

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abou-Bakr Belkaid

Faculté Médecine

Thèse Pour Obtenir le Grade de

Docteur en Médecine Générale



Réalisé par :

● *BENDIMERAD Samira*

Examineur de la thèse :

● *Pr. KENDOUCI*



Année Universitaire : 2011/2012

A Notre Professeur

Monsieur le Professeur KENDOUCI

- *Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre lecture attentive.*
- *Au cours de trois mois, qu'on a passé au sein de votre service nous avons pu apprécier votre rigueur, votre savoir, et votre expérience.*
- *Nous essayerons, dans notre pratique quotidienne, d'être toujours à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*
- *Nous vous remercions pour la disponibilité et la bienveillance dont vous avez toujours fait preuve au cours de notre internat.*
- *Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.*

A Nos Maîtres de Stages

Pr. KENDOUCI

Pr. BOUROUIGUAT

- *A tout le personnel soignant du service dont la compétence nous a été d'un grand secours et dont la gentillesse nous a été d'un grand soutien au quotidien.*

Serment

- *Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*
- *Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*
- *Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*
- *J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*
- *J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*
- *Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*
- *Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*
- *Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*
- *Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*
- *pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*
- *Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.*

TABLE DES MATIERES :

I- Introduction

II- Lupus érythémateux systémique

➤ Epidémiologie

- 1) Incidence et prévalence.
- 2) Age de début
- 3) Influence du sexe
- 4) Incidence familiale

➤ Pathogénie et rôle des hormones sexuelles féminines

➤ Clinique

- 1) Signes généraux
- 2) Manifestations cutanées
- 3) Manifestations ostéo-articulaires
- 4) Manifestations rénale
- 5) Manifestations neurologiques et psychiatriques
- 6) Manifestations cardiaques
- 7) Manifestations vasculaires
- 8) Manifestations respiratoires
- 9) Manifestations hématologiques
- 10) Manifestations digestives et hépatiques

➤ Formes cliniques

- 1) Lupus et syndrome des anticorps anti phospholipides
- 2) Lupus à début pédiatrique
- 3) Lupus induit

➤ Biologie du lupus

- 1) Modifications de l'hémogramme
- 2) Trouble de l'hémostase
- 3) Syndrome inflammatoire
- 4) Anticorps anti noyaux
- 5) Autres anticorps de valeurs diagnostique ou pronostic
- 6) Cytokines et récepteurs des cytokines circulantes.

➤ Mesure de l'activité de la maladie lupique

➤ Prise en charge thérapeutique du lupus

- 1) Mesures générales
- 2) Traitements locaux
- 3) Traitement généraux

I- Lupus et grossesse

Etude personnelle

- Présentation de l'étude
- Objectifs de l'étude
- Résultats

I- Discussion

- Limite de l'étude
- La néphropathie lupique.
- Les traitements.
- Le pronostic.

III- Conclusion

Introduction

Introduction

Le lupus érythémateux systémique est une maladie qui affecte de façon prépondérante la femme jeune et au cours de laquelle le statut hormonal joue un rôle important : ainsi le lupus peut se révéler à l'occasion d'un épisode de prise d'oestrogènes dans un but contraceptif (ou hormonal substitutif), d'une stimulation hormonale par hormone chorionique gonadotrophique (PHCG) dans le cadre de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) ou même à l'occasion d'une grossesse normale. L'influence des hormones sexuelles dans le lupus est donc reconnue.

Les femmes lupiques étaient encouragées à ne pas être enceintes, au point que l'interruption thérapeutique de grossesse était parfois conseillée. Ces données ont été remises en cause du fait de l'amélioration du pronostic global de la maladie (90- 95 % de survie à dix ans), d'une meilleure connaissance des facteurs aggravants et d'un ~~maniement plus adapté des thérapeutiques~~. Cependant, toute allusion à la grossesse est responsable d'une crainte de la patiente de se voir signifier un refus et d'une certaine anxiété pour le médecin qui n'est pas toujours familier avec une telle situation .

Le mode de présentation extrêmement polymorphe de la maladie lupique et le groupement très varié des différents organes intéressés rendent très difficiles une définition exclusivement clinique de la maladie. Les anticorps anti-ADN natif, s'ils restent le meilleur critère biologique de la maladie lupique, ne suffisent pas à eux seuls pour porter le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES), leur présence n'étant pas constante.

La maladie lupique peut être définie comme un syndrome clinique de cause inconnue caractérisée par une atteinte systémique et une évolution par poussées, atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupées de rémissions multiples. Le diagnostic pourra être confirmé chez la majorité des malades par la découverte d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules (acides nucléiques et protéines). L'American Collège of Rheumatology (ACR) a défini en 1982 des critères de classification de la maladie lupique , à partir de trente manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées.

Ces critères ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques. La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96% pour le diagnostic de LES .

1. Eruption malaire en aile de papillon
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou naso-pharyngées
5. Polyarthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale :
 - Protéinurie > 0,5 g/24 heures (ou +++) ou
 - Cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique :
 - Convulsions ou
 - Psychose
9. Atteinte hématologique :
 - Anémie hémolytique avec hyperréticulocytose ou
 - Leucopénie < 4 000 / mm³ ou
 - Lymphopénie < 1 500 / mm³ ou
 - Thrombopénie < 100 000 / mm³ ou
10. Anomalies immunologiques :
 - Anticorps anti-ADN natif ou
 - Anticorps anti-Sm ou
 - Taux sérique élevé d'IgG ou IgM anticardiolipines ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois).
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur). **Critères de classification de l'ACR 1997**

Le lupus Érythémateux Systémique

1) Le Lupus Érythémateux Systémique

1.1 Epidémiologie :

1 .1.1 Incidence et Prévalence

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l' incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100 000 habitants durant cette période. L'augmentation de l' incidence serait en relation avec une modification des facteurs environnementaux susceptibles de déclencher la maladie lupique. Parmi ces facteurs on trouve le tabagisme, l'exposition aux rayons ultraviolets et les hormones (contraception oestroprogestative et traitement hormonal substitutif).

La prévalence (nombre total de cas pour 100 000 habitants) varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens.

La prévalence du lupus ne cesse de croître avec les années. Cette augmentation peut être expliquée par le dépistage précoce des formes frustres grâce à la sérologie et par l'amélioration des conditions du traitement de la maladie lupique et de ses complications (infectieuses notamment) ce qui permet une survie prolongée.

1.1.2 Age de Début

La maladie se rencontre à tout âge, avec un maximum de fréquence entre 10 et 40 ans. L'âge de début correspond à l'âge d'apparition du premier signe imputable à la maladie lupique, même si ce signe reste initialement isolé et insuffisant à lui seul pour porter un diagnostic précis.

1.1.3 Influence du Sexe

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine : 66 à 96%, soit en moyenne 8 à 9 femmes pour 1 à 2 hommes. Cette prédominance est marquée notamment en période d'activité ovarienne. Dans les tranches d'âge extrême, l'incidence masculine augmente significativement dans certaines séries avec tendance à l'égalisation pour les tranches d'âge élevées.

1.1.4 Incidence Familiale

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12%. Elle est plus élevée (jusqu'à 30%) dans les familles où le propositus atteint de lupus érythémateux disséminé est de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 30 à 80%, mais le phénotype du lupus est discordant dans 50 à 50% des cas.

Plusieurs gènes de prédisposition ont été associés à la maladie lupique : certains gènes sont situés dans le complexe HLA d'histocompatibilité, mais d'autres sont situés en dehors de la région HLA.

1.2 Pathogénie et rôle des Hormones Sexuelles Féminines

Les hormones expliquent en partie le sexe ratio de la maladie. Une recrudescence essentiellement cutanée et articulaire est notée dans la seconde partie du cycle menstruel, après la phase ostrogénique. Des données expérimentales étayent ces constatations cliniques. Chez des souris hybrides de première génération (NZB x

NZW FI) qui développent spontanément une maladie proche du LES, les femelles présentent une glomérulonéphrite plus rapidement et meurent plus précocement que les mâles. L'évolution de la maladie chez les mâles castrés est superposable à celle des femelles. Les femelles traitées par androgènes ont une survie plus longue que les femelles non traitées. Les hormones qui ont un rôle démontré dans la physiopathologie de la maladie sont les oestrogènes (17 β oestradiol en particulier) et la prolactine.

La pathogénie repose essentiellement sur le développement d'une réponse auto-immune déclenchée par des anomalies de l'apoptose. Celles-ci sont en partie dues à des facteurs environnementaux, dont les hormones. Les hormones sexuelles influencent la réponse immunitaire au niveau :

- De l'épithélium thymique où l'on trouve des récepteurs cytotoxiques aux œstrogènes ;
- **Des lymphocytes T** : les androgènes stimulent la production d'interleukine 2(IL2) par les lymphocytes et accélèrent l'élimination des complexes immuns, les œstrogènes ralentissent l'épuration de ces complexes immuns .

Les autres facteurs environnementaux sont les rayons ultraviolets (photosensibilité de l'éruption lupique), les médicaments et autres produits chimiques (lupus induits).

L'interaction importante entre les hormones sexuelles et le système immunitaire permet de donner une explication aux maladies lupiques survenant lors de la prise d'hormones oestroprogestatives (contraception ou traitement hormonal substitutif), d'une stimulation ovarienne dans le cadre de l'AMP et à l'occasion d'une grossesse.

1.3 Clinique

La clinique est marquée par le polymorphisme des différentes manifestations : il n'y a donc pas de forme clinique typique du lupus.

Deux grandes formes peuvent se démarquer :

- Les formes bénignes avec atteintes cutanées ou articulaires ;

- Les formes sévères avec mise en jeu du pronostic vital par atteinte rénale, vasculaire et/ou viscérale.

1.3.1 Signes Généraux

Ils témoignent de l'évolutivité de la maladie et constituent un signe d'alarme dans la surveillance de la maladie, incitant à rechercher une poussée viscérale. Ils se caractérisent par leur grande sensibilité à la corticothérapie.

La fièvre, rarement isolée, est un symptôme très fréquent et est présente dans environ 80% des cas. Les variations thermiques présentent des courbes de tous types, avec ou sans frissons:

- Pics fébriles journaliers accompagnant une poussée viscérale ;
- Train fébrile isolé persistant malgré une corticothérapie incitant à rechercher systématiquement un foyer infectieux local ou général.

Cette fièvre est fréquemment accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement (47 à 71 % des cas selon les séries).

L'asthénie est corrélée à l'index d'activité et à une atteinte du système nerveux central. Elle est considérée par certains comme le signe fonctionnel le plus fréquent. S'y associent des troubles du sommeil, un état dépressif.

1.3.2 Manifestations Cutanées

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre et peuvent manquer tout au long de son évolution une fois sur quatre. On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite.

Les nombreuses manifestations cutanéomuqueuses observées ont une grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Elles sont fréquentes (80%) et révélatrices dans 25% des cas. Elles peuvent précéder les autres manifestations de plusieurs années. Ces manifestations peuvent être classées en trois groupes : les lésions lupiques caractérisées par une atteinte de l'interface dermo-épidermique, les lésions vasculaires et les lésions non lupiques non vasculaires. Les différents types de lupus

cutanés peuvent être associés chez un même malade et tous les types de lupus cutanés peuvent être présents dans le lupus érythémateux aigu disséminé, avec une fréquence d'association très variable selon les cas.

