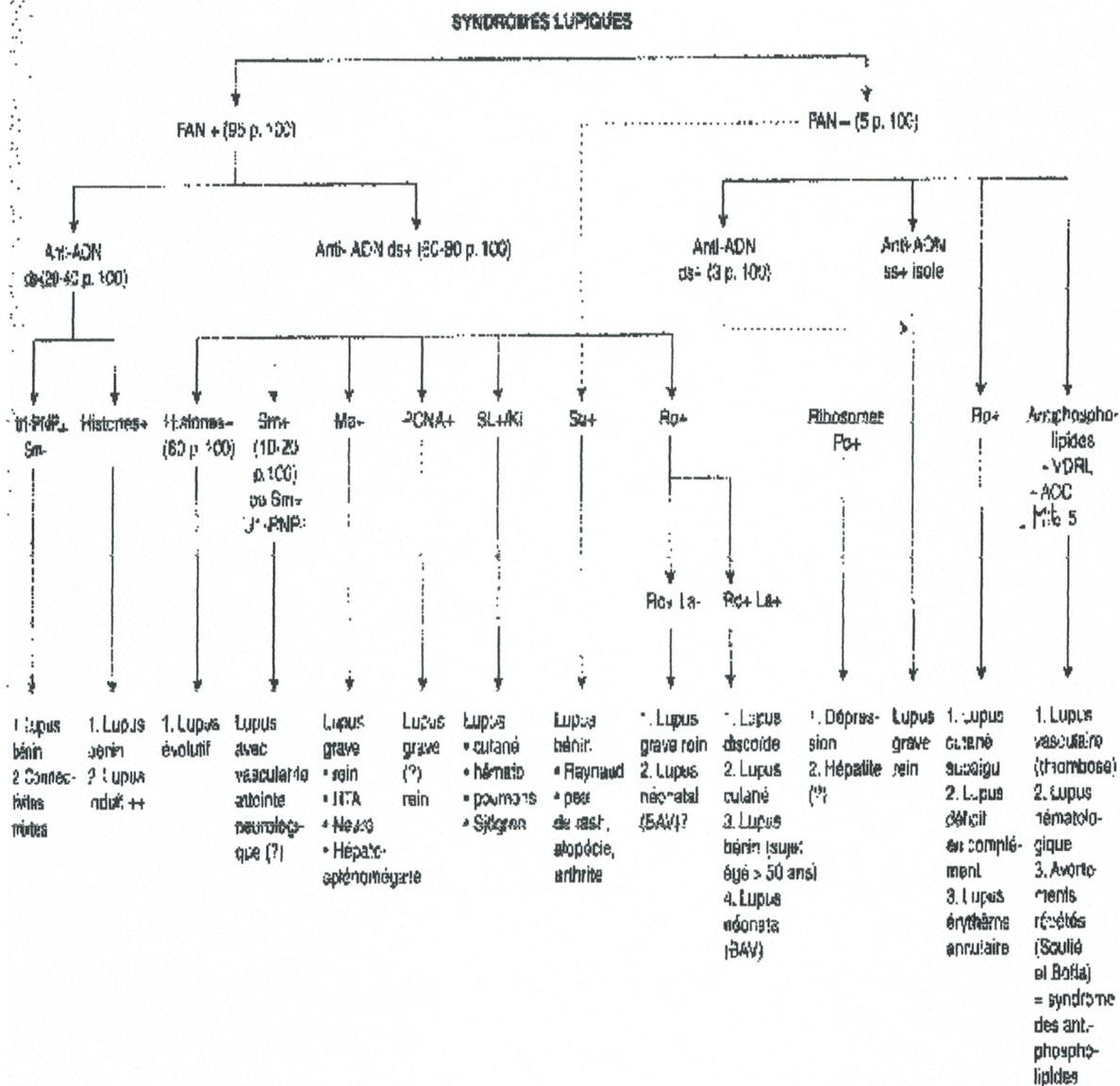


	Auto-Ac	Auto-Ag	Prévalence (%)
Auto-Ac dirigés contre le nucléosome, ses constituants et les protéines qui lui sont associées	Anti-ADN	ADNcb ADNsb	40-90 50-97
	Anti-histones	H1, H2A, H2B, H3, H4	30-80
	Anti-nucléosomes	Nucléosome	ND
	Anti-PARP	PARP	ND
	Anti-Ku	Protéines de 70 kD et 80 kD	5-10
	Anti-PCNA/cycline	Activateur de l'ADN à polymérase	< 5
	Auto-anticorps dirigés contre le spliceosome	Anti-hRNP	Protéines A1, A2/B1, B2
Anti-Sm		Protéines SmB/B', D, E, F, G	5-30
Anti-RNP		Protéines 70K, U1A, U1C de L1 snRNP	20-35
Anti-ARN		ARN U	10-20
Auto-anticorps dirigés contre la particule Ro	Anti-Ro/SSA	Protéines Ro 60, Ro 52	30-50
	Anti-La/SSB	Protéine La/SSB	10-28
	Anti-ARN	ARN HY	ND
Auto-anticorps dirigés contre le ribosome	Anti-rRNP	Protéines ribosomales P0, P1, P2	10-20

ND - non déterminé ; sb = double brin ; sb = simple brin.

## ● Corrélations clinico- biologique :

La figure résume les principaux cadres clinico-biologiques du lupus érythémateux systémique. Elle montre la complexité des réactions immunitaires observées dans cette affection dont le caractère syndromique est amplement souligné. Seuls 1 à 5% des lupus érythémateux systémiques restent définitivement séronégatifs mais les anticorps anti-nucléaires peuvent disparaître ou être présents à taux faibles : c'est le cas de lupus en rémission totale, de lupus médicamenteux guéris, de lupus cutanés avec signes systémiques dits subaigus dont 2/3 ont des anti-SSA, des lupus vasculaires avec Ac anti-phospholipides et des Ac anti-mitochondrie M5, de même que les lupus avec un déficit héréditaire en C2 qui ont souvent un taux faible d'anticorps anti-nucléaires. Enfin, il existe quelques observations de lupus sans anticorps anti-nucléaire par immunofluorescence indirecte mais avec des taux élevés d'anticorps anti-ADN natif par test radio-immunologique.



### **III. Les manifestations neuropsychiatriques :**

#### ***Le neurolupus :***

Le neurolupus représente la deuxième cause de décès dans le LED. Bien que son incidence soit élevée, il demeure difficile de poser le diagnostic en raison de la diversité des manifestations et de la confusion possible avec d'autres pathologies cérébrales. En l'absence de lésions pathognomoniques, la démarche diagnostique s'appuiera sur :

- ▶ La recherche de critères en faveur d'un LED.
- ▶ La distinction entre des étiologies fonctionnelles ou organiques et l'exclusion de symptômes non reliés au LED.
- ▶ La recherche de paramètres sérologiques spécifiques.
- ▶ Une analyse du LCR, un EEG, une imagerie cérébrale, des tests psychomoteurs ou une biopsie cérébrale, si nécessaire, seront effectués.

Si les lésions du SNC sont reliées à un syndrome antiphospholipide, le traitement se base sur l'anticoagulation, autrement, une immunosuppression doit être envisagée.

***Pathogenèse de l'atteinte lupique du SN :*** Il n'y a pas de lésions histologiques pathognomoniques du lupus cérébral. Les lésions principalement retrouvées sont par ordre de fréquence :

**La vasculopathie,** définie comme une atteinte inflammatoire péri vasculaire discrète à modérée sans destruction de la paroi (nécrose fibroïde)

**Des infarctus, des lésions hémorragiques et des infections cérébrales.**

La vasculite vraie sur la base de mécanismes immunologiques avec nécrose fibroïde de la paroi vasculaire est rarement retrouvée.

