

# Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

## Introduction -

Le *lupus*, érythémateux disséminé (LED) est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe.

Elle procède par poussées inflammatoires avec une production d'auto-anticorps dirigés contre divers types d'auto-antigènes appartenant à des organites cellulaires (auto-anticorps anti-nucléaires, auto-anticorps anti-ADN) et des anomalies des lignées cellulaires T et B.

Pathologie touchant principalement les jeunes femmes, sa gravité dépend de son extension à plusieurs types d'organes et de tissus : on a une accumulation synergique de plusieurs syndromes.

Des modèles animaux murins existent où l'étude de la production d'anticorps monoclonaux (Acm) avec une étude génétique concomitante de l'apparition des atteintes permettent de comprendre cette pathologie à cause inconnue.

## Clinique du LED -

### 1. Pathologie à syndromes multiples -

Les poussées inflammatoires de la maladie sont marquées par des atteintes de divers organes au cours de l'installation de plusieurs syndromes locaux et/ou régionaux. Les signes généraux n'apparaissent qu'avec le cumul.

La prévalence d'atteinte de la maladie concerne à la fois les articulations (arthrites), la peau et les muqueuses, le système sanguin, le système musculaire, le système nerveux et de manière plus précise certains organes (rein, poumon, cœur).

La sévérité dans plus de 90% des atteintes concerne les articulations avec des arthralgies accompagnées de fièvre, mais des atteintes bénignes sont aussi relevées.

De manière plus insidieuse, des adénopathies (# 60%) accompagnés de troubles digestifs (# 50%) et de lésions cutanées (> 70% des cas) sont décrites.

On arrive par décrire une pathologie dermato-rhumatismale avec des extensions neurologiques et rénales à gravité variable.

### 2. Pathologie dermato-rhumatismale -

Apparition d'un érythème du visage en ailes de papillon ou masque de loup (vespertiligo) caractéristique (60% des cas).

Son apparition est accompagnée d'alopecie, de papules érythémateuses favorisées par l'exposition au soleil et des vascularites. Des atrophies cicatricielles et séquellaires donnent un aspect de peau hyperkératosique, cartonnée, desquamante (« écailles au niveau des oreilles »).

On isole au niveau cutané des dépôts d'immunoglobulines G et de complément (C1q, C2, C3 et C4) au niveau de la limite entre le derme et l'épiderme. Ces dépôts sont peu caractéristiques de la pathologie car présents dans la peau normale et saine.

Les atteintes muqueuses orales se manifestent par des lésions érosives, desquamantes labiales avec une extension gingivale et palatine.

Les formes chroniques s'orientent vers un lupus discoïde (15%).

L'arthrite lupique est une ténosynovite oligoarthritique bilatérale et symétrique avec une atteinte métacarpophalangienne, interphalangiennes proximales, des chevilles, des genoux et des coudes. La forme subaiguë fait penser à un rhumatisme articulaire aiguë et la forme chronique non destructive rappelle la PR.

### **3. Pathologie rénale -**

Avec un facteur de pronostic autour de 40%, les atteintes rénales commencent par des modifications histologiques asymptomatiques sous la forme d'immuns complexes circulants s'accumulant au niveau du glomérule rénal.

Les lésions seront glomérulaires, tubulo-interstitielles et vasculaires avec des formes actives et des formes inactives (cicatricielles).

On décrit des atteintes glomérulaires minimales avec épaissement mésangial, des foyers d'hypercellularité, des dépôts diffus mésangiaux d'immunoglobulines et de complément (C1q, C3, parfois Ig M, Ig A).

Ces lésions sont souvent partielles et localisées autour du capillaire glomérulaire, sur le côté externe de la paroi du capillaire.

