

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995

THESE N° 23



LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ
CHEZ L'ENFANT

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le **18 Avril 1995**

PAR

Marie-Claire TUEL

Née le 21 mars 1966 à Brive-la-Gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Président
Monsieur le Professeur	BOQUIER	Juge
Monsieur le Professeur	DE LUMLEY	Juge
Monsieur le Professeur	HUGON	Juge
Madame le Docteur	GILBERT	Membre invité
Monsieur le Docteur	RONAYETTE	Membre invité

ex: 3

Sibil!

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995

THESE N° 23



LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ
CHEZ L'ENFANT

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le **18 Avril 1995**

PAR

Marie-Claire TUEL

Née le 21 mars 1966 à Brive-la-Gaillarde

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur	BOULESTEIX	Président
Monsieur le Professeur	BOQUIER	Juge
Monsieur le Professeur	DE LUMLEY	Juge
Monsieur le Professeur	HUGON	Juge
Madame le Docteur	GILBERT	Membre invité
Monsieur le Docteur	RONAYETTE	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD François	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé
GAY Roger (C.S)
GERMOUTY Jean
HUGON Jacques
LABROUSSE Claude (C.S)
LABROUSSE François
LASKAR Marc (C.S)
LAUBIE Bernard (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIOZON Frédéric
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
OUTREQUIN Gérard
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis (C.S)
TREVES Richard (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
WEINBRECK Pierre

CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
REANIMATION MEDICALE
PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE A
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANATOMIE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
THERAPEUTIQUE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
MEDECINE INTERNE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Dominique,
A Guillaume,
pour leur amour.

A mes parents,
pour leur patience et leur soutien.

A Marie-Hélène,
pour son amitié.

Aux médecins,
Au personnel des services de Pédiatrie,
pour leur présence et leur aide quotidienne.

A tous ces enfants,
qui souffrent en silence.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur BOULESTEIX,

**Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service.**

**Nous vous remercions d'avoir accepté de juger
ce travail.**

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur le Professeur BOUQUIER,

**Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux**

Vous avez accepté de juger cette thèse.

**Nous avons apprécié la qualité de votre
enseignement durant nos études**

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur DE LUMLEY,

**Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service.**

**Nous vous remercions d'avoir accepté de juger
ce travail.**

**Nous avons apprécié votre dévouement, votre
travail et votre générosité.**

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur HUGON,

**Professeur des Universités de Histologie,
Embryologie, Cytogénétique.
Médecin des Hôpitaux**

**Nous vous remercions et vous sommes
reconnaissante d'avoir accepté de faire
partie du jury.**

**Nous avons apprécié votre enseignement de
la neurologie.**

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Madame le Docteur GILBERT,

Praticien hospitalier.

**Je te remercie pour ta gentillesse et ton accueil
dans le service.**

Sois assurée de toute ma sympathie.

Monsieur le Docteur RONAYETTE,

Praticien hospitalier.

**Je te remercie pour ta disponibilité, ta gentillesse
et ton enseignement.**

Sois assuré de toute ma sympathie.

PLAN

Introduction

Cas cliniques

I - PRESENTATION CLINIQUE

- A - Manifestations dermatologiques
- B - Manifestations rhumatologiques
- C - Manifestations rénales
- D - Manifestations neurologiques
- E - Manifestations vasculaires
- F - Manifestations cardiaques
- G - Manifestation respiratoires
- H - Autres manifestations cliniques

II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- A - Syndrome inflammatoire
- B - Manifestations hématologiques
- C - Anomalies sérologiques
- D - Le complément sérique
- E - Cryoglobulines et complexes immuns

III - PATHOGENIE - ETIOLOGIE

- A - Facteurs immunologiques
- B - Facteurs génétiques
- C - Facteurs endocriniens
- D - Facteurs environnementaux

IV - DIAGNOSTIC - FORMES CLINIQUES

- A - Diagnostic
- B - Lupus induit
- C - Syndrome des antiphospholipides
- D - Lupus néonatal

V - TRAITEMENTS

- A - Lupus quiescent / Lupus actif
- B - Les traitements symptomatiques
- C - Les indications thérapeutiques
- D - Problèmes de la contraception
- E - Problèmes de la grossesse

VI - EVOLUTION - PRONOSTIC

Conclusion

Bibliographie

ABREVIATIONS

LED : lupus érythémateux disséminé

VS : vitesse de sédimentation

GB : globules blancs

CIC : complexes immuns circulants

Ac : anticorps

TA : tension artérielle

LCR : liquide céphalo-rachidien

C : complément

FAN : facteurs anti-nucléaires

FR : facteurs rhumatoïdes

Introduction

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune fréquente caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires et plus particulièrement d'anticorps anti-DNA natif.

La prévalence est de 15 à 50 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants (56). 85 % des personnes atteintes sont des femmes (en période d'activité génitale) (44).

Le lupus est rare chez l'enfant, mais est la plus fréquente des connectivites de l'enfant, 20 % des lupus débutent avant 15 ans (50).

C'est une affection dont la présentation clinique est très polymorphe.

L'évolution se fait par poussées, elle est capricieuse et variable d'un sujet à l'autre, entrecoupée de phases de rémission.

Le pronostic est assombri par la survenue d'une atteinte rénale et des complications iatrogènes.

Cas cliniques

OBSERVATION n° 1

Magalie S, née le 9.03.1967, est hospitalisée en août 1982 dans le service de Pédiatrie I, pour bilan d'arthralgies et d'asthénie évoluant depuis 2 mois. L'apparition d'une fièvre à 38°5 dans ce contexte clinique va motiver cette hospitalisation.

A l'examen :

- Poids : 37 kg (perte de 1 kg en 2 mois).
- Taille : 1,50 m.
- TA : 11/6.
- Arthralgies du coude gauche qui a un aspect inflammatoire.
- Pas d'éruption cutanée.
- Pas d'adénopathies, pas de splénomégalie.
- Le reste de l'examen clinique est normal.

Bilan pratiqué :

- VS : 116/132.
- NFS :
 - . leucopénie : GB : 3200 dont 73 % de neutrophiles, 24 % de lymphocytes,
 - . hémoglobine : 10,8 g,
 - . plaquettes : 195 000/mm³.
- Electrophorèse :
 - . taux de bêta-globulines diminué à 5,4 g/l (N : 5 à 8 g/l).
 - . Gammaglobulines augmentées à 14,5 g/l (N : 8 à 12 g/l).
- CIC : négatif.
- Sérologie syphilis : négative.
- Test de coombs direct : positif de spécificité anticomplément.
- Ac antinucléaires : positifs au 10 000ème, aspect de la fluorescence homogène.
- CH50 : 90 UVargues (N : 340 +/- 70 UV).
- C4 : 40 mg/l (N : 200 à 500 mg/l).
- C3 : 750 mg/l (N : 500 à 1400 mg/l).

- Ac anti-ADN : 1165 UI (N < 20).
- Pas de protéinurie.
- Radiographie du thorax normale.

Malgré les corticoïdes à 1/2 mg/kg/j, le syndrome inflammatoire persiste toujours.

De plus, est apparue une polypnée.

MAGALIE est alors hospitalisée dans le service du Professeur GODEAU (Pitié - Salpêtrière) en novembre 1982.

Une péricardite est alors mise en évidence.

La corticothérapie est augmentée à 1 mg/kg/j.

En avril 1983 : relais de la corticothérapie par Plaquenil devant l'amélioration clinique et biologique.

Depuis 1983, la famille de Magalie a quitté la région.

OBSERVATION n° 2

Laurence B., née le 14.05.1970, est hospitalisée en mars 1984, dans le service de Pédiatrie I, pour bilan d'un purpura fébrile.

A l'arrivée :

- Poids : 44,800 kg.
- Taille : 155 cm.
- Température : 38°1.
- T.A. : 15/9.
- Pas d'altération de l'état général.
- Purpura pétéchial des 4 membres. Bulles ecchymotiques de la muqueuse buccale.
- Adénopathies cervicales bilatérales.
- Splénomégalie.
- Le reste de l'examen est normal.

Bilan pratiqué :

- VS : 37/90.
- NFS : GB : 11 500 dont 77 % de neutrophiles,
Hb : 11,9 g (7 % de réticulocytes),
plaquettes : 2000.
- Test de coombs positif à spécificité IgG + C.
- CIC : positifs.
- C3 : 350 mg/l (N : 500 à 1400 mg/l).
- C4 : 70 mg/l (N : 200 à 500 mg/l).
- FAN positifs à 1/1024 avec fluorescence homogène.
- Anticorps anti-ADN : positifs : 65UI/l (N : 5 à 20).
- Latex et Waler-Rose : négatifs.
- Facteur rhumatoïde : négatif.
- Anticorps anti-Sm, anti-RNP, anti-tissus : négatifs.
- Biopsie cutanée : bande lupique caractéristique.
- Pas de protéinurie.

A l'interrogatoire, on trouve la notion d'érythème facial après exposition solaire.

Une corticothérapie est débutée à la dose de 2 mg/kg/j, permettant la correction de la thrombopénie en 5 jours (562000 plaquettes au 5ème jour).

Le test de coombs est négativé en juillet 1985.

La corticothérapie est progressivement diminuée jusqu'à 5 mg, un jour sur deux, en juin 1987.

En octobre 1989, les corticoïdes sont interrompus et un relais par Plaquenil est débuté.

Depuis 1989, Laurence est suivie dans le service de Dermatologie. En raison de lésions maculo-papuleuses annulaires diffuses épargnant le visage (biopsie avec bande lupique), un traitement par Plaquenil et Disulone est poursuivi.

La présence d'Ac antiphospholipides a motivé la prescription préventive d'Aspirine. Elle suit une contraception par Microval. Elle n'a pas d'atteinte rénale.

Son dernier bilan d'octobre 1994 retrouve :

- VS : 10 à la 1ère heure.
- FAN : 1/4000ème fluorescence homogène.
- Ac anti-DNA : 89 U en IgG,
117 U en IgM.
- C3 : 0,25 g/l (N : 0,55 - 1,20 g/l).
- C4 : < 0,12 g/l (N : 0,2 - 0,5 g/l).
- C : 125 UVargues (N : 400 - 520 UV).
- Ac anti-Sm , anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B négatifs.

OBSERVATION n° 3

Marie-Claire B, est hospitalisée en octobre 1986, dans le service de Pédiatrie I, pour la pose d'aérateurs tympaniques.

Le bilan pré-opératoire met en évidence une thrombopénie à 38 000.

Sa maman est décédée d'une cirrhose biliaire primitive (anticorps antimitochondries positifs, FAN : négatifs).

A l'interrogatoire, on retrouve depuis 2 ans, la notion d'une éruption en ailes de papillon après exposition solaire.

A l'examen :

- Poids : 43,7 kg.
- Taille : 1,52 m.
- TA : 10.
- Erythème malaire.
- Le reste de l'examen clinique est normal.

Sur le plan biologique :

- VS : 11/45.
- Test de coombs positif type C + IgG.
- FAN de type moucheté 1/256.
- Ac anti-Sm, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B : négatifs
- Anti-DNA natif : 8 U/ml (N < 25 U/ml).
- TSH : 6,5 μ U/ml (N : 0,2 à 3,5 μ U/ml).
- T4 : 8,48 pg/ml (N : 7 à 17 pg/ml).
- Ac antimicrosome thyroïdien : positif au 1/400ème.
- Ac antithyréoglobuline : positif au 1/200ème.
- CIC : positif.
- Alpha 2 globulines à 5,8 g/l (N : 4 à 7 g/l).
- Hypergammaglobulinémie modérée à 14,8 g/l (N : 8 à 12 g/l).
- CH50 - C 3 - C 4 normaux :
 - . CH 50 : 500 U Vargues (N : 270 - 410 UV).
 - . C3 : 1150 mg/l (N : 950 - 2150 mg/l).
 - . C4 : 220 mg/l (N : 160 - 500 mg/l).

- Pas de protéinurie.
- HLA : DR3, DR4.

MARIE-CLAIRE est alors mise sous corticoïdes à raison de 2 mg/kg/j et sous Lévothyrox.

En 6 jours de traitement, les plaquettes sont à 106000.

En juillet 1987, alors qu'elle prenait 65 mg de corticoïdes un jour sur deux, rechute de la thrombopénie (35000): la corticothérapie est alors reprise à dose pleine.

Un traitement par Plaquenil (pour limiter les effets de la photosensibilité) est ajouté à la corticothérapie à cette même date.

La prise de Lévothyrox est stoppée en décembre 1987.

En 1989, les FAN se négativent (FAN < 100).

La corticothérapie est arrêtée en 1990 et le Plaquenil poursuivi.

En 1992, une contraception par Milligynon est débutée.

Actuellement, MARIE-CLAIRE poursuit la prise de Plaquenil et Milligynon. Sur le plan biologique, persistent des FAN et anticorps anti-thyréoglobuline et antimicrosome au 1/100 avec un bilan thyroïdien normal.

OBSERVATION n° 4

Myriam S, née le 15 mars 1976, est hospitalisée en décembre 1993 dans le service de Pédiatrie I, pour un purpura thrombopénique (à noter qu'elle est sous TRIELLA depuis mars 1993).

A l'entrée :

- Poids : 56 kg.
- Taille : 1,66 m.
- TA : 12/7.
- Multiples lésions ecchymotiques des membres inférieurs.
- Le reste de l'examen clinique est normal.

Le bilan pratiqué retrouve :

- VS : 32/54.
- FAN : 16000 fluorescence mouchetée.
- Ac anti-DNA natif négatif.
- CH50 : non fait.
- C3C : 0,71 g/l (N : 0,55 - 1,20 g/l).
- C4 : 0,26 g/l (N : 0,2 - 0,5 g/l).
- Coombs négatif.
- CIC négatif.
- Anti-SmM et anti-RNP négatifs.
- Anti-SS-A et anti-SS-B positifs.
- Ac anticardiolipine négatif.
- Ac Antihistones non faits.
- Pas de protéinurie.