1.3.2.1 Lésions cutanées lupiques

Les lésions lupiques sont caractérisées par une atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique (atteinte non spécifique puisque observée dans d'autres maladies telles que la dermatomyosite). Le diagnostic de lésion lupique repose sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, une histologie compatible, les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe, le contexte clinique et immunologique.

Trois types de lésions cutanées sont observés. L'examen anatomopathologique d'une lésion cutanée lupique révèle dans les trois formes de lupus cutané des lésions épidermiques et dermiques avec une hyperkératose, une atrophie du corps muqueux, des lésions de dégénérescence des kératinocytes basaux, un épaississement de la membrane basale et un infiltrat lymphocytaire dermique composé essentiellement de lymphocytes CD4. Des variations importantes existent suivant chaque forme de lupus. L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts granulaires d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts ne sont pas spécifiques de la maladie lupique et peuvent être observés dans certaines acnés rosacées, les dermatomyosites et chez 20% des sujets normaux en peau saine exposée.

1.3.2.1.1 Lupus cutané aigu avec érythème malaire

Le lupus érythémateux aigu est observé essentiellement chez la femme avec un sex-ratio femmes/hommes de 9/1. Il serait plus souvent observé en cas de début précoce du lupus. Mieux visible chez les sujets à carnation claire, il est probablement sous-évalué chez les malades à carnation très foncée, mais aussi peut-être moins fréquent en raison de leur protection naturelle aux ultraviolets. Il est caractérisé cliniquement

par son aspect érythémateux, plus ou moins oedémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée les Lésions sont situées principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté.

L'oedème parfois important peut gêner l'ouverture des yeux.

Dans la forme diffuse, les lésions prédominent sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse.



1.3.2.1.2 Le lupus chronique

Classiquement il se présente sous la forme de plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires :

- ✓ Un érythème de type congestif surtout net en bordure, parcouru de fines télangiectasies ;
- ✓ Des squames plus ou moins épaisses s'enfonçant en « clou » dans les orifices folliculaires pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ;
- ✓ Une atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions, souvent dépigmentée, parfois tatouée de télangiectasies et de taches pigmentées.

Le lupus chronique est dominé par des lésions de lupus discoïde, plaques érythémato-squameuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie. Leur aspect est maculo-papuleux, plus rarement hypertrophique.

Ces lésions siègent :

- ✓ Au visage ;
- ✓ Sur le cuir chevelu, laissant souvent une alopecie définitive ;
- ✓ Aux membres.

Sont rattachées au lupus chronique les lésions de lupus *profundus*. Elles sont caractérisées par une dermohypodermite nodulaire ou panniculite, siégeant aux points de pression, pouvant s'ulcérer, surtout après une biopsie.

1.3.2.1.3 Le lupus cutané subaigu

Il regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou lupus pernio, le lupus profond ou panniculite lupique.

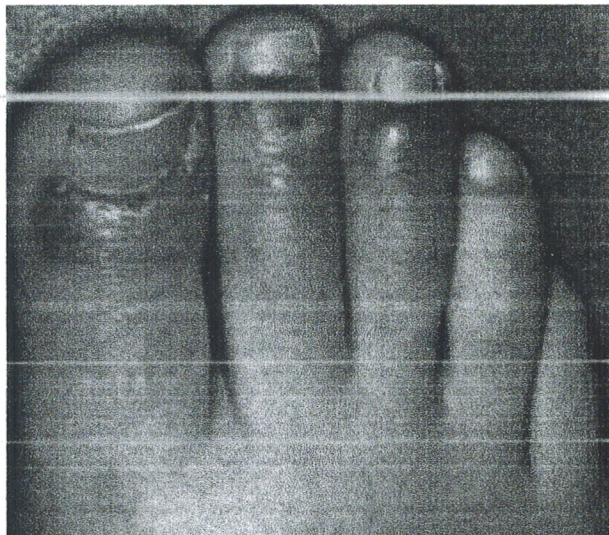
- **Lupus discoïde** : les Lésions, souvent multiples et symétriques, sont surtout localisées sur les zones photoexposées, notamment au visage sur l'arête du nez, les pommettes, avec parfois une disposition en (aile de papillon), les régions temporales et l'ourlet des oreilles. Les zones non exposées sont en fait souvent atteintes, en particulier les sourcils, les paupières ou le cuir chevelu. Les plaques du cuir chevelu laissent après guérison une alopecie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudopelade. Lorsque les lésions sont plus diffuses, atteignant le tronc et les membres, on parle de lupus discoïde disséminé. Sur les membres, les lésions prédominent sur les zones traumatisées comme les coudes ou les extrémités. L'atteinte palmo-plantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel, gênant la marche en cas de lésions plantaires et empêchant toute activité manuelle en cas de lésions palmaires. L'atteinte unguéale est rare, à l'origine de dystrophies pseudolichéniennes. Les lésions muqueuses, essentiellement buccales sont retrouvées dans 25% des cas. Il s'agit de lésions initialement érythémateuses évoluant vers un aspect lichénien avec des zones

blanches isolées ou entourant des zones érythémateuses ou érosives en rayon de miel. Les demi-muqueuses des lèvres, la face interne des joues et le palais sont le plus souvent atteints, alors que l'atteinte linguale est plus rare. L'évolution vers un carcinome spinocellulaire est possible. L'atteinte des autres muqueuses (conjonctivales, nasales ou génitales) est rare.

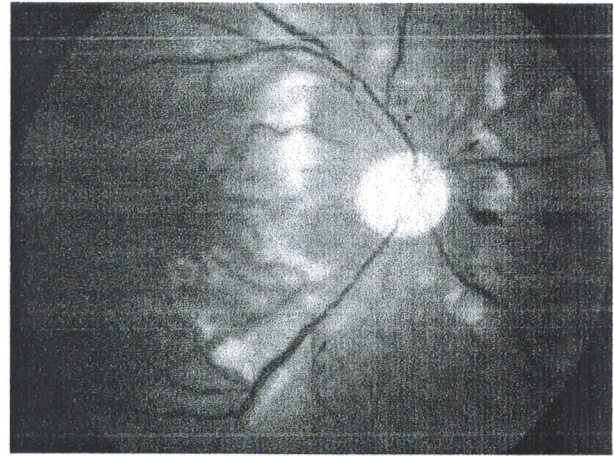
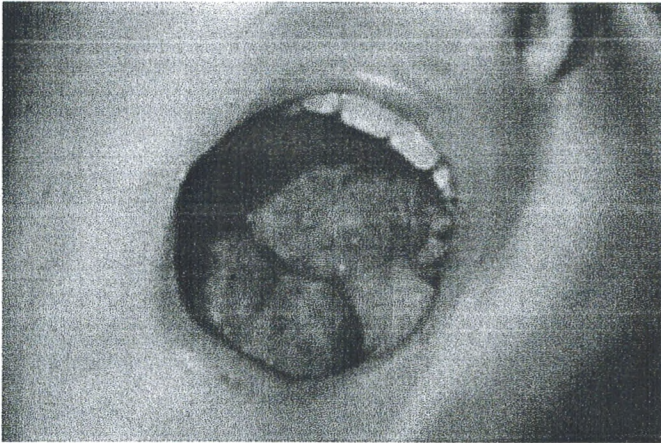
- **Lupus tumidus** : il réalise un ou plusieurs placards saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets comme trace au compas, de consistance oedémateuse, sans hyperkératose folliculaire visible à l'œil nu.

Les lésions sont principalement localisées au visage, parfois sur le tronc. Elles disparaissent sans cicatrice.

- **Lupus à type d'engelures** : il est caractérisé par sa localisation (extrémité des doigts et des orteils, oreilles, nez, mollets, talons, coudes, genoux), son évolution souvent saisonnière aggravée par le froid, son aspect clinique avec des lésions violacées souvent ulcérées, prurigineuses ou douloureuses.



- **Panniculite lupique** : (ou lupus érythémateux profond ou maladie de Kaposi-Irgang) : elle se manifeste par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable, parfois douloureuses. La peau en regard est normale ou érythémateuse, parfois siège de lésions de lupus discoïde. Les lésions s'ulcèrent dans 30% des cas.



Les dépôts calciques sont inconstants. L'évolution se fait vers une lipoatrophie cicatricielle permettant un diagnostic rétrospectif. Les lésions siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras, les joues ou les cuisses. Plus rarement les seins sont atteints, avec un aspect pouvant simuler à la mammographie un carcinome inflammatoire. Les lésions peuvent siéger également en région abdominale, périoculaire ou parotidienne.

1.3.2.2 Lésions de vascularite

Elles sont un indice d'évolutivité et d'activité de la maladie. Les plus fréquentes sont :

- ✓ Un érythème et un œdème péri-unguéal, à la sertissure des ongles, à la pulpe des doigts, aux éminences thénar et hypothénar ;
- ✓ Un purpura, des pétéchie, des télangiectasies, un livedo réticulaire ;
- ✓ Une urticaire;
- ✓ Des nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde ;
- ✓ Des ulcérations de jambe, une gangrène distale.

1.3.2.3 Lésions des muqueuses et des phanères

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus actif, en particulier les lésions du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales.

Une alopécie peut être soit diffuse en rapport avec l'évolutivité de la maladie, soit circonscrite en plaques, parfois cicatricielle de lésions de lupus discoïde guéri.

Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèche doivent faire rechercher un syndrome des anti phospholipides associé

1.3.3 Manifestations Osteo-Articulaires

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur dix.

1.3.3.1 Arthralgies

Elles résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives et souvent résistantes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens . La douleur contraste souvent avec les constatations de l'examen .

1.3.3.2 Arthrites

Elles réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique et sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic .

Leur évolution est :

- ✚ Aiguë volontiers fluxionnaire ;
- ✚ Subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires rappelant des nodules rhumatoïdes ;
- ✚ Chronique réalisant trois aspects principaux :
 1. Une synovite non destructrice et non déformante ;
 2. Une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud, sans destruction radiologique ;
 3. Une atteinte déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde.

1.3.3.3 Ténosynovites et ruptures tendineuses

On observe des ténosynovites des fléchisseurs pouvant être responsables des syndromes du canal carpien. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille .

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés : corticothérapie prolongée, prise de quinolones, hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale.

1.3.3.4 Ostéonécroses aseptiques

Leur fréquence moyenne est de 10% mais beaucoup de localisations restent asymptomatiques . Elles peuvent être bilatérales et multiples. Tous les auteurs s'accordent sur le rôle favorisant des fortes doses de glucocorticoïdes.

Les os les plus touchés sont par ordre décroissant, l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe.

1.3.3.5 Arthrites septiques

Une infection doit toujours être recherchée devant une mono-arthrite. Elle survient volontiers sur une articulation fragilisée par une synovite ou une nécrose, chez un patient sous corticoïdes.

1.3.3.6 Manifestations musculaires

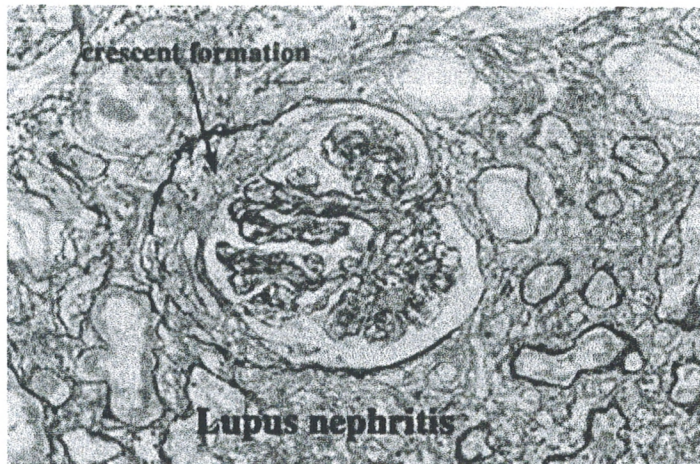
Les myalgies sont présentes une fois sur deux, accompagnant les signes généraux et les manifestations articulaires .