La classification de l'OMS décrit 6 classes :

Type de Classe	Type de pathologie néphrologique	Nature de l'atteinte
I	Glomérule normal	Peu ou pas d'atteinte - Rare
II	Glomérulonéphrite mésangiale pure	Dépôts et hypercellularité - Favorable
III	Glomérulonéphrite segmentaire	Lésions capillaires (< 50%) – Forme diffuse
IV	Glomérulonéphrite proliférative diffuse	Prolifération endothéliale mésangiale – Forme grave fréquente
V	Glomérulonéphrite extramembraneuse	Isolée + $\Sigma$ néphrotique sans HTA, ni insuffisance rénale
VI	Sclérose Glomérulaire	Discutée et Rare – Atteinte grave vers insuffisance rénale

### **4. Pathologie neurologique -**

De nature diverse, on distingue les manifestations centrales et périphériques qui sont dans 30 à 60% des cas graves.

Les manifestations centrales (épilepsie généralisée ou focale avec des crises comitiales, déficit moteur central d'installation plus ou moins brusque). Ces troubles s'accompagnent d'aphasie, ataxie et mouvements choréiques).

Les manifestations périphériques (paralysie des nerfs crâniens avec une neuropathie neuro-sensitive périphérique) sont marquées de troubles de la conscience et d'un LCR clair avec syndrome encéphalitique grave parfois. Les manifestations psychiatriques sont fréquentes et variées.

### **5. Pathologie pneumo-cardio-vasculaire et circulatoire -**

On a une atteinte cardio-vasculaires centrale (atteinte des tuniques et muscle cardiaque) et périphérique (syndrome de RAYNAUD).

La péricardite (30% des cas) est fréquente avec des poussées dans 50% des cas. Elle est corticosensible.

Le myocarde est rarement affecté, mais une myocardite interstitielle avec une vascularite diffuse des petits vaisseaux coronaires est diagnostiquée. On y retrouve les infiltrats cellulaires et les dépôts immuns.

L'endocarde peut être atteint avec des altérations valvulaires liées à la formation de végétations par dépôts de fibrine et de thrombus plaquettaires. Elle peut s'accompagner d'épisodes infectieux (Endocardite discrète de LIBMAN-SACHS).

Les vascularites périphériques et les thromboses touchent les artères de moyens et petits calibres dans 10% des cas avec l'apparition d'un syndrome de RAYNAUD (Extrémités froides et vasoconstriction artério-veineuse).

On décrit une HTA à la suite des néphropathies et des thromboses veineuses profondes.

On constate parfois une pleurésie corticosensible dans 30% des cas avec des infiltrats bilatéraux non systématisés (15% des cas).

## **6. Les autres manifestations -**

Une anémie hémolytique auto-immune avec des dépôts circulants d'immuns complexes (Ig G et fractions du complément) peut apparaître avec une thrombopénie et majoritairement une lymphopénie.

Cette anémie peut aussi être accompagnée d'une hypertrophie du système réticulo-endothélial avec adénopathies et hépatomégalie fréquentes (rarement une splénomégalie).

Un syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, une rétinite ou une névrite optique peuvent aussi faire partie des atteintes du LED.

## **Immunologie du LED -**

La synthèse d'auto-anticorps et de complexes immuns circulants avec une hausse du taux des immunoglobulines sériques constitue triade immunitaire du LED.

### **1. Les auto-anticorps Acm anti-nucléaires -**

Une rupture de la tolérance des antigènes du « soi » fait apparaître une réponse auto-anticorps essentiellement anti-nucléaires touchant tous les organes progressivement

Des acides nucléiques différents (ADN natif de forme B, ADN dénaturé, ADN de forme Z, ARNt, ARNr, ARN double brin, Hybride ADN/ARN) sont reconnus par les auto-anticorps Acm à la suite de poussées inflammatoires. Ces auto-anticorps sont préférentiellement dirigés contre des déterminants antigéniques pentamériques ou tétramériques.

On a aussi des anticorps anti-histones dans 50% des LED et des anticorps anti-protéines nucléaires.

### **2. Les dépôts d'immunoglobulines et de complément -**

Dépôts d'aspect granuleux à Ig de classe G, A et M avec des fractions du complément C1q, C3 C4 et du complexe lytique C5-C9.

