



ANNEE 1990

THESE N° 110/1

**LA CHOREE AU COURS DU
LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ :
à propos d'une observation**



106 005240 5

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Février 1990

par

Eric GAUDILLERE

Né le 4 Août 1961 à Beaune (Côte d'Or)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur LIOZON
M. le Professeur BONNETBLANC
M. le Professeur TREVES
M. le Professeur VALLAT
Mme le Docteur VIDAL
Mme le Docteur BORDESSOULE

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

Ex. 1
Sicil. 209'725
A



ANNEE 1990

THESE N° 110

**LA CHOREE AU COURS DU
LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE :
à propos d'une observation**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Février 1990

par

Eric GAUDILLERE

Né le 4 Août 1961 à Beaune (Côte d'Or)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur LIOZON
M. le Professeur BONNETBLANC
M. le Professeur TREVES
M. le Professeur VALLAT
Mme le Docteur VIDAL
Mme le Docteur BORDESSOULE

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFO ND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie- Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto- Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur F. LIOZON
Professeur des Universités de Clinique Médicale A
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Professeur BONNETBLANC
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de
siéger dans le jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur TREVES
Professeur des Universités Thérapeutiques
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepter de juger ce
travail.

A Monsieur le Professeur VALLAT
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous
faites d'avoir accepter de siéger dans le jury de
notre thèse.

A Madame le Docteur BORDESSOULE
Praticien Hospitalier

Soyez remercié de la gentillesse avec laquelle
vous acceptez de juger notre travail.

A Madame le Docteur VIDAL
Praticien Hospitalier

Par vos judicieux conseils, vous nous avez ap-
porté une aide précieuse tout au long de l'élabo-
ration de notre thèse.

Soyez remercié pour la disponibilité et la gen-
tillesse avec lesquelles vous nous avez toujours
accueilli.

A Laurence, à Pierre et au bébé à venir
avec tout mon amour,

A mes parents et ma famille
avec toute mon affection,

A ma belle-famille
pour la chaleur de leur accueil,

A mes amis,

Je dédie ce travail.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

I - RAPPEL SUR LA COAGULATION

- 1) Les mécanismes de la coagulation
- 2) Le système fibrinolytique

II - LES DIFFERENTS ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

- 1) Fausse positivité de la sérologie syphilitique
- 2) L'anticorps anticardiolipide
- 3) Le "lupus anticoagulant" ou antiprothrombinase

III - PHYSIOPATHOGENIE DES THROMBOSES OBSERVEES AU COURS DU L.E.D. ANTICORPS ANTICARDIOLIPIDES

IV - CORRELATION ENTRE ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

I - FREQUENCE DES MANIFESTATIONS NERVEUSES PAR RAPPORT AUX AUTRES MANIFESTATIONS DU LUPUS

II - ETUDE ANALYTIQUE

- 1) Les manifestations psychiatriques
- 2) Epilepsie
- 3) Autres atteintes du système nerveux cérébral
- 4) Myélopathie
- 5) Céphalées et syndrome méningé
- 6) Neuropathie périphérique

III - ANATOMO-PATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES AU COURS DU LUPUS

- 1) Anatomico-pathologie
- 2) La physiopathogénie

IV - EPIDEMIOLOGIE, EXAMENS COMPLEMENTAIRES, TRAITEMENT
ET PRONOSTIC DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

- 1) Epidémiologie
- 2) Examens complémentaires
- 3) Traitement
- 4) Pronostic

LES MOUVEMENTS CHOREIQUES

I - FREQUENCE, EPIDEMIOLOGIE

II - CLINIQUE

III - DIAGNOSTIC

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CHOREE AU COURS DU LUPUS

V - TRAITEMENT

OBSERVATION

I - ANTECEDENTS

- 1) Antécédents personnels
- 2) Antécédents familiaux

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

III - EXAMEN D'ENTREE

- 1) Sur le plan clinique
- 2) Bilan para-clinique

IV - EVOLUTION

V - SUIVI THERAPEUTIQUE

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une affection entrant dans le cadre des maladies dites "systémiques" présentant un important polymorphisme anatomo-pathologique et clinique : en effet, un très grand nombre d'organes peuvent être atteints notamment le système nerveux central.

Ainsi, les manifestations neurologiques sont classiques et déjà décrites dès les premières publications sur le lupus de KAPOSI en 1872 et d'OSLER en 1885 (25) (39).

L'observation d'une jeune femme de 21 ans chez qui est apparue une chorée et un anticoagulant révélateurs d'un lupus nous ont incité à présenter un travail de thèse concernant cette manifestation rare de la maladie lupique.

Nous avons étudié à travers la littérature cette association pouvant apporter une nouvelle explication sur la physiopathogénie des troubles nerveux au cours du lupus notamment la chorée.

Dans une première partie, nous ferons un rappel des données générales concernant les anticorps anti-phospholipides en insistant plus particulièrement sur les anticoagulants de type lupique.

Ensuite, à partir d'une étude des principaux travaux concernant les manifestations nerveuses du lupus et notamment ceux traitant des mouvements choréiques, nous ferons une étude analytique des différents signes cliniques neurologiques rencontrés et nous tenterons d'en dégager des données d'ordre épidémiologique diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Nous aborderons également le problème de la physiopathogénie en soulignant les différents éléments permettant de mieux cerner l'atteinte neurologique.

Nous consacrerons un chapitre particulier aux mouvements choréiques dans la maladie lupique.

Enfin, après une description de l'évolution clinique et biologique de la maladie chez cette jeune femme, nous établirons une critique de l'observation en confrontant nos constatations aux différentes données de la littérature.

LES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Nous rappellerons dans ce chapitre les caractéristiques générales concernant les anticorps anti-phospholipides. Nous ferons, au préalable, un résumé de la cascade de la coagulation pour bien cerner à quels niveaux peuvent intervenir les anticorps antiphospholipides.

I - RAPPEL SUR LA COAGULATION (45)

L'hémostase est divisée en 3 étapes :

- hémostase primaire qui est un temps vasculaire et plaquettaire entraînant une occlusion immédiate du vaisseau par vasoconstriction et la formation d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc

- la coagulation qui met en jeu des facteurs plasmatiques, et des phospholipides membranaires pour former un caillot de fibrine, filet aux mailles solides venant consolider le thrombus plaquettaire. Des inhibiteurs physiologiques en limitent l'extention

- enfin intervient la fibrinolyse qui une fois la brèche colmatée, lyse l'excès de fibrine formée et reperméabilise le vaisseau.

1) Les mécanismes de la coagulation

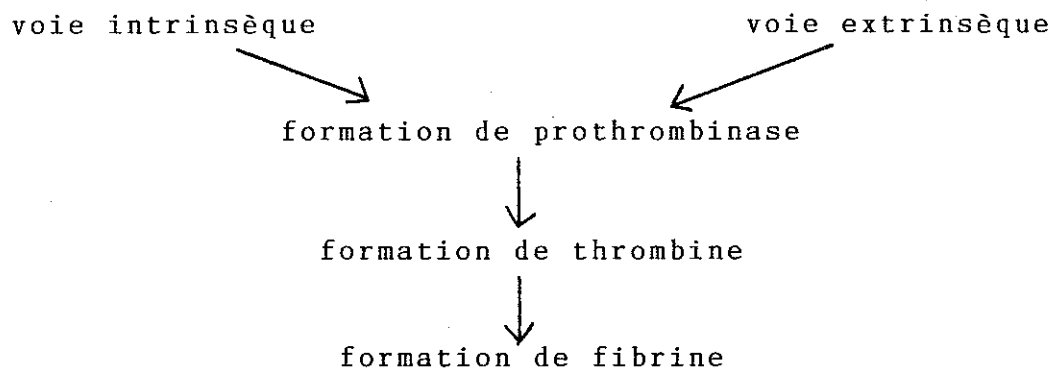
La coagulation est la conséquence d'une activation en cascade de substrats enzymatiques qui permet, à partir du fibrinogène, dédifier un réseau solide et insoluble de fibrine.

La coagulation se déroule en 3 étapes (formation de la prothrombinase, de la thrombine, de la fibrine). La première étape peut s'activer selon 2 voies distinctes :

- la voie extrinsèque qui fait appel à un facteur tissulaire issu de la paroi vasculaire lésée, la thromboplastine.

- la voie intrinsèque ou l'activation se fait sur les phospholipides membranaires issus des plaquettes.

Les deux voies se rejoignent à la formation de la prothrombinase constituant un tronc commun pour la transformation de la prothrombine en thrombine, puis, du fibrinogène en fibrine.



a) Formation de la prothrombine
⇒ la voie intrinsèque

La voie intrinsèque est longue, purement plasmatique mettant en jeu le système contact formé des deux facteurs XII et XI, de la prékallicréine et du kininogène de haut poids moléculaire et les facteurs IX et VIII.

Le facteur XII est activé au niveau de surfaces étrangères au sang. Le XII, une fois activé, provoque en présence d'ion calcium, l'activité du facteur XI (= XIa).

Le facteur XIa active en présence de Ca^{2+} le facteur IX ou anti-hémophilique B.

Le facteur IXa agit ensuite sur le facteur X ou Stuart, en présence du facteur 3 plaquettaire et du facteur VIII ou anti-hémophilique A.

Le complexe facteurs VIII et IX activés + facteur 3 plaquettaire + calcium active le facteur X (Stuart) et c'est le complexe facteur Xa + facteur V + facteur 3 plaquettaire + calcium qui constitue le complexe activateur de la prothrombine ou prothrombinase.

⇒ la voie extrinsèque ou exogène

Elle est beaucoup plus courte faisant intervenir un seul facteur (le VII).

La paroi vasculaire lésée libère un extrait tissulaire, la thromboplastine constituée d'une fraction protéique thermolabile (qui agit sur le VII) et d'une fraction phospholipidique thermostable ou céphaline.

En présence de Ca^{2+} , la proconvertine (VII) est transformée par la thromboplastine en facteur VII activé. Le VIIa réagit avec le facteur Stuart (X) en présence de proacé-
lérine (V), de calcium et de céphaline pour former la prothrombinase.

Il existe des influences réciproques entre les deux voies : les éléments du système contact activent le facteur VII et le facteur VIIa peut activer le facteur IX anti-hémophilique B.

b) Formation de la thrombine

Dans le complexe prothrombinase, le site actif du facteur Xa active par clivage protéolytique la prothrombine (II) en thrombine (IIa).

c) Formation de la fibrine

La thrombine agit sur le fibrinogène par une protéolyse partielle qui libère des monomères de fibrine. Par une polymérisation spontanée, les monomères de fibrine s'associent constituant des polymères de "fibrine S".
(S = soluble).

C'est à ce niveau qu'intervient le facteur XIII ou facteur stabilisant la fibrine. Activé en présence de Ca^{2+} par la thrombine, le facteur XIII transforme la fibrine S en fibrine I (insoluble).

d) Les inhibiteurs de la coagulation

La mise en route des facteurs de coagulation activés est régulée par des inhibiteurs physiologiques plasmatiques. Les plus importants sont les antithrombines.

- l'antithrombine III, d'action progressive mais devenant immédiate en présence d'héparine, a des propriétés inhibitrices sur la thrombine et le facteur X activé.

- l'alpha-antitrypsine, l'alpha-macroglobuline ont également une action antithrombotique mais beaucoup moins importante.

- la protéine C agit après son activation par la thrombine par inhibition des facteurs V et VIII activés.

- l'inhibiteur de la C₁ estérase a des propriétés inhibitrices sur la phase contact (kallicréine, XIIa et XIa).

2) Le système fibrinolytique

La fibrinolyse est la destruction irréversible du réseau de fibrine par une enzyme spécifique, la plasmine. La réaction fondamentale est la transformation du plasminogène en plasmine laquelle dégrade la fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Les composants du système fibrinolytique sont le plasminogène, la plasmine, les inhibiteurs de la plasmine (anti-plasmine), les activateurs et les inhibiteurs du plasminogène.

L'activation du plasminogène en plasmine peut se faire en 3 voies :

a) voie intrinsèque

La kallicréine, le facteur XIIa, éléments du système contact activent le plasminogène en plasmine. Cette voie serait mise en fonction dès les premières étapes de la coagulation préparant le caillot à sa dissolution ultérieure.

b) la voie extrinsèque

Il s'agit de l'activateur tissulaire (dont utérus, prostate et poumons sont riches) et surtout de l'activateur vasculaire d'origine endothéliale qui est le principal générateur de l'activité fibrinolytique dans le sang circulant.