La pathogenèse des manifestations neuropsychiatriques implique plusieurs facteurs encore mal définis. En rapport avec le type de présentation des symptômes, deux mécanismes pathogéniques principaux ont été avancés : l'un sur la base d'auto anticorps dirigés contre les cellules du système nerveux et l'autre d'origine vasculaire.

#### ***Syndrome Neuropsychiatrique :***

##### ◆ *Système nerveux centrale :*

- Méningite aseptique.
- Manifestation cérébro-vasculaire.
- Syndrome démyélinisant.
- Céphalée (migraine et hypertension intracrânienne bénigne).
- Mouvements anormaux (chorée).
- Myélopathie.
- Comitialité.
- Etat confusionnel aigu.
- Trouble anxieux.
- Dysfonction cognitive.
- Trouble de l'humeur.
- Troubles d'allure psychotique.

◆ *Système Nerveux Périphérique :*

- Polyradiculonévrite aigue inflammatoire démyélinisant (syndrome de GUILLAN BARRE)
- Dysautonomie.
- Mono neuropathie, unique ou multiple.
- Myasthénie.
- Neuropathie crânienne.
- Plexopathie.
- poly neuropathie.

*Les manifestations diffuses :* comme une psychose, des troubles cognitifs ou des crises d'épilepsie généralisée ont été corrélées avec la présence de taux sériques élevés d'Anticorps antineurones ou d'Anticorps antilymphocytes qui réagissent de façon croisée avec le tissu cérébral. La présence de ces Anticorps dans le LCR peut être considérée comme pathogénique et elle s'explique par une rupture de la barrière hémato-encéphalique au niveau de lésions vasculaires ischémiques occlusives avec passage de sérum et par une production intrathécale locale.

*Les manifestations localisées :* comme les AVC, la chorée, la myélite transverse ou les migraines sont moins fréquentes que les manifestations diffuses et sont plutôt corrélées à des occlusions vasculaires. Les Ac antiphospholipides, présents chez environ 45% des patients avec LED, ont la capacité de se lier aux cellules endothéliales et aux plaquettes favorisant ainsi un état hyper coagulable et des thromboses locales.

Des symptomatologies mixtes, complexes, qui mêlent ces deux types de mécanismes sont également observés chez certains patients.

*Manifestations neuropsychiatriques et LED :*

Il convient de distinguer d'une part les manifestations neuropsychiatriques faisant partie de la maladie de base et susceptibles de survenir éventuellement comme premiers symptômes du LED, d'autre part les complications secondaires une fois la maladie établie.

Les manifestations neuropsychiatriques du LED peuvent être classifiées en manifestations neurologiques ou psychiatriques primaires et en manifestations secondaires. Leur présentation peut être diffuse, auquel cas elles sont souvent transitoires, réversibles au traitement et sans association avec une trouvaille pathologique spécifique contrairement aux manifestations focales, le plus souvent de présentation aiguë, réfractaires au traitement et pour lesquelles des lésions histologiques sont retrouvées à l'autopsie.

Parmi les complications neuropsychiatriques secondaires, les plus fréquentes, viennent en tête de liste les effets toxiques médicamenteux, en particulier des corticoïdes, les complications infectieuses résultant des traitements immunosuppresseurs, les problèmes métaboliques sur défaillance d'organes (comme l'urémie) et les complications liées à l'HTA

L'appréciation d'une toxicité neurologique liée au traitement nécessite une courte fenêtre thérapeutique possible également avec les stéroïdes. La susceptibilité aux infections des patients atteints de LED vient d'une part, de la diminution des mécanismes chémotactiques bactéricides et d'autre part, des effets des traitements immunosuppresseurs augmentant le risque infectieux bactérien, viral, fongique et parasitaire.

### ***Les manifestations primaires :***

Les plus fréquemment rencontrés sont les accidents cérébrovasculaires, l'épilepsie, les céphalées et la neuropathie périphérique. Les accidents cérébrovasculaires du lupus se présentent sous forme d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT). Ils interviennent le plus souvent dans les cinq premières années après le diagnostic de LED et sont volontiers récidivants. Ils peuvent cependant être une manifestation initiale. La présence d'anticorps antiphospholipides a été retrouvée avec une fréquence nettement augmentée par rapport à des groupes contrôles de LED sans atteinte cérébrale, suggérant une forte association entre accidents cérébrovasculaires et présence d'Ac antiphospholipides. Ici, il s'agit le plus souvent d'AIT ou de petits AVC récidivants. Cependant, des troubles cognitifs et une IRM montrant des lésions de petite taille hyper intenses sont parfois les seuls indices en faveur de la présence de ces anticorps. D'autres causes d'atteintes cérébrovasculaires dans le lupus doivent être toutefois recherchées. En effet, l'HTA et l'athérosclérose accélérée liées à la maladie de base et au traitement stéroïdien sont des causes habituelles.

La vasculite du SNC, plutôt rare, se présente avec un tableau différent. On observe un état fébrile, des céphalées importantes et des épisodes confusionnels avec une progression rapide vers une psychose, une épilepsie et un coma. La démonstration d'une maladie lupique active est quasiment toujours faite dans cette situation. L'angio-IRM ou l'IRM montrant des lésions focales, l'EEG et le LCR (si effectués) sont habituellement pathologiques.

L'épilepsie : dans le lupus se présente sous forme de crises comitiales généralisées, partielles simples ou complexe. Parfois inaugurales ou en cours d'évolution, elles sont le reflet d'un épisode d'inflammation aiguë ou de lésions anciennes avec cicatrice. D'autres facteurs comprenant les Ac antiphospholipides des troubles métaboliques, l'HTA, des infections, des néoplasies, des AVC, le sevrage de médicaments, une vasculopathie ou une toxicité médicamenteuse (antimalarique) ont été décrits.

Les crises partielles complexes représentent souvent une manifestation initiale du LED, elles sont fortement corrélées avec la présence d'une psychose de type paranoïde. L'épilepsie chez un patient lupique est un marqueur de mauvais pronostic.

Les céphalées : sont des plaintes fréquentes. De nombreuses étiologies sont possibles :

En raison de l'anxiété engendrée par la tendance dépressive de la maladie, les céphalées de tension ont une prévalence augmentée dans le lupus. Les migraines rapportées dans 10-37% des cas ont tendance à être plus sévères, persistantes, latéralisées et souvent associées à des nausées et vomissements. Des signes de lupus actif sont habituellement présents. Comme facteurs déclenchant, on relève des changements hormonaux, le tabac, l'alcool, les changements de temps, le stress, les flashes lumineux ou certains aliments comme le fromage et le chocolat. Des auras visuelles, olfactives ou des engourdissements des bras peuvent précéder les crises. Les migraines tendent à être associées à un phénomène de Raynaud et à des anticorps antiphospholipides. Une base organique aux céphalées doit être suspectée en cas de présentation aiguë chez un patient sans antécédents qui présente une diplopie, une épilepsie ou des changements de personnalité. Toutes céphalées intenses avec un diagnostic avéré de LED nécessitent une hospitalisation immédiate, surtout en cas de présence d'anticorps antiphospholipides.

Neuropathie périphérique : Environ 10-15% des patients avec LED vont développer une neuropathie périphérique probablement en relation avec une vasculopathie des vasa nervora. Une atteinte du système nerveux autonome a aussi été décrite chez certains patients avec des anomalies multiples gastro-intestinale, vésicale, cardiaque, pupillaire et des sudations. Cette

neuropathie périphérique à prédominance sensitive est plutôt discrète, asymétrique et peut affecter plusieurs nerfs (mono névrite multiple). Elle se présente typiquement par des paresthésies et engourdissements des doigts bilatéraux mais non symétriques, plus intenses la nuit. Contrairement à l'épilepsie, la neuropathie périphérique est une manifestation plutôt tardive du LED.