Un traitement par corticothérapie est débuté après échec des immunoglobulines polyvalentes (60 mg/jour).

A noter : une notion de photosensibilité est décrite par la patiente.

Sous corticothérapie, le chiffre des plaquettes s'est rapidement normalisé, les FAN se sont négativés (< 100).

Au bilan de décembre 1994, alors que Myriam est asymptomatique, les FAN sont de nouveau fortement positifs 1/8000 (fluorescence mouchetée et nucléolaire) (Ac anti-DNA natif négatif).

Elle est sous Solupred : 5 mg, un jour sur deux.

OBSERVATION n° 5

Vanessa P, née le 8 mars 1978, 15 ans, est hospitalisée dans le service de Pédiatrie I, en septembre 1993 pour bilan d'arthralgies, asthénie et fièvre.

Les arthralgies évoluaient depuis 2 mois, touchant les chevilles et les genoux, elles étaient calmées par l'Apranax. VANESSA signalait une température à 38° - 38°5 le matin.

Le bilan biologique fait en ville retrouve :

- VS : 42/85.
- NFS :
 - . leucocytes : 3600 dont 60 % de polynucléaires, 38 % de lymphocytes,
 - . Hémoglobine : 8,3 g.

Devant ce tableau clinique et biologique, VANESSA est hospitalisée.

A l'arrivée dans le service :

- Poids : 50 kg (perte de 5 kg en 3 mois).
- Taille : 1,61 m.
- TA : 13,5 / 9
- Pâleur cutanéomuqueuse.
- oedème des articulations interphalangiennes, sans signes inflammatoires.
- Asthénie.
- Le reste de l'examen clinique est normal.

Bilan pratiqué :

- VS : 40/60.
- NFS :
 - . GB : 4600 dont 56 % de neutro, 37 % de lympho ;
 - . Hémoglobine : 9 g ;
 - . plaquettes : 232 000.

- Coombs direct négatif.
- fibrinogène : 5,89 g/l (N : 1,80 - 4 g/l).
- CRP inférieure à 5.
- électrophorèse des protéides : hypergammaglobulinémie : 15,5 g/l (N : 8 - 12).
- protéinurie : 0,340 g/24 h (N < 0,07/24 h).
- FAN > 100 000, fluorescence homogène.
- Ac anti-ADN : 1854 U/ml (0 - 8 U/ml).
- cryoglobulines : négatives.
- Ac anti-Sm, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B : négatifs
- Ac anti-histones : positifs à 500 U.
- Ac anti-cardiolipine : négatifs.
- Ac anti-thyroïde : négatifs (antimicrosome et anti-thyréoglobuline négatifs).
- CH 50 non fait.
- C3 : 0,24 g/l (N : 0,55 - 1,20 g/l).
- C4 : < 0,12 g/l (N : 0,2 - 0,5 g/l).
- Latex - Waaler-Rose positifs.
- CIC : 3 µg/ml (N < 3,5 µg/ml).
- biopsie rénale : glomérulonéphrite diffuse proliférative essentiellement endo-capillaire avec une discrète prolifération extra-capillaire (croissants).

Un traitement corticoïde (60 mg/j) a été entrepris pendant 2 mois).

Au bout de 2 mois de traitement, une nouvelle biopsie rénale a été pratiquée : glomérulonéphrite proliférative diffuse mésangiale associée à des dépôts extra-membraneux au niveau de quelques anses capillaires. Présence de deux petits croissants fibreux : peu de modification par rapport à la biopsie précédente.

La corticothérapie a été ensuite diminuée de 5 mg/semaine. Au seuil de 40 mg de corticoïdes, VANESSA s'est de nouveau plainte d'arthralgies. La corticothérapie est reprise à 50 mg/jour puis diminuée de 5 mg tous les 15 jours.

Sur le plan du sédiment urinaire, il persiste une hématurie microscopique.

En décembre 1994, VANESSA prend 20 mg de Cortancyl tous les jours.

Son dernier bilan :

- TA : 12/6.
- VS : 40/48.
- FAN : 20000, fluorescence homogène.
- Ac anti-DNA natif : IgG : 42 U,
IgM : 147 U,
IgA : < 10 U.
- CH50 : 175 UVargues (N : 400 - 520 UV).
- C3C : 0,44 g/l (N : 0,55 - 1,2 g/l).
- C4 : 0,13 g/l (N : 0,2 - 0,5 g/l).
- créatinine : 60 μ mol/l.

I - PRESENTATION CLINIQUE

L'atteinte clinique du lupus est polymorphe.

Lors des poussées, la maladie associe des atteintes viscérales à des signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement, anorexie.

Le lupus atteint surtout les sujets jeunes, entre 20 et 40 ans (56).

L'incidence chez les enfants est de :

0,4/10⁵ filles,

0,1/10⁵ garçons (33).

Dans la population pédiatrique, les premières manifestations cliniques apparaissent en moyenne aux alentours de 10 ans et de la puberté (29).

L'existence de cas familiaux est bien définie puisqu'un enfant sur 10 a un apparenté du 1^{er} degré atteint de lupus (33).

On retrouve souvent une augmentation de fréquence des autres maladies auto-immunes dans la famille d'un enfant lupique (33).

Le jeune âge au moment du diagnostic ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic (32).

Le mode de début est (29) :

soit aigu : 60 % des cas, dans un tableau bruyant multiviscéral avec fièvre, altération de l'état général, adénopathies ;

soit une manifestation clinique domine :

* arthralgies,

* altération de l'état général,

* anémie hémolytique,

* épilepsie,

* atteinte cutanée...

Le diagnostic est alors souvent retardé.

(Cf. : tableaux n° 1 et 2).

Pourcentage des principales manifestations cliniques et biologiques observées au moment du diagnostic de LED chez l'enfant (sur 392 cas) (50)

Arthrite/arthralgies	66
Signes cutanés	44
Atteinte rénale	34
Splénomégalie	27
Ecchymoses/saignement	16
Atteinte séreuse	8
Atteinte neurologique	4
Syndrome de Raynaud	2
Anticorps anti-DNA	92
Hypocomplémentémie	72
Anticorps antinucléaire	57
Hémoglobine < 10 g p. cent	57
Anticoagulant circulant	48
Leucocytes < 4 000/mm ³	36
Plaquettes < 100000/mm ³	17

Tableau n° 1

Pourcentage des atteintes viscérales observées au cours de l'évolution du LED de l'enfant (sur 437 cas) (50)

Rénal	75
Hématologique	67
Neurologique	25
Cardiovasculaire	25
Pulmonaire	20
Hépatique	3

Tableau n° 2

A - MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES : (11, 44, 56)

Elles sont présentes dans 80 % des cas et sont révélatrices dans 20 % des cas.

L'atteinte cutanée est variée.

Certaines lésions sont spécifiques avec une histologie évocatrice de lupus, d'autres non spécifiques.

La présence de 4 critères dermatologiques sur 11 critères diagnostiques témoigne de leur importance :

---> Lésions spécifiques :

Elles sont présentes surtout au niveau des zones exposées en raison d'une fréquente photosensibilité.

* Erythème en **vespertilio** (60 % des cas) ou en ailes de papillon : c'est le plus caractéristique. C'est un érythème maculo-papuleux, finement squameux, rarement prurigineux.

Il siège au niveau des ailes du nez et des pommettes, peut s'étendre au décolleté, aux régions péri-orbitaires, frontales, aux membres.

Cette éruption est souvent provoquée ou aggravée par une **exposition solaire**.

* Le lupus discoïde : ce sont des lésions érythémateuses, squameuses, évoluant vers l'atrophie. Cette atrophie laisse une alopécie en plaque, définitive au niveau du cuir chevelu.

Le lupus discoïde est surtout observé dans les formes chroniques cutanées, mais aussi dans 15 % des lupus érythémateux disséminés.

* Rash érythémateux, fixe, souvent fugace, surtout au niveau **malaire**. Il est favorisé par l'exposition solaire.

* Lésions érythémateuses (des coudes, genoux).

* les lésions érosives des muqueuses sont aspécifiques sur le plan clinique. Les ulcérations buccales sont souvent confondues avec une aphtose. Par contre, l'histologie de ces lésions est spécifique du lupus.

L'histologie de ces lésions spécifiques met en évidence:

- . des lésions dermiques et épidermiques avec atrophie du corps muqueux ;
- . lésions des kératinocytes basaux ;
- . infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexial.

- . En immunofluorescence directe, des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A, M) et/ou de complément sont mis en évidence au niveau de la jonction dermo-épidermique.

Ces dépôts sont présents dans 90 % des cas en peau pathologique, mais aussi en peau saine (60 % des cas en zone exposée et 30 % en zone non exposée).

---> Lésions non spécifiques :

Elles sont secondaires à des lésions vasculaires (thrombose ou vascularite) :

- * livedo,
- * urticaire,
- * purpura pétéchial ou ecchymotique infiltré,
- * érythème péri-inguéal,
- * nécrose parcellaire et distale des doigts et des orteils,
- * nodules sous-cutanés.

Les panniculites et le lupus bulleux sont rares.

B - MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES : (44,56)

Elles sont souvent inaugurales et au premier plan.

Elles touchent surtout chez l'enfant le genou et les grosses articulations en épargnant le rachis.

Les destructions articulaires sont rares.

On observe :

* des arthralgies migratrices avec discordance entre les plaintes fonctionnelles et la discrétion des signes cliniques ;

* une polyarthrite aiguë inflammatoire, bilatérale, asymétrique, dans un contexte fébrile et souvent de poussée polyviscérale.

A la ponction articulaire, le liquide est inflammatoire.

Le tableau peut se réduire à une raideur matinale, surtout au niveau des mains avec gonflement péri-articulaire ;

* les oligoarthrites sont rares ;

* des ténosynovites et arthrites septiques ;

* les déformations articulaires sont rares, réductibles souvent (rhumatisme de Jaccoud) lors d'atteinte articulaire chronique ;

* nécrose aseptique (tête fémorale et humérale) possible même en dehors de toute corticothérapie ;

* Les myalgies sont fréquentes et s'accompagnent parfois d'une véritable myolyse.

C - MANIFESTATIONS RENALES : (4, 7, 12, 35, 37, 42, 44, 50, 55, 56)

Elles constituent un **facteur pronostique** et font toute la **gravité du lupus**.

La fréquence des atteintes biologiques est de 30 à 35 % chez l'adulte. Par contre, lors de biopsies systématiques chez les lupiques, on observe dans la quasi-totalité des cas, des dépôts de complexes immuns.

Chez l'enfant, les manifestations rénales sont inaugurales dans la moitié des cas. L'atteinte rénale est notée chez 75 % des enfants.

Les signes cliniques sont variables :

- signes urinaires isolés (protéinurie et/ou hématurie);
- syndrome néphrotique pur ou impur ;
- insuffisance rénale.

L'étude histologique montre des lésions glomérulaires, tubulo-interstitielles et parfois vasculaires.

Certaines de ces lésions sont actives, pouvant régresser sous traitement, et d'autres inactives, irréversibles. (Cf. : tableau n° 3).

Une classification histologique des lésions glomérulaires est proposée par l'O.M.S.

- > Classe I (< 5 %) : glomérule normal en microscopie optique et immunofluorescence. Cet aspect est rare.
- > Classe II (25 %) : glomérulopathie mésangiale pure avec dépôts de complexes immuns. Dans ce cas, les signes biologiques sont le plus souvent absents. Le pronostic est favorable.

Lésions actives et inactives (42)

LESIONS ACTIVES	
Glomérules	<ul style="list-style-type: none">.Prolifération cellulaire segmentaire ou globale.Karyorrhexis.Nécrose segmentaire (rupture des parois des capillaires glomérulaires).Croissants épithéliaux.Corps hématoxyphiles.Thrombi de fibrine.Wire-loops, thrombi hyalins.Abondance de dépôts mésangiaux et endomembraneux
Tubes, interstitium	<ul style="list-style-type: none">.Infiltration interstitielle focale ou diffuse.Nécrose tubulaire
Vaisseaux	<ul style="list-style-type: none">.Angéite nécrosante.Artériolite
LESIONS INACTIVES	
Glomérules	<ul style="list-style-type: none">.Epaississement des parois.Dépôts extramembraneux.Dépôts mésangiaux.Croissants fibreux.Sclérose segmentaire et/ou focale
Interstitium	<ul style="list-style-type: none">.Fibrose interstitielle
Vaisseaux	<ul style="list-style-type: none">.Artériosclérose

Tableau n° 3

---> Classe III (15 %) : glomérulonéphrite segmentaire et focale, avec des lésions prolifératives et/ou nécrosantes.

Cette glomérulonéphrite atteint moins de 50 % de la surface totale des glomérules.

Il existe en général une protéinurie et une hématurie, parfois un syndrome néphrotique ou une hypertension artérielle.

L'évolution est généralement favorable sous traitement, mais 10 à 20 % évoluent vers des lésions diffuses.

---> Classe IV (35 %) : glomérulonéphrite proliférative et nécrosante diffuse.

C'est la forme la plus fréquente et la plus grave.

Elle est souvent associée à un taux élevé d'Ac anti-ADN avec hypocomplémentémie.

La majorité des glomérules sont touchés.

Des dépôts endomembraneux (IgG, IgM, IgA, Clq, C3 et C4) donnent l'aspect en wire-loops des capillaires. Les dépôts mésangiaux et pariétaux d'immunoglobulines et de C, ainsi que les rares corps hématoxyliques sont deux éléments caractéristiques de la néphropathie lupique.

Les croissants épithéliaux, dûs à la prolifération épithéliale, constituent un critère de gravité.