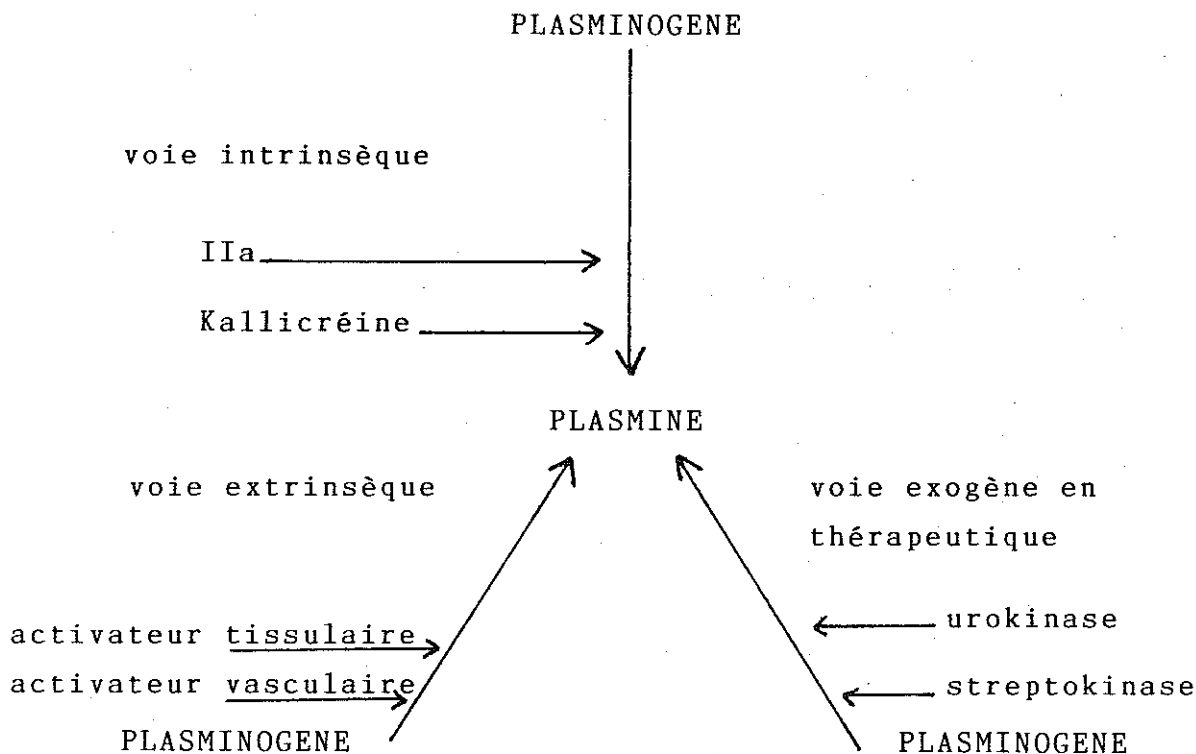
L'activateur tissulaire est libéré sous divers stimuli : stress, exercice, occlusion veineuse.

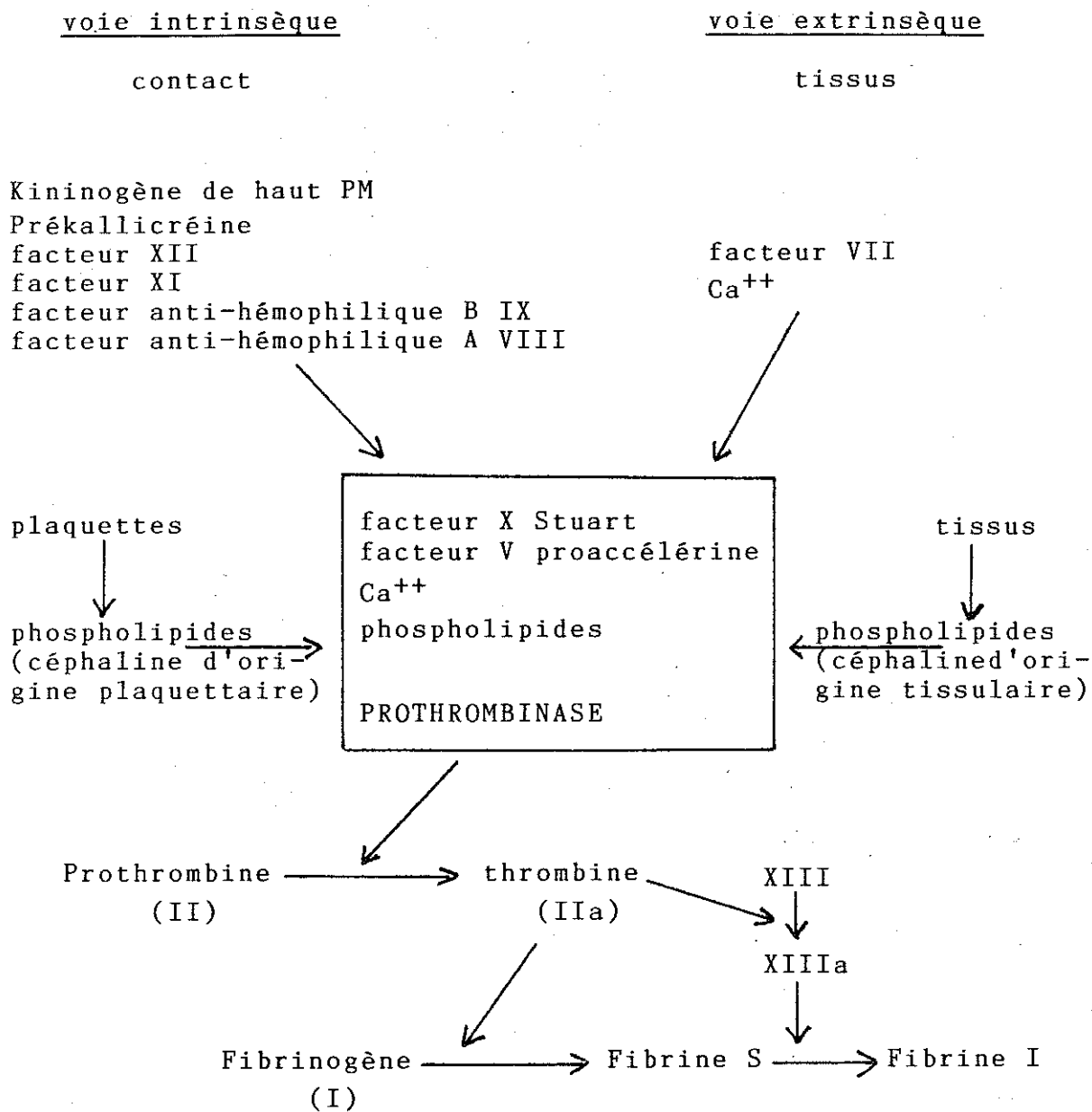
c) la voie exogène

Elle comprend deux types d'activateurs utilisés en thérapeutique :

- un activateur direct, l'urokinase
- un activateur indirect la streptokinase.

La plasmine non fixée à la fibrine est bloquée par des inhibiteurs plasmatiques physiologiques ou anti-plasmine qui ont pour but d'empêcher la généralisation de l'activité fibrinolytique.





SCHEMA SIMPLIFIE DE LA COAGULATION

(d'après LEFRERE et SAMAMA (45))

II - LES DIFFERENTS ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les anticorps antiphospholipides actuellement mis en évidence en pratique courante sont l'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, l'anticorps responsable de la fausse positivité de la sérologie syphilitique par le VDRL et l'anticorps anticardiolipide.

1) Fausse positivité de la sérologie syphilitique

Les anticorps antiphospholipides sont déjà de connaissance ancienne. En 1906, BORDET et WASSERMAN mettent au point la sérologie syphilitique en utilisant un antigène lipidique extrait du coeur de boeuf, le cardiolipide. La notion de faux "BW" date de 1940 avec les premiers dépistages systématiques chez les donneurs de sang. Parmi les faux "BW", on relève des maladies infectieuses aiguës (paludisme, spirochetose, typhus, pneumonie atypique) ou chroniques (lèpre) mais aussi des affections auto-immunes notamment et surtout le lupus (71).

La sérologie syphilitique s'est enrichie par la suite d'autres méthodes utilisant ce même antigène cardiolipide (réaction de KAHN, KOLMER, KLINE ou VDRL).

Quelle que soit la méthode utilisée, 20% à 35 % des malades lupiques (contre 1% de la population générale) ont une "fausse sérologie syphilitique", la positivité du "BW" (ou équivalent) contrastant avec immunofluorescence et surtout un test de NELSON négatifs (71).

2) L'anticorps anticardiolipide

Récemment, ce sont développées des méthodes radio-immunologiques (RIA) et immunoenzymatiques en phase solide (ELISA) utilisant des antigènes phospholipidiques tels que le cardiolipide.

Ces méthodes en particulier le RIA seraient 400 fois plus sensibles que le VDRL (33). Ce gain de sensibilité ne va pas sans une perte de spécificité. Qu'il s'agisse de RIA ou d'ELISA, ces méthodes détectent des anticorps anticardiolipides chez 40% à 50% des maladies lupiques (53) (33). Des affections aussi diverses que le syndrome de SOULIER et BOFFA (66), certaines thromboses veineuses ou artérielles en apparence primitives chez des sujets jeunes (53), le syndrome de BUDD-CHIARI, l'hypertension artérielle pulmonaire, les polyradiculonévrites aiguës, la maladie de BEHCET ou certains purpura thrombopéniques idiopathiques peuvent comporter des taux anormalement élevés (71).

Les anticorps anticardiolipides sont retrouvés de manière significative chez des patients lupiques présentant des thromboses, avortements à répétition ou thrombopénie (respectivement 72,7%, 52,2% et 70% sur une étude portant sur 85 cas de lupus) (41).

La mesure de l'anticorps anticardiolipide semble intéressante pour la surveillance des patientes lupiques enceintes afin d'identifier celles avec un risque foetal important et également les patients lupiques ayant présenter un accident thrombotique notamment lors d'accidents vasculaires cérébraux inauguraux (7).

3) Le "lupus anticoagulant" ou antiprothrombinase

Nous développerons de façon plus approfondie ce chapitre car nous verrons que cet anticorps est le plus anciennement connu rencontré au cours du lupus et c'est celui qui est observé au cours de l'évolution de sa maladie chez notre patiente.

On définit sous le terme d'anticoagulant circulant (ACC) ou inhibiteur acquis de la coagulation un composé endogène anormal du sang qui inhibe la coagulation du sang normal (29). L'antiprothrombinase fait partie de cette famille et est le plus souvent appelé anticoagulant de type lupique ou "lupus anticoagulant" car il est rencontré très souvent chez des sujets souffrant de lupus.

En effet, il est présent dans 5% à 10% des lupus (73) et cette fréquence serait plus élevée pour certains auteurs : 19% pour AVERBUCH et col. (8)

42,4% pour KALUNIAN et col. (41).

Sur une enquête de 207 observations d'anticoagulants circulants recueillies entre 1969 et 1985 (32), le lupus érythémateux disséminé représentait 35% de la pathologie associée aux ACC.

a) Diagnostic biologique

La mise en évidence d'un anticoagulant circulant de type lupique est fondée sur l'allongement du temps de coagulation des tests qui utilisent comme réactif de la thromboplastine ou de la céphaline.

Le temps de céphaline, le temps de céphaline activée nécessitant l'utilisation d'une thromboplastine diluée sont anormalement longs. Cet allongement n'est pas en rapport avec le déficit en un facteur de la coagulation et n'est pas corrigé par l'addition à volume égal de plasma normal (67).

b) Circonstance de découverte

Dans la majorité des cas, la découverte de l'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase est fortuite, lors d'une étude systématique de l'hémostase préopératoire, par exemple.

Sur une étude de 134 cas de patients porteurs d'un anticoagulant de type antiprothrombinase (29), 25% des cas sont découverts lors d'un "examen orienté" prescrit dans le cadre de l'exploration biologique d'affections connues pour être associées à l'existence d'un anticoagulant circulant (connectivite, par exemple).

Seulement 9% des cas sont rélevés par des complications et plus de 66% sont découverts lors d'un examen systématique fortuit (29).

c) Circonstances étiologiques

A côté du lupus, d'autres affections peuvent être associées à cet anticoagulant circulant notamment la polyarthrite rhumatoïde, certains syndromes lymphoprolifératifs, des néoplasies, la tuberculose, ou la syphilis (71).

On retrouve également l'ACC de type antiprothrombinase (APT) dans les syndromes lupiques induits notamment par la procaïnamide (31).

d) Mécanisme d'action

On admet généralement que les anticoagulants circulant sont dirigés contre les phospholipides membranaires. En se fixant sur les phospholipides, ils empêchent l'attachement des facteurs V, II et X sur la membrane et donc bloquent l'activation de la prothrombine d'où leur appellation " d'antiprotrhominase" (52).

e) Manifestations cliniques

- manifestations hémorragiques

Elles sont exceptionnelles et n'ont été observées que lorsque l'ACC type APT était associé à une autre anomalie de l'hémostase: thrombopénie et/ou associée a un autre anticoagulant. Il s'agit le plus souvent d'épistaxis ou d'ecchymoses (29).

L'anticoagulant n'est jamais responsable in vivo de syndrome hémorragique.

L'anticoagulant lupique est capable de neutraliser les PL exogènes ajoutés in vitro pour stimuler le système de la coagulation alors qu'il n'est pas capable in vivo de bloquer la fixation des facteurs de la coagulation aux phospholipides de la membrane plaquettaire (71).

- les thromboses

Une grande fréquence d'évènements thrombotiques chez les patients avec un anticoagulant de type lupique a été rapporté depuis plusieurs années (71). Il est donc maintenant bien établi qu'il est un facteur de risque de thrombose (8). Cette prévalence des thromboses chez les patients porteurs de cet anticoagulant est variable suivant les auteurs allant de 10% à 50% avec une moyenne de l'ordre de 30% (29).

Les thromboses veineuses profondes des membres représentent l'épisode thrombotique le plus fréquent. Elles peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire (54). Les thromboses artérielles sont moins fréquentes et la majorité est représentée par les thromboses des artères cérébrales (67) (9).

- avortement spontané

Sur une étude rétrospective de 134 cas (29) d'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase et si l'on considère la population féminine de plus de 18 ans, les avortements spontanés sont observés chez 42% des femmes atteintes d'affections systémiques et seulement 4% des autres patientes. La différence est statistiquement significative.

Dans le cadre des maladies de système il s'agissait d'avortements à répétition dans un tiers des cas (29).

Il nous faut souligner dans ce chapitre l'individualisation en 1980 par SOULIER BOFFA (66) d'un syndrome associant avortement à répétition, accident thrombotique et présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase. Ils retrouvaient par ailleurs dans leurs 3 cas un syndrome inflammatoire avec accélération de la VS et hypergamaglobulinémie.

Depuis cette publication, d'autres observations de cette association ont été rapportées, soulevant le problème des rapports entre ce syndrome et la maladie lupique (75).

