

Nouveaux éclairages sur le LED (Lupus Erythémateux Disséminé)

Auteurs

James Kadouch
Médecin-conseil
Delphine Labojka
Responsable d'équipe
en Sélection des Risques
SCOR Global Life

Éditeur

Paolo De Martin
life@scor.com

SCOR Global Life SE

Societas Europaea au
capital de 274 540 000 €
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com

Introduction

Le lupus est une pathologie liée à un trouble de l'immunité. Ses mécanismes physiopathologiques, qui font intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux, restent méconnus.

Le lupus est une maladie rare : aux Etats-Unis, sa prévalence est de 15 à 50 pour 100 000 habitants et son incidence de 5 à 10 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Il touche essentiellement les femmes (neuf pour un homme) et plus particulièrement les femmes jeunes, de 25 à 35 ans. Le profil d'âge évolue depuis quelques années, avec de plus en plus de femmes touchées après 50 ans. Les patients lupiques ont une survie à dix ans supérieure à 90 %, du fait des progrès thérapeutiques et d'un diagnostic plus précoce.

A contrario, les traitements ont des effets secondaires et la morbidité est élevée. Certains critères sont de mauvais pronostic : le lupus est plus grave, par exemple, chez l'homme que chez la femme ; les enfants qui déclarent la

maladie développent des complications plus sévères à l'âge adulte.

Le lupus est une maladie auto-immune (MAI) caractérisée par une réaction "immunologique" anormale de l'organisme contre lui-même : l'immunité, supposée défendre l'organisme contre les agressions extérieures, attaque l'organisme lui-même. Les MAI se subdivisent entre MAI spécifiques d'organes, dites aussi localisées, et MAI systémiques, susceptibles de toucher tous les organes ; le lupus est le prototype de cette seconde catégorie, qui comprend également la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, le syndrome des antiphospholipides, la sclérodermie systémique, les myopathies inflammatoires, etc. Les principaux organes touchés sont la peau, les articulations, les reins et le cœur. A l'exception des vasculaires (inflammation de la paroi des vaisseaux), les MAI systémiques apparaissent sous l'effet conjugué de prédispositions génétiques, de facteurs environnementaux et d'une défaillance du système de régulation immunitaire.

Les différentes formes et manifestations cliniques du lupus

Le lupus est une pathologie chronique, qui évolue par poussées. Son expression clinique est très polymorphe et chaque symptôme peut être inaugural.

La maladie peut prendre des formes bénignes ou graves.

Les formes cutanées, articulaires et les atteintes viscérales minimales ne sont pas, dans la majorité des cas, une cause de mortalité précoce ; elles peuvent, en revanche, être très invalidantes. Les atteintes rénales (classes I, II, V de la classification OMS), cardiaques (péricardite notamment) et pulmonaires (pleurésie) constituent des formes modérées de la maladie. Les formes les plus graves, causes de mortalité précoces, sont les atteintes rénales (classes III, IV, VI de la classification OMS),

neuropsychiatriques, cardiovasculaires (myocardite par exemple), thrombo-emboliques (embolie pulmonaire) et les complications iatrogènes (infections, cancers, lymphomes).

Les critères **ACR** (American College of Rheumatology), comportant onze critères internationaux du lupus, font référence dans le monde pour diagnostiquer la maladie. Parmi les onze critères, les sept premiers sont d'ordre clinique et quatre d'entre eux concernent la peau et les muqueuses (verspétilio, lupus discoïde, photosensibilité, ulcérations buccales ou nasopharyngées). Les quatre derniers sont d'ordre biologique.

Le diagnostic de lupus est formellement établi si au moins quatre critères sur les onze sont présents.

Les critères ACR du lupus

Critères cliniques	Critères biologiques
1 Vespertilio	8 Protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindres urinaires
2 Lupus discoïde	9 Anémie hémolytique ou cytopénie (leucopénie < 4000/μL ou lymphopénie < 1500/μL ou thrombopénie < 100 000 /μL)
3 Photosensibilité	10 Anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm ou sérologie syphilitique faussement positive ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine ou présence d'un anticoagulant circulant
4 Ulcérations buccales ou nasopharyngées	11 Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires
5 Polyarthrite non érosive	
6 Pleurésie ou péricardite	
7 Convulsions ou psychose	

> 3 critères : diagnostic de Lupus

Source : Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725

Formes bénignes du lupus

Forme cutanée

Le terme « lupus » vient de « loup » car le malade présente un érythème du visage en forme de masque, très caractéristique. Quand le lupus est cutané pur, il peut prendre trois formes différentes : le lupus aigu (30 à 60 % des cas) se manifeste par une éruption rouge, inflammatoire, douloureuse, qui peut toucher les muqueuses ; il va faire une poussée puis régresser, sans laisser de trace, contrairement à la forme subaigüe (7 à 20 %) qui demeure et dont les lésions (visage, tronc, membres) sont très marquées pour les patients. Enfin, le lupus discoïde ou chronique (15 %) ressemble au lupus subaigu mais avec un aspect clinique différent (cf. photo ci-contre).