Sur le plan clinique, cette glomérulonéphrite proliférative et nécrosante diffuse se traduit par une protéinurie et souvent un syndrome néphrotique impur.

Ces lésions peuvent guérir sous un traitement intensif. L'évolution spontanée se fait vers l'insuffisance rénale.

---> Classe V (15 % des cas) : glomérulonéphrite extra-membraneuse : la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie par des dépôts de complexes immuns de façon diffuse. Sur le plan clinique, il existe le plus souvent un syndrome néphrotique impur. Le pronostic est favorable mais la protéinurie est souvent élevée. Il existe un risque de thrombose des veines rénales important s'il existe un anticoagulant circulant associé.

---> Classe VI : sclérose glomérulaire évoluée : Cette évolution se voit surtout chez les malades dont la néphropathie est active. Lorsque les lésions sont étendues, elles aboutissent à une insuffisance rénale.

En plus des lésions glomérulaires, il existe des lésions tubulo-interstitielles et des lésions vasculaires d'angéite nécrosante et d'artériolite. Ces lésions vasculaires actives se voient surtout dans les formes graves.

Le groupe des pédiatres français a adopté la classification anatomo-clinique d'Habib :

- lésions glomérulaires minimales :

* isolées,

* avec lésions surajoutées diversement associées : croissants focaux, prolifération mésangiale, double contour segmentaire, dépôts endomembraneux segmentaires.

- Glomérulonéphrite proliférative mésangiale diffuse, toujours avec des lésions surajoutées diversement associées : croissants focaux, nécrose, thrombus hyalins, double contour segmentaire, dépôts endomembraneux, wire-loops.

- Glomérulonéphrite extramembraneuse :
 - * isolée,
 - * avec lésions surajoutées : prolifération mésangiale segmentaire et croissants focaux.

Le type anatomopathologique de l'atteinte rénale a surtout une valeur pronostique et permet de guider la thérapeutique.

Mais il existe des formes de passage possible d'une histologie à l'autre au cours de l'évolution de la maladie.

La protéinurie est l'anomalie révélatrice de l'atteinte rénale dans la majorité des cas :

- inférieure à 1 g/24 heures et isolée : elle traduit une glomérulopathie mésangiale. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale est faible.

- entre 1 g et 3 g/24 heures : elle témoigne d'une glomérulonéphrite proliférative focale (sans insuffisance rénale, ni hypertension artérielle en général), ou diffuse (plus de 50 % d'insuffisance rénale).

- supérieure à 3 g/24 heures : elle évoque une glomérulonéphrite proliférative diffuse ou une glomérulonéphrite extramembraneuse.

La découverte d'une protéinurie dans un lupus impose la ponction biopsie rénale. Le pronostic à long terme est assez bien corrélé aux données de la biopsie initiale. L'évolution est défavorable le plus souvent dans les glomérulonéphrites segmentaires et focales et dans les glomérulonéphrites prolifératives et nécrosantes diffuses.

Une hypertension persistante, des anomalies du sédiment urinaire, de la créatinine, sont souvent associées à des lésions rénales évolutives.

Lorsque l'insuffisance rénale est atteinte, l'évolutivité de la maladie lupique diminue.

L'hémodialyse est souvent bien tolérée. La récurrence post-greffe est rare.

Les poussées de la maladie lupique peuvent s'accompagner d'une aggravation des signes histologiques même en l'absence de signes rénaux : d'où l'intérêt peut-être de biopsies répétées lors de nouvelles poussées.

La recherche d'un LED doit faire partie du bilan systématique de tout syndrome néphrotique : ainsi, le diagnostic a pu être porté chez deux enfants, de 6 semaines et 3 mois, sans antécédent de lupus néonatal (35).

D - MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES : (19, 26, 37, 44, 49, 51, 56)

Elles touchent surtout le système nerveux central. 18 à 30 % des enfants lupiques présentent une atteinte neurologique.

Les manifestations neurologiques sont variables :

- crises comitiales généralisées ou localisées.

Elles peuvent précéder les autres manifestations du lupus et être traitées par des anti-comitiaux (eux-mêmes inducteurs de la maladie lupique).

- Les manifestations centrales déficitaires sont rares : hémiplégie, monoplégie, paraplégie en cas de myélite transverse.

- Les accidents ischémiques transitoires doivent faire rechercher une origine embolique (à partir d'une endocardite verruqueuse), un trouble de la coagulation (anticoagulant circulant ou anticorps antiphospholipidiques).

- Syndrome méningé :

* Méningite lymphocytaire aseptique pouvant récidiver ;

* méningoencéphalite aiguë.

Chez ces malades, il ne faut jamais oublier le risque infectieux : mycobactéries, cryptocoques sont à rechercher systématiquement.

* hémorragie méningée : à l'origine de décès.

- D'autres atteintes sont plus rares :

* aphasie, ataxie ;

* syndrome extra-pyramidal ;

* atteinte des nerfs crâniens (par atteinte soit du noyau, soit des fibres du nerf) ;

* neuropathies périphériques (neuropathie sensitive pure, mononévrite, multinévrite, polyradiculonévrite).

- La chorée est une manifestation rare du lupus. Elle est inaugurale de la maladie dans 20 à 50 % des lupus et est sensible à la corticothérapie.

Sous traitement, la régression est obtenue en quelques semaines.

Chez l'enfant, la moitié des chorées est associée à un lupus.

- Tout tableau d'hypertension intracrânienne chez un lupus avec anticoagulant circulant doit faire suspecter une thrombose des sinus cérébraux.

- Migraines et céphalées : elles sont fréquentes.

- Manifestations psychiques : environ 20 % des cas, avec :

- * risque suicidaire ;
- * syndrome confusionnel ;
- * bouffée délirante ;
- * syndrome dépressif ;
- * manifestations psychotiques.

Ces manifestations peuvent être propres au lupus, secondaires aux corticoïdes, réactionnelles à la maladie.

Il est à noter qu'il existe des formes strictement neurologiques de la maladie qui récidivent essentiellement sur ce même mode de façon prolongée : **neurolupus**.

Sur le plan des examens complémentaires :

- le LCR est anormal dans les 1/3 des cas :
 - . hyperprotéinorachie modérée aux alentours de 1 g/l
 - . pléiocytose modérée (2 à 385 éléments)
 - . hypoglycorachie
 - . C4 abaissé
 - . présence possible d'anticorps anti-DNA et de complexes immuns.

- EEG : le tracé est fréquemment anormal :
 - . ralentissement généralisé du rythme
 - . signes focaux latéralisés à type de ralentissement ou de bouffées d'ondes lentes.

Dans les séries pédiatriques, le pronostic d'une atteinte neurologique semble bon.

Les enfants ont une **scolarité quasi-normale**.

E - MANIFESTATIONS VASCULAIRES : (37, 43, 44, 52, 56)

- **Syndrome de Raynaud** : 10 à 44 % des cas :

Il précède parfois les manifestations lupiques et persiste malgré le traitement du lupus.

Les gangrènes distales des membres sont rares.

- **Hypertension artérielle** :

elle est rarement primitive, mais souvent associée à une atteinte rénale et à l'utilisation d'une corticothérapie.

Une hypertension artérielle maligne est souvent secondaire à des thromboses rénales.

- **Vascularite** : non spécifique sur le plan histologique, atteignant surtout la peau, les reins et le système nerveux central.

Il peut exister une vascularite mésentérique avec un risque de perforation souvent mortel.

- **Thromboses veineuses ou artérielles** : elles sont fréquentes s'il existe des anticorps antiphospholipides.

Elles surviennent dans 5 à 20 % des lupus de l'enfant.

30 % des lupus avec anticoagulant circulant font une thrombose. Cette thrombose peut être inaugurale du lupus.

F - MANIFESTATIONS CARDIAQUES : (13, 15, 25, 37, 44, 56)

Elles peuvent toucher les 3 tuniques mais avec une prédilection pour le péricarde.

- **Péricardite** (chez 30 % des malades) : en fait elle serait présente dans 50 à 75 % des cas :

elle est souvent latente et découverte à l'occasion d'une échographie cardiaque systématique.

Cette péricardite est très corticosensible.

La tamponade est rare mais engage le pronostic vital.

- **Myocardite spécifique du lupus** : elle se traduit par une insuffisance cardiaque avec troubles du rythme ou de la conduction.

Il faut différencier cette atteinte lupique d'une myocardite iatrogène induite par les antimalariques.

- **Endocardite** : elle présente 2 aspects :

* **endocardite de Libman-Sacks** : elle est souvent associée aux anticorps antiphospholipides.

Des lésions anatomiques sont faites d'épaississement valvulaire et de petites végétations surtout au niveau du coeur gauche.

Cette endocardite favorise la greffe oslérienne et les thromboses.

* **Endocardite d'allure chronique** évoquant des formes post-rhumatismales avec fibrose non spécifique diffuse de tout l'endocarde.

- **L'insuffisance coronarienne** est rare, secondaire à l'athérome, favorisée par la corticothérapie prolongée.

- **Troubles du rythme** évalués à 14 % chez l'adulte. Ils sont favorisés par les antipaludéens de synthèse.



G - MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES (37, 38, 44, 56) :

Leur fréquence est moindre que chez l'adulte.

- Pleurésies lupiques, uni ou bilatérales, parfois latentes, dépistées par la radiographie.

Ces épanchements sont souvent récidivants et corticosensibles.

Il faut toujours, devant une pleurésie, éliminer une embolie pulmonaire.

- Atteintes pulmonaires :

* Pneumonie lupique, avec toux, hémoptysie, dyspnée.

La radiographie pulmonaire met en évidence des opacités nodulaires bilatérales à type d'infiltrats bilatéraux des bases, non systématisés, récidivants et migrants, avec atélectasie.

Cette pneumonie ne régresse pas toujours (50 % des cas) sous corticothérapie.

* Fibrose interstitielle diffuse.

- L'hypertension artérielle pulmonaire est rare et peut compliquer des migrations pulmonaires, ou être primitive.

- Pneumopathies infectieuses :

Toute atteinte pulmonaire dans le cadre d'un lupus doit évoquer en premier une pathologie infectieuse.

Tous les germes peuvent être responsables, mais aussi le bacille de Kock, les virus, les mycoses et toutes les infections opportunistes de l'immunodéprimé.

- Hémorragie pulmonaire : c'est une complication redoutable mettant en jeu le pronostic vital.

H - AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES : (14, 29, 37, 44, 56)

- Adénopathies et splénomégalie sont fréquentes au moment du diagnostic chez l'enfant, contrairement aux adultes.

- Les douleurs abdominales sont souvent rapportées à la toxicité des anti-inflammatoires.

Les pancréatites et perforations digestives par vascularite mésentérique ont un pronostic redoutable.

- Une Hépatomégalie modérée est constatée.

L'association à une hépatite auto-immune est rare.

Toute ascite doit faire éliminer un syndrome de Budd-Chiari.

- Atteintes oculaires : -

- * rétinite dysorique ;
- * névrite optique ;
- * thrombose rétinienne ;
- * glaucome - cataracte.

- Ostéonécrose aseptique : par vascularite, mais aussi secondaire aux corticoïdes.

- Thyroïdite auto-immune par production d'anticorps anti-thyroïde. 43 % des lupus ont des anomalies soit cliniques, soit immunologiques au niveau thyroïdien.

I I - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

(37, 44, 56)

A - SYNDROME INFLAMMATOIRE :

non spécifique, lors des poussées, avec :

- Augmentation de la VS :
 - * VS > 50 dans 1/3 des cas,
 - > 100 dans 1/4 des cas.
- Augmentation du fibrinogène.
- Hyper alpha2-globulinémie.
- Hyper gammaglobulinémie dans 70 % des cas.
- C-réactive protéine peu élevée, sauf en cas d'infection.
- Bêta-2 microglobuline d'autant plus élevée que le lupus est actif et qu'il existe une atteinte rénale.

B - MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

1° - Anémie :

Elle est fréquente et inflammatoire le plus souvent.

Dans 5 à 10 % des cas, l'anémie est hémolytique avec test de Coombs positif à IgG-Complément.

Les autres anémies (par insuffisance rénale, érythroblastopénie...) sont plus rares.

2° - Leucopénie :

C'est un excellent élément d'orientation diagnostique devant une fièvre isolée au long cours.

Elle est modérée et habituelle lors des poussées. Elle résulte d'une lymphopénie (par diminution des lymphocytes T) et parfois d'une neutropénie.

3° - Thrombopénie (< 100 000/mm³) :

Elle est périphérique, présente dans 10 à 20 % des cas. Elle est liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires.

Elle peut être à l'origine de rares complications hémorragiques. Elle peut précéder de plusieurs années les autres signes de la maladie.

La corticosensibilité est variable.

4° - Troubles de l'hémostase :

Ils sont dominés par la présence d'anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), appelés aussi anticoagulant circulant de type lupique.

In vitro, il produit une inhibition de la coagulation avec TCA allongé.

Par contre, in vivo, il s'accompagne d'un risque accru de thrombose veineuse ou artérielle.

Les troubles de l'hémostase peuvent aussi être dûs plus rarement à une diminution de l'agrégabilité plaquettaire, des antifacteurs VIII, IX, X, XI, XII.

25 % des femmes lupiques présentent des anticorps antioestrogènes. Or, chez les femmes saines avec anticorps antioestrogènes, sous oestroprogestatifs, il existe une augmentation du risque thrombotique.

C - ANOMALIES SEROLOGIQUES : (2, 22, 37, 40, 44, 56, 58, 60)

Les anticorps sont nombreux et de spécificité variée avec surtout les facteurs anti-nucléaires (Cf. : tableau n° 4).