1.3.4 Manifestations Rénales

La néphropathie lupique survient dans 50 à 80% des cas. La généralisation de la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte rénale parfois histologique sans expression clinique.

L'atteinte rénale survient dans la majorité des cas au cours des premières années d'évolution. Dans 3 à 6% des cas, elle précède les autres manifestations de plusieurs années. Dans plus d'un tiers des cas, elle apparaît après le diagnostic, d'où la nécessité d'une surveillance régulière du sédiment urinaire. La biopsie rénale est indispensable pour adapter le traitement et prédire l'évolution. La relation entre la gravité de l'atteinte lupique et la gravité de l'atteinte rénale est très variable : une atteinte rénale minime ou absente peut coexister avec une maladie générale grave.

A une atteinte glomérulaire grave correspondra le plus souvent une maladie lupique multisystémique .



La classification de l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue six catégories (tableau).

Rein optiquement normal	
Classe I	Glomérulonéphrite mésangiale pure Lésions glomérulaires minimales Protéinurie modérée +/- hématurie microscopique
Classe II	Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale Protéinurie +/- syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale
Classe III	Glomérulonéphrite proliférative diffuse Protéinurie, syndrome néphrotique, hématurie, leucocyturie Parfois insuffisance rénale
Classe IV	Glomérulonéphrite extra-membraneuse Syndrome néphrotique impur Pas d'insuffisance rénale
Classe V	Glomérulonéphrite avec sclérose avancée Généralement association de lésions interstitielles

Tableau classification des néphropathies lupiques d'après l'OMS

La biopsie rénale, pratiquée précocement devant une anomalie du sédiment urinaire ou une protéinurie permanente permet de définir un index d'activité et de chronicité. Ces index permettent de guider la thérapeutique et d'améliorer l'évaluation du pronostic à court et à long terme.

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale avec des taux de survie à 10 ans de :

- 70% environ pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV)
- 80% pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales (classe III) et extramembraneuses (classe V).

D'autres paramètres que l'histologie aggravent le pronostic : l'existence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale, d'une anémie, d'un syndrome néphrotique.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale s'observe encore dans 5 à 26% des cas. Le recours à la transplantation rénale est possible. Le risque de récurrence lupique sur le greffon est estimé entre 2,7 et 6% .

1.3.5 Manifestations Neurologiques Et Psychiatriques

1.3.5.1 Atteintes neurologiques

Elles constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est de 30 à 40 % .

Peuvent être observés:

- Des crises comitiales ;
- Des déficits moteurs centraux, dominés par les atteintes hémisphériques avec

Une hémiplégie, plus rarement une atteinte du tronc cérébral ou de la moelle épinière réalisant un tableau de myélite transverse isolée ou associée à une névrite optique.

Les autres manifestations centrales à type de chorée ou les atteintes des noyaux des nerfs crâniens sont plus rares ;

- Des céphalées et des migraines accompagnant souvent une poussée lupique mais devant faire rechercher une thrombose d'un sinus longitudinal ou transverse ;
- Un syndrome méningé devant faire évoquer une méningite à liquide aseptique ;
- Une atteinte des nerfs crâniens ;
- Une neuropathie périphérique ;
- Une atteinte du système nerveux autonome avec neuropathie vésicale.

Système nerveux central
Méningite aseptique Affection cérébro-vasculaire Affection démyélinisante Céphalées (incluant les migraines et les hypertensions intra-craniennes bénignes) Mouvements anormaux (chorée) Myélopathie Convulsions Syndrome confusionnel aigu Dysfonction cognitive Troubles de l'humeur Psychoses
Système nerveux périphérique
syndrome de Guillain-Barré (polyradiculonévrite aiguë) Syndrome dysautonomique Mononeuropathie, unique et/ou multiple Myasthénie Neuropathie des nerfs crâniens Atteinte plexique Polyneuropathie

Tableau manifestations neuropsychiatriques du LES, classification de l'ACR .

1.3.5.2 Atteintes psychiatriques

Leur fréquence varie entre 40 et 50% .

Elles peuvent être classées en trois catégories :

- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique, volontiers associées à une atteinte neurologique paroxystique ou déficitaire ;
- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire une toxicité médicamenteuse (corticoïdes)
- Les manifestations fonctionnelles, névrotiques, en rapport avec la personnalité du patient.

Les modes de présentation principaux sont, par ordre de fréquence décroissante : les états dépressifs, l'insomnie, la labilité émotionnelle, les états d'excitation ou d'anxiété, les troubles cognitifs, les hallucinations, la confusion mentale et la désorientation .

Les examens complémentaires (fond d'œil, analyse du liquide céphalo-rachidien, électroencéphalogramme, imagerie par résonance magnétique, marqueurs immunologiques) sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations à la maladie lupique elle-même mais ils doivent permettre de dépister précocement les complications infectieuses à expression neurologique qui sont de mauvais pronostic.

1.3.6 Manifestations Cardiaques

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires.

1.3.6.1 Péricardite

La péricardite est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas et échographique dans 40%. Elle est retrouvée dans 60 à 70% des autopsies de patients lupiques. Elle peut se révéler exceptionnellement par une tamponnade qui est alors de mauvais pronostic. L'évolution vers la constriction est rare.

1.3.6.2 Myocardite

La myocardite, dont la fréquence ne dépasse pas 5%, est habituellement sans traduction clinique . Elle est dépistée par échographie. Elle peut se compliquer de troubles du rythme à type de bloc de conduction rarement complet. Le diagnostic différentiel est une myocardite toxique induite par les antimalariques.

1.3.6.3 Endocardite

L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libman et Sacks dès 1924 .

Cliniquement elle se traduit par un souffle (vulvaire, mitral ou aortique) dont la fréquence varie de 1 à 5%, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive.

L'atteinte anatomique est plus fréquente, entre 35 et 64% (séries autopsiques).

L'exploration échodoppler par voie transthoracique et transoesophagienne explique l'augmentation de fréquence actuelle des valvulopathies dépistées chez les lupiques, ce chiffre atteignant celui des données autopsiques. On retrouve une association statistiquement significative entre valvulopathie et présence d'anticorps antiphospholipides.

1.3.6.4 Atteinte coronaire

L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde.

Anatomiquement, on retrouve une athéromatose accélérée qui est favorisée par une prise de corticoïdes, mais aussi probablement par une artérite fibreuse propre au lupus, expliquant les formes ultraprécoces parfois observées dans les séries pédiatriques .

Le dépistage d'un athérome précoce doit être préconisé par un échodoppler carotidien, une échocardiographie et la recherche de facteurs de risque d'athérome.

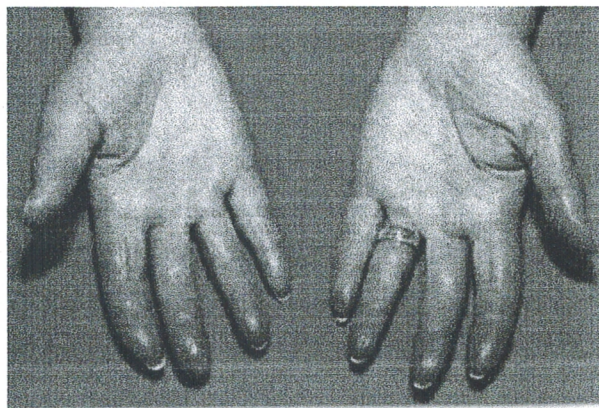
1.3.7 Manifestations Vasculaires

1.3.7.1 Hypertension artérielle

Elle est rapportée chez 15 à 70% des malades. Elle est en rapport avec une insuffisance rénale ou une corticothérapie .

1.3.7.2 Syndrome de Raynaud

Il est présent dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération Digitale .



1.3.7.3 Atteinte artérielle

L'atteinte artérielle des gros troncs et des artères nommées peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale de pronostic très défavorable. Anatomiquement il s'agit d'une artérite inflammatoire avec prolifération intimale et médiale, sans infiltrat cellulaire. Plus rarement les gangrènes sont liées à des embolies cruoriques à point de départ cardiaque ou à des thromboses *in situ* dans le cadre du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

1.3.7.4 Thromboses veineuses

Elles sont notées dans 8 à 20% des cas . Elles peuvent intéresser les territoires des membres, mais aussi les veines viscérales ou les veines caves. Elles sont volontiers emboligènes. Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps antiphospholipides (on retrouve 40% de thromboses veineuses en cas de présence d'anticorps anticardiolipides contre 10% en leur absence).

1.3.8 Manifestations Respiratoires

Une atteinte pleurale uni- ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50% des lupiques. Elle est récidivante dans 10% des cas et révélatrice dans 2 à 3% . Il s'agit principalement d'une pleurésie sérofibrineuse contenant une majorité d'éléments mononucléés et un taux de complément effondré.

Les localisations parenchymateuses se présentent sous différents tableaux :

- La pneumonie lupique, non infectieuse, est la forme la plus bruyante mais la plus rare (2 à 10% des cas) ;
- L'hémorragie intra-alvéolaire avec insuffisance respiratoire aiguë, une image radiographique de poumon blanc et une chute de l'hémoglobine est la forme la plus grave ;
- Les anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont plus fréquentes ;
- La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique est rare (3 à 10%) ;
- Un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés et des paralysies diaphragmatiques ;

- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est également rare (4 à 11%). Elle est primitive ou liée à des thromboses ou des embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides.

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales, bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires (pneumocystose) qui surviennent dans 10 à 30% des cas.

1.3.9 Manifestations Hématologiques

Des modifications des organes lymphoïdes peuvent être observées :

- Des adénopathies (40 à 60% des patients), témoignant de l'évolutivité de la maladie. Il s'agit de ganglions inflammatoires bénins, superficiels, parfois profonds ;
- Une splénomégalie modérée (10 à 20%), en dehors de toute hémolyse.

1.3.10 Manifestations Digestives et Hépatiques

Une anorexie, des nausées et vomissements accompagnent une poussée de la maladie dans 10 à 50% des cas .

Les douleurs abdominales relèvent de différents mécanismes :

- Ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale ;
- Hémopéritoine ;
- Pancréatite ;
- Perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.

De même, une insuffisance surrénalienne peut se révéler par des nausées et des troubles digestifs.

L'atteinte hépatique est rare. Peuvent être observés :

- Une hépatomégalie (10 à 30%) ;
- Un ictère (3%) souvent lié à une hémolyse.

Des études autopsiques ont révélé la fréquence de la congestion hépatique (75%), de la stéatose (70%), dans laquelle les corticoïdes sont incriminés, et parfois des lésions d'artérite des artères intra hépatiques de moyen calibre (20%).