Lupus cutané chronique

Source : Hôpital de La Pitié-Salpêtrière



Au sein du lupus cutané pur, les formes subaigües et chroniques le restent généralement. Les formes aiguës ont en revanche davantage tendance à évoluer vers un caractère systémique de la maladie.

Manifestations articulaires

Elles touchent 86 % des patients, avec des arthralgies et des arthrites : atteinte inflammatoire des articulations des mains, poignets, chevilles, genoux, pieds, avec généralement des gonflements articulaires mais sans déformation ni destruction. En cas d'atteinte articulaire, la question est de savoir si elle est liée à une poussée de la maladie ou à une complication liée au traitement : arthrite septique, myosites, ostéonécroses aseptiques, tendinites.

Formes modérées et graves du lupus

Atteintes rénales

Elles concernent 30 à 60 % des patients. Les deux tiers de ces atteintes surviennent au cours des deux premières années de la maladie ; elles sont très rares au-delà de la 5ème année. Ce sont les formes les plus sévères qui nécessitent une surveillance rénale régulière.

Atteinte rénale : les six classes de l'OMS	
Classe I	Rein normal
Classe II	Lésions mésangiales : forme peu sévère, peu évolutive
Classe III	Lésions focales de glomérulonéphrite avec infiltrats inflammatoires qui vont amener à l'insuffisance rénale
Classe IV	Lésions diffuses et prolifératives de glomérulonéphrite avec infiltrats inflammatoires qui vont amener à l'insuffisance rénale
Classe V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse (pas d'infiltrat) : forme, en général, peu sévère mais pouvant évoluer à long terme
Classe VI	Sclérose glomérulaire

La biopsie rénale permet de déterminer le type d'atteintes rénales. Elles sont référencées en six classes selon l'OMS : les classes III, IV et VI sont les plus sévères.

Manifestations neuropsychiatriques

L'atteinte du système nerveux central (SNC) est fréquente, et concerne 25 à 60 % des malades. Les tableaux cliniques sont polymorphes : manifestations focales (hémiparésie, atteinte des nerfs crâniens, myélite, chorée liée aux antiphospholipides), convulsions (épilepsie), atteintes diffuses neurologiques centrales (délires liés au lupus). Les troubles de l'humeur sont fréquents : syndrome dépressif, anxiété.

Le syndrome des antiphospholipides

Certains patients lupiques peuvent développer un syndrome des antiphospholipides (SAPL). De même, certains patients qui ont un SAPL peuvent évoluer secondairement vers un lupus.

Le SAPL se caractérise par la présence de signes cliniques (thrombose vasculaire, morbidité au cours de la grossesse) et de signes biologiques, avec la présence d'au moins un des anticorps suivants : antiphospholipides, anticoagulant lupique, anticorps anticardioline, anticorps anti- β 2glycoprotéine I ; ces trois derniers anticorps sont tous dirigés contre les phospholipides des membranes cellulaires. Pour définir le SAPL, il faut un critère clinique et au moins un signe biologique parmi les 3 derniers anticorps cités, qui peuvent aussi se chevaucher.

En plus des thromboses vasculaires, le SAPL peut se manifester par des signes cutanés : livedo reticularis, nécroses cutanées, hémorragies sous-unguéales, nodules... Il est traité par des anticoagulants au long cours, chez les patients ayant déjà fait une thrombose et chez qui des anticorps sont présents. Les patients n'ayant pas encore fait de thrombose sont traités de manière préventive avec des antiplaquettaires, à petites doses.

Manifestations pulmonaires et cardiaques

Elles concernent 30 % des malades (dont péricardite 24 %, pleurésie 22 %, HTA 14 %, valvulopathie 6 %, myocardite 4 %). L'embolie pulmonaire survient assez fréquemment, contrairement à l'atteinte parenchymateuse pulmonaire ou la pleurésie. Dans ce cas il faut différencier une surinfection d'une embolie pulmonaire.