1° - Recherche de cellules de Hargraves (cellules LE) :

Il s'agit d'une cellule ayant phagocyté une masse nucléaire qui apparaît comme une volumineuse inclusion cytoplasmique, refoulant en périphérie le noyau normal du polynucléaire. Leur formation est liée à la présence d'anticorps anti-nucléoprotéines.

Cette méthode est tombée en désuétude car elle manque de spécificité.

2° - Facteurs antinucléaires (FAN) :

La recherche se fait par immunofluorescence indirecte sur foie de rat. Cette méthode est très sensible (95 %) mais peu spécifique.

En effet, le dépistage est positif dans d'autres connectivites, hépatopathies, hémopathies (Cf. : tableau n° 5).

Les facteurs anti-nucléaires sont présents chez 2 à 4 % des sujets sains (surtout après 60 ans).

Cependant c'est un bon test de dépistage du lupus. Le seuil de positivité est 1/128ème.

L'aspect de la fluorescence peut être :

* Fluorescence homogène :

- . le plus fréquent ;
- . traduit la présence d'anticorps antinucléoprotéines ;
- . est évocateur du lupus si le titre est supérieur au 1/500ème.

* Fluorescence périphérique :

- . plus rare, plus spécifique ;
- . elle est liée à la présence d'anticorps anti-DNA et se rencontre essentiellement dans le LED en période évolutive.

Anticorps sériques dans la maladie lupique
(37)

- Anticorps dirigés contre les constituants nucléaires
 - . DNA natif
 - . DNA dénaturé
 - . Nucléoprotéines solubles et insolubles
 - . Ribonucléoprotéines (Sm, RNP, SS-A (Ro), SS-B (La))
 - . Antigènes protéiques : MA, PCNA, MU...
 - . Histones...
- Anticorps dirigés contre les constituants cytoplasmiques
 - . Ribosomes
 - . Heat shock protein 70
 - . Lysosomes
 - . Mitochondries
- Anticorps dirigés contre certains facteurs de la coagulation
- Anticorps dirigés contre des antigènes lipidiques : "faux BW"
- Anticorps dirigés contre diverses cellules
 - . Globules rouges (test de coombs)
 - . Plaquettes
 - . Lymphocytes : T, B
 - . Cellules nerveuses
- IgM anti-IgG : facteurs rhumatoïdes
- Anticorps dirigés contre le RNA
 - . RNA double hélice (virus ?)
 - . RNA simple hélice (RNA de transfert, RNA messenger ?)
 - . Hybride DNA-RNA
 - . RNA synthétiques : poly A poly U
- Anticorps antiviral endogène de type C : gp 70, p 30
- Anticorps anti-idiotype ?

Tableau n°4

Détection des anticorps antinucléaires en pathologie humaine
en pourcentage de positivité

(2)

Maladies	Anticorps antinucléaires globaux (immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers)	Anticorps anti-DNA natif (test de Farr)
LED	100	60 à 100 ¹
Polyarthrite rhumatoïde		
. ensemble des cas	30 ²	0 à 10
. avec cellules LE	100	10 à 20
. juvénio-infantile	33	10
Syndrome de Sjögren	37	10
Sclérodermie	60	0
Polymyosite	29	0
Angéites nécrosantes	29	0
Lupus discoïde	22 à 46 ²	5
Réactions médicamenteuses	+ ⁵	0 à 20
Hépatite chronique active	+ ⁵	0
Hépatite aiguë virale	58	-
Fibroses pulmonaires	50	-
Sarcoïdose	5	-
Mononucléose infectieuse	58	-
Sujets normaux	4	0
Sujets âgés	16	-

Tableau n° 5

* Fluorescence mouchetée :

liée à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. On observe cette fluorescence mouchetée dans d'autres connectivites.

* Fluorescence nucléolaire :

rare dans le LED (26 % des cas, mais toujours associée à un autre type de fluorescence) ; Cet aspect est surtout observé dans la sclérodermie.

A noter que 5 % des lupus n'ont jamais d'Ac antinucléaires.

La présence de FAN est un bon élément d'orientation, mais il faut préciser leur spécificité.

3° - Anticorps anti-ADN

Les anticorps présents chez le malade reconnaissent soit le DNA natif bicaténaire, soit le DNA dénaturé monocaténaire, soit les deux.

Cette recherche d'Ac anti-ADN, soit par test radio-immunologique de Farr, soit par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test Elisa, soit par de nouvelles méthodes (test de précipitation des complexes DNA - anti-DNA par le polyéthylène glycol).

Les anticorps anti-DNA natif sont spécifiques du LED (> 90 %). Leur taux est corrélé à une atteinte rénale grave et à l'évolutivité de la maladie.

Dans les neurolupus, le taux d'Ac anti-DNA est élevé dans le LCR (alors que le taux est souvent normal dans le sérum).

4° - Les anticorps anti-histones :

Ils sont présents dans 65 % des lupus spontanés, mais surtout dans 95 % des lupus induits.

L'association Ac anti histones-anti-DNA formerait un complexe favorisant la survenue d'une glomérulonéphrite.

Par contre, les lupus avec anticorps anti-histones sans Ac anti-DNA auraient moins d'atteinte rénale et neurologique.

5° - Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles :

Ils regroupent une catégorie d'anticorps antinucléaires qui reconnaissent des protéines non basiques (par opposition aux nucléoprotéines liées au DNA).

Ces anticorps comportent des anticorps antinoyaux (Sm...) et anticytoplasme.

* Les anticorps anti Sm sont peu fréquents (20 % des cas), mais très spécifiques du lupus. Leur présence constitue un des critères diagnostiques du lupus. Pour certains auteurs, les atteintes neurologiques et rénales seraient moins fréquentes si les Ac anti Sm sont présents, mais cette hypothèse est controversée.

* Les anticorps antiribonucléoprotéines (anti-RNP ou anti-U1-RNP) : sont présents dans 30 % des LED et 100 % des connectivites mixtes (syndrome de Sharp).

* Les anticorps anti-SS-A (ou Ro) et anti-SS-B (ou La) dirigés contre les antigènes nucléaires et cytoplasmiques.

Les anticorps SS-A sont présents dans 25 à 35 % des lupus systémiques, dans 40 à 60 % des Gougerot-Sjögren primitifs, dans le lupus séronégatif, lupus cutané subaigu, lupus avec déficit en complément, mort foetale (chez femmes lupiques), lupus néonatal cutané et bloc auriculo-ventriculaire congénital.

Les anticorps anti-SS-B sont plus rares et toujours associés aux Ac anti-SS-A.

L'atteinte rénale serait peu fréquente chez les malades SS-A + et SS-B +

* Anticorps anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigen) : dans 3 % des cas. Ces formes de lupus ont une atteinte rénale, neurologique et articulaire, mais pas d'atteinte hématologique, ni cardiaque, ni vasomotrice.

* Anticorps anti SL : 12 % des lupus ;
Ils sont souvent associés à des anti-PCNA.

* Anticorps anti-Mi 1 ;
décrits initialement dans les polymyosites, ils sont présents dans 5 % des LED.

* Anticorps anti-Su : 16 % des LED, peu spécifiques.

* Anticorps anti-K1 (Ku, p70/p80) : 10 à 20 %.

(Cf. tableau n° 6).

6° - Autres anticorps non spécifiques d'organes :

* Anticorps anti-RNA bicaténaire ou monocaténaire.

* Anticorps antiphospholipides : le LED est une des étiologies possibles du syndrome des anticorps antiphospholipides.

Le TCA est allongé, non corrigé par l'adjonction de plasma, ce qui prouve que le trouble de l'hémostase n'est pas dû à un déficit en facteurs de la coagulation, mais à la présence d'un inhibiteur.

Une fausse sérologie syphilitique est associée à la présence d'un anticorps anticardioline.

* Anticorps anticytoplasme : parmi eux :

Anticorps anti-ribosomes : ils semblent spécifiques au lupus. Ils sont habituellement présents lors d'atteinte rénale.

SYNDROMES LUPIQUES

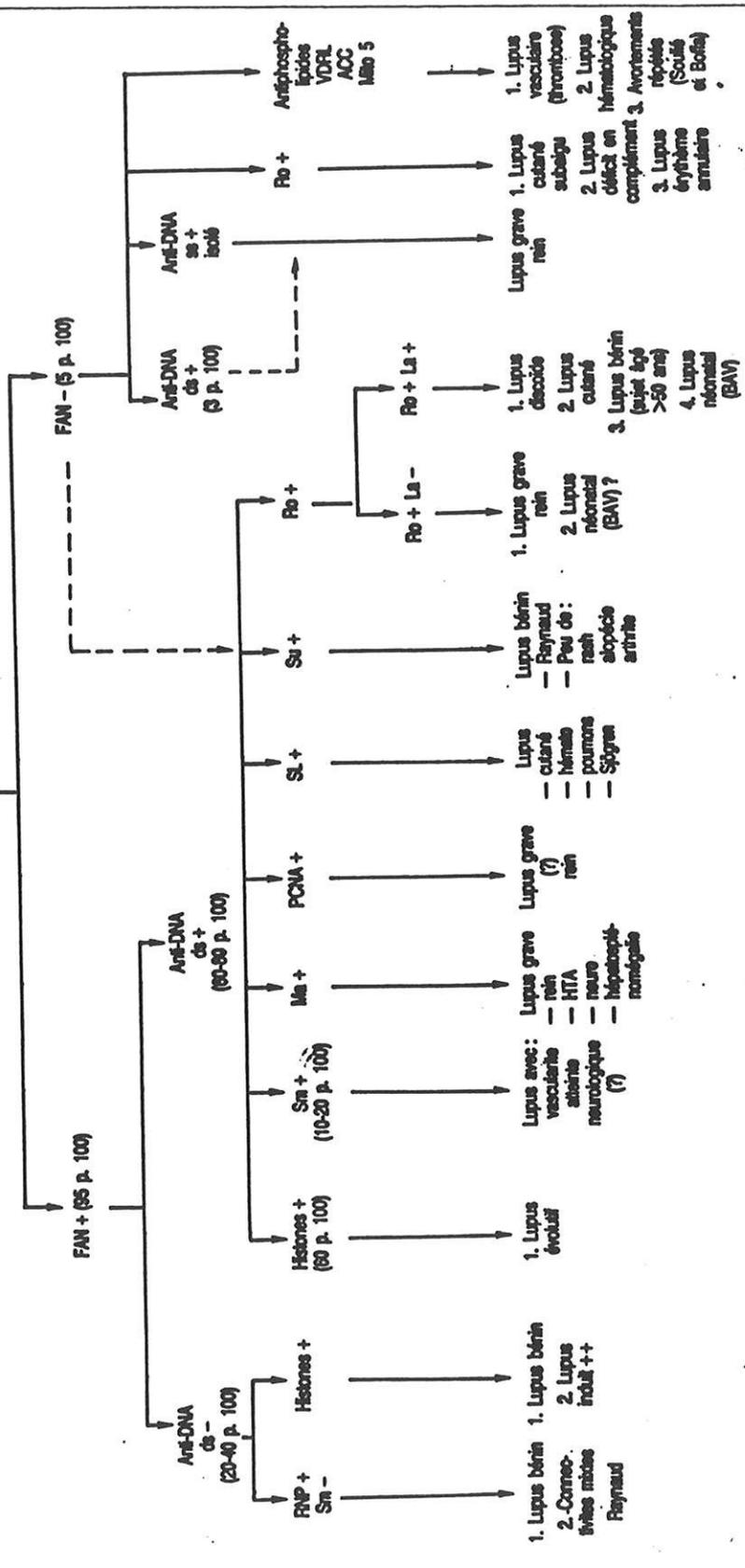


Tableau n° 6

Au sein de ces anticorps anti-ribosomes, il existe des anticorps dirigés contre certaines protéines (anti-P). Les Ac anti-P sont présents 18 fois sur 20 dans le lupus, avec atteinte neurologique, alors qu'ils sont absents dans les complications neurologiques induites par les corticoïdes.

* Anticorps antilyosomes : 60 % LED.

* Anticorps antimitocondries type M5 : ils sont associés à une plus haute fréquence des cytopénies, anticoagulant circulant.

* Anticorps antifilaments intermédiaires et microfilaments, anticorps anti-beta 2 microglobuline, anti-élastase...

7° - Facteurs rhumatoïdes et anticorps spécifiques d'organes :

- 30 % des LED ont des facteurs rhumatoïdes (FR) : ces FR témoignent de la présence de complexes immuns circulants.

- Anticorps antithyroglobuline : 20 % des LED, mais thyroïdite chez 1 % des LED.

- Anticorps anti-muqueuse gastrique, pouvant être associés à une anémie de Biermer.

- Anticorps antimembrane basale au niveau de la jonction dermoépidermique. Ils ne sont pas retrouvés dans le sérum.

8° - Autres auto-anticorps :

- Ac Anti-hématies, anti-plaquettes, anti-granulocytes.

- Ac anti-neurones : dans 44 % des sérums de LED avec atteinte neurologique, 75 % des LCR.

- Ac anti-lymphocytes : ils ont pour cible les lymphocytes T et expliquent la lymphopénie.

- Ac anti-LAMP (lupus associated membrane protéin) : spécificité de 90 %. Le taux augmente lors des poussées et diminue, voire disparaît lors des rémissions.

D - LE COMPLEMENT SERIQUE :

Un taux abaissé du complément hémolytique total (CH50) ou de ses composants peut être dû soit à une consommation, soit à un défaut de synthèse.

Une hypocomplémentémie associée à l'existence d'anti-DNA est évocatrice d'un LED actif avec atteinte rénale.

Une baisse importante du C3 est un facteur de gravité de l'atteinte rénale.

La moitié des LED sans atteinte rénale a aussi une hypocomplémentémie.

Le C4 est la première fraction dont le taux chute en cas de poussée et est le dernier à se corriger.

La chute du complément et de ses fractions peut précéder une poussée de quelques semaines.