III - PHYSIOPATHOGENIE DES THROMBOSES OBSERVEES AU COURS DU LED AVEC ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Quelle est la responsabilité exacte des anticorps anti-PL dans le déterminisme des affections au cours desquels ils sont rencontrés, notamment le lupus ?

S'agit-il de la cause ou de la conséquence de lésions membranaires plaquettaires ou endothéliales vasculaires ?

Le faux BW ou l'anticoagulant circulant peuvent précéder de plusieurs années les premières manifestations cliniques de la maladie lupique (52). Il ne s'agit donc pas d'une conséquence des lésions tissulaires. En outre, les dosages immunoenzymatiques séquentiels ont montré que le taux des anticorps anticardiolipides pouvait varier au cours des poussées évolutives de la maladie (53).

Le caractère pathogène des anticorps anti PL demeure à confirmer ainsi que leur mode d'action. Plusieurs hypothèses ont été évoquées et la majorité des travaux portent sur l'inter-action entre les anticorps anti PL et les propriétés des cellules endothéliales (41).

Ces anticorps peuvent léser l'endothélium vasculaire soit indirectement par l'intermédiaire de complexes immuns circulant activant le complément, soit directement en reconnaissant un antigène phospholipide de membrane (52).

Il en résulte une baisse de l'activité fibrinolytique chez les malades avec anticorps anti-PL.

ANGLESCANO et coll. (2) ont rapporté une réduction ou une absence de réponse fibrinolytique chez 24 des 28 malades étudiés avec un LED. Parmi ces patients, 12 d'entre eux avaient un anticoagulant circulant de type lupus et 5 avaient eu des épisodes thrombotiques.

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer ce phénomène de thrombose : diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène, augmentation de l'inhibiteur de cet activateur, augmentation de l'inhibiteur de la plasmine (71) (7) (41) (2).

Ces anomalies pourraient être en rapport avec les lésions vasculaires présentes dans le lupus.

L'activité prothrombosante de l'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase semble devoir être apportée depuis les travaux de CARRERAS et coll. (15) à l'effet inhibiteur de l'anticoagulant sur la synthèse de la prostacycline (PGI_2) par inhibition de la libération d'acide arachidonique des membranes cellulaires, cet acide étant le substrat de formation de la prostacycline (75).

La prostacycline étant un important anti-agrégant plaquettaire, on comprend la survenue des thromboses. Par ailleurs, la prostacycline jouait un rôle important dans la circulation foetal ce qui expliquerait, à côté de thromboses placentaires, la fréquence des avortements spontanés (75).

Plus récemment, il a été montré une inhibition de la thrombomoduline (récepteur endothélial pour la thrombine, impliqué dans l'activation de la protéine C) par les immunoglobulines des patients avec anticoagulant circulant de type antiprothrombinase (41) (29).

La thrombomoduline, présente à la surface endothéliale accélère la vitesse d'activation de la protéine C qui est un puissant inactivateur des facteurs Va et VIIIa et probablement un stimulateur de l'activité fibrinolytique (71).

Ce fait pourrait également jouer un rôle au niveau placentaire et être responsable des thromboses à l'origine des avortements répétés (71).

Un autre mécanisme possible de thrombose en présence d'anticorps antiphospholipides peut également être une diminution de l'activité de la pré-kallicréine (41).

Une autre conséquence de l'altération de la cellule endothéliale est la libération de quantité excessive de facteur VIII WILLEBRANDT, source d'hypercoagulabilité potentielle (52).

Nous constatons qu'il existe un mécanisme multifactoriel concourant à cette notion d'hypercoagulabilité en présence d'anticorps antiphospholipides.

IV - CORRELATION ENTRE ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

L'association antiprothrombinase et fausse sérologie syphilitique positive est classique : une enquête multicentrique portant sur 207 observations d'anticoagulant circulant retrouve une moyenne de 43% des cas présentant cette association (32). Ce pourcentage ne varie guère parmi les autres séries de la littérature (29).

HAARIS et coll. (33) constatent une corrélation très significative entre anticardiolipines et anticoagulant circulant l'existence d'accidents thrombotiques et une thrombopénie, alors qu'il n'y a pas de liaison entre anticorps anti-DNA et anticardiolipine. Cette corrélation s'expliquerait par la parenté antigénique entre la fraction phospholipidique de la prothrombinase et l'antigène utilisé dans la réaction.

Tous les anticorps antiphospholipides sont-ils équivalents sur le plan de l'activité thrombotique ? Certainement pas puisque les sujets atteints de syphillis ne font pas de complication thrombotique malgré des taux élevés d'anticorps anticardiolipides (71).

De même, les dosages ELISA ont montré que 41% des lupiques sans anticoagulant circulant ni faux BW ont un test ELISA positif alors que 53% des lupiques ayant un anticoagulant circulant et/ou un faux BW n'ont pas d'anticorps anticardiolipides par ELISA (53).

On peut donc penser que cette famille d'anticorps recouvre des spécificités antigéniques chevauchantes mais non superposables (52).

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

I - FREQUENCES DES MANIFESTATIONS NERVEUSES PAR RAPPORT AUX
AUTRES MANIFESTATIONS DU LUPUS

Elle est assez diversement appréciée dans la littérature entre 25% et 59% selon les auteurs (24), (21) (25) avec une moyenne de 40% (73).

Un biais de recrutement explique le pourcentage élevé (75%) donné par JOHNSON et RICHARDSON (39) : il s'agit en fait de 24 patients décédés de lupus ayant subi une neurautopsie.

A travers plusieurs publications concernant les études prospectives et rétrospectives sur des séries de lupus entre 1963 et 1982 (soit un total de 1858 lupus), nous retrouvons une moyenne de 37% de patients présentant des signes neurologiques, ce qui correspond à la moyenne la plus souvent citée dans les publications (cf. chapitre suivant et tableau).

La variation des chiffres peut procéder par excès et par défaut :

- par excès en intégrant des manifestations pré-terminales ou imputables au traitement ainsi qu'aux troubles métaboliques.

- par défaut en négligeant certains symptômes assez fréquents, par exemple les céphalées ou en ne dissociant pas les signes s'ils surviennent chez le même patient.

Les manifestations neurologiques peuvent comme toutes les atteintes du LED soit survenir au cours de l'évolution d'un lupus, soit plus rarement être la forme inaugurale de la maladie : 3% des cas (39) (24).

Les troubles neuro-psychiatriques apparaissent la plupart du temps après une évolution moyenne de 3 à 5 ans, parfois dans la période pré-léthale (40).

Afin de bien situer l'atteinte du système nerveux par rapport aux autres localisations de la maladie lupique, nous présentons un tableau récapitulatif à propos de séries importantes. Nous voyons que la place des manifestations neurologiques est loin d'être négligeable et que celles-ci peuvent fréquemment se rencontrer lors de l'évolution de la maladie.

Manifestations	Dubois et Coll. (1964) 520 patients	Estes et Christian (1971) 150 patients	Lee et Coll. (1977) 110 patients	Gregor et Coll. (1978) 50 patients	Johnson et Richardson (1968) 24 patients autopsiés
Cutanées	71,5	81	86,3	84	71
Phénomène de Raynaud	18,4	21	45,4	32	8
Alopécie	21	37	38,2	64	50
Ulcères des muqueuses	9,1	7	29	34	
Articulaire	91,9	95	69,8	98	96
Rénales	46,1	53	49	40	100
Pulmonaires	45	48	30,9	52	71
Cardiaques	30,5	38	24,5	20	
Neuro-psy- chiatriques	25,5	59	40	50	75

II - ETUDE ANALYTIQUE

Les manifestations neuro-psychiatriques sont très polymorphes. Les signes neurologiques différents sont souvent associés ou bien se succèdent dans le temps chez le même patient.

Pour tenter de cerner la multiplicité des troubles neurologiques et leur fréquence relative, nous présentons un tableau récapitulant les différents symptômes à partir de quelques séries de la littérature.

Il faut noter que les différentes études citées n'ont pas le même recrutement ; ainsi, on retrouve des travaux concernant uniquement les manifestations nerveuses (39) (63) alors que d'autres séries ont pour but d'expérimenter une technique d'examen complémentaire et les cas cliniques sont annexés (69) (16) (27).

Il faut également remarquer que certains symptômes actuellement pris en considération ne l'étaient pas autrefois (par exemple les céphalées).

AUTEURS	LEE ET COLL (46) 1977	SMALL ET COLL (65) 1977	GRICOR ET COLL (30) 1978	TAN R.F. ET COLL (69) 1978	ABEL ET COLL (11) 1980	CARETTE ET COLL (16) 1982	GAVLIS ET COLL (27) 1982
NOMBRE DE MALADES (L.E.D.)	110	13	50	25	180	23	34
NOMBRE DE MALADES (signes neurologiques)	40	13	25	25	66	12	14
CRISES COMITIALES	8	3	7	6	8	5	5
CEPHALEES	2	1	14	21	38	2	2
ATTEINTES DES NERFS CRANIENS	3	1	8	1	11	1	
ACC. VASC. CEREBRAUX (Hémo. méningée incluse)	4	7	3	2	3	2	1
SYNDROME CEREBELLEUX							
ATTEINTE MEDULLAIRE		2					
NEUROPATHIE PERIPHERIQUE	9		3		14	1	
SYNDROME MENINGE							
MOUVEMENTS CHOREIQUES		1	2				
AUTRES SYMPTOMES NEUROLOGIQUES	2	1	3				3
TROUBLES PSYCHIQUES	25	7	20	29	42	7	6

AUTEURS	JESSAR ET COLL (38) 1953	CLARK ET BAILEY (17) 1956	DUBOIS (22) 1964	BERRY ET HODGES (10) 1965	O'CONNOR & MUSHY (57) 1966	JOHNSON & RICHARDSON (39) 1968	ESTES ET CHRISTIAN (24) 1971	SERGEANT & COLL (63) 1975	FEINGLASS ET COLL (25) 1976	GIBSON & MYERS (28) 1976
ANNEES	216	100	520	38	150	24	150	28	140	80
NOMBRE DE MALADES (L.E.D.)	34	28	133	23	46	24	88	28	52	41
(signes neurologiques)	19	11	72	4	26	13	39	8	17	21
CRISES COMITIALES										17
CEPHALEES										
ATTEINTES DES NERFS CRANIENS		9				10	8		16	4
ACC.VASC. CEREBRAUX (Hémo. méningée incluse)	7	9		6		3	8	3	5	15
SYNDROME CEREBELLEUX		1						2	5	2
ATTEINTE MEDULLAIRE						1		2		3
NEUROPATHIE PERIPHERIQUE	1	5	61	7		2	10		15	2
SYNDROME MENINGE								4		1
MOUVEMENTS CHOREIQUES	1	2		1				1	2	2
AUTRES SYMPTOMES NEUROLOGIQUES			43		20		7			5
TROUBLES PSYCHIQUES	10	17	63	10		8		9	24	27

1) Les manifestations psychiatriques

Les troubles mentaux sont fréquents au cours du LED, survenant dans 12% à 54% des cas selon les auteurs (24) (21) (25) (40) (56).

IL n'y a guère de patients atteints de maladie lupique qui n'aient eu un moment dépressif, une lassitude au cours de l'évolution de cette affection chronique. D'autre part, les complications rénales ou hépatiques au stade terminal ou la corticothérapie au long cours peuvent induire secondairement des troubles psychiatriques (72).

Cependant, dans la majorité des cas, c'est la maladie lupique qui en est directement responsable (56). On peut classer ces désordres mentaux en 2 catégories (63)

- Les troubles psychiatriques organiques groupés sous le terme anglo-saxon "d'organic brain syndrom" et marqués par un ralentissement intellectuel, une désorientation temporo-spatiale, des troubles de l'attention voire un véritable syndrome confusionnel ; la démence vraie est plus rare.

- Les troubles fonctionnels

On regroupe sous ce terme les états maniaques ou mélancoliques, les états schizophréniques. Exceptionnellement révélateurs de la maladie (dans une série de 150 cas de lupus, aucun des 70 patients avec des troubles psychiques n'avaient eu de manifestations psychiatriques au début (24)), les troubles psychiatriques apparaissent en général au cours de la phase active de la maladie dont ils sont parfois le seul signe clinique (72) mais le plus souvent, ils s'associent aux autres signes de l'affection en particulier neurologiques notamment les états comitiaux (48) (25).

2) Epilepsie

L'épilepsie est la plus fréquente des manifestations organiques du système nerveux central au cours du LED.

En regroupant les résultats de plusieurs séries importantes de la littérature, JOHNSON et RICHARDSON (39) ont retrouvé 214 patients épileptiques sur 1540 lupus soit une fréquence de 14% . Elle n'est pas différente dans les publications récentes (25) (48) (72).

Une comitialité peut être inaugurable dans 1 à 3% des cas (25) (24) (21). C'est le symptôme le plus fréquemment associé aux troubles mentaux (72).

Il s'agit le plus souvent de crises de type grand mal, rarement à début focal ou à sémiologie élaborée (25) mais toutes les formes de comitialité peuvent se voir (72).

Les crises peuvent être isolées ou répétées voire prendre la forme d'un état de mal (deux cas dans la série de JOHNSON et RICHARDSON).

Lorsque la survenue des crises comitiales précède de beaucoup le diagnostic de LED, se pose la question d'un lupus induit par drogue anti-convulsivante connue pour leur caractère lupogène, c'est-à-dire la phénylhydantoïne, la primidone et la carbamazépine (72).

3) Autres atteintes du système nerveux central

Elles sont très nombreuses et il n'existe pas de tableau qui ne puisse être rencontré. Schématiquement, on peut distinguer les troubles focaux en rapport avec une atteinte des hémisphères, du tronc cérébral ou du cervelet, les dyskinésies, les atteintes médullaires (72).

a) déficits hémisphériques

Il peut s'agir d'hémiplégie ou d'hémi-parésie volontiers transitoire (39).