Elles peuvent prendre la forme de péricardite (signe inaugural assez régulier, concernant environ 25 % des patients et cortico-sensible), d'endocardite de Libman-Sachs (liée aux antiphospholipides et peut entraîner une embolie systémique), de valvulopathie, de myocardite (très rare), de thrombose.

A ce jour, il n'existe pas de critères prédictifs des poussées ou de l'évolution à long terme. Les atteintes rénales ou neurologiques sont, cependant, les plus sévères.

Marqueurs biologiques de l'activité de la maladie et traitements

Des marqueurs non spécifiques

Les marqueurs non spécifiques permettent d'observer l'inflammation. Les principaux sont la VS (vitesse de sédimentation), le fibrinogène, l'orosomucoïde, la CRP (protéine C réactive) ; cette dernière étant à nuancer car elle augmente peu au cours du lupus, sauf en cas de sérite, pleurésie, péricardite ou synovite. Parmi les autres marqueurs non spécifiques : l'hypergammaglobulinémie, l'anémie (inflammatoire ou hémolytique auto-immune), la leucopénie (<4000/ μ L), la lymphopénie (<1500/ μ L), la créatininémie, la protéinurie, l'ECBU (examen cyto bactériologique des urines).

Tous ces signes sont très fréquents dans la maladie et servent de marqueurs d'activité.

Des marqueurs spécifiques

Le lupus est une pathologie auto-immune et plusieurs auto-anticorps, marqueurs spécifiques, font partie des critères de la maladie.

Les anticorps anti-nucléaires sont dirigés contre les antigènes nucléaires, présents dans le noyau des cellules. L'anticorps antinucléaire est recherché dans presque toutes les maladies auto-immunes : il est très sensible mais peu spécifique. Dans le lupus, il est présent chez 90 à 95 % des malades. Mais il est aussi présent chez 45 % des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, 50 % des patients souffrant de sclérodémie systémique, 55 % des patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren, chez tous les malades souffrant du syndrome de Sharp... Le test est très sensible : quand il y a MAI, il y a presque toujours un anticorps antinucléaire. Mais, il est aussi décelé dans des maladies systémiques non auto-immunes: fibrose pulmonaire idiopathique (50 %), myasthénie (50 %) et chez les sujets âgés de plus de 70 ans (15 %).

Après avoir détecté la présence d'anticorps antinucléaires, il faut donc déterminer leur spécificité, c'est-à-dire identifier leurs cibles. Si la cible est l'ADN, alors il s'agit de **l'anticorps anti-ADN natif ou double brin**, le plus spécifique du lupus, que l'on recherche avec le test de Farr ou le test de Crithidia. S'il s'agit de l'antigène nucléaire soluble, alors on a affaire à **l'anticorps anti ENA** (Extractable Nuclear Antigen), dont l'anticorps anti-Sm est le plus spécifique du lupus.

Le complément est un autre marqueur biologique très important. Au quotidien, il existe trois dosages : C3, C4 et CH50. La fraction C3 est un bon marqueur du lupus car sa diminution est assez spécifique de l'activité immunologique importante de la maladie. Il est utilisé à la fois pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

Les anticorps anti-nucléosomes : cette protéine, qui entoure l'ADN avec une structure « en perle », est davantage un marqueur d'activité que de diagnostic du lupus. De même, les anticorps anti-histones concernent surtout les lupus médicamenteux.

Une large gamme de traitements

La gamme des traitements est large : elle va de l'abstention thérapeutique aux biothérapies. Entre ces extrêmes, sont prescrits l'hydroxychloroquine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes et immunosuppresseurs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, Méthotrexate©...).

En cas de lupus cutané-articulaire, le standard est l'hydroxychloroquine ; des AINS peuvent y être associés. Si ce traitement est insuffisant, des corticoïdes de type Prednisone© sont ajoutés (en particulier en cas de péricardite et de pleurésie), à des doses modérées. Dès que possible, la corticothérapie est réduite, afin d'éviter les effets secondaires ; l'os doit en parallèle être protégé par des traitements anti-ostéoporotiques. La combinaison hydroxychloroquine/AINS/corticoïdes peut être remplacée par la combinaison hydroxychloroquine/AINS/Méthotrexate© pour contrôler la maladie articulaire. L'hydroxychloroquine est un traitement incontournable du lupus : il est efficace sur la peau et les articulations et aide à prévenir d'autres atteintes systémiques ; il semble aussi avoir un effet antiagrégant plaquettaire, ce qui peut être intéressant pour les patients qui font des thromboses.