Le C4a est très élevé dans le lupus grave et impose souvent l'utilisation d'immunosuppresseurs.

La présence de facteur de dégradation du facteur B est aussi un indice de gravité.

On retrouve aussi une consommation des principaux facteurs du complément (C1q, C4, C2) dans les liquides d'épanchement (péricardite, pleurésie...), mais aussi dans le LCR.

Mais lors de LED, les déficits en protéine de la voie classique sont plus fréquents.

Le composant C4, codé par 2 gènes très liés C4 A et C4 B, joue un rôle important dans le maintien en solution et la clairance des complexes immuns.

50 % des LED sont homo ou hétérozygotes pour l'allèle nul C4AQ0.

Le déficit en C2 s'accompagne aussi d'une fréquence accrue du maladie auto-immune et d'infections à répétition. (Cf. : tableau n° 7).

Les lupus associés à un déficit en C4 se caractérisent par un début précoce, une atteinte cutanée, atteinte rénale peu sévère, des infections à répétition, absence ou faible taux d'Ac anti-DNA, fréquence de l'Ac SS-A.

Exemples de résultats de dosages du complément dans le sérum de malades atteints
de lupus érythémateux disséminé

Les résultats sont exprimés en pourcentage de valeurs normales de référence
(58)

	CH50	C3 (immunochimique)	C4 (immunochimique)	C1 (hémolytique)	C4 (hémolytique)	C2 (hémolytique)
Consommation par la voie classique	50	55	40	80	50	25
Déficit hétérozygote portant sur l'allèle C4B sans consommation de la voie classique	60	95	60	100	10	100
Déficit portant sur l'allèle C4B et consommation par la voie classique	40	60	40	70	10	20
Déficit portant sur l'allèle C4A sans consommation de la voie classique	60	100	30	100	30	100

Tableau n° 7

E - CRYOGLOBULINES ET COMPLEXES IMMUNS :

Leur présence témoigne d'une atteinte viscérale active en particulier rénale.

(Cf. tableau n° 8).

Aucun des examens biologiques n'a de valeur pronostique et prédictive définitive.

Des modifications du bilan biologique sans modifications cliniques ne doivent pas faire changer le traitement entrepris.

Surveillance biologique d'un lupus
(37)

Vitesse de sédimentation, C-R P
Electrophorèse des protides
 . Albumine
 . Gammaglobulines
Numération formule sanguine
 . Hémoglobine
 . Leucocytes
 . Plaquettes
Fonction rénale : urée, créatinine
protéinurie des 24 h, HLM, ECBU
Anticorps anti-nucléaires (titre, aspect)
Anticorps anti-DNA
 . initial
 . jusqu'à disparition
 . puis en cas de réascension des anticorps
 anti-nucléaires
Anticorps anti-ECT : Sm, RNP, Ro, etc.
Taux de complément : CH50, C3, C4, C3PA, Clq
Facteur rhumatoïde (initial)
Cryoglobulines
Complexes immuns solubles
Auto-anticorps :
 . Coombs
 . Anticoagulant circulant
 . VDRL
 . Anticorps anticardiolipine

Tableau n° 8

I I I - PATHOGENIE - ETIOLOGIE

(2, 54, 17, 25, 34, 37,)

Le LED est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs immunologiques, génétiques, hormonaux et environnementaux. L'étude du lupus est facilitée actuellement par l'étude de modèles murins spontanés.

Malgré toutes les recherches actuelles, tous les mécanismes du LED ne sont pas élucidés.

A - FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

L'hyperactivité des lymphocytes B est responsable d'une sécrétion massive d'immunoglobulines. La cause de l'activation des lymphocytes est inconnue.

Les lésions du LED sont dues à deux types de réactions selon la classification de Gell et Coombs :

- réaction de type II ou cytotoxique dépendant du complément ;

- réaction de type III ou à complexes immuns.

Les autoanticorps n'ont pas de toxicité directe ; ce sont les complexes immuns qui sont pathogènes. Les complexes immuns peuvent soit se former dans le plasma (complexes immuns circulants), soit dans les tissus.

Ces complexes antigène - anticorps sont retrouvés de façon diffuse en immunofluorescence : jonction dermoépidermique, plexus choroïdes, vaisseaux, muscles, poumons, foie...

Au niveau des parois vasculaires, les CIC se fixent au niveau des zones de turbulence. L'activation du complément par les CIC déposés aboutit à la libération de médiateurs chimiotactiques pour les polynucléaires. Ces derniers vont libérer des enzymes lysosomiales à l'origine des lésions observées.

Ces lésions entraînent une augmentation de la perméabilité capillaire, puis des cicatrices fibreuses.

Les lymphocytes B ne produisent des anticorps que s'ils sont activés par les lymphocytes T. Une altération des fonctions T régulatrices (helper et suppressive) serait peut-être à l'origine de cette activation.

Le déficit de l'immunité cellulaire concerne aussi les cellules T effectrices et cytotoxiques.

L'étude de l'immunité à médiation cellulaire par intra-dermo-réaction et test in vitro met en évidence une hyporéactivité à tous les antigènes : d'où une IDR presque toujours négative dans le LED en poussée.

B - FACTEURS GENETIQUES :

Le lupus est plus fréquent chez les femmes noires.

4 % des LED ont un parent lupique (jusqu'à 10 % chez certains auteurs).

Les cas de lupus familiaux touchent surtout les femmes. Souvent les familles présentent des stigmates d'auto-immunité sans maladie.

Les jumeaux monozygotes sont en général tous les deux atteints.

On note une prédisposition au lupus lors des déficits en IgA, C2, C4.

Sur le plan HLA, le groupe DR2 - DR3 semble plus fréquent mais les études sont discordantes.

Par contre, la présence d'anticorps anti SS-B est associée aux groupes B8 - DR 3, la présence d'anticorps Sm à DR4. L'antigène B8 serait associé à une atteinte rénale sévère. DRW8 est associé à un début précoce, avant 20 ans, de la maladie.

C - FACTEURS ENDOCRINIENS :

La prévalence du LED chez la femme en période d'activité génitale est liée à des facteurs hormonaux.

In vitro chez les souris, les androgènes favorisent l'élimination des CIC. Par contre, **les oestrogènes freinent leur élimination.**

Les souris femelles s'améliorent après administration d'androgènes alors que les souris mâles s'aggravent après castration.

D - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Les rayonnements ultra-violetts favorisent les poussées.

Les médicaments : Cf lupus induits.

Les virus : une augmentation des taux d'anticorps antivirus a été observée. Cette augmentation générale est la conséquence de l'emballement de la production des anticorps.

(Cf. : tableau n° 9)

L'hypothèse d'une infection par un rétrovirus (Oncornavirus de type C), à l'origine des anomalies immunitaires du lupus, a été évoquée.

En faveur de cette hypothèse infectieuse, il a été noté une augmentation de différents taux d'anticorps (dont anticorps anti-nucléaire) chez les proches (même sans lien de famille) des malades, chez les chiens de ces familles, chez les laborantins étudiant les sérums.

Dernièrement, le parvovirus B 19 a été mis en cause.

Principales variations des anticorps antivirus

(37)

Titre des anticorps au cours du LED	RNA		DNA	
	Virus	Groupe	Virus	Groupe
Habituellement élevé	Rougeole Rubéole	Paramyxovirus		
Parfois élevé	Para influenza Oreillons	Paramyxovirus Paramyxoréovirus	Epstein Barr	Herpès virus
Habituellement normal	Grippe Newcastle OC 43 Respiratoire syncytial	Myxovirus Paramyxovirus Coronavirus Paramyxovirus	Adénovirus Cytomégalovirus Papovavirus Hépatite B Herpès	Adénovirus Herpès virus Papovavirus (?) Herpès

Tableau n° 9

IV - DIAGNOSTIC

FORMES CLINIQUES

A - DIAGNOSTIC : (37, 56)

Le diagnostic de lupus repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

Cf. : tableau n° 10.

Pour porter le diagnostic, il faut au moins **4 critères** de l'ARA 82.

Au stade initial de la maladie, 2/3 des malades ont 4 critères.

C'est souvent lors d'une poussée ultérieure que les 4 critères diagnostiques sont réunis : ainsi le diagnostic de lupus est souvent tardif.

Les critères peuvent être réunis **soit simultanément, soit successivement** au cours des poussées.

Chez l'enfant et l'adulte, ces 4 critères ont une sensibilité de 96 % et une spécificité de 96 %.

Cf. : tableau n° 11.

L'hypocomplémentémie n'a pas été incluse dans les critères diagnostiques alors que l'association chute du complément, taux élevé d'anticorps anti-DNA natif a une valeur prédictive positive de 100 %.

De même, une fluorescence positive (lupus band test) à la biopsie cutanée en peau saine est un argument pour le diagnostic même si les 4 critères de l'ARA ne sont pas réunis.

Critères 1982 pour la classification du lupus érythémateux disséminé
(56)

1. Rash malaire	Erythème fixe, plan ou surélevé, sur les éminence malaires, tendant à épargner les plis naso-labiaux.
2. Lupus discoïde	Plaques érythémateuses surélevées avec squames kératosiques adhérentes, enfoncées dans les ostiums folliculaires, une atrophie cicatricielle pouvant survenir sur les lésions anciennes.
3. Photosensibilité	Rash cutané résultant d'une réaction anormale à une exposition solaire, rapporté par le malade ou constaté par le médecin.
4. Ulcérations buccales	Ulcérations buccales ou nasopharyngées, non douloureuses habituellement, constatées par le médecin.
5. Arthrites	Arthrites non destructives, touchant 2 articulations périphériques ou plus avec douleurs, gonflement ou épanchement.
6. Sérites	a - Pleurite - histoire convaincante de douleur pleurale ou frottement pleural entendu par le médecin ou épanchement pleural évident. b - Péricardite - affirmée sur l'électrocardiogramme ou sur le frottement ou sur l'épanchement.
7. Atteinte rénale	a - Protéinurie persistante supérieure à 0,50 g/jour ou à + 3 si la mesure n'est pas faite. b - Cylindres cellulaires -pouvant être hématiques, hémoglobinuriques, granuleux, tubulaires ou mixtes.
8. Atteinte neurologique	a - Convulsions - en l'absence de médicaments responsables ou de désordres métaboliques comme urémie, acidocétose ou déséquilibre électrolytique. b - Psychose - en l'absence de médicaments responsables ou de désordres métaboliques comme urémie, acidocétose ou déséquilibre électrolytique.
9. Atteinte hématologique	a - Anémie hémolytique - avec réticulocytose. b - Leucopénie - moins de 4 000/mm ³ à 2 ou plus de 2 reprises. c - Lymphopénie - moins de 1 500/mm ³ à 2 ou plus de 2 reprises. d - Thrombopénie - moins de 100 000/mm ³ en l'absence de médicaments responsables.
10. Anomalie immunologique	a - Présence de cellules LE. b - Taux anormal d'anticorps anti-ADN. c - Présence d'anticorps antinucléaires anti-Sm. d - Tests sérologiques faussement positifs pour la syphilis depuis au moins 6 mois et confirmés par un test d'immobilisation du tréponème ou un FTA-ABS.
11. Anticorps antinucléaires	Taux anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence ou un technique équivalente, à n'importe quel moment, en l'absence de médicaments connus pour provoquer un lupus induit.

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé sera fait chez un individu réunissant 4 ou plus des 11 critères, simultanément ou successivement, à n'importe quel intervalle.

Sensibilité et spécificité des principaux éléments du diagnostic
de la maladie lupique
(37)

	Sensibilité	Spécificité
Eruption malarique	57	96
Lupus discoïde	18	99
Alopécie	56	88
Photosensibilité	43	96
Ulcérations buccales	27	96
Syndrome de Raynaud	29	81
Polyarthrite	86	37
Protéinurie	50	94
Cylindres urinaires	36	97
Démence	6	99
Convulsions	12	99
Coma	5	100
Psychose	13	99
Atteinte neurologique focale	12	96
Pleurésie	52	89
Péricardite	18	96
Anémie hémolytique	18	99
Leucopénie	46	89
Thrombopénie	21	99
Cellules LE	73	96
Anticorps anti-Sm	31	95
Fausse sérologie syphilitique	15	100
Biopsie rénale	83	100
Biopsie cutanée	68	81
Anticorps antinucléaires	99	49
Anticorps anti-DNA	67	92
Baisse du CH50	70	70
Baisse du C3	64	91
Baisse du C4	64	65

Tableau n° 11

A la phase initiale de la maladie, les symptômes révélateurs sont souvent variables.

Cf. tableau n° 12.

A ce stade, les critères diagnostiques ne sont pas souvent réunis : on parle alors de "lupus incomplet". Le délai nécessaire à l'obtention d'un diagnostic formel est d'environ 4 ans.

Il existe des lupus séronégatifs (la recherche d'anticorps antinucléaires reste négative) comportant 4 critères diagnostiques.

B - LUPUS INDUIT : (21, 34, 37, 53)

Les lupus induits sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments (Cf. tableau n° 13).

En plus des médicaments, des produits alimentaires et des cosmétiques sont mis en cause.

Les lupus induits représentent environ 10 % des lupus. Ils répondent aux mêmes critères diagnostiques que les lupus idiopathiques. Chez l'enfant, les anti-comitiaux sont responsables de la plupart des lupus induits.

On ne retrouve pas de prépondérance féminine, ni de correspondance chez les jumeaux monozygotes.

Le début est en général brutal, survenant 1 mois à 5 ans après le début de la prise médicamenteuse. Le tableau clinique est constitué de signes généraux, d'atteinte rhumatologique, pleuro-pulmonaire ou péricardique.