D'autres étiologies neurologiques primaires plus rarement rencontrées sont les désordres moteurs, les neuropathies des nerfs crâniens, les atteintes oculaires et encore plus rares la myélite transverse et la méningite.

Les troubles du mouvement : sont présents chez < 5% des patients avec LED. Ils se présentent sous forme de chorée, d'ataxie, de choréo-athétose, de dystonie et d'hémiballisme. Habituellement associés à d'autres signes d'atteinte organique cérébrale, ils sont supposés être le reflet d'une atteinte cérébelleuse et/ou des ganglions de la base. Une association avec la présence d'anticorps antiphospholipides est mentionnée dans la littérature. L'évolution semble être limitée dans le temps et réversible.

L'atteinte des nerfs crâniens : est habituellement associée à des manifestations actives du LED. Selon le nerf crânien impliqué, les symptômes vont de la diplopie, du nystagmus, de la ptôse palpébrale, du déficit du champ visuel, de la névralgie trijéminal, de la dysarthrie, de la parésie faciale au vertige. Une baisse de l'audition sur déficit neurosensoriel est également plus fréquente dans le LED par rapport à la population générale. Bien que rares, ces manifestations doivent être différenciées de celles de la sclérose en plaques. Le terme de sclérose lupique a été avancé pour définir les patients lupiques avec des lésions IRM qui ne peuvent être différenciées de celles de la sclérose en plaques.

Dans l'atteinte oculaire du LED, on relève le rash lupique des paupières, la conjonctivite (habituellement infectieuse), la Kératoconjonctivite. La présence d'exsudats cotonneux est la trouvaille la plus caractéristique et est indicative d'une ischémie rétinienne. Le diabète, l'HTA et le VIH font partie du diagnostic différentiel. L'altération de l'acuité visuelle est parfois liée à une vascularite rétinienne qu'on peut mettre en évidence par angiographie. La rétinopathie du lupus est un marqueur d'activité du LED et d'atteinte cérébrale. Elle est généralement associée à un bon pronostic visuel mais à une diminution de la survie.

Une myélite transverse a été diagnostiquée chez certains patients se présentant avec un tableau aigu de faiblesse musculaire des membres inférieurs et perte de contrôle des sphincters. Cette présentation coïncide en principe avec d'autres signes de maladie lupique active. On suspecte une artérite à l'origine de la nécrose ischémique de la moelle épinière. L'association avec la présence d'anticorps antiphospholipides n'a pas été démontrée par toutes les études. L'IRM montre ici un œdème localisé et le LCR une protéinorachie élevée avec abaissement du glucose et une pléocytose lymphocytaire.

La méningite peut être en relation avec des infections ou être d'origine médicamenteuse. Une méningite aseptique avec céphalées, signes méningés, pléocytose au LCR sans étiologies apparentes a également été décrite.

Des symptômes neurologiques associés à d'autres manifestations du LED sont possibles également. *Le syndrome de Sneddon* associe un *livedo reticularis* à une maladie cérébrovasculaire ischémique et à des anticorps antiphospholipides. Le lupus cérébral se voit le plus souvent avec un rash maculopapulaire diffus plutôt qu'en aile de papillon. La vasculite du SNC et la myélite transverse sont associées à des signes de vasculite périphérique comme *les taches de Janeway* et *les nodules d'Osler*. Les neuropathies périphériques sont parfois

associées à un œdème des membres unilatéral, *une arthrite de Jaccoud* et un *phénomène de Raynaud*.

### *Les manifestations psychiatriques primaires du lupus cérébral*

Ce sont des diagnostics d'exclusion. Il faut avoir considéré auparavant des troubles électrolytiques, des infections, une insuffisance rénale, une toxicité médicamenteuse, une masse cérébrale, des embolies artérielles et des troubles psychiatriques préexistants. Un élément indicateur en faveur d'un LED est l'apparition du trouble dans les deux premières années. L'association à certains anticorps est discutée plus loin (voir approche diagnostique). Parmi les troubles les plus fréquemment décrits, on trouve les troubles cognitifs, la psychose et la démence.

Une psychose est observée chez environ 5% des patients avec LED. Elle se caractérise par des pensées bizarres souvent accompagnées d'hallucinations. Un délirium typiquement nocturne est une autre forme de présentation. Des malentendus, une agitation, une attention diminuée et une attitude oppositionnelle sont aussi décrits. Les hallucinations visuelles ou sensitives semblent plutôt être associées aux psychoses lupiques contrairement aux hallucinations auditives qu'on retrouve volontiers dans les psychoses liées aux stéroïdes. Bien que les stéroïdes soient habituellement efficaces en présence d'une atteinte organique lupique, il est souvent très difficile de distinguer la psychose due à la maladie de base de celle liée aux stéroïdes.

Les troubles cognitifs correspondent à un syndrome organique mental où l'on peut retrouver des troubles mnésiques, une altération du jugement avec une pensée abstraite, une aphasie, une apraxie, une agnosie et des changements de personnalité. Ces troubles sont le plus souvent fluctuants et une corrélation avec l'activité de la maladie ou l'usage de stéroïdes n'a pas été démontrée. Il est nécessaire d'écarter une HTA, de petits infarctus multiples et des médicaments parfois associés.

La démence est caractérisée par des troubles cognitifs sévères avec une diminution de la capacité d'effectuer des travaux simples. La prise de décision et le contrôle des impulsions sont souvent difficiles. Ce syndrome est à l'image des troubles cognitifs dans le LED corrélé à de multiples AVC ischémiques de petite taille causés par des anticorps antiphospholipides.

Les manifestations psychiatriques secondaires comme l'anxiété, la dépression et des comportements maniaques, bien que pouvant représenter une atteinte organique, sont plus typiques d'un trouble fonctionnel. La distinction entre ces deux groupes est basée sur les tests neuropsychologiques associés à des examens complémentaires comme le CT, l'IRM cérébrale, l'EEG, le LCR et la consultation psychiatrique en cas de doute diagnostique. Parmi ces manifestations, on peut également signaler des phobies, des troubles de l'humeur, une agoraphobie, des troubles cognitifs.

La dépression est le symptôme psychologique le plus fréquent chez le patient avec LED. Elle est la réponse à une maladie chronique qui implique une limitation de la qualité de vie. Une base organique est cependant possible en présence de certains anticorps.

L'anxiété au décours de l'annonce du diagnostic de LED ou lors d'exacerbations de la maladie se manifeste par des palpitations, des diarrhées, des sudations, une hyperventilation, une difficulté à parler, des troubles mnésiques, des céphalées. Le risque d'évolution vers un comportement obsessionnel compulsif, des phobies ou des troubles hypocondriaques doit être considéré.

## Approche diagnostique des manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé

Il n'y a pas de test spécifique permettant d'établir le diagnostic de lupus neuropsychiatrique. La démarche diagnostique consiste, de ce fait, à établir dans un premier temps le diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED), puis vise à distinguer les atteintes organiques des atteintes fonctionnelles cérébrales, et enfin à exclure les symptômes non liés à un LED (tableau 4). Il faut cependant considérer que les symptômes neuropsychiatriques peuvent exceptionnellement être les premiers à se manifester et que ce n'est que plus tard que l'on aura les critères requis pour poser le diagnostic de LED.

Paramètres sérologiques : Ils vont permettre d'aider à établir le diagnostic de LED. Le FAN, bien que non spécifique, est positif chez presque tous les patients atteints de LED. Des taux sériques d'anticorps anti-ADNn et anti-Sm ainsi que des taux abaissés du complément permettront de corroborer le diagnostic.

Chez les patients avec un diagnostic de LED établi, une association entre symptômes neuropsychiatriques et certains anticorps a été démontrée dans trois circonstances :

- l'association d'anticorps antiprotéine P ribosomale avec un état dépressif sévère ou des troubles psychotiques.
- La présence d'anticorps antiphospholipides avec des AVC, une démence, des crises comitiales, la chorée, la myélite transverse et des troubles cognitifs.
- L'association d'anticorps antineurones dans la plupart des syndromes cérébraux organiques et dans certains cas de patients avec des troubles cognitifs.