La fréquence varie selon les séries entre 5% et 13% des cas (24).

L'hémiplégie apparaît le plus souvent à la période intermédiaire de la maladie, plus rarement à la période pré-léthale (40). Elle peut être isolée ou s'accompagne d'un syndrome confusionnel ou d'un autre syndrome déficitaire aphasique par exemple (72).

Les troubles sensitifs sont plus rarement mentionnés dans la littérature (39).

b) lésions du tronc cérébral et du cervelet

L'atteinte siège essentiellement au niveau des noyaux plutôt que sur les fibres périphériques. Toutes les atteintes des nerfs craniens peuvent se voir avec une prédilection pour les nerfs oculo-moteurs (39) (37).

L'atteinte des oculo-moteurs entraînant une diplopie fréquente : 4% (24) à 10% (28). Le déficit est souvent transitoire et rarement isolé, accompagné d'autres manifestations neurologiques.

L'atteinte du trijumeau est beaucoup plus rare (25); une paralysie faciale peut également être rencontrée.

Les localisations cérébelleuses sont plus rarement mentionnées (25) : il s'agit d'une ataxie cérébelleuses, habituellement transitoire, retrouvée à une fréquence de 2 à 3%, quelquefois corticodépendante (21).

4) Myélopathie

Cette atteinte est plus rare que les manifestations cérébrales. Elle peut apparaître à n'importe quel stade de la maladie mais le plus souvent, elle est précédée de plusieurs poussées de LED (72).

Le tableau clinique le plus souvent rencontré est celui d'une myélopathie transverse aiguë avec paralysie, niveau sensitif, troubles sphinctérien, abolition des réflexes, d'installation rapide ou rapidement progressive évoquant une compression médullaire aiguë.

Parfois, les troubles peuvent se résumer à des seules paresthésies (48).

Il faut noter qu'une association avec une névrite optique est souvent retrouvée (62).

5) Céphalées et syndromes méningés

a) céphalées

Ce syndrome a été longtemps négligé ; par exemple il n'en est pas fait mention dans la série de FEINGLASS et Coll. (25).

Depuis, les céphalées sont reconnues comme faisant partie intégrante du tableau de lupus neurologique et leur fréquence est importante (28).

En effet, il semble qu'il s'agisse de la manifestation neurologique la plus fréquente après les troubles psychiques et les convulsions (72).

Elles sont souvent prolongées, rebelles aux antalgiques, prenant le caractère d'une migraine et réagissant favorablement au traitement par corticoïde (69).

Elles peuvent parfois être le seul symptôme neurologique (30).

b) syndrome méningé (72)

Un syndrome méningé franc est rare. Il s'agit surtout d'une méningite aseptique qui peut parfois inaugurer la maladie. On trouve alors au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) une pleïocytose et une hyperprotéïnorachie.

Les méningites aseptiques peuvent se compliquer de méningites bactériennes vraies.

6) Neuropathie périphérique

Elles sont moins fréquentes que les atteintes du système nerveux central. Leur fréquence est diversement appréciée selon les auteurs : de 2% (28) à 12% (21) voire 29% (25).

Toutes les formes de neuropathie périphérique peuvent se voir (39) : soit polynévrites sensitivo-motrices bilatérales, symétriques, soit multinévrites, soit polyradiculonévrites type GUILLAIN-BARRE (25) (30).

Les manifestations sensibles sont habituellement prédominantes (24).

III- ANATOMO-PATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES NEUROLOGIQUES AU COURS DU LUPUS

1) Anatomo-pathologie

Les études anatomiques (JOHNSON RICHARDSON (39) : ELLIS et VERITY (23)) ont montré que les infiltrations de cellules inflammatoires et la nécrose fibrinoïde, typiques des lésions rénales, ne sont observées qu'occasionnellement le plus souvent (65%) , il s'agit d'une atteinte des petites artères avec altération dégénérative et proliférative pariétale, très similaire à celle de l'encéphalopathie hypertensive ou du purpura thrombotique thrombocytopénique (12).

a) les infarctus

La fréquence des infarctus est élevée (44% selon ELLIS et VERITY (23)). Les micro-infarctus sont beaucoup plus fréquents que les infarctus massifs : plus de 80% selon JOHNSON et RICHARDSON (39).

La prépondérance des petits ramolissement implique une atteinte des petits vaisseaux. Les micro-infarctus peuvent être la conséquence d'une endocardite verruqueuse de LIBMAN-SACHS (72) qui ne donne qu'exceptionnellement des infarctus étendus.

b) les hémorragies

Ce sont les lésions macroscopiques les plus fréquentes : six des dix cerveaux présentant des lésions macroscopiques chez JOHNSON RICHARDSON (39).

Il s'agit tantôt d'hémorragies massives intracérébrales, tantôt d'hémorragies pétéchiales diffuses. Une hémorragie sous-arachnoïdienne y est toujours associée mais peut être isolée (72).

c) lésions infectieuses

Il s'agit plutôt d'une conséquence de l'évolution de la maladie. Un processus distinct des lésions vasculaires précédentes est représenté par les lésions infectieuses, qu'il s'agisse de méningite purulente, mycosique ou d'abcès. Dans la série d'ELLIS et VERITY (23) on retrouve une méningite dans 28% des cas.

d) corrélation anatomo-clinique

Il ne semble pas exister de corrélation anatomo-clinique dans les troubles neurologiques du LED : en effet, des études n'ont retrouvées aucune lésion anatomique chez des patients avec un lupus neurologique (46). Par contre, des lésions cérébrales existent chez des patients lupiques sans signe neurologique : on retrouve cette notion dans l'étude de JOHNSON RICHARDSON (39).

Pourtant, la localisation des modifications vasculaires, notamment les lésions de vascularite responsable de micro-infarctus, correspondent bien aux signes cliniques rencontrés lors des troubles neurologiques focaux (accidents vasculaires cérébraux ; (atteinte des paires crâniennes). La petite taille des infarctissements rend compte probablement de l'allure temporaire de certains signes cliniques.

Cependant, les altérations vasculaires ne peuvent expliquer à elles seules toutes les modifications pathologiques lors des syndromes traduisant une atteinte diffuse telles que les troubles psychiatriques ou les altérations observées au niveau de la moelle épinière ou des nerfs périphériques (51)

2) La physiopathogénie

La physiopathogénie des manifestations neurologiques au cours du LED demeure encore imprécise. Cela tient aux difficultés de critères diagnostiques, à l'insuffisance de précision de certains tests de laboratoires et à l'inaccessibilité du cerveau à une étude histologique du vivant du malade (12).

Il semble peu probable qu'un seul processus pathologique soit à l'origine de l'ensemble des signes cliniques. A côté des mécanismes thrombotiques responsables d'ischémie corrélée à des signes cliniques focaux, il faut envisager, en particulier pour les manifestations diffuses une altération directe des cellules cérébrales par des auto-anticorps créant des lésions d'encéphalite auto-immune (12).

En effet, d'une façon générale, les mécanismes immunologiques tiennent une place prépondérante dans les lésions du LED et les manifestations neurologiques n'échappent à ce déterminisme (13). Un intérêt croissant pour un mécanisme de ce type s'est développé devant la découverte d'anticorps réagissant directement avec le cerveau (77).

Ainsi, on a reconnu dans le sérum des malades lupiques des anticorps anti-neurones, des anticorps anti-cellule gliale, des anticorps anti-lymphocytaires, des anticorps anti-gangliosides, présentant une réaction croisée avec le tissu cérébral (12) (77).

Pour retenir leur responsabilité, il faut qu'ils puissent atteindre les éléments constitutifs du cerveau.

Plusieurs mécanismes sont évoqués : synthèse locale, altération du fonctionnement des plexus choroïdiens par dépôts d'immuns complexes circulant (35), altération de la barrière hémato-encéphalique (59).

Contre la notion de production locale d'auto-anticorps, on retient la rareté des études anatomo-pathologiques signalant la présence de cellules immunocompétentes dans le cerveau de patients lupiques ayant présenté des manifestations neurologiques (77).

On a découvert chez des patients présentant des manifestations neuro-psychiatriques diffuses telles que psychose ou convulsions, des taux d'auto-anticorps anti-neurones nettement plus élevés dans le LCR que dans le sérum (11).

Une altération par des immuns complexes des plexus choroïdes a été invoqué pour expliquer le passage des anticorps sériques dans le LCR mais de tels dépôts choroïdiens sont souvent retrouvés chez des patients lupiques présentant ou non des troubles neurologiques (59).

Le mécanisme qui apparaît actuellement comme le plus probable est une altération de la barrière hémato-encéphalique mais la nature intime de l'altération reste mal connue (77).

Il semble que le mécanisme physio-pathologique ne soit pas univoque et qu'il résulte de plusieurs facteurs : vascularite, modification composition un LCR, réaction antigène-anticorps (72).

L'intérêt croissant pour les anticorps antiphospholipides dans la maladie lupique fait apparaître une association significative de ces anticorps avec des accidents vasculaires cérébraux. La fréquence des manifestations cérébro-vasculaire chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides serait approximativement de l'ordre de 25% (7).

Ceci peut facilement se comprendre quand on sait que la présence d'anticorps antiphospholipides constitue un facteur de risque de thrombose.

On a également récemment souligné la fréquence de lésions des valves cardiaques chez les patients lupiques avec des anticorps antiphospholipides.

Cette notion d'endocardite développée lors du lupus est ancienne et déjà en 1924, LIBMAN et SACHS retrouvaient un type d'endocardite spécifique du lupus constituée en des lésions valvulaires non bactériennes pouvant quelquefois entraîner l'apparition clinique de souffle cardiaque ou de signes cardiaques.

On peut penser que ces lésions valvulaires, le plus souvent asymptomatiques, peuvent être une source d'embolies pouvant expliquer certaines thromboses notamment cérébrales mais des séries plus importantes de patients lupiques avec ou sans anticorps antiphospholipides doivent être étudiés échocardiographiquement pour que cette association des lésions valvulaires et des anticorps antiphospholipides soit confirmée (7).

IV - EPIDEMIOLOGIE, EXAMENS COMPLEMENTAIRES, TRAITEMENT ET PRONOSTIC DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

1) Epidémiologie

La nette prépondérance féminine ne surprend pas si on sait que la maladie lupique touche principalement le sexe féminin (9 femmes pour 1 homme) (55).

Il faut noter également que les femmes blanches sont essentiellement touchées (55).

2) Examens complémentaires

Les examens complémentaires n'aident que légèrement au diagnostic de lupus cérébral, mais récemment, de nouvelles techniques sont apparues, contribuant plus largement au diagnostic.

a) E.E.G.

Le tracé est fréquemment anormal même en dehors des crises convulsives. On retrouve des modifications chez plus de 80% des patients concernés par un trouble neurologique (28), mais ces modifications n'ont pas de caractère spécifique.

Elles consistent en un ralentissement généralisé du rythme et de signes focaux latéralisés à type de ralentissement ou de bouffées d'ondes lentes mais sans correspondance clinico-électrique (55).

En somme, l'E.E.G. a peu d'intérêt pour localiser une lésion au cours du lupus mais est utile pour la surveillance des malades (72).

b) Tomodensitométrie (T.D.M.)

La T.D.M. axiale peut, par contre, montrer des modifications imputables à une ischémie localisée ou à une hémorragie (27), (16), (74).

L'anomalie la plus fréquente rencontrée à la T.D.M. est un élargissement des sillons accompagné ou non d'une dilatation ventriculaire, donnant un aspect d'atrophie corticale (74). Il semblerait que les manifestations neurologiques existent avant que l'atrophie ne puisse être détectée au scanner ; l'atrophie installée ne disparaît plus même si les signes cliniques sont réversibles (74).

La valeur diagnostic du scanner est débattue (55) : GAYLIS et coll. (27) trouvent que la T.D.M. est une méthode sensible mais non spécifique d'évaluation du lupus neurologique. A l'inverse, l'atrophie est observée aussi bien chez des patients lupiques avec ou sans manifestations neurologiques (16) ce qui restreint son intérêt.

c) Résonnance magnétique nucléaire (R.M.N.)

La R.M.N., nouvelle méthode de représentation cérébrale, sera peut-être plus discriminante. En effet, les études débutées depuis 1980 démontrent que, comparées aux résultats de la T.D.M., la R.M.N., en général, procure une qualité d'image anatomique supérieure et souvent révèle des lésions occultées par la T.D.M. (37), (41).

Les lésions parenchymateuses sont habituellement localisées au niveau de la jonction corticomédulaire ou au niveau de la substance blanche péri-ventriculaire. Elles ont une extension centripète équivalent à des lignes irrégulières dans la substance blanche, reproduisant approximativement la course des artérioles cérébrales. Cela peut faire évoquer que les lésions décelées lors d'une R.M.N. représentent les vasculopathies des petits vaisseaux cérébraux ainsi que les micro-infarctus, lésions anatomo-pathologiques observées au cours du lupus cérébral (37).

Il semblerait que le plus souvent, les lésions ne disparaissent pas même si les signes cliniques neurologiques ne sont plus présents.

d) Scintigraphie cérébrale

Les résultats sont diversement appréciés selon les auteurs (72) ; Pour certains, les anomalies à la scintigraphie sont rares alors même que les manifestations neurologiques cliniques sont importantes (26), (28).

Pour d'autres, la scintigraphie était positive chez les patients en poussée lupique neurologique (69) ces différences de résultats étant peut-être dues à des techniques différentes.

Cet examen peut être utile pour suivre l'évolution sous traitement.

e) Angioscintigraphie cérébrale à l'oxygène 15 (60)

Cette méthode permet d'explorer le temps artériel et le temps métabolique : on peut observer une baisse du débit cérébral, des anomalies de distribution du flux sanguin et une corrélation entre le siège des anomalies et le type de déficit neurologique.

