

I. Définition

Selon DUBOIS, la maladie lupique est définie comme un syndrome clinique de cause inconnue caractérisée par une atteinte systémique et par une évolution par poussée atteignant un ou plusieurs appareils entrecoupés de rémission multiples et survient dans un contexte d'auto-immunité [60].

II. Intérêt

Le LES est le prototype de maladie auto immune non spécifique d'organe.

Les manifestations cliniques polymorphes doivent être connues pour amener le clinicien à rechercher les marqueurs immunologiques utiles pour asseoir le diagnostic.

La prise en charge doit être précoce pour éviter les complications graves notamment rénales, le traitement est fonction des formes évolutives.

Le pronostic est considérablement amélioré au cours des dernières années, amélioration liée à des thérapeutiques novatrices.

Etiologie mal connue à nos jours, le XXIème siècle verra peut-être l'étiologie de la maladie lupique enfin comprise permettant la mise en œuvre d'une thérapeutique véritablement spécifique.

III. Historique [91,60]

Le terme lupus signifie loup en latin et faisait référence aux lésions ulcérales du visage semblable à une morsure de loup ; celles-ci furent encore associées par Hébra en 1845 à l'expression « aile de papillon ».

C'est en 1851 que Cazenave a créé le terme de lupus érythémateux et y associe l'adjectif disséminé en rapport à l'évolution de l'éruption cutanée et non au caractère multi viscéral de l'affection alors méconnue.

En fait c'est Kaposi qui donne la première description de la forme aiguë, il avait remarqué dès la fin du XIXème siècle que certains lupus cutanés pouvaient se compliquer de manifestations viscérales.

En 1904, Jadassohn contribue à la substitution du terme lupus érythémateux disséminé par celui de lupus érythémateux systémique ou mieux de maladie lupique.

En 1945, Gold décrit le 1^{er} cas de lupus induit médicamenteux. La première moitié du XX^{ème} siècle voit la description des manifestations anatomo histologiques. Libman Sachs, en 1923 rapporte les premières observations d'endocardite verruqueuse. En 1932, Gross décrit les corps hématoxyliques évocateurs de l'affection. L'année 1948 ouvre l'ère de la biologie lupique avec la découverte par Hargraves, Richmond et Morton de la cellule LE (lupus érythématosus).

En 1950, Hasek décrit le facteur gammaglobulinémique responsable de la formation de la cellule LE. De là naît le concept de la maladie auto immune. Puis peu de temps après, l'auto-immunité fait un grand pas avec en 1951, la mise au point de la technique d'immunofluorescence par COONS et son application à la maladie lupique en 1957 par FRIEDSON, cette année voit également naître la description des anticorps anti désoxyribonucléine simultanément par CEPPELLINI et CELIGRANE. Au cours des années suivantes, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie notamment grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 1960. Les années 80 ont vu la description de nouvelles facettes de la maladie comme le lupus séronégatif. L'amélioration des critères de qualité de vie des patients a été permise durant les années 90 grâce à un meilleur contrôle des traitements antibiotique, diurétique, et immunosuppresseur.

Le XXI^{ème} siècle verra peut-être l'étiologie de la maladie lupique enfin comprise permettant la mise en œuvre d'une thérapeutique véritablement spécifique.

IV. Epidémiologie

Le LES constitue, par ordre de fréquence, la deuxième connectivite après la Polyarthrite Rhumatoïde et le Syndrome de GOUGEROT Sjögren.

IV.1. Prévalence –incidence

L'incidence annuelle du lupus en Suisse (Registre suisse de Lupus) est de 4/100.000 habitants aussi bien pour les formes systémiques que les formes cutanées.

D'après le « Lupus foundation of America », la prévalence du lupus est estimée à 1,5 million de patients aux USA et que la prévalence mondiale serait de 5 millions de patients lupiques.