### *Tests neuropsychologiques (psychomoteurs) :*

Ils sont très utiles pour aider à différencier une maladie organique d'une atteinte fonctionnelle et sont surtout d'une aide capitale pour établir une ligne de base et suivre l'évolution du patient. Une évaluation psychiatrique est cependant parfois nécessaire lorsqu'il persiste un doute. Une atteinte fonctionnelle peut être retenue chez un patient avec des troubles cognitifs sans Ac antineurones ni Ac APL et chez qui les tests psychomoteurs excluent une atteinte organique.

### *Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) :*

L'analyse de routine du LCR est habituellement normale chez les patients avec un LED cérébral, à l'exception de la méningite aseptique et de la myélite transverse. Des anomalies immunologiques du LCR avec distribution en bandes oligoclonales, taux élevés d'anti-ADNn, d'IgG, et d'anticorps antineurones ont été rapportées et suggèrent une participation des auto anticorps dans la pathogenèse de l'atteinte SNC du lupus. Leurs taux apparaissent être corrélés à l'activité de la maladie et à la réponse clinique au traitement. L'analyse du LCR est primordiale en cas de fièvre ou de méningisme. Elle permet en présence d'une baisse du glucose et d'un Gram et/ou culture positive de différencier une infection d'une vasculite cérébrale pouvant également se présenter avec une pléocytose et une hyperprotéinorachie. La présence de cellules LE *in vivo* a rarement été documentée mais pourrait être un indicateur de maladie cérébrale active. Le rapport IgG/albumine semble également être intéressant puisqu'une augmentation significative en comparaison du taux sérique est retrouvée surtout en présence d'une encéphalopathie progressive, une myélite transverse et une paraparésie. La présence d'IgG antineurones dans le LCR suggère fortement un lupus cérébral actif et est corrélée avec des troubles cognitifs et des atteintes cérébrales diffuses.

### *Electroencéphalogramme (EEG) :*

Environ 85% des patients avec un lupus actif sur le SNC auront un EEG pathologique. Une activité diffuse d'onde lente est le tableau le plus typique en présence d'une atteinte cérébrale organique. Des anomalies locales sont plutôt observées dans des contextes d'épilepsie ou des problèmes neurologiques focaux. La spécificité de cet examen n'est toutefois pas aussi élevée que sa sensibilité. Des potentiels évoqués auditifs, visuels ou somato-sensoriels complémentaires permettraient de détecter une maladie subclinique et de différencier des régions où les lésions sont nouvelles par rapport aux anciennes. L'EEG quantitatif apporte également une amélioration en mettant en évidence une dysfonction corticale mais n'est pas disponible partout.

### *Imagerie cérébrale :*

Il n'y a pas d'anomalies spécifiques du LED cérébral. L'interprétation doit se faire à la lumière de la clinique et du laboratoire.

*Le CT cérébral* est utile pour détecter des infarctissements, des zones d'hypodensité, des hémorragies et des tumeurs. Il a permis de révéler une haute incidence d'atrophies corticales cérébrales dans le LED, disproportionnée par rapport à l'âge du patient ou l'usage de corticostéroïdes.

*L'IRM* est plus sensible que le CT pour révéler un œdème, un infarctissement et des hémorragies. Des petits et multiples infarctissements de la substance blanche hyper intenses en T2, mimant une sclérose en plaques, sont parfois vus en l'absence de symptômes neuropsychiatriques. Ils sont fréquemment associés à des anticorps antiphospholipides et à un livedo reticularis. Les patients avec des manifestations diffuses (épilepsie, psychose, coma) peuvent également avoir un signal intense en T2 dans la substance grise suggérant un œdème cérébral.

L'angiographie est actuellement remplacée par l'angio-IRM dont la sensibilité est similaire pour la mise en évidence de lésions de type vasculitique.

*Le SPECT (single photon emission computed tomography)* semble être encore plus sensible que l'IRM mais est aussi fréquemment anormal chez des patients sans lupus cérébral. Deux aspects sont observés dans le lupus : une hypo perfusion symétrique ou des déficits focaux élargis. La corrélation de ces anomalies avec la clinique semble cependant être meilleure avec l'IRM que le SPECT.

*Le PET (positron emission tomography)* démontre des anomalies du métabolisme cellulaire et du flux sanguin régional le plus souvent temporales et pariétales dans le lupus cérébral mais reste une méthode coûteuse et non disponible partout. Ces anomalies parfois absentes au CT et à l'IRM diminuent sous traitement.

### *Traitements :*

L'attitude thérapeutique dans le lupus cérébral va dépendre du type d'atteinte cérébrale. Les arguments pour une thérapie agressive en particulier avec du cyclophosphamide et/ou des plasmaphèreses ne sont pas encore bien définis. Le traitement immunosuppresseur doit être discuté dans le cadre de symptômes neurologiques aigus comme des accidents vasculaire cérébraux ou des syndromes organiques en l'absence d'autres causes, lors d'évidence d'une inflammation active du SNC comme une cellularité augmentée, une hyperprotéïnorachie, un œdème cérébral à l'imagerie, des lésions vasculaires à l'angio-IRM ou des titres élevés

d'anticorps anticérébraux. L'échec d'une réponse aux corticostéroïdes à haute dose, soit 1-2 mg/kg/j après 1-2 semaines de prednisone ou après trois jours de pulses de méthylprednisolone à 1000 mg/j doit aussi faire considérer cette option. En cas de LED établi avec atteinte du SN, et lorsque la symptomatologie n'est pas uniquement due à un syndrome antiphospholipide, un traitement immunosuppresseur de cyclophosphamide (ou azathioprine chez des patientes en âge de procréation) s'impose.

# Troubles psychiques dans le lupus érythémateux disséminé

---

Les maladies de système sont susceptibles de se compliquer de troubles psychiatriques, notamment le lupus érythémateux disséminé où ont été décrits des troubles en rapport avec des atteintes cérébrale (occlusions vasculaires et présence d'auto anticorps anti neuronaux) et de type réactionnel à la maladie. Il est cependant nécessaire d'exclure une atteinte infectieuse du système nerveux central, des troubles métaboliques et l'effet de certains traitements, dont les corticoïdes, avant de rattacher les troubles psychiatriques à la maladie de système. La thérapeutique de ces troubles repose sur le traitement du lupus lui-même, auquel peuvent être diversement associés des psychotropes. Enfin, la présence d'antécédents personnels psychiatriques ou d'un mauvais fonctionnement psychosocial prémorbide est corrélée à de moins bonnes capacités d'adaptation face aux différentes modalités évolutives de la maladie, favorisant l'émergence de troubles psychiatriques caractérisés.

## I. Pathogénie :

La pathogénie des troubles est inconnue. Cependant, de nombreux auteurs suggèrent que ces manifestations sont dues à l'association de plusieurs mécanismes :

L'intervention de lésions vasculaires et la participation d'auto anticorps à l'origine des troubles neuropsychiatriques

Des études post morte de patients neuropsychiatriques rapportent l'existence d'occlusions vasculaires en rapport avec des atteintes vasculaires non inflammatoires et plus rarement à des vascularites responsables de thromboses. Des occlusions vasculaires cérébrales résultent plus rarement d'embolies, souvent d'origine cardiaque. Plusieurs auteurs suggèrent que jusqu'à 75 % des patients lupique ont des taux sanguins élevés d'anticorps antineurones ou d'anticorps antilymphocytes. De plus, pour certains de ces auteurs, les patients présentant des manifestations neuropsychiatriques diffuses ont plus volontiers ces anticorps par rapport aux autres patients ayant un lupus.