1.4 Formes Cliniques

1.4.1 Lupus Et Syndrome Des Anticorps Antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) correspond à l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les phospholipides et leurs cofacteurs. La définition historique proposée par Harris et al a été réactualisée en 1998 lors de l'International Symposium on Antiphospholipid Antibodies à Sapporo au Japon .Les critères cliniques sont définis par la présence d'au moins un antécédent de thrombose (artérielle, veineuse ou microvasculaire) et d'une morbidité gravidique (fausse-couche, mort foetale in utero, pré-éclampsie, éclampsie). Sur le plan biologique on retrouve un ou plusieurs des anticorps antiphospholipides par une des techniques suivantes : fausse sérologie syphilitique, anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipides de type IgG ou IgM a titre eleve persistant apres plusieurs dosages.

On distingue deux entités :

- Le SAPL primaire isolé ;
- Le SAPL associée au lupus, qui peut précéder le lupus. Moins de 3% des SAPL isolés évolueraient vers un LES classique après plusieurs années.

Après un traitement immunosuppresseurs puissant, il est possible de voir le lupus s'éteindre alors que le risque thrombotique persiste.

Critères cliniques

1. Thrombose(s) (artérielle, veineuse ou microvasculaire)

Au moins un épisode clinique dans tout tissu ou organe, confirmé (sauf pour thrombose veineuse superficielle) par l'imagerie, le Doppler ou l'histologie (sans inflammation pariétale significative)

2. Morbidité gravidique

Au moins une mort foetale (à partir de 10 SA) inexpliquée par ailleurs, sans anomalies morphologiques fatales décelables par échographie ou examen direct

Ou

Au moins une naissance prématurée (5-34 SA) d'un nouveau-né normal morphologiquement, liée à une (pré)-éclampsie ou insuffisance placentaire sévère(s)

Ou

Au moins 3 avortements (< 10 SA) spontanés consécutifs inexpliqués non liés à une anomalie maternelle anatomique ou hormonale ou chromosomique parentale

Critères biologiques

1. Anticorps anticardiolipides IgG et/ou M, à titre moyen ou élevé, par un test Elisa standardisé pour la recherche d'anticorps anticardiolipides dépendant de la B2-GP1

2. Lupus anticoagulant dépisté dans le plasma selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis :

- ✓ Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine ,
- ✓ Absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
- ✓ Correction totale ou partielle du temps de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;

Exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.

Tableau : critères de Sapporo pour le SAPL

Une modification des critères de Sapporo a été apportée en 2005 à Sydney (annexe 1) qui introduit, dans les critères biologiques, la présence d'anticorps anti-P2-glycoprotein-1 de type IgG eVou IgM dans le sérum ou le plasma .

1.4.2 Lupus a début Pédiatrique

Environ 10% des malades ont un début clinique de la maladie remontant à la première décennie. Le diagnostic est souvent retardé devant un début en général viscéral, rénal, neurologique ou hématologique. Ces formes sont volontiers plus graves que les formes de l'adulte au moment du diagnostic avec plus d'atteinte rénale (85 à 90%) et plus d'atteintes neurologiques. Les taux de survie sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état de gravité est égal. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1 q .

1.4.3 Lupus Induit

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries de la littérature, il représente environ 10% des malades lupiques . Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires :

- ✓ Les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit ;
- ✓ Les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Les produits les plus fréquemment responsables de lupus induit en France sont :

la minocycline, l'acébutolol, les dérivés quinidiques, la D- pénicillamine, la sulfasalazine et moins fréquemment l'isoniazide.

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants, et par un sex-ratio de 1. D'autres produits peuvent également induire une symptomatologie clinique de lupus : les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou alpha-alpha contenant de la L-carnavanine.

1.5 Biologie du Lupus

Les examens biologiques ont un double intérêt :

- ✓ Diagnostique ;
- ✓ Pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent un paramètre objectif utile pour le clinicien.

1.5.1 Modifications de L'hémogramme

1.5.1.1 Anémie

Une anémie est notée chez 25 à 50% des patients. Il s'agit surtout d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif de type IgG et complément est rare (5%) et s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégalo-blastique. Une anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

1.5.1.2 Leucopénie

Une leucopénie survient dans l'évolution dans 20 à 80% des cas et intéresse essentiellement les lymphocytes.

1.5.1.3 Thrombopénie

On distingue :

- ✓ La thrombopénie périphérique avec anticorps anti-plaquettes, modérée (> 50 G/l) ;
- ✓ Le purpura thrombopénique idiopathique avec un taux de plaquettes inférieur à 20 GA, au cours duquel le risque hémorragique est majeur ;
- ✓ La thrombopénie de consommation.

1.5.2 Troubles de L'hémostase

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ 20% et se traduit par un allongement du temps de céphaline plus activateur (TC+A) ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (d RVVT)) non corrigés par l'addition volume à volume d'un plasma témoin. L'anticoagulant circulant de type lupique est associé aux thromboses veineuses et aux manifestations obstétricales du SAPL.

1.5.3 Syndrome Inflammatoire

1.5.3.1 Vitesse de Sédimentation

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique.

1.5.3.2 Protéine C réactive (CRP)

La CRP s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite. Les taux très élevés doivent faire rechercher une complication infectieuse.

1.5.3.3 Les modifications du protidogramme

Elles peuvent traduire l'existence :

- ✓ Soit d'un syndrome inflammatoire avec une hyper-a-2-globulinémie (30% des cas) et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique ;

- Soit d'une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

1.5.4 Anticorps Anti-Noyaux

Il est actuellement conseillé d'effectuer le dépistage par l'association d'au moins deux types de méthodes dont l'immunofluorescence et un test pour les anti-SSA.

Dépistées par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaires (souche humaine Hep-2), les anticorps antinoyaux (AAN) constituent un marqueur biologique quasi constant (98%) du lupus. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR.

Sont considérés comme positifs les titres supérieurs ou égaux à 160. Le titre est habituellement élevé (1 000~ ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines, anti-ADN natif ou dénaturé, antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1 RNP, Sm, plus rarement SSB et pour certains substrats anti-SSA (Ro).

Les cellules LE présentes chez 70 à 90% des malades lupiques ne sont pas spécifiques du lupus spontané et leur recherche est aujourd'hui abandonnée. Elles sont dues à l'action d'anticorps antihistones H1.

On peut admettre actuellement qu'il n'y a pas de lupus sans AAN.

1.5.4.1 Anticorps anti-ADN natif

Les anticorps anti-ADN natif sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs, 86% des lupus rénaux actifs). Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidialuciliae*, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes immunoenzymatiques (Enzymes linked immunosorbent

assay ou Elisa) permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM voire IgA. L'aspécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'Elisa. Pour l'Elisa, seuls les titres élevés d'IgG seront retenus .

Les anticorps antinucléaires, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus (78% pour les AAN, 55% pour les anti-ADN, 55% pour les anti-SSA, 34% pour les anti-Sm, 26% pour les anti-UIRNP avec les tests Elisa). Il existe une assez bonne corrélation entre l'élévation des anticorps anti-ADN natif et l'activité de la maladie mesurée par les scores d'évolutivité de la maladie SLEDAI ou SLAM . Le tableau résume les principaux AAN et leur incidence.

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (O à +++)
Antinoyaux (dépistage)		
98	O	+++
ADN :	70	+/- (médicaments)
Natif	50-80	++
Histones (HZA-H2B)	70-100	+++
Nucléosomes (chromatine)	60-80	+/-
Sm	5-30	O
UIRNP	30-40	O
Ro (SSA)	30	+
La (SSB)	10	++
Ribosomes	10-20	O
Protéine P ribosomale	5-20	
Cardiolipides/ phospholipides	40	

Tableau : incidence des principaux AAN et anticorps anti-cytoplasme au cours du Les

1.5.4.2 Anticorps anti-histones

Les anticorps antihistones sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit, médicamenteux ou autre. Les dosages se font par Elisa. Le contraste entre la présence d'anticorps antihistones à un titre élevé et l'absence d'anticorps anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux.

1.5.4.3 Anticorps anti-nucléosomes

Les antinucléosomes sont détectables par Elisa. Ils sont présents chez 60 à 80% des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natifs. Leur spécificité est voisine de 95% mais ils s'observent aussi bien dans le lupus spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natifs, notamment en dehors d'une poussée évolutive. Leur taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI .

1.5.4.4 Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits acides ribonucléiques (ARN). Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

Les anti-U1 –RNP : également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés dans 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénin, sans atteinte rénale grave ;

1.5.5.5 Complément sérique, cryoglobulines et complexes immuns circulants

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques.

Elle peut résulter soit d'un déficit congénital partiel ou complet en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Quatre-vingt pour cent des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4, qu'il s'agisse du gène C4A ou plus rarement C4B. Le déficit homozygote est exceptionnel. Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à unités, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux .

La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4.

Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale et s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. Il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Les dosages des fragments C4A et C5A de la convertase alterne C3 (Bb) P et du complexe terminal SC5b-9 ont été proposés pour confirmer la consommation, mais ne sont pas de pratique courante. Les taux sont surtout élevés en cas d'atteinte rénale. Les taux sériques sont souvent corrélés à l'activité générale du lupus. La présence d'une cryoglobuline mixte de type 3 dans le sérum est rapportée chez 25% des lupus rhumatologiques et chez 20 à 60% des lupus vus en médecine interne et en néphrologie. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associé à la vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus de l'hépatite C (HCV) .

La détection des complexes immuns circulants, présents dans 60 à 90% des cas, est tombée en désuétude car bien que jouant un rôle important dans la genèse des lésions glomérulaires, ils ne sont pas utiles au clinicien pour suivre un patient donné.

- ✓ Les méthodes Elisa permettant un dosage direct des anticorps zéro
- ✓ anticardiolipines ou éventuellement des anti cofacteurs protéiques tels la PZglycoprotéine I ou la prothrombine ;
- ✓ Les méthodes de recherche de l'anti-B2-GPI.

Pour mémoire, on citera les tests syphilitiques utilisant un antigène cardiolipidique tel que le venereal disease research laboratory (VDRL).

Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum.

La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10% des lupiques, l'anticoagulant circulant chez 20% et les anticorps anticardiolipides chez 30 à 40%. Les anticorps antiphospholipides, lorsqu'ils persistent à un titre significatif, sont fréquemment associés aux manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides : thrombopénie, thrombose veineuse ou artérielle, accident vasculaire cérébral, avortements répétés, livedo réticulaire. Ces anticorps peuvent disparaître au moment des accidents thrombotiques. Des fluctuations sont possibles au cours de l'évolution du lupus, notamment à l'occasion d'une poussée quelle qu'en soit la manifestation.

1.5.5.3 Facteurs rhumatoïdes

Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus fréquemment quand le début survient après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes .

1.5.5.4 Anticorps anti-C1 q

Ils reconnaissent la partie « collagène-like » de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère .

Les anti-Sm : Très spécifiques du lupus, ils font partie des critères de classification, mais également très inconstants en immunodiffusion (10% des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs) ;

Les anti-SSA (Ro) : reconnaissent des protéines de poids moléculaire de 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents en immunodiffusion chez 30% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques : le très rare lupus « séronégatif », sans anticorps antinucléaires et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus cutané subaigu, les lupus et syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout), le lupus cutané néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital puisque la quasi-totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels anticorps ;

Les anti-SSB : (La) sont rares dans le lupus (10%) et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjogren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes de la vie, soit chez les lupus débutants après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital.

1.5.5 Autres Anticorps de Valeur Diagnostique ou Pronostique

1.5.5.1 Anticorps anti-ribosomes

Ils s'observent chez 10 à 20% des lupus et pour certains auteurs s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique .

1.5.5.2 Anticorps antiphospholipides

Trois méthodes principales permettent leur dépistage :

- ✓ Les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (on préconise l'utilisation de plusieurs réactifs phospholipidiques tels que le temps de céphaline activée (TCA), le temps de thromboplastine diluée et le test de venin dilué de vipère Russell dRVVT) ;

1.5.6 Cytokines et Recepteurs des Cytokines Circulantes

L'IL6 circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteur soluble de l'IL2. BLys, cytokine stimulant la production d'anticorps, est élevée. Le CD40 ligand pourrait avoir le même rôle, ainsi que l'IL10 et de l'IL4 (cytokines TH2) et l'IL1 5, IL1 6, et de cytokines pro-inflammatoires IL1 8, IL1 7, IL12, TNFa et IFNa. L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation et ces examens n'ont pas leur place actuellement dans le suivi clinique d'un patient.

1.6 Mesure de L'activité de la Maladie Lupique

Plusieurs indices ont été développés pour mesurer objectivement l'activité de la maladie lupique. Les plus utilisés sont :

- **Le Bllag** : British Isles Lupus Assesment Group index;
- **L'eclam**: European Consensus Activity Measurement ;
- **Le Slam** : Systemic Lupus Activity Measure ;
- **Le Sledai** : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index;
- **Le Lai**: Lupus Activity Index.

1.7 Prise en Charge Thérapeutique du Lupus

La prise en charge thérapeutique repose sur deux types de traitements :

- Le traitement ponctuel d'une ou plusieurs manifestations de la maladie nécessitant des mesures thérapeutiques d'urgence ;
- Le traitement à long terme qui vise à prolonger la durée et la qualité de vie des patients.

1.7.1 Mesures Générales

Les mesures générales reposent sur des règles hygiéno-diététiques :

- Le repos en cas de poussées avec signes généraux marqués ;
- Un régime adapté au traitement (surtout lors de la prise de corticoïdes au long cours) et aux facteurs de risques telle une hypertension artérielle ;
- Une prévention du risque d'ostéoporose secondaire aux corticoïdes ;
- Une prise en charge des facteurs de risque d'athérosclérose.

1 -7.2 Traitements Locaux

1.7.2.1 Thérapeutiques dermatologiques

La photo protection concerne les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique. Elle repose sur l'éviction solaire et sur l'application d'écran solaire sur les zones exposées .

Les dermocorticoïdes peuvent être un traitement d'appoint en association au traitement général.

1.7.2.2 Traitements locaux rhumatologiques

Les infiltrations articulaires lors d'une monoarthrite chronique non infectieuse peuvent être utilisées en cas d'échec du traitement par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes .

La chirurgie prothétique trouve une indication essentiellement dans les ostéonécroses aseptiques.

1.7.3 Traitements Généraux

1.7.3.1 Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'acide acétylsalicylique est utilisé dans les formes mineures pour ses actions anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique. Les propriétés antiagrégantes trouvent un intérêt en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL .

1.7.3.2 Antimalariques de synthèse

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profonds, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie) et aux manifestations articulaires . Les antimalariques ont des propriétés antithrombotiques et sont un appoint intéressant en cas de SAPL ou d'athérome accéléré. Deux spécialités sont disponibles en France :

- l'hydroxychloroquine (PlaquénilB) à la posologie de 3,5 mg/kg/j
- la chloroquine (NivaquineB) à la posologie de 7 mg/kg/j.

Le maintien de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse est sujet à controverse. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine peut être maintenue au cours de la grossesse, le bénéfice lié à sa poursuite semble nettement supérieur à un hypothétique risque foetal . Selon une étude randomisée menée par le Groupe Canadien d'Etude de l'Hydroxychloroquine , le risque relatif de poussée dans les six mois était de 2,5 chez les patients qui arrêtaient ce traitement.

La surveillance ophtalmologique comporte un bilan initial complet avec électrorétinogramme, une vision des couleurs et un test d'Amster (exploration du champ visuel) tous les ans ou tous les deux ans.

1.7.3.3 Glucocorticoïdes

La corticothérapie est utilisée dans les formes articulaires ou cutanées en cas d'échec des AINS et des antimalariques de synthèse, en évitant de dépasser 15 à 20 mg/jour de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif.

Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg/24 h de prédisons .

1.7.3.4 Immunosuppresseurs

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif :

- Obtenir un meilleur contrôle de la maladie résistant aux glucocorticoïdes seuls ;
- Permettre une épargne stéroïdienne chez les patients cortico-dépendants ou cortico-intolérants.

L'Imurel est utilisé en cas de corticodépendance, l'Endoxan en cas d'atteintes viscérales graves.

En raison des risques infectieux à court terme et oncogènes à long terme, ainsi que du risque de stérilité, leur utilisation est limitée aux atteintes viscérales graves, en particuliers rénales et neurologiques centrales.

Lupus Et Grossesse

Le lupus va-t-il s'aggraver au cours de la grossesse ? Avant de répondre, il faut réaliser qu'il n'y a pas de définition uniforme de la poussée lupique bien que de nombreuses échelles d'activité de la maladie soient disponibles. De plus, le taux élevé d'avortements spontanés au cours du premier trimestre de la grossesse chez les femmes lupiques avec ou sans syndrome des antiphospholipides (SAPL) introduit un biais important [34–36].

Les études contrôlées, publiées depuis 15 ans, montrent des résultats contrastés [37–40]. Les difficultés d'interprétation de ces résultats tiennent d'une part au défaut de sélection d'un groupe témoin adéquat ou à l'inclusion de patientes dont la maladie était déjà active au début de la grossesse. Si l'on exclut ces études, il semble se dégager une tendance en faveur de l'augmentation de la fréquence des poussées lupiques au cours de la grossesse (Tableaux 3 et 4).

L'expérience du groupe de GR Hughes à l'hôpital Saint-Thomas à Londres [37] est fondée sur un groupe de 68 femmes lupiques ayant donné le jour à 78 enfants, comparé à un groupe de 50 femmes lupiques sans enfant. L'auteur confirme une augmentation de la fréquence des poussées au cours de la grossesse (65 vs 42 %, $p = 0,015$) ainsi qu'une augmentation de la fréquence des poussées par patiente et par mois (0,082 vs 0,039, $p < 0,001$). Ainsi, la probabilité d'être exempte de poussée pendant la grossesse et les trois mois qui suivent est de 0,26 (CI 0,16–0,36) comparé à 0,56 (CI 0,49–0,61) dans le groupe témoin. Autrement dit, trois quart des patientes ont une poussée de la maladie (en majorité cutanéarticulaire) avant la fin des trois mois suivant l'accouchement et au moins 50 % d'entre elles avant la fin du troisième trimestre de grossesse.

Deux données supplémentaires sont à considérer : il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse aient un risque plus important de poussées néonatales (RR 2,4) ; les femmes qui mènent leur grossesse au-delà de la 27^e semaine ont une tendance plus fréquente à développer des poussées que celles qui ont mené des grossesses plus brèves.

Ces résultats sont importants car il faut aussi s'attendre en pratique à ce que chaque femme lupique enceinte voit sa maladie s'aggraver. Même si elle atteint le troisième trimestre de grossesse, sans voir sa maladie se manifester, il existe encore une augmentation du risque d'aggravation au-delà de l'accouchement.

Le devenir à long terme des enfants nés de mère lupique est habituellement normal. En dehors du cas particulier du lupus néonatal, il n'y a pas de manifestations cliniques spécifiques [33]. En revanche, un nombre important de ces enfants ont des anticorps antinucléaires à un taux significatif qui peuvent persister des années après leur naissance (27 contre 6% dans la population témoin du même âge). Cette anomalie biologique est probablement l'expression du fond génétique de la maladie mais ne peut pas être considérée comme un facteur prédictif de lupus

Etude Personnelle

Présentation de L'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective des dossiers de patients présentant un lupus ayant développé une néphropathie au service de médecine interne CHU Tlemcen.

I- Objectifs de L'étude

L'objectif principal était d'étudier la série de patients lupique ayant eu une Néphropathie lupique au service de médecine interne Tlemcen pour déterminer si les caractéristiques de suivi correspondaient au référentiel retrouvé dans la littérature.

II- Patientes, Materiel et Méthode

1) Population Etudiée

a) Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient les patients hospitalisés pour investigation et diagnostic du lupus érythémateux disséminé au service de médecine interne CHU Tlemcen.

b) Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude les patients qui présentaient des maladies de système non identifiées (simple suspicion) .

2) Paramètres Etudies

a) Les patientes

Pour chaque patient nous avons collecté les éléments suivants :

L'âge, sexe.

a. Le lupus

Pour chaque patient nous avons déterminé

Le motif d'hospitalisation.

Le bilan inflammatoire (VS, CRP).

b. La néphropathie et son évolution

Pour chaque cas nous avons recherché :

Les éléments para cliniques :

Biologiques :

Des perturbations du bilan rénal, la clairance, de la protéinurie des 24h, de l'hématurie.

La biopsie rénal et le type histologique et stade de la néphropathie.

c. Méthode Statistique

Les données qualitatives ont été décrites sous formes des bandes et des secteurs

d. Résultats

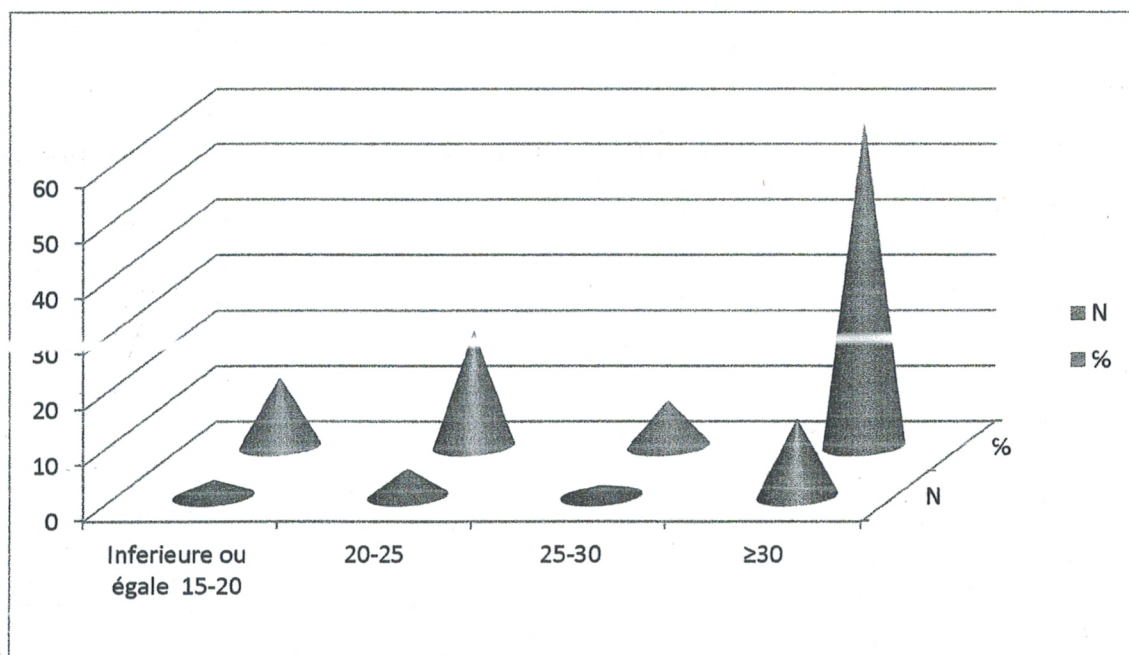
Cette étude rétrospective a permis d'inclure 24 cas de lupus diagnostiqué et suivit au service de médecine interne CHU Tlemcen.