Incidence: 1 à 10 pour 100,000 personnes-années tandis que la prévalence de 20 à 70 pour 100,000 personnes-années. L'incidence du lupus érythémateux systémique chez l'enfant (moins de 16 ans) est inférieure à 1 pour 100,000 personnes. En chine la prévalence est de 6.3 pour 100,000 habitants. Il existe des variations ethniques du lupus érythémateux qui apparait plus fréquent chez les patients noirs que chez les caucasiens. Ainsi, aux Etats Unis d'Afrique, la prévalence du lupus systémique est 3 à 4 fois plus élevée chez les Africains Américains que chez les caucasiens [40]. En Europe, les études les plus importantes concernant la prévalence du lupus érythémateux ont été menées en Grande Bretagne où la prévalence du lupus systémique est de 26,2/100000. Chez les afro-caribéens des différences marquées ont été notées selon les groupes ethniques avec une prévalence de 159,4/100000 chez les Afro-Caraïbiens, de 92,9/100,000 chez les Chinois et de 47,8/100,000 chez les asiatiques et de 20,5/100,000 chez les caucasiens [49]. En Afrique de l'ouest, peu d'études sont consacrées au Lupus systémique mais contrairement à l'opinion répandue, le lupus n'y est pas rare. Les données rapportées concernent surtout le Sénégal et l'Afrique du Sud et il s'agit plutôt de données hospitalières. Ainsi à Dakar, au service de médecine interne du CHU Aristide Le Dantec, les auteurs ont colligé 142 cas de lupus érythémateux systémique sur une période de 10 ans; le sexe ratio était de 0,13 et la moyenne d'âge de 34 ans. [69]. Au service de Dermatologie de l'Institut d'Hygiène Sociale de Dakar, en 2010, 33 nouveaux cas de lupus érythémateux était colligés dont 18 cas de lupus érythémateux systémique. Enfin en Afrique du Sud, dans un Hôpital de niveau 3, 226 cas de lupus systémique étaient colligés sur une période de 17 ans [5].

Prévalence des manifestations cardio-vasculaires au cours du lupus systémique.

Les études épidémiologiques ont montré que les patients ayant un lupus systémique ont beaucoup plus de risque de développer un accident cardio-vasculaire. La prévalence clinique de la myocardite chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique est relativement faible de l'ordre de 9% en moyenne [40,49], alors que celle observée à l'autopsie, dans les années 1950 à 1960 était plus fréquente de l'ordre de 50 à 80% [49]. Depuis l'introduction des corticostéroïdes, elle s'est très nettement abaissée [49]. Un patient sur 4 se présentera avec une péricardite symptomatique au cours de sa maladie. En terme de prévalence chez des patients connus pour un LES, des études échocardiographiques identifient une atteinte péricardique dans une proportion de 11 à 54% des cas alors qu'à l'autopsie, cette prévalence peut s'élever jusqu'à 83%. Les atteintes valvulaires sont souvent sous diagnostiquées car la plupart du temps asymptomatique. L'amélioration de la survie des patients et l'évolution des moyens diagnostiques sont à l'origine de la haute prévalence observée actuellement. Cette prévalence est très variable selon les moyens diagnostiques utilisés : échographie transthoracique (ETT), échographie transoesophagienne (ETO) et les critères diagnostiques ultrasonographiques. Différentes études menées chez des patients lupiques rapportent une prévalence d'anomalies valvulaires de 20 à 40% à l'ETT [69] et jusqu'à 61% à l'ETO [18]. Il s'agit plus fréquemment d'épaississement valvulaire, plus rarement de végétations ; de l'ordre de 1 cas sur dix à l'ETT [69], touchant de façon prédominante la valve mitrale puis aortique. L'insuffisance valvulaire est la dysfonction la plus fréquemment associée, les sténoses étant plus rares. A l'autopsie, des atteintes sont retrouvées dans une proportion de 13 à 74% [49]. Différentes études ont montré chez les patients lupiques une prévalence de la maladie coronarienne plus importante dans la population générale avec un risque d'infarctus jusqu'à 50 fois plus important chez la femme âgée de 35 à 44ans [10]. L'âge moyen du premier événement coronarien est de 49ans, soit 15 à 25 ans plutôt que dans la population générale. Le LES représenterait un facteur de risque indépendant pour un premier infarctus du myocarde [5]. Dans une étude prospective contrôlée, après un suivi moyen de 7,2 ans, on notait 7,1% d'événement coronarien dans le groupe de contrôle [5,91].

IV-2 Facteurs épidémiologiques

Elle se rencontre à tout âge avec un maximum de fréquence entre 10 et 40 ans.

Le lupus est parfois familial, cinq pour cent des patients auraient un parent atteint. Quelques parents de lupique ont une autre maladie auto immune autre que le lupus (PR, thrombocytopénie). Beaucoup plus souvent sans être malade, ils ont une ou plusieurs anomalies sériques (hypergammaglobulinémie, AC antinucléaire, anti ARN antilymphocyte) cela peut s'expliquer par l'hérédité mais aussi la similitude de l'environnement.