Les études les plus récentes démontrent que les anticorps Antineuronaux sont dirigés contre un antigène dans la membrane des terminaisons synaptiques cérébrales, contre les neurofilaments et contre la protéine ribosomaleP Les auto anticorps antiribosomaleP ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients lupiques présentant des troubles psychotiques ou des troubles dépressifs. Les auto anticorps antineuronaux sont également notés dans le liquide céphalorachidien. Ils ont la faculté de se lier directement au tissu cérébral. Des auto anticorps antineuronaux de type immunoglobuline G sont présents chez 90% des patients ayant des manifestations psychiatriques. La présence et le taux de ces anticorps sont corrélés avec les manifestations comme les SOC, les psychoses et les dysfonctionnements cognitifs.

Des cytokines pourraient également jouer un rôle dans l'atteinte du système nerveux central. Des taux élevés d'interféron alpha endogène, d'interleukine 6 et d'interleukine 2 endogène seraient corrélés aux manifestations psychiatriques dans le lupus.

## II. FACTEURS FAVORISANT LES TROUBLESPSYCHIATRIQUES :

### *Facteurs psychologiques :*

La survenue d'un traumatisme psychoaffectif (décès de proches parents, graves perturbations affectives familiales ou professionnelles) dans les mois qui précèdent la première poussée lupique n'est pas rare .De plus, les manifestations psychiatriques dans le lupus surviennent

fréquemment chez des patients aux antécédents psychiatriques personnels, notamment pour les tentatives de suicides.

#### *Facteurs iatrogènes :*

Ils sont dus essentiellement à la corticothérapie, responsable d'état maniaque, de syndrome confusionnel, de labilité de l'humeur, de dépression et de troubles de l'attention. Les antipaludéens de synthèse peuvent être responsables d'états anxiodépressifs, de difficultés de concentration et de rares psychoses toxiques. Ces troubles sont transitoires et régressent à l'arrêt du traitement. Enfin, certains médicaments, après une administration prolongée, peuvent induire un lupus. Il s'agit surtout de l'isoniazide, de la D-pénicillamine, la chlorpromazine, de certains anticonvulsivants et bêtabloqueurs

#### *Facteurs biologiques :*

Les perturbations métaboliques induites par la maladie, hyperthermie et désordres hydroélectrolytiques causés par l'insuffisance rénale ou hépatique, peuvent être responsables d'états confusionnels (troubles de la vigilance, désorientation temporo-spatiale, agitation, hallucinations visuelles, idées délirantes de persécution...). Les infections sont également responsables de troubles neuropsychiatriques dans le lupus, notamment les méningites qui doivent être recherchées systématiquement. Les troubles thyroïdiens doivent aussi être éliminés devant tout tableau d'allure psychiatrique

### **III. Description clinique :**

Dans les troubles neuropsychiatriques du lupus, regroupés ensemble sous le terme de *neuro-lupus*, les auteurs distinguent d'une part les atteintes du système nerveux central et, d'autre part, les atteintes du système nerveux périphérique. Les atteintes du système nerveux central sont elles-mêmes séparées en manifestations diffuses et manifestations focalisées. Les atteintes diffuses comprennent les Syndromes organiques cérébraux (SOC) et les troubles Psychiatriques. Les SOC incluent les troubles cognitifs limités, les démences et les troubles de la conscience, de la stupeur au coma. Les troubles psychiatriques incluent les psychoses, les troubles de l'humeur et les troubles anxieux. La fréquence des troubles Psychiques est très variable selon les auteurs et le système de classification pris en compte. Elle varie selon les auteurs de 10 à plus de 50 %. Selon Hugo, cette prévalence a été, dans le Passé, surévaluée. Elle serait actuellement estimée à seulement 18 % dans le lupus selon les critères du Diagnostic . Certains troubles neuropsychiatriques appartiennent à la liste des critères de l'ARA du diagnostic de lupus. Il s'agit de convulsions généralisées ou localisées (en l'absence de médicament responsable ou de désordre métabolique : urémie, acidocétose, trouble hydro électrolytique) et de psychose (en l'absence de prise médicamenteuse ou de trouble hydro électrolytique imputable).

#### **\* TROUBLES PSYCHIQUES PRIMITIFS :**

- ◆ Troubles psychotiques :

Il s'agit, le plus souvent, de psychoses confusionnelles associant une agitation, un repli sur soi, un mutisme et des hallucinations acoustico-verbales. Certains auteurs ont décrit des tableaux cliniques très proches de la description classique de la schizophrénie comprenant une perte du contact avec la réalité, un trouble du cours de la pensée, des idéations bizarres, des idées délirantes, des hallucinations et un comportement désorganisé. Dans les études les plus récentes, elle serait présente, selon les auteurs, chez 5 à 15% des patients présentant un lupus. D'autres patients peuvent présenter des troubles psychiatriques moins typiques, sans confusion associée, à type de réaction psychotique transitoire ou d'états subdélirants le plus souvent à thématique persécutive.

Les manifestations psychotiques aiguës surviennent souvent précocement dans l'évolution du lupus. Dans leur étude, Ward et al mettent en évidence un épisode psychotique aigu dans la Première année de découverte du lupus chez 61 % de leurs patients (étude portant sur 36 patients). En l'absence de facteur déclenchant, la survenue brutale de troubles psychotiques chez un patient atteint de lupus qui n'a pas d'antécédent psychiatrique est à rapporter au lupus.

- ◆ Troubles de l'humeur et troubles de l'adaptation :

L'épisode dépressif inaugure la maladie chez certains patients ou bien peut être réactionnel à l'annonce du diagnostic chez d'autres. De plus, une certaine tendance à l'humeur dépressive au cours de l'évolution de la maladie n'est pas rare puisqu'il s'agit d'une pathologie chronique, parfois invalidante, ayant des répercussions néfastes sur le statut familial, social et professionnel : hospitalisations à répétition, perte d'emploi, mise en invalidité.

Un questionnaire général de santé (GHQ-30) pour évaluer l'état émotionnel et le dysfonctionnement psychosocial des patients lupiques. Ils notent chez leurs patients des troubles émotionnels en rapport avec une humeur dépressive et des difficultés à mettre en place des stratégies pour faire face à la maladie (stratégies de coping), dans un groupe de 70 patients atteints de lupus, un score élevé à l'échelle de dépression du MMPI. Ils suggèrent que l'état dépressif présent dans le lupus est lié plutôt au stress généré par une maladie chronique qu'à un trouble organique.

- ◆ Troubles anxieux :

Les manifestations anxieuses sont fréquentes et peuvent réaliser de véritables attaques de panique. Des troubles phobiques et obsessionnels ont également été répertoriés. Dans un étude, font état de phobie chez 56% et d'anxiété généralisée chez 12 % des patients présentant un lupus. Selon les auteurs, les atteintes cutanées faciales du lupus peuvent rendre compte du taux élevé de phobie sociale. Dans un certain nombre de cas, les troubles anxieux étaient présents avant l'apparition de la maladie et sont exacerbés du fait du lupus.

La fréquence réelle des troubles de l'humeur et des troubles anxieux est difficile à évaluer car certains auteurs ne les distinguent pas de la psychose, regroupant tous les troubles psychiatriques sous l'appellation « psychose lupique ».

- ◆ Troubles psychologiques et troubles de la personnalité :

Des traits de personnalité lupique ont été décrits. Il s'agit de patient névrosé générant habituellement des contre attitudes négatives.

Dans un groupe de 70 patients atteints de lupus, de scores élevés aux échelles d'hypocondrie et d'hystérie du MMPI. Des études sont en cours pour déterminer si les traits de personnalité observés sont le reflet de troubles fonctionnels infra cliniques du neurolupus ou sont réactionnels à une maladie chronique.