Dans le lupus sévère, l'objectif est de réduire la mortalité et la morbidité, de prévenir les poussées et d'éviter les effets secondaires. Dans les formes graves d'atteintes rénales de classes III et IV, corticoïdes et immunosuppresseurs (cyclophosphamide intraveineux ou mycophenolate mofetil) sont associés ; ils sont efficaces chez 55 % des patients. Depuis quelques années, les doses de cyclophosphamide ont été abaissées sans effet sur le niveau de mortalité (10 % de mortalité à un an) ;

cette réduction a permis de diminuer les effets secondaires (ostéonécrose de tête fémorale, tassement vertébral ostéoporotique, infections, insuffisance ovarienne) liés à cette molécule.

Le mycophenolate mofetil a moins d'effets secondaires que la cyclophosphamide et présente l'avantage d'être administré sous forme orale. La combinaison corticoïdes/cyclophosphamide ou corticoïdes/mycophénolate mofetil est indiquée en traitement d'induction, pour mettre le patient en rémission. Corticoïdes et Azathioprine® (ou mycophenolate mofetil) sont ensuite prescrits, en traitement d'entretien, pour éviter la rechute.

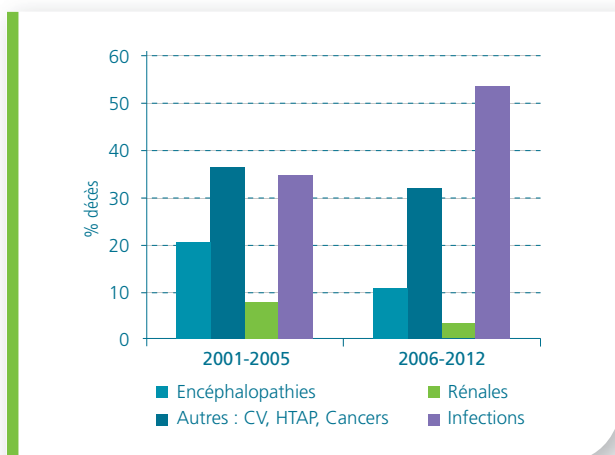
D'autres stratégies thérapeutiques vont bientôt arriver, elles viseront les cibles moléculaires qui sous-tendent la maladie. Deux sont déjà sur le marché : Rituximab® (anticorps anti-CD20) et Belimumab® (anticorps anti-Blys).

Belimumab dispose d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le lupus cutané-articulaire ; Rituximab n'a pas d'AMM mais peut être administré en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) pour des formes très sévères. D'autres biothérapies devraient arriver dans un avenir proche, notamment un anticorps anti-CD40 et Abatacept® (CTLA4-Ig).

Mortalité

La mortalité des patients atteints de lupus de forme sévère a diminué au cours des dernières décennies : si, avant 1955, le taux de survie à 5 ans était inférieur à 50 %, la survie moyenne

Causes de décès des deux dernières décennies



Source : Fei Y et al. Clin Rheumatol 2013

Une réponse thérapeutique graduée et adaptée

↑	Biothérapies	Formes sévères uniquement
	Corticoïdes	Formes viscérales
	Immunosuppresseurs	
	AINS – hydroxychloroquine	Formes mineures
	Antalgiques	
Abstention thérapeutique ou traitements symptomatiques		

à 10 ans dépasse désormais 90 % et atteint approximativement 80 % à 15 ans. Par rapport à la population générale, la mortalité liée au lupus reste cependant multipliée par 2,4.

Les formes cutanées, articulaires, viscérales minimales n'ont, en majorité, pas de répercussions sur la mortalité. Elles peuvent en revanche être invalidantes. Les causes de mortalité précoce du lupus sont souvent liées à des atteintes sévères de la maladie : formes rénales, atteintes cérébrales, atteintes cardiovasculaires et infections qui peuvent être favorisées par les traitements, notamment immunosuppresseurs. L'atteinte rénale n'est, cependant, plus une cause majeure de mortalité : elle a fortement diminué au fil des ans. Les atteintes cardiovasculaires liées à l'athérome sont des causes de décès plus tardives, en général, après l'âge de 35 ans.

Les atteintes rénales de classes III et IV sont les plus sévères ; en l'absence de traitement, elles peuvent évoluer vers une insuffisance rénale terminale ou un syndrome néphrotique. Environ 50 % des personnes atteintes de lupus ont des facteurs de risques cardiovasculaires classiques tels que sédentarité, hypercholestérolémie, obésité, auxquels viennent s'ajouter des facteurs de risques spécifiques à la maladie : insuffisance rénale, inflammation chronique, oxydation accélérée des molécules de LDL.