Ces dépôts forment des amas de complexes immuns circulants auxquels s'associent les auto-anticorps anti-nucléaires. Une liaison directe s'effectuerait entre ces anticorps anti-ADN et des antigènes de la membrane basale des glomérules rénaux qui aboutirait à la fixation des complexes immuns circulants et aux lésions rénales.

### **3. Les cellules immunes -**

#### **- Les Lymphocytes B :**

On constate une hyperactivation des lymphocytes B avec augmentation de la synthèse d'immunoglobulines sériques et auto-immunes dirigées contre des antigènes non spécifiques d'organes. Cette activation polyclonale est retrouvée face à la réponse aux LPS, l'ovalbumine sans aucune spécificité particulière.

Actuellement, une activation, pas uniquement polyclonale, est avancée puisque des immunoglobulines de la sous-classe Ig G1 et Ig G3 seraient particulièrement concernées par la stimulation humorale pathologique.

Une forte prédominance de clones sécrétant Ig G2a et Ig G2b est de plus en plus retrouvée et le nombre de cellules B produisant des auto-anticorps Ig G est 4 fois plus élevé chez les patients atteints de LED.

#### **- Les Lymphocytes T :**

On signale des lymphocytes T activés capables d'induire en culture chez des lymphocytes B la synthèse d'auto-anticorps Acm. Parmi ces lymphocytes, ceux porteurs du récepteur TCR $\alpha\beta$ , qui n'exprimaient pas les antigènes de différenciation CD4 ou CD8, avaient le pouvoir d'augmenter spécifiquement la production d'auto-anticorps anti-ADN.

On définit récemment plusieurs catégories de lymphocytes T pouvant avoir une activité de stimulation et d'hyperactivation lymphocytaire B d'auto-anticorps anti-nucléaires : LT CD4<sup>+</sup> de type  $\alpha\beta$ <sup>+</sup> DN, de type  $\gamma\delta$ <sup>+</sup> DN et LTC8<sup>+</sup>.

## Facteurs génétiques et viraux du LED -

### 1. Les facteurs génétiques -

Une faible association entre apparition de LED et antigène HLA-B8 existe, de même qu'une association LED avec les haplotypes DR2 et DR3 est souvent évoquée.

L'antigène DR2 est associé à la production d'auto-anticorps anti-ADN chez certaines ethnies (+++ noire). A l'inverse l'antigène DR4 est retrouvé pour des taux faibles de production d'auto-anticorps anti-ADN (rôle protecteur ?).

On invoque par ailleurs des problèmes de déficits immunitaires : diminution du nombre de récepteurs C3b en surface des globules rouges à l'origine de l'augmentation des immuns complexes circulants. Un dérèglement du gène CR1 producteur de la molécule CR1 capable de lier le C3b et le C4b à la surface des cellules entraînerait cette diminution de liaison.

### 2. Les facteurs viraux -

Les rétrovirus HTLV1 et HIV présenteraient des séquences endogènes génétiques présentes chez de nombreuses espèces. Le dérèglement d'expression de ces séquences activant des gènes de proximité est une cause potentielle. Une homologie de structure entre la protéine gag p 30 virale et la protéine 70 kDa des auto-anticorps nucléaires est très élevée.

## Traitements du LED -

La base du traitement est l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les formes légères.

L'utilisation des antimalariques de synthèse est réservée aux manifestations cutanées et articulaires.

Dans les formes sévères, l'administration de corticostéroïdes à fortes doses et de manière prolongée est préconisée (> 1 mg/kg/j).

L'utilisation d'immunosuppresseur associé ou non aux corticostéroïdes est aussi employée (Ciclosporine).

Des mesures de protection sont à mettre en place (photoprotection, contre-indications de l'emploi d'oestrogènes, restriction d'activité pendant les poussées).

La mise en place d'anti-agrégant et/ou d'anticoagulants ne se justifie que pour le syndrome antiphospholipidique, et l'administration de gammaglobulines IV pour les situations thrombopéniques.