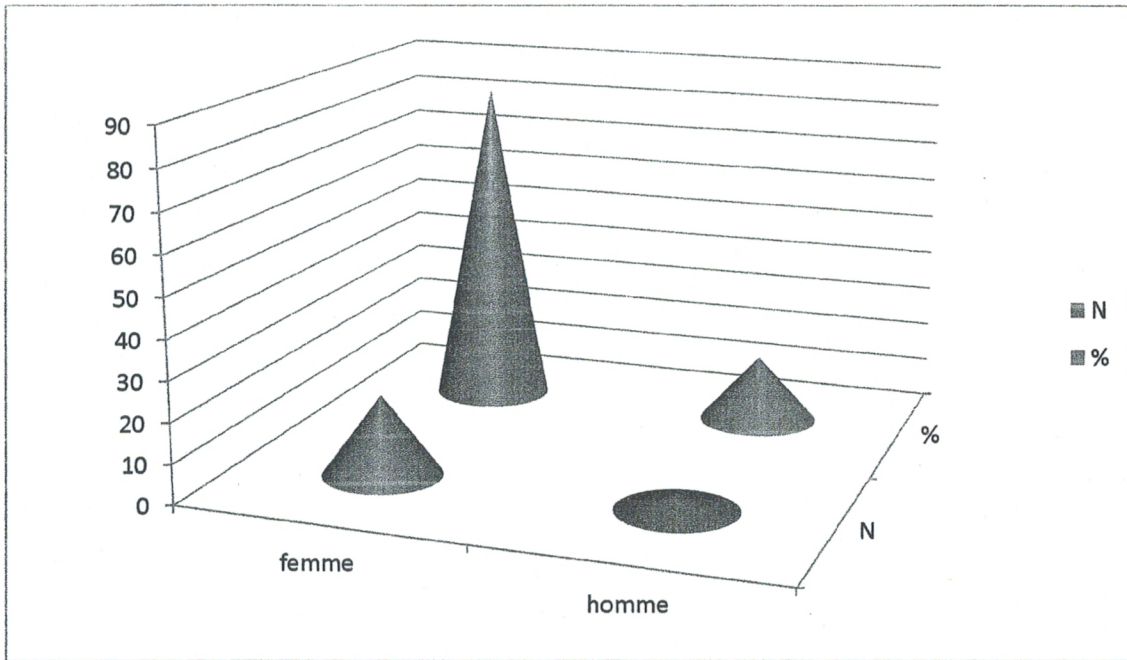
e. Analyse Descriptive de la Population

1. Age

L'âge minimal était de 14 ans et l'âge maximal de 60 ans.

Tranche d'âge	N	%
≤15-20	3	12.5
20-25	5	20.83
25-30	2	8.33
≥30	14	58.33





- 1 : 15-20
- 2 : 20-25
- 3 : 25-30
- 4 : > 30

1) Sexe

	N	%
Femme	20	83.33
Homme	4	16.66

2) Origine géographique

Sur les cinq cas inclus, 19 étaient d'origine de Tlemcen, un de Maghnia, un de Bechar, un de Byed, un de Ghazaouet et un de Mechiria .

3) Antécédents

❖ *Antécédents médicaux*

Deux patientes présentaient des antécédents médicaux de zona et des angelures.

Le reste des antécédents médicaux n'étaient en rapport avec la maladie lupique .

❖ *Antécédents chirurgicaux*

Les antécédents chirurgicaux n'avaient aucun rapport avec la maladie lupique

2. Caractéristique du Lupus

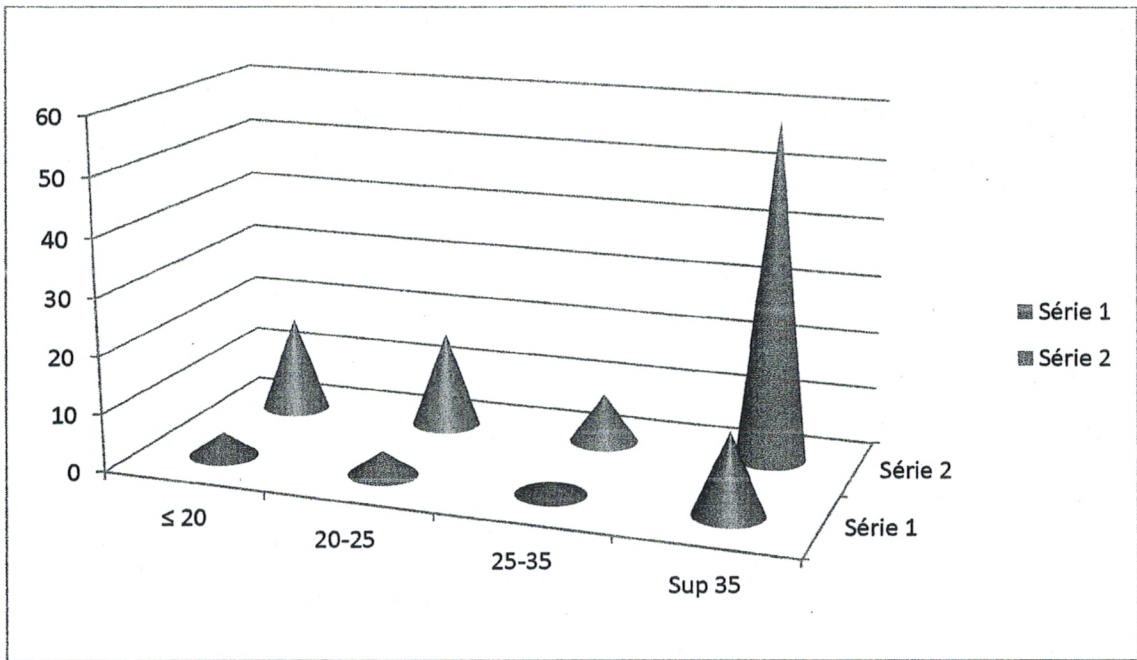
❖ **L'âge de découverte du lupus :**

L'âge moyen lors du diagnostic de lupus était de 18ans.

L'âge minimal était de 14 ans

L'âge maximal était plus de 55 ans

Tranche d'âge	N	%
≤ 20	4	16.66
20-25	4	16.66
25-35	2	8.33
Sup 35	14	58.33



≤18 18-19 19-20 20-21 21-22 ≥22

Age de découverte du lupus.

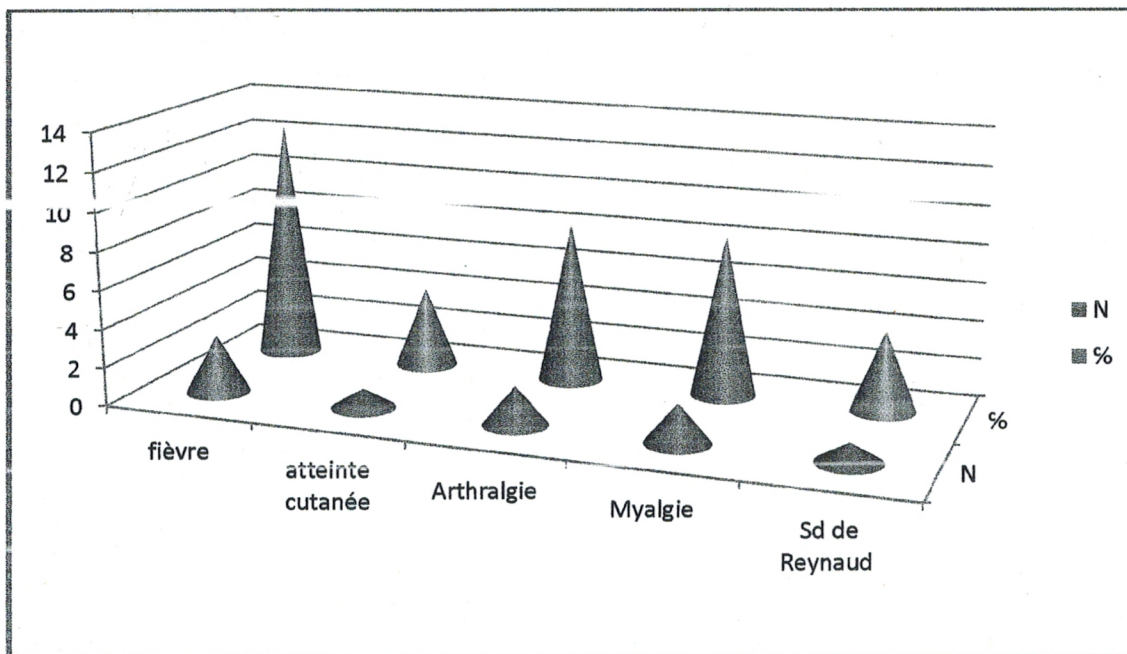
❖ **Le motif d'hospitalisation**

Les manifestations les plus fréquemment retrouvées et qui

Étaient **mentionnées dans les dossiers** chez les patients :

La fièvre, atteinte cutanée, arthralgie, myalgie. Syndrome de Reynaud

Manifestations cliniques	N	%
fièvre	3	12.5
atteinte cutanée	1	4.16
Arthralgie	2	8.33
Myalgie	2	8.33
Sd de Reynaud	1	4.16



❖ **Autres signes cliniques a l'hospitalisation**

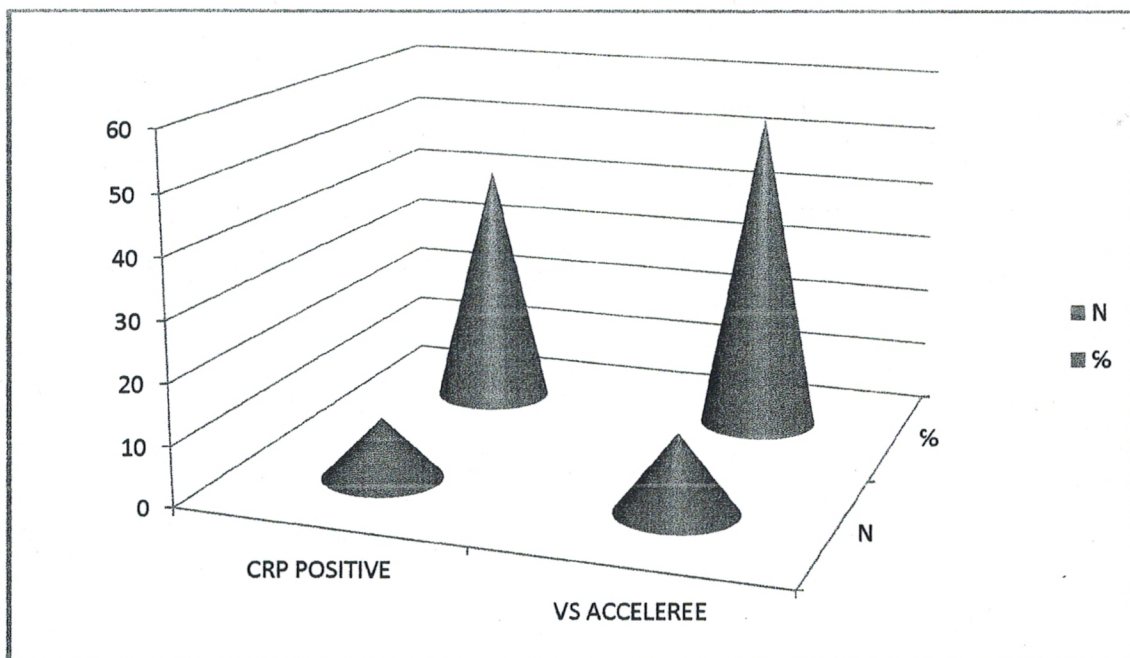
Certains patients présentaient d'autres manifestations cliniques associées tel :

- ✓ Asthénie
- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Sueurs nocturnes
- ✓ Céphalée.
- ✓ Cervicalgie

❖ **Caractéristiques biologiques**

On a remarqué un bilan inflammatoire perturbé chez la plus part des patients

	N	%
CRP Positive	10	41.66
VS Acceleree	13	54.16



❖ Les modifications de l'hémogramme

La majorité des patients présentaient une anémie avec une hémoglobine entre 8 g/dl et 10g/dl.