Une autre technique utilisant le Xenon 133 permet d'analyser le débit cérébral.

KUSHNER et Coll. (45) ont réalisé une étude sur 25 patients lupiques. Il en ressort que le débit sanguin était normal chez les patients sans manifestations neurologiques ainsi que chez les malades avec lupus neurologique en rémission. On note une diminution significative du débit cérébral hors des poussées neurologiques. Ceci tend à montrer que le débit sanguin cérébral est un bon indicateur de l'activité des complications neurologiques du lupus et que sa variation reflète l'évolution clinique de la maladie.

f) Liquide céphalo-rachidien

Une pléiocytose et une hyperprotéinorachie modérée sont observées assez fréquemment mais demeurent des signes peu caractéristiques (25), (39), (16), (21). Une augmentation significative de la protéinorachie est observée lors des atteintes médullaires (myélite transverse) (25).

On peut également constater une réaction méningée dans le L.E.D. sans autre anomalie du S.N.C. (39).

Le taux du complément dans le L.C.R. est très souvent abaissé lors des poussées neurologiques (63), (28). On a également retrouvé dans certaines études un titre élevé d'anticorps anti D.N.A. dans le L.C.R. (65).

Les résultats concernant le taux d'IgG dans le L.C.R. au cours des troubles neurologiques sont contradictoires (48) : certains auteurs (11) rapportent une augmentation de ce taux, d'autre en revanche, font état d'une baisse significative des IgG à un moment de l'évolution de certaines poussées (48).

L'augmentation du taux des anticorps antineuronaux au niveau du L.C.R. est accompagnée par une élévation du taux sérique de ces mêmes anticorps et leur présence dans le liquide céphalo-rachidien n'interviendrait seulement lorsque des taux sériques sont constatés (42).

3) Traitement

Le traitement des complications neurologiques ne diffère pas de celui du lupus, l'essentiel étant représenté par les thérapeutiques immuno-suppressives en premier lieu, la corticothérapie (72).

L'utilisation de fortes doses de corticoïdes initialement préconisées par DUBOIS (21) est actuellement discuté en raison de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité qu'elle entraîne (48). Il semblerait que des doses plus modérées (1mg/kg/J. par exemple) soient tout aussi efficaces tout en ayant beaucoup moins d'effets indésirables (63), (28).

Cependant, des doses importantes de corticoïdes utilisées en flash sur une période courte (par exemple 1g méthyl-prédnisolone /Jour sur 3 jours consécutifs) sont employées pour induire une rémission chez des patients présentant un lupus sévère ou réagissant mal au traitement oral.

Les doses faibles de corticostéroïdes sont surtout indiquées lors des formes à symptomatologie mineure; le traitement sera continué longtemps après la disparition des signes cliniques (28), (63).

Les antipaludéens de synthèse sont également utilisés dans les formes plus mineures du lupus érythémateux disséminé ou en association avec les corticostéroïdes afin de permettre une diminution ou un sevrage plus rapide. Une surveillance ophtalmologique est bien sûr nécessaire (20).

D'autres traitements immuno-suppressives ont été envisagés avec l'utilisation d'azathioprine (Imurel^{*}) ou cytostatiques (cyclophosphamide) mais les résultats demeurent contradictoires (20), (63).

Les plasmaphérèses sont réservées aux cas sévères de lupus érythémateux disséminé. Ce procédé permet de soustraire du sérum des patients lupiques les auto-anticorps et les immuns-complexes mais il semblerait que la plasmaphérèse doit être associée à la poursuite du traitement immuno-suppressif car elle pourrait stimuler la production d'anticorps (20).

4) Pronostic

Classiquement, l'atteinte du S.N.C. était un facteur pronostique péjoratif au cours du lupus érythémateux disséminé (21), venant après l'atteinte rénale. Mais des séries récentes ont remis cette notion en question, vraisemblablement en raison de l'efficacité des traitements notamment par les corticoïdes (73).

En fait, le pronostic est différent selon le type de l'atteinte neurologique. Si les crises comitiales ou les psychoses fonctionnelles constituent le seul symptôme clinique neurologique, elles ne constitueraient pas un élément péjoratif (24).

Par contre, une atteinte neurologique centrale (déficitaire, mouvements anormaux) a un mauvais pronostic, la survie à 5 ans étant de 50% (24) mais ce mauvais pronostic est également dû à la plus forte incidence d'atteinte rénale dans le lupus neurologique (46).

Les patients lupiques avec atteinte du S.N.C. ont un plus grand nombre de manifestations de la maladie, en particulier une plus forte incidence d'atteinte rénale (48). Cette maladie plus sévère nécessite un traitement plus lourd avec un risque plus élevé de complications iatrogènes (50).

LES MOUVEMENTS CHOREIQUES

La chorée désigne un mouvement anormal particulier observé dans un grand nombre d'affections neurologiques ou générales.

Nous étudierons la place du mouvement choréique au sein des manifestations neurologiques du lupus, son aspect clinique, les diagnostics différentiels qu'il faut envisager. Nous reprendrons quelques points de physiopathologie propre à la chorée lupique et nous terminerons ce chapitre par une notion de thérapeutique.

I - FREQUENCE, EPIDEMIOLOGIE

La chorée constitue la dyskinésie la plus fréquente au cours du lupus érythémateux disséminé mais parmi les manifestations neurologiques de la maladie, elle demeure rarement observée (35), (28), (59).

Leur fréquence est faible : 2 à 4% des cas (39), (4), (50), (64), (73).

La chorée peut être inaugurale de la maladie (35), (13), (59), (3), (58) et représentée le seul signe clinique.

Lorsqu'elle survient en cours d'évolution du lupus érythémateux disséminé, elle s'associe souvent à d'autres manifestations neurologiques (13) en particulier les troubles mentaux (18).

Alors que le lupus est une maladie de la 3ème ou 4ème décade et que les enfants de moins de 16 ans ne représentent que 27% de la population (35), on est surpris à l'analyse de la littérature par le jeune âge des patients présentant l'association chorée-lupus.

Pour HERD et Coll. (35), 53% ont moins de 16 ans et 64% moins de 20 ans (sur une revue de 35 cas). Pour MARTIN en 1981 (51) l'âge moyen du diagnostic est de 18 ans (d'après 52 cas de chorée lupique recensés).

Ainsi, devant toute chorée inexplicée chez un enfant ou un adolescent, un lupus peut être envisagé.

Les épisodes choréiques ont une durée variable en moyenne de quelques semaines, cependant, on peut noter des cas d'évolution chronique ou récidivante (13).

La chorée partage le pronostic des autres complications neurologiques à savoir que celui-ci demeure souvent péjoratif (73).

II - CLINIQUE (60'), (14)

Le mouvement choréique est le trait commun des différents syndromes choréiques, quelle qu'en soit la cause ; la chorée lupique n'échappe pas à cette règle.

Il s'agit d'un mouvement arythmique, involontaire, brusque, touchant des territoires les plus variés car il évolue sur un fond d'hypotonie qui ne le freine pas (60').

Les réflexes ostéotendineux sont présents et les cutanés plantaires sont en flexion. On oppose classiquement sur le plan sémiologique deux types de chorée :

- la chorée de SYDENHAM où les mouvements prédominent sur les segments proximaux et sont assez amples
- la chorée de HUNTINGTON où ils sont plus distaux et moins marqués.

Variant d'un instant à l'autre, dans leur distribution et leur amplitude, ils sont augmentés par la fatigue, l'effort physique, l'émotion, la concentration intellectuelle.

Ils parasitent considérablement le mouvement volontaire. Le repos les calme et ils disparaissent pendant le sommeil.

La chorée au cours du lupus tend à se rapprocher beaucoup du tableau clinique de la chorée de SYDENHAM (13).

III - DIAGNOSTIC

La chorée peut être le seul signe précédant les autres symptômes de la maladie lupique, les devançant de plusieurs mois voire des années (50). Il peut se poser alors des problèmes difficiles de diagnostic.

En effet, une chorée isolée peut avoir plusieurs étiologies possibles telles qu'une maladie de WILSON, une encéphalite, une tumeur cérébrale, une chorée familiale bénigne ou une chorée post-rhumatismale de SYDENHAM (3).

Il est reconnu également qu'un traitement par phénothiazines, lithium, isoniazide ou réserpine peut entraîner des mouvements anormaux ; l'arrêt du traitement permet d'établir le diagnostic (25).

En fait, le diagnostic se discute en très grande partie avec la chorée de SYDENHAM (51). En effet, il est très difficile de dissocier les deux maladies sur le plan clinique seul car l'âge, le sex-ratio, le tableau clinique sont très similaires (3), (35). Seuls les examens immunologiques permettent d'en faire la différence (13).

On pourrait penser que l'orage immunologique du L.E.D. ravive le processus immunitaire ancien et souvent latent de la chorée rhumatismale soit le crée "de novo" (51). De même, l'hypothèse que le rhumatisme articulaire aigu pourrait être un prodrome ou une manifestation initiale du lupus lui-même a été avancée (51).

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CHOREE AU COURS DU LUPUS

La structure anatomique intéressée lors des mouvements choréiques est le système striatal.

Nous avons vu que les corrélations anatomo-cliniques sont rares lors des études anatomo-pathologiques concernant les troubles neurologiques dans le lupus érythémateux disséminé et les mouvements choréiques correspondent à ces données générales.

En effet, seulement 2 patients sur 10 présentant une chorée au cours de leur maladie lupique répertoriés au cours d'une revue de la littérature par BRUYN et PADBERG (13) présentaient des lésions de thrombose au niveau des noyaux striés. A l'inverse, on retrouvait des infarctus du néostriatum chez des patients sans chorée (JOHNSON et RICHARDSON (39)).

Ces observations nous font penser que la chorée ne résulte pas forcément d'une lésion d'une zone déterminée mais plutôt d'une baisse du contrôle supérieur sur les structures motrices notamment les corps striés, par des lésions ponctuelles disséminées (19), (26).

Plus récemment, le rôle des anticorps antiphospholipides a été souligné. Il semblerait que certaines manifestations soient associées de manière significative à cette famille d'auto-anticorps : ainsi, nous avons vu dans le chapitre précédent l'association infarctus cérébraux anticorps antiphospholipides noté par plusieurs auteurs (7), (9). Il en est de même pour les chorées lupiques (4), (43), (49), (59), (12).

Ainsi en 1985, BOUCHEZ et Coll. (12) dans une revue de 41 cas de chorée lupique retrouve la notion d'une anti-prothrombinase dans les 9 cas où elle a été recherchée.

Ainsi, bien qu'il s'agisse d'une série comportant des cas anciens à une époque où la recherche d'anticoagulant circulant n'était pas possible ou peu pratiquée, la fréquence de ceux-ci est de 22%.

La sérologie syphilitique a été étudiée 23 fois donnant 17 fausses positivités soit 74%. La recherche d'anticorps anti-phospholipides (anticoagulant circulant ou anticardiolipide) a été effectuée dans 25 cas (60%). Elle était positive dans 80% de ces cas, soit 49% de la série.

Des articles plus récents (5), (43), (6) ont confirmé la fréquence de cette association. Il semble donc qu'un anticorps antiphospholipide soit découvert avec une fréquence significative lorsqu'il est recherché dans les tableaux de L.E.D. avec manifestations choréiques.

Nous connaissons l'importance de la relation des anticorps antiphospholipides avec la survenue de thromboses et il est tentant de penser que la chorée peut être le résultat de la thrombose des petits vaisseaux alimentant les noyaux striés (5).

Nous avons vu que les études nécropsiques pratiquées montraient le plus souvent l'absence de lésions au niveau des structures nerveuses pouvant engendrer les mouvements choréiques (13), (50). De plus, le fait que la chorée peut disparaître spontanément ou survenir à n'importe quelle localisation corporelle chez le même individu fait suggérer qu'il pourrait s'agir d'une ischémie réversible plutôt qu'une lésion d'infarctus (43).

Cette notion est étayée par l'absence d'anomalie constatée le plus souvent sur les examens tomodynamométriques chez les patients présentant une chorée lupique.

Des observations de ce type sont notées par ASHERSON et Col.(5) et KHAMASHTA (43).

Cependant, on peut comprendre que des atteintes focales vasculaires soient responsables d'accident vasculaire cérébral, de chorée notamment les hémichorées mais elles ne peuvent expliquer les manifestations évoquant des formes diffuses (atteinte psychiatrique, convulsions, chorée atteignant les 4 membres).

La constatation dans ces formes diffuses de la présence d'anticorps antiphospholipides permet de suggérer de nouvelles hypothèses pouvant expliquer la physiopathogénie.

Ainsi, à côté des cas conduisant à une thrombose les anticorps antiphospholipides pourraient provoquer, en raison de réaction croisée avec les phospholipides membranaires de cellules endothéliales, l'altération de la barrière hémato-encéphalique livrant passage aux auto-anticorps réagissant avec le cerveau (12).

Ils pourraient également avoir un rôle direct en réagissant avec les lipides complexes du cerveau (33).

Ainsi il a été suggéré que les anticorps antiphospholipides avaient une action directe sur les phospholipides des noyaux striés expliquant la survenue de chorée (5).

Des études récentes effectuées sur le sérum de patients lupiques avec chorée ont retrouvé une activité anti-neuronale dirigée contre des structures des noyaux striés (43), (5).

Cela tend à prouver que la physiopathogénie de la chorée lupique semble trouver son explication plutôt sur des phénomènes immunologiques plutôt qu'une occlusion vasculaire mais ces études demeurent encore à confirmer.

Les anticorps antiphospholipides peuvent être recherchés de façon systématique pour toute chorée inexpliquée même si les patients n'ont pas d'autres signes cliniques ou sérologiques de lupus (36).