- ◆ Troubles des fonctions cognitives :

Dans le lupus, les troubles cognitifs sont souvent discrets ou absents cliniquement. Ils sont néanmoins très fréquents et doivent être recherchés par des tests neuropsychologiques spécifiques évaluant l'attention, l'intelligence, la mémoire antérograde et rétrograde, le ralentissement psychomoteur et les stratégies de résolution de problèmes. Certains auteurs recommandent une évaluation initiale des fonctions cognitives chez tout patient lupique,

même en l'absence de troubles neuropsychiatriques. L'évaluation des fonctions cognitives permettrait également, de discriminer les symptômes dépressifs en rapport avec une atteinte du système nerveux central de ceux réactionnels à une maladie chronique.

La démence peut inaugurer un neurolupus ou survenir plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie. Elle comprend des troubles de la mémoire à court terme et long terme, des troubles du jugement et de l'abstraction. Une atteinte sévère des fonctions supérieures rend le patient particulièrement dépendant de son entourage et/ou d'une institution.

#### IV. Traitement :

En présence de troubles d'allure psychiatrique, il est nécessaire de rechercher dans un premier temps une cause médicale pouvant expliquer ces troubles. Étant donné la diversité des symptômes psychiatriques lupiques, il pourrait être justifié de rechercher un lupus chez la plupart des patients présentant un tableau psychiatrique aigu sans antécédent psychiatrique. Dans le cas de patients lupiques, l'évaluation du fonctionnement psychologique et/ou psychiatrique prémorbide apparaît souhaitable afin de prévenir d'éventuelles difficultés adaptatives au cours de l'évolution de la maladie.

##### *Prise en charge générale :*

Le patient présentant un lupus est souvent amené à consulter Plusieurs spécialistes en fonction des atteintes somatiques qu'il présente. Cependant, la prise en compte des multiples interactions psychiatriques et somatiques rend souhaitable un étayage, en réponse à la désorganisation de la vie psychique que les troubles peuvent entraîner. Cet étayage est au mieux assuré par un médecin référent auquel serait conféré le rôle d'interlocuteur privilégié. Celui-ci donne au patient une information générale et progressive sur le lupus et s'efforce de répondre à ses questions. Il doit également respecter le rythme d'adaptation du patient face à l'annonce du diagnostic d'une pathologie chronique pouvant être invalidante. La thérapeutique des troubles psychiatriques est indissociable du traitement de la poussée du lupus à laquelle ils correspondent dans la majorité des cas.

##### ◆ Corticothérapie :

Elle a une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des formes graves. Lorsqu'un patient lupique traité par corticoïdes présente des troubles psychiatriques, il est d'usage d'augmenter la posologie des corticostéroïdes pendant quelques jours. Si les symptômes psychiatriques s'amendent, l'origine lupique des troubles est vraisemblable. Dans le cas contraire, la dose minimale efficace de corticoïdes est recherchée, avec coprescription de psychotropes si nécessaire.

##### ◆ Immunosuppresseurs :

Ils sont réservés aux formes sévères ou aux formes corticodépendantes. Divers agents (*le cyclophosphamide et l'azathioprine*) sont utilisés pour une durée de 6 mois à 2 ans.

D'autres traitements peuvent être proposés comme *la ciclosporine* ou les échanges plasmatiques. Des troubles psychiatriques non spécifiques ont rarement été décrits.

##### ◆ Prise en charge psychiatrique :

La présence de troubles psychologiques persistants doit amener le patient à consulter un psychiatre. Celui-ci doit recueillir les antécédents psychiatriques personnels et familiaux, évaluer les traits de personnalité et les stratégies de coping, le fonctionnement social et professionnel avant l'apparition de la maladie. Un mauvais fonctionnement prémorbide rend plus difficile l'adaptation à la maladie. Le psychiatre aide le patient à se restructurer, tant du point de vue psychique que vis-à-vis de son image corporelle, et à mettre en place des stratégies d'adaptation face à la maladie.

- ◆ Les psychotropes:

Ils peuvent s'avérer nécessaires au cours de l'évolution de la maladie. Les neuroleptiques sont prescrits à visée symptomatique pour calmer l'agressivité et sédater le patient agité et confus. Ils sont aussi prescrits à visée anti hallucinatoire et anti délirante. Les phénothiazines sont évitées en raison de l'existence de lupus induit par cette famille thérapeutique et de la fréquente photosensibilisation qu'elles induisent.

La démarche thérapeutique dans les syndromes dépressifs n'est pas spécifique au lupus. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont préférés en première intention, en raison de leur bonne tolérance. Ils sont également indiqués dans les troubles anxieux (attaque de panique) et dans les troubles obsessionnels. Les benzodiazépines peuvent être prescrites ponctuellement et en adjuvant à visée anxiolytique et sédatrice. Scores élevés de neuroticisme après 6 mois d'évolution, une augmentation des scores d'hypocondrie, d'hystérie et de dépression.

## DOSSIER 01 : cas de dermatologie

La patiente LARIBI MOKHTARIA âgée de 21ans, originaire et demeurant à LARICHA, célibataire, sans profession admise dans le service de dermatologie le 06/10/2009 pour prise en charge thérapeutique d'une poussée lupique

Patient suivie à titre externe pour un lupus depuis 03ans sous corticoïdes (par voie générale) et (APS) antipaludéens de synthèse (traitement mal suivi)

Rapportant la notion d'épisode d'absence dès l'enfance, avec retard mental très prononcé.

La patiente fut hospitalisée en 2008 pour prise en charge d'une poussée lupique :

Le tableau clinique à l'époque comportait :

Atteinte cutané : une éruption érythémateuse au niveau des zones photo exposés

Atteintes neurologiques

Atteintes psychiques

La poussée fut jugulée par des corticoïdes, les APS ont été arrêtés suite à une contre indication ophtalmologique

La poussée actuelle remonte à un mois faite de :

- ◆ Une atteinte cutanée :

Des lésions érythémato\_squamo-atrophique au niveau du visage ,lobule d'oreille,des pieds et les mains

- ◆ Une atteinte articulaire : poly arthralgies des grosses articulations (épaule, genou, coude)

- ◆ Une atteinte neurologique :

Notion de convulsions

Syndrome pyramidal aux 04 membres avec signe de babinski bilatéral et bradypsychie en rapport de sa dépression

Troubles psychique avec modification de l'humeur et troubles de comportement (les décrire)+ date d'apparition des troubles psychiques par rapport au lupus

Le reste de l'examen physique est normal

SUR LE PLAN PARACLINUQUE :

### 1. Biologie :

- ◆ NFS : normal
- ◆ VS : 32mm la 1<sup>er</sup> heure
- ◆ Bilan rénal et chimie des urines : normal
- ◆ Bilan hépatique : normal
- ◆ Facteurs rhumatoïdes : positif(16ui/ml)
- ◆ ASLO : négatif
- ◆ Bilan immunologique : auto anticorps antiphospholide :négatif
- ◆ Sérologie syphilitique : négatif
- ◆ Bilan phosphocalique : calc :88(nle) phosphore :48
- ◆ PTH87, 7pg/ml

### 2. TTX : normal

### 3. ECG et ECHOCOEUR : normaux

### 4. F.O : normal (pas de contre indication aux APS)

### 5. EEG : souffrance cérébrale avec une lobe frontal ne fonctionnant plus

### 6. scanner cérébral : des calcifications des noyau gris centraux

7. DMO : osteopénie

8. Avis psychiatrie : arriération mentale importante

TRT :corticoïdes :cortancyl 50 mg/j+TRT adjuvant+régime sans sels

APL :plaquenil CP200mg 1 cp 2/J

Crème écran solaire et dermocorticoïdes

Neuroprotecteurs (somazina)

Biphosphanate ,IDEOS ,ASPEGIC

EN CONCLUSION :

Nous sommes devant la jeune LARIBI MOKHTARIA suivie pour LED depuis environ 03 ans, a été admise dans les services de DERMATOLOGIE en 2008et2009 pour prise en charge de poussée de LED, ayant répondu aux corticoïdes

L'atteinte prédominée reste cutanée (lupus discoïde)

Le statut neurologique de base de la patiente (débilité, arriération ; elle n'était pas scolarisé) rend difficile l'appréciation de signe neuropsychiatrique.