Différentes études montrent une fréquence plus élevée de la maladie chez les sujets non caucasiens : noirs, asiatiques, latino-américains.

La prédominance féminine dans le lupus est nette huit à neuf femmes pour un homme, toutefois l'incidence masculine augmente dans les tranches d'âge élevées. Le LES revêt un caractère familial de cinq à dix pour cent des cas [25, 28, 37, 38, 62,63].

L'éruption cutanée apparaît assez fréquemment après une exposition au soleil. Le lupus ou ses poussées succèdent parfois à la prise d'un médicament. La maladie peut commencer pendant la grossesse ou après l'accouchement, après une infection (rhinopharyngée notamment), une émotion, un traumatisme, une intervention chirurgicale, elle s'installe le plus souvent sans raison apparente.

V. Spectre de la maladie lupique

Classification

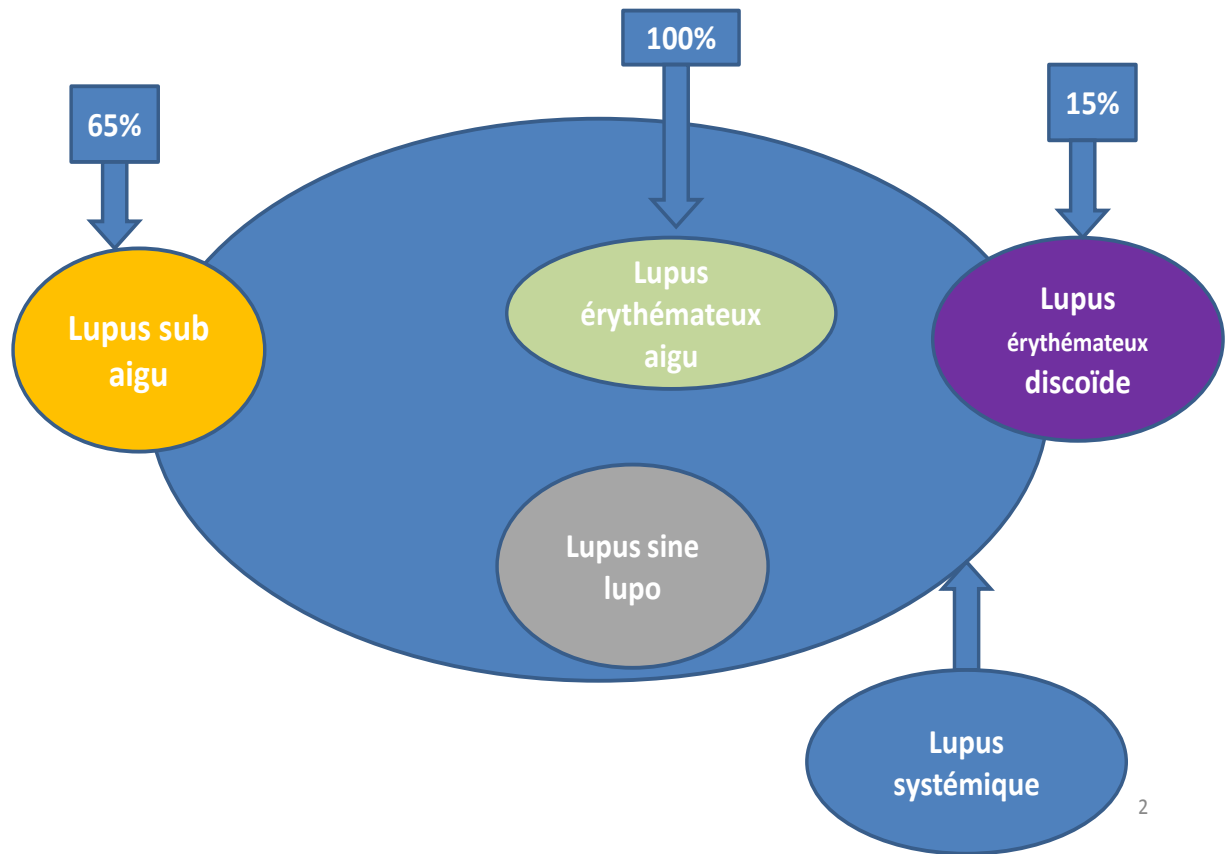


Figure1 : Classification de la maladie lupique

VI. Etio-Pathogénie

La maladie lupique est le prototype de maladie auto immune. Son étiologie précise reste inconnue. Des facteurs environnementaux ont été incriminés :

- les rayons ultraviolets,
- les médicaments et autres produits chimiques induits,
- les hormones sexuelles (femmes en période d'activité génitale, grossesse).