V - TRAITEMENT

Le traitement des chorées symptomatiques se confond avec celui de l'affection en cause. IL en est de même pour les chorées lupiques où la base du traitement consiste au traitement de fond du lupus, en premier lieu, la corticothérapie.

Des thérapeutiques adjuvantes y sont souvent associées notamment les neuroleptiques avec comme chef de file l'halopéridol, de la famille des butyrophénones (18), (50).

En ce qui concerne la posologie, les règles ne sont pas définies, il semblerait qu'il faille augmenter progressivement les doses. Il semble exister une dose-seuil en dessous de laquelle les mouvements choréiques réapparaissent (50). La durée du traitement est variable selon les auteurs : certains (50) ont constaté une reprise de la chorée avec l'arrêt du traitement ; d'autres (44), (3) ont pu interrompre le traitement dès la fin des troubles sans récurrence.

Il est préconisé par certains auteurs de ne traiter les mouvements choréiques par les neuroleptiques que secondairement (35), (59), (43).

En effet, si la chorée lupique réagit de façon favorable au traitement du lupus, sa récurrence ou pas permettrait de juger de l'efficacité ou non du traitement du lupus.

Devant la notion de facteur de risque important de thrombose en présence d'un anticoagulant circulant ou d'un anticardiolipide, il est préconisé actuellement d'instaurer un traitement anti-agrégant plaquettaire (58), (5), (49).

Les résultats thérapeutiques peuvent faire envisager une explication à la genèse des mouvements choréiques. En effet, le fait que les neuroleptiques en général et l'haloperidol en particulier ont une efficacité certaine sur toutes les chorées, la notion que les neuroleptiques ont un effet dopaminolytique par blocage des récepteurs post-synaptiques au niveau des noyaux gris et que les chorées peuvent être induits par des drogues pro-dopamine (L. DOPA) font penser qu'à l'origine du trouble neurologique existe une hyper-activité du système dopaminergique par rapport au système cholinergique des corps striés (18), (3), (5).

OBSERVATION

Madame B. Marie-Christine, née le 16.01.1961, est hospitalisée dans le service de médecine interne A au Centre Hospitalier Universitaire de LIMOGES pour la première fois le 2 Mai 1984 pour l'apparition de mouvements choréïques et la découverte d'un anticoagulant circulant.

I - ANTECEDENTS

1) Antécédents personnels

- exsanguino-transfusion néo-natale pour un problème d'immunisation érythrocytaire mal précisée.
- maladies infectieuses de l'enfance, à noter otites à répétition
- rhumatisme inflammatoire du poignet droit, récidivant à l'âge de 14 ans puis deux nouvelles poussées à l'âge de 18 et 21 ans sous forme de polyarthrites inflammatoires d'évolution migratrice atteignant poignets, chevilles, coudes, genoux et hanche droite; aucune exploration particulière de ces rhumatismes n'a été pratiqué.
- interruption volontaire de grossesse en 1979, depuis sous contraceptifs oraux ; arrêt de la contraception en 1982.
- apparition en 1982 d'un syndrome de RAYNAUD peu intense, d'apparition progressive, contemporain d'une poussée de polyarthrite. Aucune exploration n'est pratiqué à cette époque. A noter que le RAYNAUD a précédé la manifestation de polyvinyl.
- métier : manutentionnaire depuis 1982 dans une usine où elle manipule du polyvinyl.

2) Antécédents familiaux

- rhumatisme inflammatoire non étiqueté chez le père.
- rhumatisme d'allure arthrosique chez la mère.
- pas de problème à signaler dans la fratrie
- il n'existe pas d'antécédent de collagénose ou d'hémolyse auto-immune.
- à noter l'absence de tout antécédent choréique familial.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

C'est brusquement le 1er Février 1984 que la patiente présente à 5 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse une fausse couche spontanée ramenant un fœtus macéré de 450g.

Le dernier contrôle de grossesse en Janvier 1984 avait noté quelques traces de protéinurie peu intense, quelques nausées, des scotomes avec discrète asthénie. Aucune étiologie de cette fausse couche spontanée n'est retenue par les gynécologues mais la présence d'un anti-coagulant circulant est signalé à son médecin traitant.

Du 11 Février au 1er Mars 1984, la patiente ne reprend pas son travail, devient somnolente, asthénique et commence à présenter un syndrome dépressif.

Une poussée de polyarthrite inflammatoire survient au niveau des inter-phalangiennes proximales ainsi qu'au niveau des poignets de façon bilatérale, puis des ulcérations buccales intenses que la patiente attribue à une aphtose, associée à une douleur laryngée à la déglutition.

Le syndrome de RAYNAUD se majore, en particulier au niveau des membres supérieurs et la patiente signale "une poussée éruptive" immédiatement après la fausse couche et d'évolution spontanément régressive.

Enfin, la dernière semaine de Février, apparaissent des mouvements anormaux de plus en plus intenses accompagnés d'insomnies, conduisant le médecin traitant à hospitaliser la malade le 1er Mars 1984.

III - EXAMEN D'ENTREE

1) Sur le plan clinique

On retrouve les mouvements choréiques généralisés atteignant les quatres membres et la tête, involontaires explosifs et désordonnés, entraînant un état grabataire et rendant impossible toute alimentation.

Les réflexes ostéo-tendineux sont tous retrouvés symétriques mais très vifs. Les réflexes cutané-plantaires sont présents en flexion.

Il n'existe pas de trouble de la sensibilité superficielle ni profonde et le tonus musculaire est normal.

On note un état dépressif grave avec attitude de refus.

On retrouve des ulcérations longilignes au niveau de la langue et des gencives.

Il n'existe pas de syndrome hémorragique, pas de signe cutané ni de manifestation rhumatologique.

2) Bilan para-clinique

a) résultats biologiques non spécifiques

Il existe un syndrome inflammatoire :

. vitesse de sédimentation (V.S.) : 70 à la première heure.

- . α 2 globulines à 9,6 g/l
- . fibrinémie à 3,70 g/l.

La formule numération sanguine retrouve :

- . hémoglobine 11,7 g/100mm
- . globules rouges 3.840.000/mm³
- . globules blancs 6.200/mm³ avec formule normale.
- . plaquettes 188.000/mm³

Les bilans hépatique et rénal sont normaux sans protéinurie, ni hématurie microscopique.

Le bilan d'hémostase montre :

- . T.C.K. à 63" pour un témoin à 40"
- . T.Q. est de 13,5" et le T.T. à 28".
- . Le dosage des facteurs pro-coagulant est normal : VIII à 75%, IX à 100%, II à 100%, VII-X-V également à 100%.

Il est mis en évidence un anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase.

b) bilan immunologique

F.A.N. positifs au 1/4096ème avec une fluorescence mouchetée (anti-S.M.; anti-R.N.P. négatifs)

Les anti-D.N.A. recherchés par la technique de FARR s'élèveront à 130 UI/ml.

Les immuns complexes circulant sont positifs à XX par la technique du P.E.G.

Le complément sérique est à 350 UV pour le C.H.50 (normal entre 340 ± 70 UV) ; les fractions C₃ et C₄ sont abaissées : C₃ à 700 ng/l (normal entre 1000 et 2000)

C₄ à 140mg/l (normal entre 150 et 700 mg/l).

Le B.W. est négatif de même que le T.P.H.A. et V.D.R.L.

Le latex-Waaler Rose est négatif.

Les autres auto-anticorps sont négatifs ainsi que le test de COOMBS.

c) autres examens complémentaires

La capillaroscopie est compatible avec le diagnostic de lupus mais non typique : il existe une dystrophie ectasiant associée à un oedème et une raréfaction capillaire mais sans anses anormalement longues.

La biopsie cutanée en peau saine est négative.

Sur le plan neurologique : la ponction lombaire ne retrouve pas d'anomalie biologique. l'E.E.G. est normal de même que le scanner cérébral.

L'électrocardiogramme, la radiographie thoracique et l'échographie cardiaque sont normaux.

Le bilan initial à l'entrée dans le service était très évocateur d'un lupus érythémateux disséminé devant l'association clinique d'antécédents d'arthrites des membres supérieurs d'aspect inflammatoire, des ulcérations buccales (sans aphtose génitale) et de la psychose.

Les arguments biologiques confortent l'impression clinique avec notamment des anticorps anti-noyaux et des anticorps anti-D.N.A. positifs.

III - EVOLUTION

Une corticothérapie est débutée le 1er Mars 1984 à la dose de 1mg/k/24 h. Un traitement à base d'halopéridol est associé (XX gouttes d'haldol* fort/Jour).

Du 9 au 20 Mars : l'évolution est favorable avec amélioration clinique notamment au niveau de la psychose, disparition des ulcérations buccales et du syndrome de RAYNAUD, diminution du syndrome inflammatoire (V.S. à 25/50) et discrète diminution de force de l'anticoagulant circulant (T.C.K. chute de 66" à 63" à deux reprises).

A partir du 24 Mars : sans modification de thérapeutique, nous constatons une aggravation avec sur le plan clinique un tableau neuropsychiatrique grave, une exacerbation de la chorée (malgrès des doses d'haldol* plus fortes de 20 à 75 gouttes/jour), fièvre à 39°C, des poussées fluxionnaires polyarticulaires, réapparition des ulcérations buccales, survenue d'un discret érythème au niveau de la face et de la cheville gauche.

Sur le plan biologique : la V.S. est restée stable à 15/50, la protéinurie des 24 heures est faible à 0,06 g/24 heures. Par contre, la numération initialement normale se modifie avec thrombopénie à 99.000 plaquettes par mm³ (dosage du 26 Mars 1984) avec conservation des autres lignées sanguines et sans syndrome hémorragique.

Le traitement est alors modifié associant des flash de corticoïdes (solumédrol* : 1g/24h pendant 3 jours consécutifs) suivi d'une corticothérapie à 1,5mg/k/24h. La patiente subit également 12 séances de plasmaphérèse.

L'état neurologique de la patiente s'améliore de façon sensible très rapidement ; par contre, on note toujours une thrombopénie à 20.000 plaquettes/mm³ le 28 Mars 1984. Cette hypoplaquettose se corrige progressivement et le 24 Avril 1984 les plaquettes étaient à 252.000/mm³ et on ne retrouvait pas d'anticoagulant circulant.

Ultérieurement, la corticothérapie a été lentement dégressive (diminution de 10% de la dose tous les 15 jours) avec une rémission clinique quasi-complète : seul persistait le syndrome dépressif.

Au mois de Septembre 1984 : sous 38mg de préd-nisol/jour, rechute clinique du syndrome psychiatrique avec quelques éléments délirants, réapparition de quelques mouvements choréiques et reprise de force de l'anticoagulant circulant alors qu'il avait disparu (hémostase du 9 mai 1984 avec T.C.K. à 42" pour un témoin à 40" alors que le 14 Septembre on le retrouvait à 63" pour un témoin à 40").

L'évolution est favorable sous l'augmentation de la corticothérapie à 45mg/24heures.

IV - SUIVI THERAPEUTIQUE

La diminution de la corticothérapie s'est poursuivie de façon très lente, en procédant par paliers. Une association avec les anti-paludéens de synthèse a été entreprise en Février 1986 afin de pouvoir effectuer un sevrage de la corticothérapie plus rapidement.

Sur le plan clinique, depuis les 5 années où la patiente est suivie régulièrement dans le service, elle n'a présenté aucune nouvelle poussée lupique sans signe psychiatrique, sans signe systémique.

La tolérance clinique du traitement par cortico-stéroïde est bonne mais il faut noter au début de la thérapeutique une importante prise de poids avec imprégnation cushingoïde, pilosité importante et facies erythroïde mais sans myopathie.

Les signes cliniques se sont amendés peu à peu avec la diminution des corticostéroïdes mais ils persistent encore actuellement une importante surcharge pondérale.

La surveillance oculaire sous anti-paludéens de synthèse s'est avérée sans anomalie notamment pas de dépôt cornéen et l'électrorétinogramme est normal.

En Mai 1989 :

La patiente est sous corticothérapie à 10mg de solupred* un jour sur deux associée à du plaquenyl* deux comprimés par jour.

Une tentative de diminution à 8mg de soluprèd* 1 jour sur 2 a entraîné une reprise des manifestations fluxionnaires au niveau métacarpo-phalangienne.

Cela traduit bien l'efficacité de la corticothérapie à faible dose et une baisse envers et contre tout risque d'entraîner une récurrence qui serait préoccupante, eu égard au passé pathologique de lupus majeur.

Sur le plan biologique, en Mai 1989 on retrouvait :

- absence de syndrome inflammatoire (V.S. à 18 ; fibrinogène à 2,29g)
- persistance de l'anticoagulant circulant de façon modérée (T.C.K. 47" pour un témoin à 40")
- le complément sérique est toujours abaissé
- les anticorps anti-D.N.A. sont positifs à 18 U/ml
- les facteurs anti-nucléaires sont au 1/2000ème
- la protéinurie des 24 heures est négative, la fonction rénale est normale ainsi que le bilan phosphocalcique.

Le dosage de l'anticorps anticardiolipide a été pratiqué en Décembre 1989 et la recherche s'est avérée négative alors que la patiente était en rémission clinique de sa maladie.

Il faut noter que l'incidence des vascularites intra-cérébrales et des atteintes cardiovasculaires semblent favoriser par l'existence du seul anticoagulant circulant et ainsi, un traitement préventif par anti-agrégant plaquettaire (aspirine par exemple) semble nécessaire en raison de ce caractère thrombogène. En conséquence, la patiente a été placée sous 100mg d'aspirine par jour associé à son traitement par corticostéroïde.

Quant au désir de grossesse formulé par la patiente, celle-ci ne pourrait se dérouler qu'après arrêt des anti-paludéens de synthèse, augmentation de la corticothérapie et maintien du traitement anti-agrégant plaquettaire, en connaissant les risques de récurrence de la maladie lupique ou de dystrophie foetale. Actuellement, ce projet semble être abandonné par la patiente.