LE scanner cérébral ne permet pas à lui seul d'éliminer une atteinte neurologique de lupus

Cependant ; une ANGIO IRM ça n a pas été réaliser

## Dossier N 02 : cas de la médecine interne

### L'HISTOIRE :

la patiente B F Z âgée de 25ans originaire et demeurant à wled salah mariée et mère d'une fille sans profession était hospitalisée le 06/05/2009 pour une poussée de LED avec œdème généralisé .Sa maladie avait été diagnostiquée en 2000 ou elle était hospitalisée pendant une durée de 7 mois (lupus avec une staphylococcie de la face avec un coma de 20 jours)

L évolution avait été marqué par une poussée clinique en 2005 puis un tableau d'insuffisance surrénalienne en 2008 .la dernier hospitalisation, elle présentait une poussée de sa néphropathie lupique avec un syndrome néphrotique impur :

L'examen retrouve :

**Des œdèmes généralisé** (visage bouffie, main, extrémité inférieur avec œdème mou, blanc, indolore et gardant le godet)

**Une tension artérielle à 17/10** avec une fonction rénale perturbé à l'entrée ( urée :0, 84g/l creat :15mg/l la clairance de la créat :61ml/mn ,chimie des urines aux bandelette :protéinurie à (+++) ,hématurie (+++) avec une dégradation rapide de la fonction réale(clairance de la créat :28ml/mn)

Un syndrome inflammatoire biologique fait :

VS :50mm la 1<sup>er</sup> heure puis 70mm

Une anémie microcytaire hypochrome à 8,6 g/dl

Hyperleucocytose à 11300 et plaquette à 175000

Faisant discuter une GNRP

La prise en charge initiale :

LASILIX cp 120mg/j

LASILIX inj

CORTANCYL 1mg/kg/j(9cp à8h 3cp à 16h)

TRT adjuvant

CONTRACEPTION type micro progestative(CERAZETTE)

(Signalant que la patiente elle a accouchée il y a 1 mois et demi)

Des examens complémentaires a été réalisé avec à la radiographie pulmonaire un élargissement du médiastin avec aspect en carafe du cœur et un comblement des cul de sac cardiophrénique, l'échocoeur : révèle une fuite mitrale grade 2 avec altération minime de la fonction systolique de ventricule gauche (FE : 47%et HVG), un épanchement péricardique de moyenne abondance

La patiente décrit des hallucinations auditives très gênante et très stressante, anxieuse parfois délirante avec phase d'euphorie

L'évolutions a été marquée par :

L'apparition des Manifestations neuro psychiatriques :

- ◆ Des céphalées  
Des hallucinations auditives

- ◆
- ◆ Anxiété
- ◆ Délire
- ◆ Phase d'euphorie

Faisant discuter un neurolupus et donc indication d'une IRM cérébrale(nom faite par défaut des moyens de la patiente )

Indication de l'immunosuppresseur en bolus a double visée rénale et neurologique  
1<sup>er</sup> cure D ENDOXON (CYCLOPHOSPHAMIDE)

L'évolution secondaire a été marquée par une amélioration

\_ Clinique et biologique :

disparition des céphalée des hallucinations

DISCUSSION :

Nous sommes en présence d'un LED sévère touchant des organes vitaux :

Manifestations rénales avec une perturbation dès le diagnostic

EVALUATION : histologie initiale non faite

Bilan immunologique prédicteur d'une atteinte rénale : taux élevé des ADNA

Hypocomplementimie

MANIFESTATION NEUROPSYCHIATRIQUE

Le dc de neurolupus a été retenu par présention

Le dc devant être retenu après avoir éliminer :

Les causes infectieuses (herpes,CMV ;...)

Et médicamenteuses (effets des corticoïdes notamment)

- ◆ Le TRT corticoïde a été maintenu
- ◆ Patiente ayant rendu au TRT par les immunosuppresseurs

### Dossier N 03 : cas de la médecine interne

Patiente CHALABI NADJET âgée de 39 ans célibataire sans profession, a été admise dans le service de médecine le : 10/12/2008 pour prise en charge diagnostic et thérapeutique d'une polyarthrite survenant sur un fond d'altération de l'état général, ainsi la patiente ne présente pas d'ATCD particuliers.

L'histoire de la maladie remonte à 3 mois marquée par :

- ◆ Un érythème maculaire de la partie supérieur du thoracique et l'ensemble des membres et sur tous le visage
- ◆ Des oedèmes des membres inférieur blancs mous gardant le godet d'où son orientation à notre service pour la prise en charge.

A l'admission le : 10/12/2008 ;on a retrouvé une patiente en état général altéré apyrétique ;normo tendue .

Pouls rapide à 102 pulsation/mn et ayant perdu 20 Kg de son poids initial.

Le bilan clinique et para clinique ont conclu :

- ◆ Une atteinte cutanée : éruption cutanée en ail de papillon
- ◆ Une polysérite : arthrite ; péricardite ; pleurésie.
- ◆ Atteinte rénale :-œdèmes des membre inférieur
  - bandelette urinaire :protéinurie :++++ ;hématurie :+++
  - créatinémie :14mg/L clairance de la créat :37, 78ml /mn
- ◆ Une atteinte hématologique :anémie à 9g/dl d Hb
  - Leucopénie ;thrombopénie ;lymphopénie
- ◆ Un syndrome inflammatoire biologique : VS :118mm CRP :24

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé a été retenu devant le tableau typique déjà cité

Un bilan d'investigation a été demandé :

A savoir :

1. **bilan immunologique** : FAN:758, 36mg/L(fortement positif )
  - ANTI DNA : 594, 3ui/ml(fortement positif )
  - Complément C3 (abaissé)
  - CopmlémentC4 (abaissé)
2. **BPR** : glomérulonéphrite mésengiale a croissant segmentaire focaux ,cellulaire et nécrotique par des croissants et fibrocellulaire par le 2eme classe III
  - Ia :12 /24
  - Ib :01/12

Altération tubulo interstitielle : une fibrose discret en foyer ,intéressant l'intertitium à hauteur de 0,4% et renferment des TCP plats voir kystisé d'aspect pseudothyroïdien

3. **FOND ŒIL** :œil rouge (vascularite avec hémorragie)

la prise en charge a consisté en :

Corticoïdes :1mg/kg + un TTT adjuvant

L'évolution a été marquée par :

- ◆ Une instabilité psychiatrique :des hallucinations auditives et visuelles
  - Des idées de grandeurs et mystique
  - Une bouffée délirante
  - Des migraines intermittentes
- ◆ Une aggravation de l'atteinte rénale : avec apparition d'un syndrome néphrotique impur : HTA ,TA :15/09 avec protéinurie :+++ hématurie :+++
- ◆ Un scanner cérébral : atrophie cortical

L indication de bolus d'ENDOXAN pour les manifestations neuropsychiatrique avec aggravation de l'atteinte rénale a été posé a raison :1bolus/mois durant 6mois puis 1 bolus/3mois

L'évolution secondaire fut marquée par :

- ◆ Amélioration de l'état psychiatrique
- ◆ Amélioration de la fonction rénal : BU : proteinurie : trace ; hématurie : trace
  - Clairance :77ml/mn
- ◆ Constitution d'une TVP confirmé sur écho doppler veineuse des membres inférieur :elle mise sous TTT anticoagulant à dose curatives

DISCUSSION :

le problème est celui d'une femme jeune ayant présenté un tableau typique de LED avec deux atteintes vitales, à savoir rénale et neuropsychiatrique.