Les mécanismes immunologiques tiennent une place prépondérante dans le déterminisme de la maladie lupique. En effet, les lésions du lupus proviennent de complexes immuns, ils sont présents dans les reins, la peau, les petits vaisseaux, les plexus choroïdes.... Ces complexes immuns tissulaires sont vraisemblablement en grande partie des complexes immuns préalablement circulants, mais d'autres proviennent probablement de la combinaison d'antigènes « plantés » dans les tissus avec un anticorps circulant. Il pourrait en être ainsi de la majeure partie des complexes d'ADN et l'anti ADN, l'ADN ayant une affinité avec les membranes basales des glomérules, de l'épiderme, des vaisseaux. Quoiqu'il en soit, les complexes immuns activent le complément dont le taux sanguin diminue dans le lupus en poussée, activation donnant naissance à des facteurs générateurs d'inflammation et à d'autres (C5a notamment) chimiotactiques pour les polynucléaires. La phagocytose des complexes immuns par les macrophages et les polynucléaires libèrent des substances lysosomiales et d'autres substances phlogogènes par elles-mêmes ou indirectement. Le complexe d'ADN et d'anti ADN sont généralement considérés comme les plus pathogènes : il y a une corrélation étroite entre l'activité du lupus et le taux sérique des anticorps anti ADN bi- caténaire. On peut caractériser des anticorps anti ADN natif et dénaturé dans les éluats glomérulaires, en concentration supérieure à celle du sang, mais on y trouve aussi des anticorps anti Sm, antidésoxyribonucéoprotéines, anti RNP, anti lymphocyte dont la pathogénicité est incertaine. La responsabilité pathogénique des réactions immunitaires à médiation cellulaire est possible mais demeure assez hypothétique [63].

Le sujet normal, surtout lorsqu'il est âgé peut fabriquer en petite quantité certains de ces anticorps trouvés dans le lupus : anticorps antinucléaire,

facteur rhumatoïde. Mais chez le lupique la faculté de fabriquer ces auto-anticorps est très importante et s'étend à de multiples auto-antigènes en particulier à l'ADN natif. Elle résulte d'une hyper activité de lymphocytes B s'exerçant électivement contre des auto-antigènes, nucléaires surtout. Cette hyperactivité tient soit à une particularité intrinsèque des lymphocytes B, soit à un trouble de la régulation de leur activité par les lymphocytes T plus précisément à une diminution des lymphocytes T suppresseurs.

Une perturbation de la fonction macrophagique d'épuration des complexes immuns joue peut être aussi un rôle dans le lupus.

VII. SIGNES

1. Signes cliniques

Les manifestations cliniques de la maladie lupique sont nombreuses et se combinent diversement selon les cas de telle sorte que la symptomatologie est très polymorphe.

1.1. Signes généraux

La fièvre est un symptôme fréquent, elle est présente à un moment ou à un autre de l'affection chez la plupart des malades, la courbe thermique peut revêtir tous les types avec ou sans frissons. Elle accompagne souvent les poussées de la maladie lupique.

L'anorexie, l'amaigrissement accompagnent volontiers cette fièvre.

1.2. Manifestations cardio-vasculaires

La maladie lupique touche les trois tuniques du cœur avec une prédilection pour le péricarde. Les difficultés diagnostiques pour affirmer l'atteinte myocardique ou endocardique expliquent la disparité des résultats des recherches [83, 90,17].

1.2.1. Péricardite

Signalée chez 20 à 40 pour cent des patients, sa traduction clinique, radiologique, électrique n'a rien de spécifique. Soulignons sa latence possible d'où l'intérêt de l'échocardiographie systématique pour la dépister. La tamponnade est rare mais redoutable du fait du risque vital

de la péricardocentèse probablement liée à la myocardite associée. L'épanchement est le plus souvent sérosanglant au sein duquel on a pu isoler des cellules de LE. Le passage à la constriction est rare [46, 78, 87].