Manifestations révélatrices du lupus retrouvées par
l'interrogatoire
de 1100 malades (en pourcentage)
(56)

Arthralgies et arthrites		50
Manifestations cutanées		20
. éruptions en "ailes de papillon"	10	
. lupus discoïde	6	
. photosensibilité	2	
. divers	2	
Asthénie, malaise		4
Manifestations rénales		4
Pleurite, épanchement pleural		4
Fièvre		3
Syndrome de Raynaud		3
Fausse sérologie syphilitique		3
Anémie		2
Adénopathies		2
Péricardite		1
Epilepsie		1
Myalgies		1
Oedèmes		1

Tableau n° 12

Médicaments inducteurs (21)

II (a) Principaux médicaments inducteurs			
Isoniazide	Rimifon	Clonidine	Catapressan
D-Pénicillamine	Trolovol	Dihydralazine (?)	Népressol
Procaïnamide	Pronestyl	Dopa (L)	Modopar
Hydralazine	Apresoline	Doxazosin	
Méthyl-Dopa	Aldomet	Griséofulvine	Griséfuline
Quinidine	Longacor	Guanoxan	Encavar
Phénothiazines		Hydrazine	
chlorpromazine	Largactil	Interféron alpha	
perphénazine	Trilifan	Interféron gamma	
prométhazine	Phénergan	Lithium	Téralithe
thioridazine	Melleril	Lovastatine	
Anticomitiaux		Marrons (extraits de)	Venocuran
phénytoïne	Di-Hydan	Méthimazole	
éthosuximide	Zarontin	Méthylthiouracile	Frénantol
carbamazépine	Tégrétoïl	Méthysergide	Désernil
triméthadione	Triméthadione	Minoxidil	
primidone	Mysoline	Nitrofurantoïne	Furadantine
β-Bloqueurs		Nomifensine	Alival
acébutolol	Sectral	Œstrogènes	
Aténolol	Ténormine	Œstroprogestatifs	
labétalol	Trandate	Oxyphénisathine	
oxprénolol	Trasicor	Pénicilline	
pindolol	Visken	Phénylbutazone	
propranolol	Avlocardyl	Prazosine	Minipress
timolol	Timoptol	Propafénone	Rythmol
		Propylthiouracile	
		Pyrrithioxine	Encéphabol
		Réserpine	Tensionorme
		Sels d'or	Allochrysine
		Streptomycine	
		Simvastatine	Zocor
		Sulfasalazine	Salazopyrine
		Sulfonamides	
		Tétracyclines	
		Thionamide	
		Tolazamide	
		Divers	
		Cosmétiques	
		Puvathérapie	
		Silicones	Chirurgie esthétique
II (b) Médicaments au rôle inducteur accessoire ou incertain			
Acide amino-salicylique			
Acide nalidixique	Négram		
Allopurinol	Zyloric		
Aminoglutéthimide	Orimétène		
Amoproxan			
Anthiomaline			
Canavanine (L)			
Captopril	Lopril		
Carbutamide	Glucidoral		
Chlorprotixène	Taractan		
Chlorthalidone	Hygroton		

Tableau n° 13

Les atteinte rénales et neurologiques sont rares.

Sur le plan biologique, les anticorps anti-nucléaires sont souvent très élevés alors que les Ac anti-DNA natif sont absents et le complément normal.

Les anticorps anti-histones sont très fréquents au cours des lupus induits.

A l'arrêt des médicaments, les signes cliniques disparaissent en quelques jours, voire quelques mois, par contre les signes biologiques sont plus longs à disparaître.

En cas de réintroduction du médicament inducteur, les manifestations cliniques et biologiques de lupus réapparaissent.

Par contre, si les manifestations systémiques persistent à l'arrêt du traitement, il s'agit alors d'un lupus idiopathique révélé par la prise médicamenteuse.

Ainsi, les oestroprogestatifs semblent être responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas être responsables de l'apparition de lupus authentique.

De nombreux médicaments induisent l'apparition d'anomalies immunologiques (anticorps anti-nucléaires, anti-histones...) chez des patients asymptomatiques : on ne peut parler de lupus induit sans manifestations cliniques.

C - SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES : (1, 5, 36, 37, 39, 48, 52)

Les anticorps antiphospholipides comprennent :

- anti-prothrombinase : ou anticoagulant de type lupique ;
- anticorps anticardioline (responsable de la sérologie syphilitique dissociée : VDRL positif, TPHA négatif).

La présence d'anticorps antiphospholipides s'associe à un risque accru de thrombose et d'avortements à répétition.

Le syndrome des antiphospholipides associe thrombose artérielle et/ou veineuse et/ou avortement spontané avec la présence d'anticorps antiphospholipides.

Le lupus idiopathique constitue une des nombreuses étiologies de ce syndrome.

Lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée, il faut bien surveiller ces patients car parfois avec le temps ils évoluent vers un lupus.

D - LUPUS NEONATAL : (6, 30, 46, 51)

Le lupus néonatal est lié au passage d'anticorps anti-SS-A de la mère à l'enfant (soit lupus maternel, soit Gougerot-Sjögren maternel).

Dans 20 % des cas, les mères sont asymptomatiques.

À la naissance, le nouveau-né se présente avec des manifestations cardiaques, dermatologiques, hématologiques.

Entre 17 et 23 semaines d'aménorrhée, il existe un risque de cardiomyopathie. Entre 20 et 23 SA, un risque de bloc auriculoventriculaire (BAV). Le bloc est souvent complet, soit 2/1. Il est découvert à la naissance. Il est lié à des lésions inflammatoires avec fibrose du tissu de conduction et peut être à l'origine d'une insuffisance cardiaque. Il peut nécessiter la mise en place d'un stimulateur cardiaque. Le BAV peut être associé à un canal artériel persistant, à une transposition des gros vaisseaux, à des anomalies des sigmoïdes pulmonaires. Le risque de BAV est de 1/20 chez une mère SS-A +. En cas de premier enfant atteint, le risque est de 1/6 à 1/2 pour le 2ème enfant.

Sur le plan cutané, le nouveau-né peut présenter les lésions maculo-érythématosquameuses, des lésions atrophiques et telangectasiques séquellaires.

Les adénopathies et l'hépatosplénomégalie sont retrouvées à l'examen clinique.

Sur le plan hématologique, anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie fréquentes. Toute hépatite à la naissance

doit faire rechercher les anticorps SS-A - SS-B.

Toute dépression respiratoire chez un nouveau-né lupique doit faire suspecter une myasthénie néonatale associée.

Normalement, le lupus néonatal est transitoire et disparaît en environ 6 mois.

Mais de rares cas développent un LED à l'âge adulte.

Un cas de nouveau-né avec lupus néonatal ayant évolué directement vers un LED a été décrit aux Etats-Unis.

✓ - TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie, le traitement est symptomatique.

Globalement, la prise en charge doit assurer :

---> à court terme :

- * un confort quotidien ;
- * préserver les fonctions vitales ;

---> à moyen terme :

- * éviter l'évolution viscérale ;
- * prévenir les poussées ;

---> à long terme :

* guérir et limiter les effets secondaires des traitements.

Le malade doit être informé :

- il ne doit pas arrêter brutalement son traitement ;
- il doit éviter le soleil (utilisation d'écran solaire total) ;
- les femmes doivent utiliser des méthodes contraceptives autres que les oestro-progestatifs ;
- toute poussée de la maladie impose une mise au repos au lit.

A - LUPUS QUIESCENT/LUPUS ACTIF : (37)

Les lupus quiescents ne nécessitent aucun traitement mais une simple surveillance.

Par contre, les lupus évolutifs nécessitent une prise en charge thérapeutique.

La notion d'évolutivité est mal définie.

Un score d'évolutivité rénale existe.

Cf. tableau n° 14.

Score d'activité rénale (Cameron et Coll., 1976)

(37)

Activité clinique	Score
1. Chute de 11 p. 100 de la clairance ou augmentation de 4 mg p. 1000 de la créatininémie.	2
Absence de modification de la créatininémie ou de la clairance	0
2. Protéinurie absente	0
< 4 g/24 h	1
> 4 g/24 h	2
3. HTA diastolique permanente	1
4. Manifestations extrarénales de LED	
. modérées	1
. sévères	2

Tableau n° 14

0 - 2 : LED inactif

3 - 7 : LED actif

Par contre, il n'y a pas de consensus actuellement pour définir cette notion d'évolutivité pour la maladie lupide.

Différents index d'évolutivité sont actuellement proposés, mais aucun des système de score n'a été validé.

Cf. : tableau n° 15.

B - LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES : (8, 37, 57)

1 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils s'adressent aux formes mineures, articulaires et sont utilisés aussi en relais de la corticothérapie.

a) L'acide acétylsalicylique :

s'utilise per os à des doses de 50 à 100 mg/kg/jour, réparties en 6 prises. La tolérance digestive est améliorée avec les formes tamponnées. L'ulcère gastro-duodéal est bien entendu une contre-indication à son utilisation. Des hépatites cytolytiques ont été décrites ainsi que des détériorations de la filtration glomérulaire réversibles à l'arrêt du traitement. L'Aspirine peut être utilisé aussi comme antiagrégant plaquettaire en cas de syndrome des antiphospholipides.

En raison de l'allongement du temps de saignement induit par l'Aspirine, ce dernier doit être arrêté 5 à 10 jours avant une biopsie rénale.

b) L'indométacine (1 à 3 mg/kg/jour) :

C'est un des anti-inflammatoires de choix dans les atteintes articulaires.

Il serait particulièrement efficace pour calmer les douleurs des nécroses aseptiques.

Systeme de score pour apprecier l'activite du LED
(Valentijn et Coll., 1985)
(37)

Organes	Score
Rein	
. HTA	2
. Protéinurie (> 1 g)	2
. Hématurie	2
. Cylindres hématiques	2
. Leucocyturie sans germe	1
. Clairance créatinine	
> 100 ml/min	0
50 - 100	2
25 - 50	3
< 25	5
Système nerveux	
. Convulsions, hémiplegie	5
. Neuropathie périphérique	2
. Atteinte neuropsychique	
légère	1
modérée	2
sévère	3
Articulations	
. Légère	1
. Modérée	3
. Sévère	5
Peau	
. Alopecie	2
. Photosensibilité	2
. Exanthème/lupus discoïde	1
Plèvre - péricarde	5
Vaisseaux	
. Raynaud	2
. Vasculite	2
Sang	
. Anémie (Hb < 7,4 mmol/l)	1
. Leucopénie (< 4 x 10 ⁹ /l)	1
. Thrombopénie (< 150.000 x 10 ⁹ /l)	1
Signes généraux	
. Malaise	1
. Fièvre	1

Tableau n° 15

Score < 5 : lupus inactif
Score entre 5 et 10 : lupus modérément actif
Score > 10 : lupus très actif.

c) Ibuprofène (20 - 40 mg/kg/jour) :

Il est utilisé dans les arthrites mal contrôlées par les autres thérapeutiques.

L'ulcère gastro-duodéal est une contre-indication à son utilisation.

Des cas de méningites aseptiques et d'hépatites cytologiques ont été imputés à l'Ibuprofène.

d) Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ils sont utilisés en fonction des habitudes de chaque prescripteur. Leur efficacité semble bonne aussi.

Une méningite aseptique a aussi été décrite sous Sulindac (Arthrocline), un cas d'insuffisance rénale sous Diclofénac (Voltarène) dans une glomérulonéphrite lupique.

2 - Les antimalariques de synthèse :

Ils sont efficaces dans les manifestations cutanées, les polyarthralgies, les atteintes inflammatoires cardiaques et pleurales.

Le Plaquenil, le plus utilisé, est prescrit à la dose de 5 à 7 mg/kg/j.

Son mode d'action est inconnu.

La concentration plasmatique efficace est obtenue au bout de 4 semaines de traitement.

L'efficacité thérapeutique ne sera jugée qu'au bout de 3 mois de traitement.

Nivaquine, Quinacrine et Flavoquine peuvent aussi être prescrits.

Ils sont contre-indiqués lors de la grossesse.

Une surveillance ophtalmologique (électrorétinogramme, vision des couleurs, test d'Amsler) s'impose en raison d'un risque de rétinite pigmentaire. Le traitement doit être stoppé lors de l'apparition de signes ophtalmologiques.

Des cas de myasthénies, neuromyopathies, cardiomyopathies et agranulocytoses ont été rapportés.

3 - La corticothérapie :

C'est le traitement des formes viscérales.

La Prednisone (Cortancyl) et la Prednisolone (Solupred) sont les plus utilisées.

La posologie initiale est de 2 mg/kg/j en 2 à 3 prises pour contrôler le syndrome inflammatoire puis après une prise par jour.

La corticothérapie d'attaque est prescrite pour une durée de 6 semaines à 3 mois.

Ultérieurement, la dégression sera progressive en diminuant la dose antérieure de 10 % tous les 8 jours.

La corticothérapie double 1 jour sur 2 peut être proposée pour préserver la croissance, mais cette solution est irréaliste car on assiste alors souvent à une reprise des symptômes.

Les effets secondaires de la corticothérapie doivent être prévenus :

- les complications dégénératives de l'athérosclérose sont responsables d'un pic de mortalité retardé au cours du lupus. Aussi, il faut lutter contre hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme.

Un régime pauvre en sel, en sucres d'absorption rapide et enrichi en potassium doit être conseillé.

- complications digestives avec l'utilisation préventive de pansements digestifs ou curative d'anti H2.

- Complications osseuses :

* l'ostéoporose peut être prévenue par l'adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium ;

* l'ostéonécrose aseptique : la maladie lupique constitue une cause d'ostéonécrose qui est aggravée par l'utilisation des corticoïdes ;

- les complications neuropsychiatriques peuvent être soit une manifestation de la maladie, soit un effet secondaire de la corticothérapie. Il est parfois nécessaire d'adjoindre une thérapeutique psychotrope et diminuer la posologie des corticoïdes ;

- le risque infectieux est majeur, du fait des troubles de l'immunité présents dans le lupus, mais aussi du fait de la corticothérapie à haute dose. **Les complications infectieuses sont une des causes majeures de décès au cours de l'évolution du lupus ;**

- la corticothérapie est responsable de vergetures mal supportées sur le plan psychologique chez l'adolescente.