DISCUSSION

Notre observation permet d'illustrer les données de la littérature. Elle s'intègre tout à fait dans le cadre des manifestations neurologiques du lupus associées aux anticorps antiphospholipides.

Plusieurs points sont intéressants à souligner :

1) Circonstances de survenue

Nous avons vu dans notre étude que la chorée peut inaugurer la maladie lupique dans 20 à 50% des cas (35). Nous ne sommes donc pas surpris de constater que dans notre cas clinique la chorée est révélatrice de la maladie.

Par contre, l'anticoagulant circulant est mis en évidence lors d'une complication (avortement spontané), ce qui est beaucoup moins courant.

Enfin, l'âge de survenue de la chorée lupique chez notre patiente coïncide parfaitement avec la moyenne retrouvée dans la littérature (59)

2) Tableau clinique

Nous présentons ci-dessous les 11 critères retenus par l'A.R.A. (American Rheumatism Association) (68) en 1982. Le comité a conclu que la diagnostic de lupus érythémateux disséminé est très probable si au moins 4 de ces 11 éléments sont présents que se soit de manière simultanée ou séquentielle sur une certaine période d'observation.

Nous remarquons que parmi les critères retenus par les rhumatologues pour l'atteinte neurologique, ne figure pas les mouvements choréiques.

- 1- Eruption de la région malar : Erythème fixé, maculeux papuleux des éminences malaires (pommettes), ayant tendance à respecter la partie médiane du visage.

- 2- Eruption discoïde: Plaques surélevées érythémateuses, avec hyperkératose et bouchons folliculaires ; apparition possible de cicatrices atrophiques.

- 3- Réaction de Photosensibilisation : Rash cutané résultant d'une réaction anormale à la lumière solaire (interrogatoire de la patiente ou observation du médecin).

- 4- Ulcération buccale ou nasopharyngée : Ulcération, d'habitude indolore, observée par le médecin.

- 5- Arthrite : Arthrite non érosive atteignant 2 ou plusieurs articulations périphériques, caractérisée par une succulence, un gonflement ou un épanchement intra-articulaire.

- 6- Sérite : Pleurite (douleur pleurale, frottement pleural, épanchement pleural ponctionné)
ou
Péricardite (E.C.G., frottement péricardique, épanchement péricardique mis en évidence).

- 7- Atteinte rénale : Protéinurie persistance de plus de 500 mg par 24 heures ou plus de 3 croix au dosage semi-quantitatif
ou
Présence de lignées cellulaire (GR, Hb, Leucocytes, cellules de desquamation tubulaire, ou mixtes).

- 8- Atteinte neurologique : Crises convulsives (en l'absence de prise de drogues ou de désordre métabolique : urémie, acide-cétose, troubles des électrolytes)
ou
Psychose (mêmes conditions que ci-dessus).
- 9- Atteinte hématologique : Anémie hémolytique avec réticulocytose
ou
Leucopénie (moins de 4000/mm³ à 2 ou plusieurs occasions)
ou
Lymphopénie (moins de 1500/mm³ à 2 ou plusieurs occasions)
ou
Thrombocytopénie (moins de 100.000/m² en l'absence de médicaments responsables).
- 10- Désordre immunologique : Présence de cellules L.E.
ou
titre normal d'Anticorps anti-D.N.A.-natif
ou
présence d'anticorps anti-Sm nucléaire
ou
réaction faussement positive dans les tests de dépistage de la syphilis depuis moins de 6 mois.
- 11- Anticorps antinucléaires : Déterminés par immunofluorescence ou équivalent à n'importe quel moment de l'évolution.

Le diagnostic de L.E.D. chez notre patiente est porté sur la présence de 5 critères de l'A.R.A. 82 (68):

- ulcération buccale
- arthrite
- manifestation neurologique à type de trouble psychiatrique
- facteur antinucléaire (F.A.N.) positif
- anticorps anti-D.N.A. positif

3) Association chorée-anticoagulant circulant

Les dernières publications retrouvent cette notion d'association chorée-anticorps antiphospholipide avec une fréquence statistiquement significative : par exemple sur 20 cas de chorée lupique répertoriés entre 1985 et 1988 16 cas présentaient un anticorps antiphospholipide (5), (6).

Notre observation rentre dans ce cadre et cela permet de discuter la physiopathogénie de la chorée au cours du L.E.D. On peut envisager deux mécanismes:

- soit un phénomène de thrombose ou plutôt d'ischémie (43).
- soit une réaction antigène-anticorps dirigée directement contre les cellules des noyaux gris centraux (43)

Nous avons vu que les anticorps antiphospholipides peuvent jouer un rôle soit direct en augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, soit directement en réagissant avec les lipides du cerveau (12).

4) Association anticoagulant circulant thrombopénie

On retrouve une corrélation significative entre anticorps anticardiolipide et thrombopénie immunologique (33). FEINGLASS et Coll. (25) retrouvent également une association manifestation neurologique-thrombopénie assez fréquemment.

Notre observation n'échappe pas à ces données. Il faut noter l'absence de syndrome hémorragique en présence de cette association au cours l'évolution clinique de notre cas.

5) Evolution

L'évolution de la maladie lupique chez notre patiente est tout à fait favorable alors que le pronostic semblait péjoratif. En effet, la patiente a présenté un lupus à forme neurologique grave ayant nécessité un traitement d'attaque important.

De plus, nous avons vu que le pronostic des mouvements choréiques au cours du L.E.D. partage celui des autres formes neurologiques centrales à savoir un pronostic défavorable avec un taux de survie à 5 ans de 50% (24).

Cependant, ce mauvais pronostic est également du à la plus forte incidence rénale dans le lupus à forme neurologique (46).

Dans notre observation, la patiente présentait des atteintes rhumatologique, cutanée, neurologique mais il n'existait pas d'atteinte rénale. Le pronostic semble en conséquence plus favorable.

Après 5 ans de recul, la malade n'a présenté qu'à une seule reprise un critère clinique évolutif de sa maladie, à savoir une poussée d'arthrite réactionnelle à une diminution de la corticothérapie.

Sur le plan biologique, on retrouve une persistance de l'anticoagulant circulant avec une force faible. Il existe toujours une hypocomplémentémie et on constate la présence d'anticorps anti-nucléaire. Il est reconnu qu'aucun des tests biologiques habituels individuellement pris en compte n'a de valeur pronostique définitive mais l'association de plusieurs paramètres biologiques perturbés (anticorps antinoyaux, hypocomplémentémie) pourraient avoir une meilleure valeur prédictive (55).

Cela nous incite à penser que même si l'évolution est remarquable chez notre patiente, une vigilance accrue est nécessaire avec contrôles réguliers clinique et biologique.

Quant au traitement par corticothérapie, une dose minime (10 mg cortancyl* 1 jour sur 2) semble avoir une efficacité satisfaisante avec une bonne tolérance clinique sans effet secondaire majeur.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des patients présentant une chorée lupique avec un recul aussi important concernant le suivi thérapeutique.

CONCLUSION

Notre étude nous permet d'établir quelques données concernant le lupus à forme neurologique en particulier la chorée lupique.

Devant une manifestation neurologique isolée notamment l'apparition d'une chorée, il semble raisonnable d'envisager de façon systématique la possibilité d'une maladie générale et donc d'un L.E.D.

On souligne le rôle des anticorps antiphospholipide sur la physiopathogénie de la maladie lupique avec complication neurologique, spécialement les accidents vasculaires cérébraux et la chorée, mais la connaissance des mécanismes engendrant la maladie demeure incertaine et des travaux supplémentaires semblent nécessaire.

Le dosage des anticorps antiphospholipide en particulier l'anticorps anticardiolipide nous paraît intéressant devant tout accident vasculaire cérébral inexplicé ou devant l'apparition d'une chorée isolée étant donné la fréquence significative de l'association avec ces deux complications neurologiques du L.E.D.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABEL (T), GLADMAN (D.D.), UROWITZ (M.B.) : Neuropsychiatric lupus
J.Rheumat. (1980), 7, pp 325-333.
- 2 - ANGLESCANO (E), SULTAN (Y), CLAUVEL (J.P.) :
Predisposing factor to thrombosis in SLE, possible relation to endothelial cell damage
J. LAB. CLIN. MED. (1979), 94, pp 312-323.
- 3 - ARISAKA (O), OBINATA (K), SASAKI (H), ARISAKA (M), KANEKO (K) : Chorea as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus
Clinical pediatrics (1984), 23, pp 298-300.
- 4 - ASHERSON (RA), HARRIS (NE), GHARAVI (HE), HUGUES (GR) :
Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid, antibodies, chorea and oral contraception
Arthritis and Rheumatism. (1986), 29 (12), pp 1535-6.
- 5 - ASHERSON (RA), DERKSEN (H.W.M.), NIGEL HARRIS (E), BOUMA (B.N.), GHARAVI (AE), KATER (L), HUGUES (GRV) :
Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease : association with antiphospholipid antibodies
Seminars in Arthritis and Rheumatism, (1987), 16 (4), pp 253-259.
- 6 - ASHERSON (RA), HUGUES (GRV) : antiphospholipid antibodies and chorea
J. Rheumat. (1988), 15, pp 317-319.
- 7 - ASHERSON (R.A.), KHAMASHTA (R.A.), GIL (A), VASQUEZ (J.J.), CHAN (O), BAGULEY (E), HUGUES (G.R.V.) : Cerebro vascular disease and antiphospholipid antibodies in SLE, lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome
The American journal of medicine, (1989), 86, pp 391-399.

- 8 - AVERBUCH (M), KOIFMAN (B), LEVO (Y) : lupus anticoagulant, thrombosis and thrombocytopenie in SLE
American journal of the medical sciences, (1987), 293, pp 3.5.
- 9 - BABIKIAN (V.L.), LEVINE (J.D.) : lupus anticoagulant and cerebral infarction : therapeutic implications
Neurology, (1987), 234, pp 361-362.
- 10 - BERRY (R.G.), HODGES (J.H.) : Nervous system involment in SLE
Trans. Am. Neurol. Assoc., (1965), 90, pp 231-233.
- 11 - BLUESTEIN (H.G.), WILLIAMS (G.W.), STEINBERG (A.D.) : Cerebral fluid antibodies to neuronal cells association with neuropsychiatric manifestation of SLE
Amer. J. Med., (1980), 70, pp 240-246.
- 12 - BOUCHEZ (B), ARNOTT (G), HARTRON (P.Y.), WATTEL (A), DEVULDER (B) : Chorée et LED avec anticoagulants circulants, 3 cas
Rev. Neurol. (Paris), (1985), 141.8.9., pp 571-577.
- 13 - BRUYN (G.W.), PADBERG (G) : Chorea and systemic lupus erythematosus, a critical review
European Neurology, (1984), 23, 6, pp 435-448.
- 14 - CAMBIER (J), MASSON (M), DEHEN (H) : Neurologie
Edition Masson, 4eme édition.
- 15 - CARRERAS (L.O.), MACHIN (S.J.), DEFREYN (G), VERMYLEN (J), SPITZ (B), VAN ASSCHE (A) : Arterial thrombosis, intra-uterine death and lupus anticoagulant detection of an immunoglobulin interfering with prostacyclin formation
Lancet, (1981), 1, pp 244-246.

- 16 - CARETTE (S), UROWITZ (M.B.), GROSMAN (H), ST-LOUIS (E.L.) :
Cranial computerized tomography in SLE
J. Rheumat. (1982), 9, pp 855-859.

- 17 - CLARK (E.L.), BAILY (A.A.) : Neurological and psychiatric
signs associated with SLE
J.A.M.A. (1956), 160, pp 445-457.

- 18 - DONALDSON (J.O.) : Control of chorea gravidorum with
haloperidol
Obtetrics and Gynecology, (1982), 59.3, pp 381-382.

- 19 - DONALDSON (I.Mc.G.), ESPINER (E.A.) : Disseminated
lupus erythematosus presenting a chorea gravidorum
Arch. Neurol., (1971), 25, pp 240-244.

- 20 - DELAFUENTE (J.C.), BURLINGAMME (M.B.) : Treatment of
SLE
Drug. Intell. Clin. Pharm., (1988), 22, pp 283.9.

- 21 - DUBOIS (E.L.) : The clinical picture of SLE
Dubois ed. (2^{ème} édition) Lupus erythematosus, university
of southern California Press, Los Angeles 1974, (1974),
9, pp 230-439.

- 22 - DUBOIS (E.L.), TUFANELLI (D.L.) : Clinical manifestations of SLE : computer analysis of 520 cas
J.A.M.A., (1964), 190, pp 104-111.
- 23 - ELLIS (S.G.), VERITY (M.A.) : Central nervous involvement in SLE : a review of neuropathologic findings in 37 cas : 1955-1967
Semin. Arthritis. Rheum., (1979), 8, pp 212-221.
- 24 - ESTES (D), CHRISTIAN (CL) : The natural history of SLE by prospective analysis
Medicine, (1971), 50.2, pp 85-95.
- 25 - FEINGLASS (E.J.), ARNETT (F.C.), DORSCH (C.A.), ZIZIC (T.M.), STEVENS (M.B.) : Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus diagnosis clinical spectrum and relations to other features of the disease
Medicine, (1976), 55.4, pp 323-339.
- 26 - FERMAGLICH (J) : Chorea associated with LED
Arch. Neur., (1973), 28, pp 276.
- 27 - GAYLIS (N.B.), ALTMAN (R.D.), OSTROV (S), QUENCER (R) : The selective value of computed tomography of the brain in cerebritis due to systemic lupus erythematosus
J. Rheumat., (1982), 9, pp 850-854.
- 28 - GIBSON (T), MYERS (A.R.) : Nervous system involvement in SLE
Ann. Rheum. Dis., (1976), 35, pp 398-406.
- 29 - GOUAULT-HEILMANN (M), INTRATOR (L), SOBEL (A), BRUNEAU (C) : Anticoagulants circulants de type anti-prothrombinase
Ann. Med. Interne, (1987), 138.4, pp 251-255.