1.2.2. Myocardite

Une atteinte myocardique spécifique est très difficile à affirmer du vivant du patient [97] et compte tenu des signes indirects: tachycardie, trouble du rythme et de la conduction, hypertrophie radiologique ou électrique, bruit de galop, décompensation cardiaque, modification des enzymes musculaires peuvent être le fait de la maladie lupique elle-même ou de ses conséquences (anémie, insuffisance rénale, hypertension artérielle, insuffisance hémodynamique consécutive à l'atteinte des autres tuniques).

Il s'agit d'une myocardite interstitielle avec dégénérescence fibrinoïde par vascularite diffuse de petits vaisseaux coronaires. L'interstitium est ainsi infiltré d'éléments mononucléés à prédominance péri vasculaire au sein d'un collagène densifié.

Elle est le plus souvent cliniquement asymptomatique révélée par les études hémodynamiques. L'échocardiographie permet une évaluation qualitative de la fonction myocardique et peut révéler un thrombus intra cavitaire. Une insuffisance cardiaque inaugurale est exceptionnelle. Divers troubles du rythme ont été rapportés : flutter auriculaire, parfois fibrillation auriculaire, trouble de la conduction auriculo ventriculaire, bloc premier degré, parfois bloc complet enfin bloc de branche [57].

1.2.3. Trouble du rythme et de la conduction

Les BAV étant les plus fréquents, nous distinguerons les BAV au cours du lupus de l'adulte et les BAV congénitaux chez les nouveaux nés de mère lupique.

- ✓ Chez l'adulte, le BAV complet est rare. Le BAV complet pourrait être associé à la présence de taux élevés d'auto anticorps anti U1RNP. La fréquence des troubles de la conduction est évaluée à

14 % selon une étude détaillée effectuée par Godeau et coll[63]. Seuls les BAV de siège nodal sont susceptibles de régresser, les blocs tronculaires, fasciculaires et les blocs de branche sont définitifs. Ces BAV survenant à la phase aiguë d'une maladie lupique sont à distinguer des BAV survenant à distance au cours d'un traitement prolongé par les antipaludiques de synthèse.

La biopsie endomyocardique a montré des lésions vacuolaires de cellules myocardiques évoquant une cardiomyopathie toxique induite par les APS [60,63]. Enfin des observations de mort subite après bolus de méthylprédnisolone ont été rapportées : peut-être sont-elles dues à un BAV paroxystique.

- BAV congénitaux :

Bien différents sont les BAV congénitaux survenant chez les nouveaux nés de mère lupique. Les BAV congénitaux sont rares ; ils surviennent avec prédilection en dehors d'un contexte malformatif, chez des enfants dont la mère présente une maladie systémique comme le : lupus. Dans la plupart des cas les mères sont asymptomatiques, mais présentent dans leur sérum des auto anticorps : facteur rhumatoïde, Ac antinucléaire. La maladie lupique maternelle peut survenir jusqu'à dix-neuf ans après l'accouchement. Certains nouveaux nés développent les manifestations cutanées transitoires [63].

Hermann et coll. ont suivi ainsi la grossesse d'une patiente et enregistré le rythme cardiaque fœtal : le BAV est survenu à la vingt troisième semaine de grossesse. Lors d'une grossesse ultérieure, une mort fœtale in utero est intervenue, elle est survenue à la dix-septième semaine et l'étude anatomique du cœur a montré une myocardite diffuse avec micro calcifications [63].

La responsabilité d'un Ac IgG anti SSA et ou SSB a été proposé par plusieurs auteurs qui ont constaté la présence quasi constante de ces Ac anti nucléaires dans le sérum des mères ayant accouché d'un enfant porteur d'un BAV. Exceptionnellement, ces enfants peuvent développer ultérieurement un lupus après un intervalle libre de deux à dix-neuf ans.

Cependant, toutes mères porteuses d'Ac antinucléaires ne donnent pas naissance à des enfants porteurs d'un BAV.

Actuellement, la présence de tels anticorps antinucléaires dans le sérum de futures mères doit amener à une surveillance électrocardiographique foetale régulière afin de pouvoir mettre en œuvre, dès la vingtième semaine un traitement curatif et à défaut faire face rapidement à un risque de mort subite [60,63].