Dans les formes graves de lupus avec atteinte rénale ou neurologique résistantes à la corticothérapie per os, des bolus de Méthylprednisolone (Solumédrol IV) à raison de $1g/1,73 m^2/j$, 3 jours de suite, peuvent être proposés. En raison des risques de troubles neuropsychiques, hydroélectriques, métaboliques, tensionnels, risque de mort subite, et des risques infectieux majeurs, ces bolus seront réservés aux atteintes sévères. Un relais per os est débuté après les bolus IV.

4 - Les immunodépresseurs :

Ils sont utilisés uniquement dans les lupus graves non corticosensibles, en raison des risques infectieux, du risque oncogène à long terme et du risque de stérilité.

Il n'existe pas de protocoles thérapeutiques chez l'enfant car aucune étude n'est possible sur un grand nombre de patients.

- Le Cyclophosphamide (Endoxan) est toujours prescrit en association avec la corticothérapie.

Il est utilisé soit per os à raison de 2 à 3 mg/kg/j, pendant 10 semaines, soit en IV ($0,5$ à $1 g/m^2/mois$ pendant 6 mois), puis tous les 3 mois pendant 2 ans.

La prévention des cystopathies repose sur le Mesna. Des cancers vésicaux sont rapportés après traitement par Endoxan.

- L'Aziothiopine (Imurel) s'utilise per os à la dose de 1 à 2 mg/kg/j.

Les risques de rechute lors du sevrage sont importants et limitent sa prescription.

- Le Méthotrexate peut être utilisé dans les formes articulaires.

5 - Les échanges plasmatiques :

Ils ont été pratiqués dans des formes neurologiques graves, néphrologiques et cutanées avec nécroses extensives.

Les essais ont été peu concluants et cette thérapeutique semble abandonnée.

C - INDICATIONS THERAPEUTIQUES : (4, 9, 37, 41, 42, 57, 59)

Cf. : tableau n° 16.

1 - Formes bénignes :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être employés. En cas d'échec, un traitement court par corticoïdes est envisagé, en association souvent avec les antimalariques de synthèse.

L'hydroxychloroquine est prescrit en continu pendant un an puis 3 jours par semaine pendant 2 à 3 ans en l'absence de poussées évolutives.

Traitements des différents problèmes au cours
du lupus érythémateux disséminé (d'après Decker)

(37)

Manifestations	Traitements
Fièvre	AAS--->AINS--->APS--->Corticoïdes
Arthralgies	AAS--->AINS--->APS
Arthrites	AAS--->AINS--->APS--->Corticoïdes
Rash cutané	Hydrocortisone locale--->Dermocorticoïde fluoré--->APS--->Injection locale de corticoïdes
Pleurésie - Péricardite	AINS--->Corticoïdes
Localisation pulmonaire	Corticoïdes
Hypertension artérielle	Diurétiques--->Bêta-bloquants--->inibiteurs de l'enzyme de conversion--->Autres
Thrombopénie - Anémie hémolytique	Corticoïdes--->Veinoglobulines--->Immunosuppresseurs--->Splénectomie
Atteinte rénale	Corticoïdes--->Assauts corticoïdes ---> Immunosuppresseurs (bolus IV)
Atteinte système nerveux central	Corticoïdes---> Immunosuppresseurs
Migraine	Propanolol

tableau n° 16

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AAS : acide acétylsalicylique
APS : antimalariques de synthèse

Les formes cutanées seront traitées par corticoïdes locaux.

En cas de lésions étendues, l'utilisation des antimalariques de synthèse ou de corticoïdes à faible dose est licite.

La Désulone (Dapsone) est efficace sur certaines éruptions de type bulleux ou discoïde.

Certains médecins préfèrent prescrire une corticothérapie initiale en espérant diminuer le risque d'évolution défavorable de la maladie.

2 - Formes graves :

Elles sont l'indication d'une corticothérapie massive soit per os, soit par bolus IV.

Sur le plan rénal, les glomérulonéphrites segmentaires et focales actives et les glomérulonéphrites prolifératives diffuses doivent être traitées par une corticothérapie à forte dose.

Actuellement, le schéma thérapeutique proposé en France est :

- ponction biopsie rénale ;
- corticoïdes : 1,5 mg/kg/jour pendant 2 mois,
- puis 2ème ponction biopsie rénale,
- diminution de 5 mg/semaine jusqu'à une dose de 0,5mg/kg/j à la fin du 6ème mois,
- diminution de 0,5 mg/kg/j à 0,25 mg/kg/j de 6 mois à 1 an.

Les corticoïdes peuvent être associés à un traitement immunosuppresseur.

Les glomérulonéphrites mésangiales et extra-membraneuses ne justifient pas un traitement.

Par contre, les lésions scléreuses sont insensibles au traitement quel qu'il soit.

Aux Etats-Unis, actuellement toutes les atteintes rénales sont traitées par corticothérapie.

En cas d'atteinte grave (classe III ou IV), aux corticoïdes oraux sont associés des bolus intra-veineux de corticoïdes, des immunosuppresseurs (Cyclophosphamide, Chlorambucil, Azathioprine).

En cas de retard de croissance, un traitement par Cyclosporine est en cours d'évaluation.

D - PROBLEME DE LA CONTRACEPTION : (18, 47)

La grossesse peut être un facteur aggravant de la maladie ; aussi, la contraception doit être efficace.

De plus, il est bien démontré que les oestrogènes favorisent les poussées lupiques.

Les oestroprogestatifs sont donc contre-indiqués du fait du risque de poussée, mais aussi en raison du risque thromboembolique (pouvant être favorisé par un syndrome des antiphospholipides).

Les norstéroïdes à faible dose, ou micropilules progestatives doivent être pris à heure fixe tous les jours : Exluton, Microval, Milligynon, Ogyline. Ils ne sont efficaces qu'au bout d'un mois. Leur efficacité peut être diminuée par induction enzymatique lors d'association avec les corticoïdes à forte dose.

Sur le plan gynécologique, ils sont mal tolérés : spottings, aménorrhée, augmentation de la fréquence des grossesses extra-utérines. L'apparition de kystes ovariens ou une intolérance mammaire impose l'arrêt de ce type de contraception.

L'acétate de Chlormadinone (Lutéran) à la dose de 10 mg/jour en 2 prises, du 5ème au 25ème jour de cycle : il est aussi responsable de spotting et son efficacité diminuée avec des médicaments inducteurs.

L'acétate de Cyprostérone (Androcur) : 50 mg/jour en une prise de J 5 à J 25. Il est efficace au bout de 2 mois.

Il induit une hypo-oestrogénie profonde et est dénué d'effets secondaires (mis à part une diminution de la libido).

Ce mode de contraception semble le plus indiqué dans les poussées graves.

Le stérilet favorise les infections et a une efficacité diminuée avec les corticoïdes.

E - PROBLEME DE LA GROSSESSE : (18, 37)

Il existe un risque important de poussées, surtout si le lupus est évolutif, lors de la grossesse.

Le risque est maximum au début de la grossesse et en post-partum.

Le taux de fertilité des femmes lupiques est diminué : 2,1 contre 3,4 chez les femmes saines.

Les pertes foetales sont augmentées : 15 % contre 10 % dans la population générale.

La prématurité représente 1/4 à 1/2 des grossesses.

Raisonnement, une grossesse peut être conseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois.

En cas de syndrome de Soulier-Boffa (antiprothrombinase et avortements spontanés), un traitement par corticoïde et Aspirine permet de mener la grossesse à terme dans plus de 50 % des cas.

VI - EVOLUTION - PRONOSTIC

(4, 9, 20, 32, 41, 42, 59)

Le pronostic du LED dépend de l'atteinte rénale.

La durée de survie à partir du diagnostic semble la même, que le lupus soit à début précoce ou tardif.

Par contre, une atteinte rénale au moment du diagnostic est globalement de mauvais pronostic.

Sans atteinte rénale, le taux de survie à 10 ans avoisine les 100 %.

Dans la série de Lévy, 14 % des enfants ont une évolution défavorable avec une insuffisance rénale terminale.

Dans l'étude de Mac Curdy, 78 % des enfants sont vivants à 5 ans, 28 % à 10 et 15 ans, 22 % des enfants évoluent vers l'insuffisance rénale.

Sur le plan rénal, les taux de survie à 5 ans sont de 85 % et 60 % à 10 - 15 ans avec un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Une HTA persistant plus de 4 mois, anémie persistante, anomalies des urines prolongées, taux de créatinine élevé, sont des indices d'évolution vers une insuffisance rénale. Parmi les enfants présentant un taux de créatinine élevé au moment du diagnostic, 55 % évoluent vers l'insuffisance rénale. La baisse importante du CH50 semble aussi de mauvais pronostic.

Les glomérulonéphrites prolifératives sont de mauvais pronostic, ainsi que la présence de nécrose fibrinoïde, croissants fibreux et lésions vasculaires à la biopsie.

Chez les patients en dialyse, la survie moyenne est de 3 - 4 ans, les patients décédant souvent de complications infectieuses.

Par contre, chez les greffés, il y a peu de rechute sur le greffon (> 1 %).

Dans la dernière étude de LING-YOEU YANG, 167 enfants avec atteinte rénale sont étudiés. Du point de vue anatomo-pathologique, 33 % ont des lésions stade II, 18 % stade III, 41 % stade IV, 13 % stade V.

Un traitement par corticoïdes à la dose de 2 mg/kg/j est prescrit pour les classes II et V, un traitement par corticothérapie orale, bolus de corticoïdes et immunosuppresseurs pour les classes III et IV.

En plus des prostaglandines E1 sont utilisées en cas d'oedèmes réfractaires (Lasilix - albumine). En cas de leucopénie secondaire aux immunosuppresseurs, des immunoglobulines intra-veineuses sont employées pour éviter les complications infectieuses secondaires.

Sur le plan histologique :

- 29 patients ont des lésions stables,
- 5 patients une aggravation,
- 2 patients une amélioration des lésions.

Sur les 167 enfants suivis entre 1979 et 1991 :

- 75 % ont un lupus contrôlé par le traitement,
- 9,6 % ont une aggravation rénale,
- 6,4 % sont en insuffisance rénale,
- 14 % sont décédés.

Globalement, 93 % sont en vie à 5 ans, 82 % de survie à 5 ans pour la classe IV.

Classiquement, les causes de mortalité sont, en dehors de l'insuffisance rénale, les infections, la défaillance cardiaque, les atteintes du système nerveux central.

Avec l'utilisation de la corticothérapie, les lupoérythématoviscérites malignes avec cachexie fébrile, polysérite, glomérulonéphrite maligne, évoluant d'un seul tenant vers la mort, sont devenues rares.

Avec la meilleure prise en charge de ces malades et l'augmentation de leur espérance de vie, le nombre de cas en insuffisance rénale et insuffisance coronarienne, augmente avec les années d'évolution.

Conclusion

CONCLUSION

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie complexe avec des manifestations cliniques, variables d'un enfant à l'autre.

Sur le plan étiopathogénique, les mécanismes de la maladie sont encore en cours d'étude et mal expliqués. Un dérèglement immunitaire est à l'origine des troubles cliniques et biologiques observés.

Mis à part la corticothérapie, le traitement est mal codifié surtout chez l'enfant où les séries ne sont pas assez importantes pour pouvoir conclure dans les études thérapeutiques.

Grâce aux recherches chez les modèles murins lupiques, de nouvelles thérapeutiques sont en cours d'étude : administration d'anticorps antidiotypes, antilymphokines ou antirécepteurs de lymphocytes.

Ces nouveaux traitements permettront peut-être d'améliorer le pronostic, en particulier rénal, du lupus dans les années futures.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **AUROUSSEAU M.H.**
Les anticoagulants de type antiphospholipide.
La médecine infantile, 1992, 7, 497 - 499.
- 2 - **BACH J.F., LESAIRE Ph.**
Lupus érythémateux disséminé.
Immunologie - Flammarion Ed. - Médecine - Sciences,
1986, 228 - 236.
- 3 - **BADOUAL J.**
Maladies du collagène chez l'enfant.
EMC Pédiatrie, 1981, 4078 S 10 (3).
- 4 - **BENSMAN A., LEROY B et LASFARGUES G.**
Néphropathie lupique de l'enfant.
Journées parisiennes de pédiatrie,
Flammarion Ed., Médecine - Sciences, 1989, 135 - 141.
- 5 - **BERNINI J.C., MD, BUCHANAN G. R., MD, and ASHCRAFT J.,
BA, MT.**
Hypoprothrombinemia and severe hemorrhage associated
with a lupus anticoagulant.
The Journal of Pediatrics, 1993, 123, 6, 937 - 939.
- 6 - **BOUDERLIQUE C., DEBILLON T., MESNARD B., JOSEPH M.G.
LIMAL J.M.**
Lupus néonatal révélé par des lésions télangiectasi-
ques et atrophiques.
Pédiatrie, 1990, 45, 251 - 254.
- 7 - **BROYER M., LEVEY M.**
Tubulopathies et néphropathies tubulo-interstitielles.
EMC Pédiatrie, 1986, 4084 B 10, 7, 8p.