- 30 - GRIGOR (R), EDMONDS (J), LEWKONIA (R), BRESNIHAN (B), HUGUES (G.R.V.) : Systemic lupus erythematosus a prospective analysis
Ann. Rheum. Dis., (1978), 37, pp 121-128.
- 31 - GRUEL (Y), DELAHOUSE (B), GUEROIS (C), LEROY (J) :
LED et anticoagulants circulants
Rev. Med. Tours., (1983), 17 4.1, pp 491-494.
- 32 - GUILLEVIN (L) : Anticoagulants circulants au cours de lupus à propos de 60 malades enquête multicentrique conduite par le secrétariat à la recherche à la S.N.F.M.I.
Ann. Med. Interne, (1987), 138.4, pp 246-250.
- 33 - HAARIS (E.N.), BOEY (M.L.), MACKWORTH-YOUNG (C.G.) :
Anticardiolipin antibodies detection by radio-immuassay and associated with thrombosis in SLE
Lancet, (1983), II, pp 1211-1214.
- 34 - HARTRON (P.Y.), BOUCHEZ (B), WATTEL (A), ARNOTT (G), DEVULDER (B) : Chorea, systemic lupus erythematosus circulating lupus anticoagulant
Journal of Rheumatology, (1986), 13, p 5.
- 35 - HERD (J.K.), MEDH (M), VZENDOSKI : Chorea associated with lupus, report of two cases and review of litterature
Pediatrics, (1978), 61.2, pp 308-315.
- 36 - HODGES (J.R.) : Chorea and the lupus anticoagulant :
Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatric, (1987), 50.3, pp 368-369.

- 37 - JACOBS (L), KINKEL (P.R.), COSTELLO (P.B.),
ALUKAL (M.K.), KINKEL (W.R.), GREEN (F.A.) : Central
nervous system lupus erythematosus the value of R.M.N.
J. Rheumat., (1988), 15.4, pp 601-6.
- 38 - JESSAR (R.A.), LAMONT-HAVERS (R.W.), RAGAN (C) :
Natural history of SLE
Ann. Intern. Med., (1953), 38, pp 337-369.
- 39 - JOHNSON (R.T.), RICHARDSON (E.P.) : The neurological
manifestations of systemic lupus erythematosus. A
clinical pathological study of 24 cases and review of
litterature
Medicine (Baltimore), (1968), 47.4, pp 337-369.
- 40 - JULIEN (J), VITAL (C.L.) : Complications neurologiques
de la lupo-erythemato-viscerite maligne
Bordeaux Medical, (1978), 11 n°7, pp 543-548.
- 41 - KALUNIAN (K.C.), PETER (J.B.), MIDDLEKAUFF (H.R.),
SAYRE (J), ANDO (D.C.), MANGOTICH (M), HAHN (B.H.) :
Clinical significance of a single test for anticar-
diolipin antibodies in patients with SLE
American Journal of Medicine, (1988), 85, pp 605-608.
- 42 - KELLY (M.C.), DENBOURG (J.A.) : Cerebrospinal fluid
immunoglobulin and neuronal antibodies in neuropsy-
chiatric LED and related conditions
J. Rheumat., (1987), 14.4, pp 740-4.
- 43 - KHAMASHTA (M.A.) et AL. : Chorea in systemic lupus
erythematosus : associated with antiphospholipid
antibodies
Ann. Rheum. Dis., (1988), 47.8, pp 681-3.

- 44 - KING (J), AUKETT (A), SMITH (M.F.), HOSKING (G),
WARD (M.A.), HUGUES (P) : Cerebral systemic lupus
erythematosus
Arch. Dis. Child., (1988), 63.8, pp 968-70.
- 45 - KUSHNER (M.J.), CHAWLUK (J), FASEKAS (F), MANDELL (B),
BURKE (A), JAGGI (J), ROSEN (M), REIVICH (M) :
Cerebral blood flow in LED withor without cerebral
complication
Neurology, (1987), 37.10 pp 1596-8.
- 46 - LEE (P), UROWITZ (B.M.), BROOKMAN (A.A.M.), KOEHLER (B.E.),
SMYTHE (H.A.), GORDON (D.A.), OGRYZLO (G), OGRYZLO (M.A.) :
SLE : a review of 110 cases
Quart. J. Med., (1977), 46, pp 15-19.
- 47 - LEFRERE (J.J.), SAMAMA (M) : Les facteurs de la
coagulation
Tensiologie, (1984), 4, pp 10-17.
- 48 - LOUARN (F), MAS (J.L.), DEGOS (J.D.) : atteinte du
système nerveux central au cours du LED
Rev. Neurol. (Paris), (1984), 140.2, pp 110-116.
- 49 - LUBBE (W.F.), WALKER (E.B.) : Chorea gravidorum
associated circulating lupus anticoagulant, successfull
outcome of pregnancy with prednisone and aspirin therapy
British Journal of obstetries and gynecology, (1983),
90.5, pp 487-490.
- 50 - LUSINS (J.O.), SZILAGYC (P.A.) : Clinical features of
chorea associated with lupus erythematosus
Amer. J. Med., (1975), 58, pp 857-861.

- 51 - MARTIN (P), BEDOUCHA (P) : Chorée aigue et lupus érythémateux disséminé
Rev. Neurol., (Paris), (1981), 137.11, pp 671-676
- 52 - MEYER (O) : Les anticorps anti-phospholipides
La Presse Médicale, (1986), 15.11 pp 505-507.
- 53 - MEYER (O), CYNA (L), BORDA-IRIATE (O), JUNGERS (P), PIETTE (J.C.), DAUTZEN-BERG (M.D.), DUPUY (E), RYCKEWAERT (A) : Anticorps antiphospholipides, thromboses et maladie lupique : intérêt du dosage des anticorps anticardiolipine par la méthode ELISA
Rev. Rheum., (1985), 52, pp 297-305.
- 54 - MEYER (O), PIETTE (J.C.), BOURGEOIS (P), FALLAS (P), BLETRY (O), JUNGERS (P), KHAN (M.F.), GODEAU (P), RYCKEWAERT (A) : Etude des anticorps antiphospholipides dans une série de 25 lupiques sans anticorps anti-nucléaires
Ann. Med. Interne, (1987), 138.4 pp 256-262.
- 55 - MEYER (O), MARGULIS (J), KAHN (M.F.) : Lupus erythemateux disséminé dans "Maladies systhémiques"
KAHN (M.F.), PELTIER (A.P.), Edition Flammarion (1982)
- 56 - NOLLET (D), HERREMAN (G), PIETTE (J.C.), HERSON (J), CABANE (J), GODEAU (P) : Les troubles psychiatriques au cours de l'évolution du LED
La Presse Médicale, (1985), 14, pp 401-404.
- 57 - O'CONNOR (J.F.), MUSER (D.M.) : Central nervous system in SLE
Arch. Neurol., (1966), 14 pp 157-164.

- 58 - OKSETER (K) : Chorea and lupus anticoagulant : a case report
Acta. Neuro. Scand., (1988), 78, pp 206-9.
- 59 - PINCEMAILLE (O), JEANNOEL (P), POUZOL (P), PLANTAZ (D), BOST (M) : Chorée aiguë, lupus érythémateux disséminé et anticorps antiphospholipides : à propos d'une observation
Pédiatrie, (1987), 42, pp 157-160.
- 60 - PINCHING (A.J.), TRAVERS (R.L.), HUGUES (G.R.V.), JONES (T), MOSS (S) : Oxygen - 15 brain scanning for detection of cerebral involvement in S.L.E.
Lancet, (1978), 21, pp 898-900.
- 60' - RONDOT (P), BATHIEN (N), ZIEGLER (M) : les mouvements anormaux
Editions MASSON (1988).
- 61 - ROTH (J.P.) : Les mouvements choréiques dans le L.E.D.
Thèse (1985), Strasbourg.
- 62 - SCHWARZBERG (C), LE GOFF (P), LE MENN (G) : Complications neuro-ophtalmiques du L.E.D.
Sem. Hôp. Paris, (1981), 57, pp 1292-1300.
- 63 - SERGENT (J.S.), LUCKSHIN (M.D.), KLEMPNER (M.S.), LIPSKY (B.M.) : Central nervous system disease in S.L.E.
Am. J. Med., (1975), 58, pp 644-654.
- 64 - SIGUIER (F), LAPRESSE (J), GODEAU (P), DONNA (M), CALMETTE (C), ROCHEMAURE (J) : l'association chorée-maladie lupique
Semaine Hôp. Paris, (1966), 42, pp 2767-2772.

- 65 - SMALL (P), MASS (M.F.), KOHLER (P.F.), HARBECK (R.J.) :
Central nervous system involment in SLE
Arthritis Rheumat., (1977), 20, pp 869-878.
- 66 - SOULIER (J.P.), BOFFA (M.C.) : Avortements à répétition,
thromboses, anticoagulants circulants : à propos de
3 observations
Nouvelle Presse Médicale, (1980), 9, pp 859-865.
- 67 - SULTAN (Y) : Anticoagulants de type lupique et
thromboses
Ann. Med. Interne, (1986), 137, pp 475-476.
- 68 - TAN (E.M.), COHEN (A.S.), FRIES (J.F.), MASI (A.T.),
MacSHANE (D.J.), ROTHFIELD (N.F.), SCHALLER (J.G.),
TALAL (N), WINCHESTER (R.J.) : The 1982 revised criteria
for the classification of SLE
Arthritis Rheumat., (1982), 25, pp 1271-1277.
- 69 - TAN (R.F.), GLADMAN (D.D.), UROWITZ (M.B.), MILNE (N) :
Brain scan diagnosis of cerebral nervous system
involment in SLE
Ann. Rheum. Dis., (1978), 37, pp 357-362.
- 70 - THOMAS (D), BYRNE (P.D.) : Systemic lupus erythematosus
presenting as a post partum chorea
Austral. Neur. Zeal. J. Med., (1979), 9.5, pp 568-570.
- 71 - TOBELEM (G) : L'anticoagulant de type lupique : un
facteur de risque thrombotique
Ann. Med. Interne, (1987), 138, pp 243-245.

- 72 - VERRET (J.M.) : Manifestations neuro-psychiatriques
du L.E.D.
Ann. Med. Int., (1981), 132, pp 205-214.
- 73 - VIDAL (E), BORDESSOULE (D), LIOZON (F), WEINBRECK (P),
LAOUANI (C), ARDILOUZE (J.L.), DROUET (M) :
Anticoagulant circulant et chorée rélévateurs d'un
lupus erythemateux disséminé
Sem. Hôp. Paris, (1986), 62, pp 1617-1620.
- 74 - WEISBERG (L.A.) : The cranial computed tomography in
patients with neurologic manifestation of S.L.E.
Computerized radiology, (1986), 10, pp 63-8.
- 75 - WENDLING (D), SAINT-HICLIER (Y), COULON (G), HORY (B),
KIELLER (Y), KIENZLER (J.C.), SAUNIER (F), PEROL (C) :
Anticoagulant circulant, avortements spontanés à
répétition et thromboses
Sem. Hôp. Paris, (1985), 61, pp 1919-1923.
- 76 - WOLF (R.E.), McBEATH (J.G.) : Chorea gravidarum in S.L.E.
The JOurnal of Rheumatology (1985), 12, pp 992-993.
- 77 - ZVAIFLER (N.J.), BLUESTEIN (H.G.) : The pathogenesis of
central nervous system manifestation in S.L.E.
Arthristis Rheum., (1982), 25, pp 862-866.

T A B L E D E S M A T I E R E S

LISTE DES CORPS DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE	p. 1
DEDICACES - REMERCIEMENTS	p. 3
SOMMAIRE	p. 7
INTRODUCTION	p. 9
CHAPITRE 1er : LES ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES	
I - Rappel de la coagulation	p. 11
II - Les différents anticorps anti-phospholipides	p. 17
III - Physiopathogénie des thromboses observées au cours du L.E.D. anticorps anti-cardiolipides	p. 22
IV - Corrélation entre anticorps antiphospholipides	p. 24
CHAPITRE 2ème : LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES	
I - Fréquence des manifestations nerveuses par rapport aux autres manifestations du lupus	p. 26
II - Etude analytique	p. 28
III - Anatomo-pathologie et physiopathologie des troubles neurologiques au cours du lupus	p. 35
IV - Epidémiologie, examens complémentaires, traitement et pronostic des manifestations neurologiques	p. 40

CHAPITRE 3ème : LES MOUVEMENTS CHOREIQUES

I - Fréquence, épidémiologie	p. 46
II - Clinique	p. 47
III - Diagnostic	p. 48
IV - Physiopathologie de la chorée au cours du lupus	p. 49
V - Traitement	p. 52

CHAPITRE 4ème : OBSERVATION	p. 54
-----------------------------	-------

CHAPITRE 5ème : DISCUSSION	p. 63
----------------------------	-------

CONCLUSION	p. 69
------------	-------

BIBLIOGRAPHIE	p. 70
---------------	-------

TABLE DES MATIERES	p. 81
--------------------	-------

SERMENT D'HYPPOCRATE	p. 83
----------------------	-------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

R E S U M E

A partir d'une observation de chorée et d'anticoagulant circulant révélateurs de lupus érythémateux disséminé chez une jeune femme, nous soulignons la place de la chorée au sein des manifestations neurologiques de la maladie lupique.

Son association avec les anticorps anti-phospholipides est retrouvé avec une fréquence statistiquement significative et permet de préciser la physiopathogénie du lupus à forme neurologique, en particulier celle de la chorée lupique.

MOTS CLEFS : - anticoagulant circulant
 - chorée
 - lupus érythémateux disséminé.