1.2.4. Souffle et endocardite

Un souffle systolique est entendu chez la plupart des malades. Il siège le plus souvent à l'apex qu'à la base et correspond rarement à une atteinte endocarditique. L'anémie, la tachycardie, l'hypertension artérielle en sont le plus souvent responsables. L'échocardiographie valvulaire permet d'appuyer le diagnostic. Les anomalies valvulaires dépistées par l'échographie bidimensionnelle sont plus fréquentes, il en est de même pour le prolapsus valvulaire.

Un souffle diastolique aortique ou mitral est plus rarement mentionné : il peut correspondre à un rétrécissement mitral ou une insuffisance aortique en rapport à une endocardite de Libman et Sachs, plus rarement une dégénérescence mocoïde des valves dont le pronostic est rarement sévère.

Si les insuffisances valvulaires sont les plus fréquentes, un rétrécissement aortique a été signalé par Lerman et coll compliqué d'embolie coronaire mortelle [63].

L'endocardite verruqueuse de Libman et Sachs ne peut être affirmée qu'à l'examen anatomique [67]. Les études systématiques en font état chez treize à cinquante pour cent des patients. La présence d'un souffle n'est pas un argument décisif et la latence clinique est la règle. Anatomiquement, il s'agit de végétations ovoïdes de un à quatre millimètre de diamètre, constituées de tissus valvulaires proliférant combinées à des dépôts de fibrine et de thrombus plaquettaire. Les végétations siègent près des bases des valvules, plus rarement sur les cordages, les muscles papillaires, l'endocarde pariétal ; le cœur gauche et plus spécialement la valvule mitrale ; que le droit. L'utilisation des corticoïdes semble avoir diminué la fréquence et l'importance de l'endocardite lupique ; celle-ci est en règle bien tolérée sur le plan hémodynamique mais constitue un point d'appel infectieux redoutable chez ces patients. La greffe bactérienne est la complication majeure, de

diagnostic difficile souvent uniquement anatomique. Une greffe Oslérienne est plus fréquente chez les lupiques que dans les autres connectivites traitées par des doses équivalentes de corticostéroïdes. Les embolies valvulaires peuvent se fragmenter et déterminer des embolies dans les vaisseaux cérébraux.

Un rapprochement avec la présence de taux élevé d'Ac anti phospholipide a été récemment effectué.

1.2.5. Coronarite et infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est une complication sous-estimée de la maladie lupique [84,86]. L'athérome reste la cause essentielle de l'insuffisance coronarienne. Le pic de mortalité tardive constaté chez les lupiques est imputable en grande partie aux complications cardiovasculaires, infarctus du myocarde notamment, qu'il s'agisse de thrombose athéromateuse ou inflammatoire. Le pronostic demeure sévère malgré un pontage coronarien. Les dyslipidémies induites par les corticoïdes pourraient favoriser les complications vasculaires, mais la maladie lupique semble être à l'origine d'une dyslipoprotéïnémie autonome. A côté de ces deux mécanismes, il faut rappeler la possibilité d'infarctus du myocarde par thromboses multiples des artères coronaires de petit calibre dans le cadre des thromboses associées à un anticoagulant circulant et ou des Ac anti phospholipides [92,95].

1.2.6. Hypertension artérielle

Il peut s'agir d'HTA satellite d'une néphropathie avec insuffisance rénale. La corticothérapie est un facteur favorisant important de l'HTA. Il reste quelques observations d'HTA primitive probablement liée à la maladie lupique en l'absence d'autre étiologie retrouvée.

1.2.7. Artérite

Une artérite lupique de gros troncs peut toucher non seulement les coronaires mais aussi l'aorte à l'origine d'une abolition des pouls évoquant une maladie de Takayashu ; ou plus fréquemment les artères distales, à l'origine des gangrènes des extrémités d'évolution inconstamment favorable sous corticothérapie. L'artérite mésentérique, enfin peut être à l'origine de perforation colique généralement mortelle. Les études anatomiques anciennes insistaient sur la fréquence des

lésions inflammatoires des artérioles et artères de plus gros calibre dont les trois tuniques sont souvent intéressées.

1.2.8. Vascularite lupique

Le Syndrome de Raynaud peut précéder les maladies lupiques et persister en règle malgré le traitement. Il peut être très invalidant conduisant à des ulcérations digitales rarement à des acro ostéolyses ou une acrosclérose limitée. La maladie lupique avec phénomène de Raynaud serait de bon pronostic [63].