VII. La néphropathie

❖ La protéinurie était présente chez la majorité des patients allant de trace jusqu'à les 7,5g/l par 24heure.

❖ L'hématurie était moins fréquenté allant de trace jusqu'à +++.

❖ L'urée

- Dix patients avaient une urée dans le seuil normale.
- Deux patients avaient une durée inférieure ou égale à 0.20.
- Douze patients avaient une urée supérieure à 0.50.
- Créatinine :

Vingt et un patients avaient une créatinine dans le seuil normale.

Trois patients avaient la créatinine supérieur à 14.

■ La néphropathie lupique : les informations étaient insuffisante on a pu avoir quelque résultats de la biopsie rénale qui sont les suivants :

- ✚ Une patiente de 36ans avec glomérulonéphrite proliférative diffuse.
- ✚ Une patiente de 20ans avec une suspicion de glomérulonéphrite aigue
- ✚ D'autres patients avec atteinte rénale sans biopsie faite.

Discussion

I- Limites de L'étude

Notre étude présente des limites. En effet, c'est une étude rétrospective qui est également descriptive en raison du faible effectif de notre population. Ce faible effectif peut s'expliquer du fait de la faible incidence de la maladie lupique, ainsi que du recrutement des patientes. En effet nous avons pu étudier les cas de lupus diagnostiquer pour lesquelles un dossier médical avait été réalisé au niveau du service de la médecine interne .

II-La Néphropathie Lupique

L'atteinte rénale du lupus est à la fois une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique, mais aussi l'une des plus sévères, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients.

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses. Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes. Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intrarénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants ; l'attaque rénale par des autoanticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intrarénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal. La caractérisation des cibles antigéniques des autoanticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des autoanticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire . Pour finir, de véritables vascularites intrarénales sont parfois observées, secondaires à des autoanticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anticellules endothéliales ou des ANCA.

La néphropathie survient chez 30 à 75%des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée. Dans une analyse rétrospective récente, il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40–50 %) ou caucasiennes (20 %). Ces mêmes auteurs rapportent que l'âge < 33 ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non-Caucasienne sont des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce. La prédisposition à développer une glomérulonéphrite lupique au cours d'un lupus semble influencée par de multiples facteurs génétiques (polymorphismes du MCP-1, des récepteurs Fcgamma-RIIa et RIII, impliquées dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN, anti-C1q , mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale.

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique, notée dans 100 % des cas, atteignant le syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45–65 % des cas. Une hématurie microscopique est notée dans près de 80 % des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution. La présence de

cyndres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique, ce qui parfois peut permettre d'éliminer une cause urologique telle une tumeur urothéliale.

L'atteinte rénale est souvent précoce, survenant dans les trois premières années d'évolution du lupus systémique. L'insuffisance rénale est néanmoins rarement présente lors des phases initiales de la maladie mais peut survenir dans les années qui suivent et même parfois conduire à l'épuration extrarénale.

Le syndrome des antiphospholipides quant à lui peut être responsable d'hypertension artérielle, parfois maligne, d'occlusion de l'artère ou de la veine rénale, ainsi que de véritables crises de microangiopathie thrombotique. Cette dernière se manifeste sur le plan rénal par une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'anémie hémolytique mécanique et de thrombopénie, associées à des troubles neurologiques (syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique thrombocytopénique).

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Celle-ci est évoquée devant une protéinurie à la bandelette urinaire confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,3 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif. Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 80 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale.

Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale. Au cours du suivi systématique d'un lupus systémique en période de rémission, nous estimons que la réalisation d'une bandelette urinaire réactive à la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie, ainsi qu'un dosage de la créatinine plasmatique doivent être réalisés de façon semestrielle au minimum. La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy ») est rare et de signification incertaine.

La ponction biopsie rénale est un geste simple, dont les risques sont très faibles. Sa réalisation nécessite l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et des AINS, interférant avec l'hémostase primaire, le contrôle des tests de coagulation et de la tension artérielle, l'élimination d'anomalies morphologiques sur l'échographie rénale. Elle implique une courte hospitalisation (36 heures) en service de néphrologie et permet d'avoir un résultat histologique en quelques jours.

En résumé, une 1^{ère} PBR doit être réalisée devant la constatation de toute anomalie rénale au cours d'un lupus (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). Une biopsie de contrôle après traitement n'est pas utile dans la majorité des cas, mais un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3^e mois d'immunosuppression.

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes. Cette classification a permis de définir cinq classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité

différente sur le plan du pronostic rénal. Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études cliniques de ces dernières années. Une modification de cette classification a été proposée très récemment par l'Association Internationale de Néphrologie toujours calquée sur la classique classification de l'OMS. Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique (MO) ou en immunofluorescence (IF), résumées dans le Tableau 1.

En résumé, les classes I et II sont en rapport avec une atteinte mésangiale pure (hypercellularité, dépôts immuns), les classes III et IV résultent de l'atteinte endothéliale (lésions de la cellule endothéliale, destruction de la barrière capillaire, infiltration par de cellules inflammatoires), la classe V est secondaire à l'atteinte épithéliale ou podocytaire. La classification récente distingue les lésions actives (cotées A), chroniques (C) ou reconnaît l'association des deux (A/C) dans les classes III et IV.

À ces grandes catégories de glomérulonéphrite s'ajoutent des lésions élémentaires surajoutées, séquellaires (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire) ou évocatrices de pathologies associées (microangiopathie thrombotique, vascularite, infiltrats interstitiels). Une mention particulière doit être donnée à la description récente des lésions histologiques rénales qui caractérisent le syndrome des antiphospholipides, souvent associé au lupus systémique. En dehors de la survenue de lésions des gros vaisseaux rénaux (sténose artérielle rénale, infarctus rénaux, thrombose veineuse avec infarctissement rénal), des anomalies caractéristiques des petits vaisseaux intrarénaux peuvent être rencontrées. On décrit ainsi des lésions de microangiopathie thrombotique, une hyperplasie fibreuse de l'intima, des thrombi intravasculaires avec

parfois reperméabilisation secondaire, une atrophie corticale sous-capsulaire d'origine ischémique.

L'examen en immunofluorescence doit bien sûr être systématique. Il permet d'éliminer, de confirmer la néphropathie lupique en montrant la présence de dépôts fixant le sérum anti-C1q, d'éliminer certains diagnostics différentiels et de mettre en évidence certains dépôts immuns non visibles en microscopie optique.

Toutes ces particularités font que l'interprétation de la PBR au cours d'une néphropathie lupique reste un exercice très difficile, nécessitant une bonne expérience de l'histologie rénale et surtout une discussion entre cliniciens et pathologistes rénaux.

La prise en charge thérapeutique des néphropathies lupiques prolifératives a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années — transformant le pronostic de cette pathologie — particulièrement sombre avant l'arrivée des immunosuppresseurs. Les corticoïdes avaient depuis longtemps montré une certaine efficacité dans le contrôle de la maladie lupique et de sa forme rénale mais jusque dans les années 1980 le pronostic néphrologique restait extrêmement préoccupant. Il faut noter qu'aucune étude clinique n'a démontré la supériorité d'une posologie (0,5 ou 1 mg/kg/j de prednisone) ou d'une voie d'administration (PO ou IV) des stéroïdes dans la néphropathie lupique.

Les premières études montrant l'intérêt de l'utilisation du cyclophosphamide (CYC) ont été réalisées par l'équipe du National Institute of Health (NIH), aux États-Unis, dans les années 1980. Leur première étude [13] a démontré que l'adjonction aux corticoïdes oraux de cet immunosuppresseur par voie IV, sous forme de bolus mensuels, améliorerait de façon significative la survie rénale des patients. Grâce à cette

combinaison thérapeutique, la probabilité d'être en dialyse dix ans après la première poussée de la maladie rénale passait ainsi de 60 à 10 %. Les études ultérieures de ce groupe [14–16] ont démontré que l'utilisation prolongée de CYC IV (30 bolus) avec des stéroïdes, diminuait le nombre de rechutes ultérieures et le risque d'aggravation de la fonction rénale par rapport à l'utilisation de bolus de méthylprednisolone isolés ou par rapport à un traitement plus court par le CYC IV (6 bolus) associé à une corticothérapie. Ces études ont amené à considérer, pendant de nombreuses années, que le traitement idéal de la néphropathie lupique proliférative devait comprendre des stéroïdes à fortes doses et des bolus de CYC pendant plusieurs mois, voire années.

Néanmoins, ce schéma thérapeutique a rapidement montré qu'il conduisait à une toxicité majeure. L'aménorrhée définitive, souvent mal acceptée par des patientes jeunes, était extrêmement fréquente [17] dans les schémas thérapeutiques comprenant plus de 15 bolus de cyclophosphamide (43 % pour les patientes ayant entre 25 et 30 ans, 100 % chez celles qui avaient plus de 30 ans). Ce risque était bien moindre pour les patientes n'ayant eu que six bolus de CYC (12 % pour celles qui ont entre 25 et 30 ans, 25% pour celles qui ont plus de 30 ans). Ce risque semble donc bien corrélé avec la dose cumulée de CYC et l'âge de la patiente au moment où le traitement a débuté. Les autres risques de ces fortes doses de CYC sont les tumeurs vésicales (le risque relatif par rapport à la population générale est de 4 à 37 selon les auteurs), la leucopénie avec les risque infectieux inhérents, les néoplasies hématologiques (lorsque la dose cumulée dépasse les 25 g), mais aussi les dysplasies, voire les cancers du col utérin qui paraissent plus fréquents chez les patientes lupiques et plus particulièrement après ce traitement cytotoxique [15]. Ces données ont donc amené à reconsidérer le traitement de la néphropathie lupique ces dernières années. Il apparaît aujourd'hui que celui-ci doit être décomposé en traitement d'attaque, pour mettre la maladie rénale en rémission, puis en traitement d'entretien, dont le but est d'éviter la

rechute de la néphropathie. Effectivement, la néphropathie lupique évolue souvent par poussées successives et on sait que le risque de récurrence varie de 10 à 50 % des patients à distance de l'arrêt des immunosuppresseurs ou lors de leur diminution. Ce pourcentage, variable selon les études [18,19], dépend du type de patients, du schéma thérapeutique utilisé, de la définition retenue pour parler de rechute, de la durée d'observation après l'arrêt du traitement.

Les protocoles les plus récents se sont donc intéressés à d'autres combinaisons d'immunosuppresseurs permettant d'obtenir des taux de rémission similaires à ceux obtenus par le schéma du NIH, tout en limitant la toxicité liée aux fortes doses de CYC et en cherchant à améliorer les pourcentages de rechute à distance de la rémission.