Sans aucun doute ; l'atteinte rénale ne peut être rattachée qu'à son lupus .

Le taux relativement bas du complément était prédictif de cette atteinte rénale

Une exploration par une PBR l'avait confirmé

Une 2eme PBR à la fin des cures d'ENDOXAN devra être discuté (??)

Pour ce qui est de l'atteinte neurologique, la part entre ce qui est du à la maladie ne peut être individualisé avec précision ; Sachant qu'une IRM cérébrale n'a pas été faite

Un dosage des AC-APL n'a pas été réalisé non plus (en phase de délire).

L'atrophie corticale pourrait témoigner de micro thrombie induits par un SAPL secondaire

La survenue d'une TVP ; est un argument supplémentaire en faveur du SAPL

Ce dosage est actuellement en cours ; ainsi qu'un bilan complet de thrombophilie

L'état psychiatrique peut être rattaché aussi aux corticoïdes : la bouffée délirante ayant survenu quelque jours après introduction d'une corticothérapie à forte doses

Le taux élevé des Ac (FAN et A DNA) est un facteur prédictif de neurolupus .

L'amélioration psychiatrique sous TTT immunosuppresseur est un élément en plus en faveur du neurolupus

## Conclusion :

---

*En absence d'étude contrôlée, les aspects thérapeutiques du « neuro-lupus » demeurent largement basés sur l'empirisme et l'expérience à la différence des atteintes rénales de la maladie*

*Les manifestations centrales diffuses symptomatiques imposent une corticothérapie. celle ci est souvent entreprise sous la forme de bolus de méthylprednisolone , le relais étant assuré par la prednisone orale à la dose quotidienne de 1mg /kg. un traitement immunosuppresseur est parfois associé, soit d'emblée en raison de la gravité du tableau, soit secondairement en cas de corticorésistance .le choix se porte généralement sur le cyclophosphamide (intraveineux ou orale) ou sur l'azathioprine, la durée du traitement immunosuppresseur variant de 6 à 24 mois .ultérieurement, la corticothérapie est maintenue pendant de nombreuses années ,son arrêt éventuel se discutant au cas par cas selon la sévérité du tableau initial et le contrôle du LES dont l'activité s'atténue le plus souvent avec la ménopause.*

*Le traitement des manifestations psychiatriques est conditionné par leur mécanisme présumé. la résolution des troubles liés au LES est généralement obtenue par la corticothérapie, souvent associée aux immunosuppresseurs voire aux échanges plasmatiques dont l'efficacité est parfois spectaculaire. les comportements d'agitation peuvent justifier transitoirement un traitement psychotrope (anxiolytiques, neuroleptiques). les manifestations graves imputables aux corticoïdes imposent une réduction immédiate de leur posologie, généralement composée par l'adjonction d'un immunosuppresseur visant à contrôler l'activité du LES .les troubles psychiatriques réactionnels sont en général pris en charge comme pour toute maladie chronique par l'association d'une psychothérapie et /ou de psychotropes. l'emploi de la carbamazépine est évité en raison du risque théorique d'aggravation du LES et de ses nombreuses interactions médicamenteuses, notamment augmentation du métabolisme hépatique des corticoïdes.*

*Le traitement de la comitialité est mal codifié. une comitialité épisodique survenant en l'absence d'autres manifestations neurologiques n'impose pas le recours à la corticothérapie .le choix du traitement symptomatique doit prendre en compte le risque d'accentuation de lupus, et l'effet inducteur enzymatique de phénobarbital*

*Les manifestations focales ischémiques associées à la présence d'APL justifient une anticoagulation au très long cours.*

*Enfin, aucun consensus n'existe pour le traitement de la chorée .une association de corticoïdes et de l'aspirine est généralement employée en complément de traitement symptomatique.*

*Dans tous les cas, l'éducation des malades revêt une importance majeure, concernant en particulier la compliance, la photo protection et le choix d'une contraception adaptée excluant les oestroprogestatifs*

*En conclusion, le « neuro-lupus » constitue un cadre extrêmement hétérogène. Bien que sa physiopathologie ne soit que partiellement élucidée, les traitements actuels se révèlent souvent efficaces.*

## Bibliographie

- [1] ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 599-608
- [2] Ananth J. Musculoskeletal disorders and rheumatoid arthritis. In : Kaplan HI, Sadock BJ eds. Comprehensive textbook of psychiatry. London : Williams and Wilkins, 1995 ; 2 : 1538-1545
- [3] Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vasquez JJ, Chan O, Baguley E et al. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupuslike disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989 ; 8 : 391-399
- [4] Bourgeois P, Aeschliemann A, Bourgeois-Droin C. Sclérodermie. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC éd. Les maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine- Sciences, 1991 : chap 10
- [5] Ceccaldi M, Harlé JR, Sangla I, Poncet M. Encéphalopathie progressive du syndrome des anticorps antiphospholipides. *Presse Méd* 1993 ; 22 : 1313-1316
- [6] Clervoy P, Bonnot O, Verrot D, Nicand E, Devillieres P, Ameil O, Lauwerier L. Syndrome des antiphospholipides et psychose. *Encéphale* 1997 ; XXIII : 105-107
- [7] Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Psychological aspects of systemic lupus erythematosus: cognitive function, mood and self-report. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 998-1003
- [8] Epstein S, Krahn L, Clauw D, Gomes A, Weigert S, Goldberg R. Psychiatric aspects of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Psychosomatics* 1995 ; 36 : 22-25
- [9] Fifield J, Reisine ST, Grady K. Work disability and the experience of pain and depression in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 1991 ; 33 : 579-585
- [10] Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 411-416
- [11] Hietajarju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand* 1993 ; 87 : 382-387
- [12] Houman MH, Ben Dhaou B, Lamoum M, Rezzagui F, Miled M. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Tunis Med* 1998 ; 76 : 38-41
- [13] Hugo F, Halland A, Spangenberg J, Whitelaw D. DSM III-R classification of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics* 1996 ; 37 : 262-269
- [14] Hutchinson GA, Nehall JE, Simeon DT. Psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *West Indian Med J* 1996 ; 45 : 48-50
- [15] Liang M, Rogers M, Larson M, Eaton H. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 13-19
- [19] Lindal E, Thorlacius S, Steinsson K, Stefansson JG. Psychiatric disorder among subjects with systemic lupus erythematosus in an unselected population. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 346-351
- [16] Nollet D. Troubles psychiques au cours des collagénoses. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-670-A-50, 1989 : 1-4
- [17] Nollet D, Herremans G, Piette JC, Herson S, Cabane J, Godeau P. Les troubles psychiques au cours de l'évolution du lupus érythémateux disséminé. *Presse Méd* 1985 ; 14 : 401-404
- [18] Papo T, Piette JC. Lupus érythémateux aigu disséminé. *Rev Prat* 1994 ; 44 : 380-388
- [19] Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991 ; 21 : 55-64
- [20] Talbot-Stern J, Green T. Psychiatric manifestations of systemic illness. *Psychiatric Emerg* 2000 ; 18 : 199-209
- [21] Ward MM, Studenski S. The time course of acute psychiatric episode in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991 ; 18 : 535-539
- [22] Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Emotional status in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998 ; 27 : 410-414
- [23] West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 129-158
- [24] Wong KL, Woo EK, Yu YL, Wong RW. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Q J Med* 1991 ; 81 : 857-87

ATTEINTES NEUROLOGIQUES AU COURS DES MALADIES SYSTÉMIQUE :

HUBERT DECHY-BERTRAND WECHESLER-PIERRE HAUSFATER\_GERALD RANCUREL-JEAN CHARLES PIETTE  
medecine/docs/DCEM2/module8/item117/texte13.htm