- 8 - COUILLAULT G., GOUYON J.B., CHALOPIN J.M., RIFLE G., NIVELON J.L.
Intérêt des échanges plasmatiques lors des complications neurologiques du lupus érythémateux aigu disséminé chez l'enfant.
Arch. Fr. Pédiatrie, 1985, 42, 41 - 43.
- 9 - CURDY (Mc) D., MD, LEHMAN T, MD, BERNSTEIN B., MD, HANSON V., MD, KING K., MD, NADORRA R., MD and LANDING B., MD.
Lupus néphritis : prognostic factors in children.
Pediatrics, 1992, 89, 2, 240 - 246.
- 10 - DEVULDER D., HATRON P.Y., GOSSET D., LACROIX G.
Lupus érythémateux disséminé.
Abrégé de Médecine interne, Masson Ed. 1990, 43 - 58.
- 11 - DOUTRE M.S., BEYLOT C.
Lupus érythémateux chronique, lupus cutané subaigu.
Revue du Praticien, 1990, 40, 21, 1930 - 1934.
- 12 - DUMAS R.
Les glomérulonéphrites à croissants.
Annales de Pédiatrie, 1994, 41, 1, 52 - 58.
- 13 - DURAND I., BLAYSAT G, CHAUVAUD S., TRON Ph., TRON F., MALLET E., LEBRANCHU Y., KACHANER J.
Endocardite fibreuse extensive inaugurale d'un lupus érythémateux disséminé.
Arch. Fr. Pédiatr. 1993, 50, 685 - 688.
- 14 - EBERHARD A., MD, LAXER R., MD, EDDY A., MD and SILVERMAN E., MD.
Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus.
The journal of pediatrics, 1991, 119, 2, 277-279.

- 15 - **ENGLUND J., MD, and LUCAS R., MD.**
Cardiac complications in children with systemic lupus erythematosus.
Pediatrics, 1983, 72, 5, 724 - 729.
- 16 - **GENEREAU T., HERSON S.**
Vitesse de sédimentation augmentée. Orientation diagnostique.
Revue du praticien 1993, 43, 2, 241 - 245.
- 17 - **GILBERT D., MARGARITTE C., BRARD F., TRON F.**
Les maladies lupiques.
Revue du Praticien, 1994, 44, 1, 57 - 61.
- 18 - **GOMPEL A., BLETRY D.**
Contraception et grossesse au cours du lupus érythémateux systémique.
Revue du praticien, 1990, 40, 21, 1946 - 1951.
- 19 - **GUILLEVIN L.**
Maladies systémiques et système nerveux central.
Instantanés médicaux (EMC), 1994, 65, 1, 45 - 47.
- 20 - **HABIB R., MALHEIROS D., CHARBIT M., GAGNADOUX M.F.**
Résultats à long terme de 70 transplantations rénales pédiatriques ayant un recul supérieur à 10 ans.
Annales de pédiatrie, 1991, 38, 6, 419 - 425.
- 21 - **HATRON P. Y.**
Les lupus iatrogènes.
Revue du praticien, 1990, 40, 21, 1941 - 1943.
- 22 - **JACOB L.**
Les anticorps anti-LAMP : un nouveau marqueur du LED.
Le concours médical, 1989, 111, 13, 1105-1107.

- 23 - **JORDAN J.M.,MD, VALENSTEIN P.,MD, KREDICH D.MD.**
Systemic lupus erythematosus with Libman-Sachs endocarditis in a 9-month-old infant with neonatal lupus erythematosus and congenital heart block.
Pediatrics, 1989, 84, 3, 574 - 578.
- 24 - **KAHN M.F.**
Syndrome de Sharp.
Revue du Praticien, 1990, 40, 21, 1944 1945.
- 25 - **KAHN M.K.**
Les maladies systémiques sont-elles d'origine infectieuse ?
Revue du praticien, 1994, 44, 7, 911 - 914.
- 26 - **KAPLAN R.,MD, SPRINGATE J.,MD, FELD L, MD and COHEN M., MD.**
Pseudotumor cerebri associated with cerebral venous sinus thrombosis, internal jugular vein thrombosis and systemic lupus erythematosus.
The journal of pediatrics, 1985, 107, 2, 266-268.
- 27 - **LARBRE F.**
Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. Etude clinique et thérapeutique de 11 cas.
Pédiatrie, 1971, tome XXVI, 5, 491 - 500.
- 28 - **LASFARGUES G., LAMOUR C. FONTAINE J.L.**
Lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
A propos de 30 observations.
Ann. Pédiat. Paris, 1987, 34, 10, 769 - 772.
- 29 - **LASFARGUES G., LAMOUR C., FONTAINE J.L.**
Les aspects cliniques et évolutifs du lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
A propos de 30 observations.
Le pédiatre, 1987, XXIII, 107, 305 - 311.

- 30 - LAXER R., MD, ROBERTS E, MD, GROSS K, MD, BRITTON J., MD, CUTZ E., MD. DIMMICK J., MD, PETTY R.; MD, and SILVERMAN E., MD.
Liver disease in neonatal lupus erythematosus.
The journal of pediatrics, 1990, 116, 2, 238-247.
- 31 - LEHMAN T., MD, MAC CURDY D., MD, BERNSTEIN B., MD, KING K., MD and HANSON V., MD.
Systemic lupus erythematosus in the first decade of life.
Pediatrics, 1989, 83 2, 235 - 238.
- 32 - LEVY M., MONTES DE OCA M., BABRON M.C.
Les évolutions défavorables au cours du lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
Annales de pédiatrie, 1991, 38, 6, 434 - 439.
- 33 - LEVY M., MONTES DE OCA M., BABRON M.C.
Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.
Etude collaborative en région parisienne.
Journées parisiennes de pédiatrie, Flammarion Ed.
Médecine-Sciences, 1989, 51 - 58.
- 34 - MAMOUX V. - DUMONT C.
Lupus érythémateux disséminé et vaccination contre l'hépatite B.
Archives de Pédiatrie, 1994, vol. 1, 3, 307.
- 35 - MASSENGILL S., MD, RICHARD G., MD, DONNELLY W., MD
Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome.
The Journal of pediatrics, 1994, 124, 1, 27-31.
- 36 - MEYER O.
Syndrome des anticorps antiphospholipides.
Revue du Prat., 1991, 41, 1, 53 - 55.

- 37 - **MEYER O., KAHN.**
Lupus érythémateux disséminé.
Les maladies systémiques.
Flammarion Ed. Médecine-Sciences, 1991, 239 - 424.
- 38 - **MILLER R., MD, SALCEDO J., MD, FINK R., MD, MURPHY T., MD, and MAGILAVY D., MD.**
Pulmonary hemorrhage in pediatric patients with systemic lupus erythematosus.
The journal of pediatrics, 1986, 108, 4, 576 - 578.
- 39 - **MOLTA C., MEYER O., DOSQUET C., MONTES DE OCA M., BABRON M.C., DANON F., KAPLAN C, CLEMENCEAU S., CASTELLANO F. and LEVY M.**
Childhood onset systemic lupus erythematosus antiphospholipid antibodies in 37 patients and their first degree relatives.
Pediatrics, 1993, 92, 6, 849 - 853.
- 40 - **MONTPLAISIR S., COURTEAU C., PELLETIER M.**
Technique nouvelle de détection des anticorps anti-ADN. Intérêt dans le lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
Arch. Fr. Pédiatrie 1982, 39, 685 - 690.
- 41 - **NIAUDET P., BERTELOTIERE D., LACOSTE M., BEZIAU A., HABIB R.**
Evolution des lésions rénales du lupus érythémateux disséminé.
Annales de Pédiatrie, 1991, 38, 6, 427 - 433.
- 42 - **NIAUDET P., LEVY M.**
Lupus érythémateux disséminé.
Néphrologie pédiatrique, Flammarion Ed.,
Médecine-Sciences, 351 - 367.

- 43 - OLIVE D., ANDRE E., BROCARD O., LABRUDE P.,
ALEXANDRE P.
Lupus érythémateux disséminé révélé par des thrombo-
phlébites des membres inférieurs.
Arch. Fr. Pédiat. 1979, 36, 8, 807 - 811.
- 44 - PAPO T., PIETTE J.C.
Lupus érythémateux disséminé.
Revue du praticien, 1994, 44, 3, 380 - 388.
- 45 - PASQUALI J.L.
Lupus érythémateux aigu disséminé.
Revue du praticien, 1991, 41, 10, 945 - 948.
- 46 - PENNEC Y., COLIN A., YOUINOU P., ALIX D.
Anticorps antinucléaires néonataux et syndrome lupique.
Arch. Fr. Pédiatrie, 1985, 42, 517 - 519.
- 47 - PENNEC Y., YOUINOU.
Lupus et grossesse.
Arch. Fr. Pédiatrie, 1986, 43, 655 - 663.
- 48 - PIETTE J.C., PAPO T., KARMOCHKINE M., WECHSLER B.
Syndrome des antiphospholipides : tous concernés !
Guide pratique en 10 points.
Instatanés médicaux (EMC), 1994, 65, 1, 1 - 6.
- 49 - PINCEMAILLE O., JEANNOEL P., POUZOL P., PLANTAZ D.,
et BOST M.
Chorée aiguë, lupus érythémateux disséminé et anti-
corps antiphospholipides.
A propos d'une observation.
Pédiatrie, 1987, 42, 157 - 160.
- 50 - PRIEUR A.M.
Maladies systémiques chez l'enfant.
Les maladies systémiques.
Flammarion Ed. Médecine-Sciences, 1991, 817 - 838.

- 51 - **RIDER L., MD, SHERRY D., MD, and GLASS S., MD.**
Neonatal lupus erythematosus simulating transient
myasthenia gravis at presentation.
The journal of pediatrics, 1991, 118, 3, 417 - 419.
- 52 - **SAMPOL J., SIE P.**
Anticoagulants circulants, antiphospholipides et
thromboses.
Revue du Prat, 1992, 42, 5, 601 - 604.
- 53 - **TOLAYMAT A., MD, LEVENTHAL B., MD, SAKARCAN A., MD,
KASHIMA H., MD and MONTEIRO C., MD.**
Systemic lupus erythematosus in a child receiving
long-term interferon therapy.
The journal of Pediatrics, 1992, 120, 3, 429 - 431.
- 54 - **TRON F., GILBERT G.**
Lupus érythémateux disséminé ; mécanismes lésionnels,
pathogénie et génétique.
Revue du praticien, 1990, 40, 21, 1915 - 1919.
- 55 - **VINCENT L., ESNAULT M.**
Syndrome néphritique aigu : physiopathologie, diag-
nostic.
Revue du praticien, 1994, 44, 1971 - 1975.
- 56 - **VITAL-DURAT D., ROUSSET H., FAURE M.**
Le lupus érythémateux aigu disséminé de l'adulte :
aspects cliniques et évolutifs.
La revue du praticien, 1990, 40, 21, 1930 - 1934.
- 57 - **WECHSLER B., PIETTE J.C., LE THI HUONG DU.**
Traitement du lupus érythémateux disséminé.
Revue du Praticien, 1990, 40, 21, 1952 - 1957.
- 58 - **WEISS L., MAILLET F., KAZATCHKINE M.**
Lupus et déficits en protéines de la voie classique
du complément.
Revue du Praticien, 1990, 40, 21, 1937 - 1940.

- 59 - YANG L.Y., MD, CHEN W.P., MD, LIN C. Y., MD.
Lupus nephritis in children.
A review of 167 patients.
Pediatrics, 1994, 94, 3, 335 - 340.
- 60 - YDUINDU P., BATHANY M.T.
Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles.
Le concours médical, 1989, 111, 33, 2849 - 2858.

Table des matières

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
CAS CLINIQUES	15
I - MANIFESTATIONS CLINIQUES	26
A - Manifestations cutanées	28
B - Manifestations rhumatologiques	30
C - Manifestations rénales	31
D - Manifestations neurologiques	37
E - Manifestations vasculaires	40
F - Manifestations cardiaques	41
G - Manifestations respiratoires	42
H - Autres manifestations cliniques	43
II - EXAMENS COMPLEMENTAIRES	44
A - Syndrome inflammatoire	44
B - Manifestations hématologiques	44
1 - Anémie	44
2 - Leucopénie	44
3 - Thrombopénie	45
4 - Troubles de l'hémostase	45
C - Anomalies sérologiques	46
1 - Cellule LE	46
2 - Facteurs antinucléaires	46
3 - Anticorps anti-ADN	49
4 - Anticorps anti-histones	50
5 - Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles	50
6 - Autres anticorps non spécifiques d'organes	51
7 - Facteurs rhumatoïdes et anticorps spécifiques d'organes	53
D - Le complément sérique	54
E - Cryoglobulines et complexes immuns	56

III	- PATHOGENIE - ETIOLOGIE	58
	A - Facteurs immunologiques	58
	B - Facteurs génétiques	59
	C - Facteurs endocriniens	60
	D - Facteurs environnementaux	60
IV	- DIAGNOSTIC - FORMES CLINIQUES	62
	A - Diagnostic positif	62
	B - Lupus induit	65
	C - Syndrome des antiphospholipides	68
	D - Lupus néonatal	69
V	- TRAITEMENT	71
	A - Lupus quiescent/lupus actif	71
	B - Les traitements symptomatiques	72
	1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	72
	2) Les anti-malariques de synthèse	74
	3) La corticothérapie	75
	4) Les immunodépresseurs	76
	5) Les échanges plasmatiques	77
	C - Les indications thérapeutiques	77
	1) Formes bénignes	77
	2) Formes graves	79
	D - Problèmes de la contraception	80
	E - Problèmes de la grossesse	81
VI	- EVOLUTION - PRONOSTIC	82
	CONCLUSION	85
	BIBLIOGRAPHIE	87
	TABLE DES MATIERES	97



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 instruirai et les soignerai 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.

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Mots clés :

- Lupus érythémateux disséminé
- Pédiatrie
- Rein

Résumé :

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement d'anticorps anti-DNA natif.

Les mécanismes physiopathologiques sont encore partiellement inexpliqués.

Actuellement, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, le pronostic à long terme est amélioré.

A partir de 5 observations pédiatriques, une étude clinique et thérapeutique de cette maladie est entreprise.