Une première option thérapeutique a été récemment proposée par l'Euro-Lupus Nephritis Trial [20]. Dans cette étude randomisée, le CYC est utilisé en bolus bimensuels de 500 mg pendant trois mois, relayé par l'azathioprine et associé à une corticothérapie. Ce schéma a été comparé à un protocole de bolus mensuels puis trimestriels de CYC pendant un an au total et a démontré une efficacité comparable à court terme, avec moins d'effets secondaires infectieux et moins de toxicité gonadique.

Une étude américaine récente [21] a testé le même type de traitement séquentiel, en utilisant le CYC IV en traitement d'attaque pendant trois à six mois, suivi d'un traitement d'entretien par azathioprine (AZA) ou mycophénolate mofétil (MMF). Ce nouvel immunosuppresseur a remplacé l'AZA depuis quelques années en transplantation d'organes après avoir prouvé une efficacité supérieure dans la prévention du rejet et commence à peine à être utilisé dans les maladies auto-immunes. Dans cette série, les deux traitements d'entretien étaient comparés à un

traitement prolongé par CYC IV. Or, il apparaît que le traitement séquentiel donne des résultats supérieurs au traitement classique, tant en ce qui concerne la survie des patients et l'évolution de la néphropathie (taux de rémission et de rechute) qu'en ce qui concerne les effets secondaires du traitement. Ces résultats sont préliminaires étant donné une durée du suivi assez limitée, mais confortent la tendance actuelle à limiter l'utilisation du CYC au profit d'autres immunosuppresseurs, moins toxiques au long cours.

Le MMF a également été utilisé comme traitement d'attaque de la néphropathie lupique, dans une autre étude récente, randomisée et prospective [22]. Ce traitement a été comparé à un traitement séquentiel par CYC oral suivi d'AZA pour une durée totale d'un an pour les deux bras. L'efficacité de ce traitement semble comparable à celle du traitement immunosuppresseur par CYC puis AZA, du moins à court terme, mais expose à un risque accru de rechutes à distance de l'arrêt du MMF. Cette étude reste d'interprétation difficile étant donné les particularités de la population étudiée, la courte durée d'utilisation du MMF et l'utilisation de la voie orale pour le CYC dans le bras contrôle. Elle ouvre néanmoins la porte à de nouveaux protocoles utilisant des traitements d'attaque sans CYC, notamment pour des rechutes de la maladie survenant chez des patients ayant déjà atteint une dose cumulée importante de CYC par le passé.

De nouveaux agents thérapeutiques ont été testés ces dernières années, essentiellement dans les formes réfractaires de néphropathie lupiques : agents cytostatiques tels que la fludarabine, anticorps monoclonaux tel que le rituximab (anti- CD20), intensification par CYC à fortes doses, suivi d'autogreffe de moelle. Par ailleurs, les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, la cyclosporine ont été proposés par certaines équipes sans avoir encore fait la preuve de leur efficacité. Pour finir, de nouveaux agents biologiques sont

actuellement testés dont les molécules CTLA4-Ig (Abatacept) et anti-CD40 l, bloquant la costimulation lymphocytaire ou le LJP394 (Abetimus) qui tolérise les lymphocytes B en se fixant sur les Ig de surface de spécificité anti-ADN natif. Ce dernier traitement a été testé en tant que traitement d'entretien dans la néphropathie lupique lors d'une phase II/III et diminue le nombre de rechutes.

En synthétisant les données actuelles sur le traitement immunosuppresseur des néphropathies lupiques prolifératives (III/IV) nous pouvons proposer une stratégie thérapeutique .

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) lupique (également appelée néphropathie lupique de classe V) représente environ 10 % des néphropathies lupiques histologiquement définies. Son pronostic est meilleur que celui des formes prolifératives et on note souvent des rémissions prolongées voire définitives. Classiquement, cette forme de néphropathie lupique n'est pas une indication à un traitement immunosuppresseur [24] et nécessite juste un traitement symptomatique par des agents antiprotéinuriques de type IEC. Néanmoins, l'intérêt du traitement immunosuppresseur dans cette indication n'a jamais été réellement étudié et quelques données récentes suggèrent que l'utilisation de l'association CYC/stéroïdes ou ciclosporine/stéroïdes pourrait conférer un avantage à long terme sur le pronostic rénal. Il faut par ailleurs noter qu'une surveillance rapprochée est indispensable car la GEM peut se transformer en classe IV, ce qui change le pronostic et l'attitude thérapeutique conseillée.

Pour finir, la présence d'une néphropathie au cours d'un lupus, accroît encore plus un certain nombre de risques inhérents à la maladie elle-même ou au traitement immunosuppresseur. Par exemple, les risques infectieux sont majorés en cas de syndrome néphrotique, le risque cardiovasculaire est plus important en cas

d'insuffisance rénale ou de dyslipidémie secondaire à une protéinurie néphrotique, l'ostéopénie plus marquée lorsque à l'ostéoporose cortisonique se surajoute l'ostéodystrophie rénale. L'hypertension artérielle doit bénéficier d'un traitement précoce, visant à la fois à protéger le parenchyme rénal (en privilégiant les médicaments antiprotéinuriques tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), mais aussi à réduire le risque cardiovasculaire, particulièrement élevé chez ces patients. Il convient aussi de rechercher et de traiter la surcharge pondérale et le diabète (déclenchés ou aggravés par la corticothérapie), la dyslipidémie chronique (souvent favorisée par un syndrome néphrotique persistant), proposer un antiagrégant plaquettaire chez les patients aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires ou un anticoagulant chez ceux qui présentent un syndrome des antiphospholipides ou un syndrome néphrotique sévère (albuminémie < 15 g/l), essentiellement dans le cadre des GEM lupiques. Il faut souvent prévenir l'ostéopénie par une supplémentation vitaminocalcique et traiter l'ostéoporose par des bisphosphonates. La prise en charge thérapeutique du lupus doit être pluridisciplinaire, à l'image de cette maladie touchant souvent plusieurs organes.

Les Traitements

Plusieurs grandes catégories de médicaments soignent le lupus. Sans toutefois le guérir, ils permettent d'obtenir des rémissions de durées variables avec un confort lui aussi variable. Si certaines personnes poursuivent une activité tout à fait normale, d'autres doivent envisager de travailler à mi-temps, de limiter le nombre de grossesses, de réduire les activités sportives et se reposer plus souvent.

Capable de faire fondre une péricardite en quelques jours ou de stopper des douleurs articulaires intenses, la cortisone est le médicament majeur du lupus.

Les doses sont extrêmement variables pouvant aller de 5 mg par jour en dose d'entretien à des doses massives de 500 mg par jour en perfusion pour casser des atteintes sévères. Les effets secondaires de la cortisone ne sont négligeables mais ne sont pas heureusement tous présents : Prise de poids, gonflement des joues, vergetures, mal à l'estomac, diabète, cholestérol, baisse de potassium, diminution des masses osseuse et musculaire, ostéonécrose, fragilisation de la peau, sensibilité aux infections, saute d'humeur, énervement, insomnie, cataracte, glaucome. D'où les précautions indispensables à prendre : régime sans sel et sans sucre, protection de l'estomac, exercice physique à l'air quotidien, prise de calcium et vitamine D.

Les immunosuppresseurs (Endoxan, Imurel, Cel Cept) sont des médicaments administrés soit par perfusion en premier temps pendant plusieurs mois, puis sous forme de comprimés ensuite. Ils sont utilisés dans les formes sévères du lupus car les effets secondaires sont aussi importants. La contraception est indispensable. Des prises de sang doivent être effectuées régulièrement pour surveiller le taux de plaquettes et des globules blancs qui exposent l'un au saignement l'autre aux infections.

Les lupus bénins se soignent bien avec de l'aspirine ou des anti-inflammatoires qui ne contiennent pas de cortisone. La protection de l'estomac est aussi nécessaire qu'avec la cortisone.

Le lupus cutané est généralement bien contrôlé avec les anti-paludéens tels que la Nivaquine ou le Plaquenil et souvent des petites doses de cortisone.

Quand ces traitements se révèlent inefficaces on a parfois recours au Thalidomide. Ce dernier médicament a une efficacité remarquable dans le lupus mais des effets secondaires majeurs puisqu'il entraîne des malformations foetales. La contraception doit donc être impérative et l'avortement envisagé en cas de grossesse.

Les immunosuppresseurs, utilisés depuis environ 20 ans, Endoxan ou Imurel, ils permettent d'enrayer les poussées de lupus de manière très efficaces. Ils sont administrés en perfusion, à l'hôpital, les premiers temps puis donnés en comprimés ensuite. Le traitement est long, (plusieurs mois) mais permet de bonnes rémissions de la maladie .

8. Pronostic

La néphropathie lupique conduit à l'insuffisance rénale terminale dans 10 à 15 % des cas, et ceci malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies [1]. Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont multiples. Dans une étude rétrospective française [25], la présence d'une insuffisance rénale ou d'une HTA au diagnostic, la présence d'une GN lupique proliférative (classes III et IV), et une origine ethnique non-caucasienne étaient corrélées à un pronostic plus sombre de la néphropathie lupique. Cette prédisposition ethnique a également été retrouvée dans d'autres études [26,27], corrélée également avec le niveau socioéconomique moyen des populations étudiées. La gravité de la maladie rénale dans la population noire américaine semble en partie expliquée par certains facteurs génétiques tels que le polymorphisme du récepteur Fc-gamma-RIIIa. Un autre facteur de mauvais pronostic est la présence d'anticorps antiphospholipides, selon une étude italienne récente [28]. Il n'est pas clair, à ce jour, si la survenue d'une néphropathie lupique aggrave le pronostic vital des patients. Plusieurs observations montrent bien que la maladie lupique s'éteint

lorsque la néphropathie conduit à l'insuffisance rénale terminale, avec disparition des signes d'atteinte cutané-articulaire ou viscérale. Ceci est d'ailleurs bien reflété dans le fait que les patients lupiques dialysés ont une survie comparable à celle des autres patients dialysés [29]. De façon parallèle, il a été démontré que la récurrence de la néphropathie lupique sur le greffon rénal, après une transplantation restait rare (< 5 %), ce qui suggère que cette méthode de remplacement rénal peut être proposée sans risque à ces patients. Le risque toutefois est plutôt lié aux traitements immunosuppresseurs accumulés avant et après la greffe, avec toutes les complications que cela implique sur le plan infectieux ou néoplasique.

Conclusion

Au cours des deux dernières décennies, le pronostic des néphropathies lupiques s'est nettement amélioré. Depuis plus de dix ans, l'ensemble des équipes cherche aussi à définir les traitements efficaces exposants à moins d'effets secondaires. Il est maintenant clair que le cyclophosphamide peut n'être utilisé que quelques mois (3 à 6) dans la majorité des néphropathies lupiques et que le relais par azathioprine ou mycophénolate mofétil apporte un rapport bénéfice/risque plus avantageux à long terme. Des traitements plus spécifiques et vraisemblablement encore mieux tolérés sont en cours d'évaluation. Toutefois, quels que soient les progrès en matière de traitement immunosuppresseur ou immun modulateur, la prise en charge dite « non spécifique » des problèmes associés aux néphropathies lupiques et à ses traitements est un élément essentiel du pronostic fonctionnel et vital à long terme.