Pour résumer, les causes de mortalité précoce sont les atteintes rénales (classes III, IV, VI), neuropsychiatriques, cardiovasculaires (en particulier les myocardites), pulmonaires (embolies) et certaines complications iatrogènes (infections). Les causes de mortalité secondaire sont liées aux comorbidités associées ; elles peuvent être nombreuses : HTA, dyslipidémie, athérosclérose, maladie coronaire, diabète, affections osseuses (ostéoporose, ostéonécrose), affections malignes (lymphome non-hodgkinien, cancer bronchique et cancer hépatobiliaire).

Ce qu'il faut retenir pour la sélection des risques

La survie moyenne à 10 ans dépasse actuellement 90 % et atteint à 15 ans approximativement 80 %.

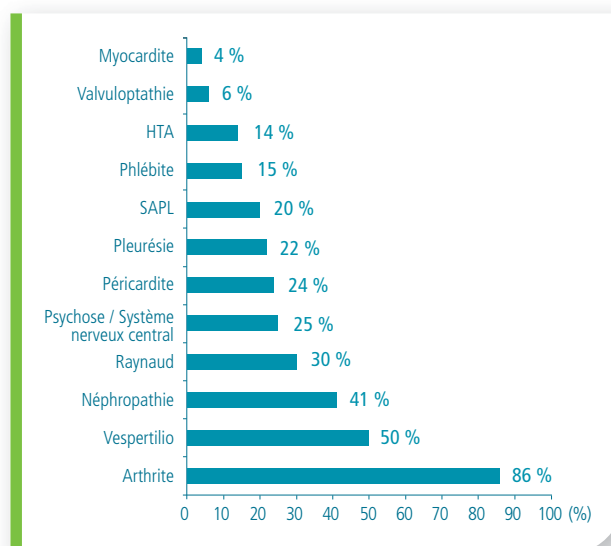
Le lupus est une maladie polymorphe : il faut différencier les formes graves (rénales, neuropsychiatriques, infections, cardiaques), qui sont des causes de mortalité précoce, des formes modérées (cutanées, articulaires), qui sont, toutefois, sources d'arrêts de travail fréquents. Les atteintes cardiovasculaires et les cancers sont des complications plus tardives du lupus. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL), fréquemment associé à la maladie, est également un facteur d'aggravation (thromboses artérielles et veineuses, embolies pulmonaires).

La grossesse, période à risque pour la mère et l'enfant, est envisagée si le lupus est en rémission depuis au moins douze mois, voire deux ans (absence de poussée lupique rénale, neurologique centrale ou cardiaque sur la période). Pour la mère, le risque se situe surtout au cours du 3^e trimestre et dans le post-partum, avec la possible survenue de complications : poussée lupique, pré-éclampsie, thrombose veineuse ou artérielle. Pour l'enfant, les risques sont variables : mort fœtale in utero, prématurité, fausse couche, hypotrophie, lupus néonatal. La grossesse doit donc être anticipée et les traitements adaptés.

L'appréciation de l'activité de la maladie et du risque passe par **l'analyse de différents éléments constitutifs du dossier** des patients : bilan de surveillance spécialisé récent (moins de 6 mois), éventuel compte rendu d'hospitalisation, bilan biologique (NFS, plaquettes, VS, CRP). Les marqueurs de l'activité de

la maladie sont les dosages du taux de C3 (un taux C3 bas est le signe inaugural d'une poussée) et d'anticorps anti-ADN natifs ainsi que la créatininémie, la protéinurie et l'hématurie pour la fonction rénale.

Principales manifestations cliniques chez 435 lupiques



Source : Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris, France

Caractères majeurs du Lupus :

Sa rareté : prévalence estimée à 15 à 50 pour 100 000.

Sa survenue : elle touche avec prédilection les femmes en âge de procréer (9 fois sur 10).

Son expression clinique : très polymorphe allant de formes plutôt bénignes, cutané-articulaires, aux formes graves avec atteintes viscérales dont des atteintes rénales ou neurologiques.

Son diagnostic : nécessite l'association de symptômes cliniques et/ou biologiques notamment la présence d'anticorps antinucléaires, et plus particulièrement d'anti-DNA natifs.

Son évolution : par poussées parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables.

Son pronostic : dominé par trois types de complications : rénales, neurologiques et cardio-vasculaires avec actuellement une survie moyenne à 10 ans de l'ordre de 90 %.

Une approche réservée pour :

Les premières années • Les complications : viscérales, rénales, neuropsychiatriques, CV et infection • En fonction des garanties, des risques et de la forme de la maladie (mineure, modérée, sévère).