Paradoxalement, les gangrènes des extrémités sont rares et ne s'accompagnent que rarement d'un phénomène de Raynaud, rarement de cryoglobuline, parfois de thrombose des gros troncs vasculaires. Il s'agit d'une artérite avec endartérite inflammatoire non spécifique des vaisseaux des petits et moyens calibres. Des anticorps anti cytoplasme des cellules endothéliales pourraient être responsables de ces lésions de vascularite. Ces lésions sont à différencier des thromboses in situ favorisées par l'existence d'un anticoagulant ou plus généralement d'anticorps anti phospholipide.

1.2.9. Phlébite

La plupart des patients lupiques ont fait une phlébothrombose des membres inférieurs parfois récidivants. Il s'agit parfois de malades alités en insuffisance cardiaque ; mais souvent aucun des facteurs favorisants habituels ne peut être retrouvé. Les accidents thrombotiques artériel et veineux, parfois récidivant s'observent avec prédilection chez les LED hématologiques comportant deux des trois anomalies: anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, thrombopénie périphérique, anémie avec test de Coombs positif. Les facteurs thrombogènes invoqués sont le plus souvent la présence d'un anticoagulant circulant. Il pourrait stimuler la génération de thromboplastine, l'existence d'anticorps anti plaquette ou de complexes immuns fixés sur les plaquettes qui induiraient l'adhésion plaquettaire puis la formation d'un thrombus, un trouble de la libération endothéliale vasculaire d'un facteur fibrinolytique ou une élévation du facteur de Von Willebrand, ce dernier facteur étant également d'origine endothéliale vasculaire.

1.2.10. Facteurs de risque de cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) habituels (traditionnels, par exemple : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme et surcharge pondérale) prévalent largement dans la population lupique à l'image de cette étude multicentrique internationale qui montrait chez ces patients jusqu'à 58% d'hypertension artérielle, 60% d'hypercholestérolémie, 5% de diabète, 42% de tabagisme (dont 19% actifs) et 46% de surcharge pondérale. [83] De plus, on retrouve ces FRCV plus fréquemment dans le LES que dans la population générale. Cependant, ils n'expliquent vraisemblablement pas à eux seuls l'athérosclérose prématurée observée chez ces patients. Esdaile et coll. ont montré un risque d'AVC, d'infarctus, et de mortalité liés à un événement coronarien plus important qu'attendu dans le LES, soit respectivement 8, 10 et 17 fois plus élevé que ce que prédisaient les équations de Framingham [63]. En plus des FRCV, deux autres facteurs pourraient jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose : l'inflammation et la prise de corticostéroïdes. Autre élément important, les patientes lupiques présentent une ménopause plus précoce de quatre ans en moyenne que la population féminine générale. Le lupus est de plus associé à un profil lipidique particulier associant VLDL et triglycérides augmentés, avec HDL abaissé, même en l'absence de traitement de stéroïdes. Ces anomalies s'aggravaient avec l'activité de la maladie. Le rôle de l'inflammation dans le développement et la progression de l'athérosclérose est de plus en plus admis. Le rôle potentiel de médiateurs pro-inflammatoires, de molécules d'adhésion, d'auto-anticorps (antiphospholipides, anti-bêta-2-glycoprotéines I, anti-LDL oxydé, parmi d'autres), de facteurs génétiques (polymorphisme) ou infectieux est évoqué. Le rôle exact des corticostéroïdes dans le développement de l'athérosclérose reste ouvert. D'un côté, les corticoïdes ont un effet protecteur par leurs effets anti-inflammatoires d'un autre côté, ils contribuent à favoriser le développement de FRCV tels que dyslipidémie, diabète et hypertension. Karp et coll. ont étudié l'impact des corticoïdes et de l'activité de la maladie sur les FRCV classiques dans le LES [63]. Ils ont montré qu'aussi bien une augmentation de six points du score d'activité de la maladie (SLEDAI) qu'une augmentation de 10 mg/j de la posologie de prednisone contribuent de façon indépendante à aggraver les facteurs de risque classiques, accentuant ainsi de 16%,

respectivement de 5%, le risque cardiovasculaire démontrant que les stéroïdes, tout comme la maladie inflammatoire, participent au risque cardiovasculaire chez ces patients[65,81,91].

1.3. Manifestations cutanées et muqueuses

La maladie lupique leur doit son nom. Les manifestations cutanées réalisent des aspects variés et diversement associés. Notons néanmoins leur caractère inconstant puisque absente tout au long de l'évolution de 28,5 % des malades de DUBOIS[63]. Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre ou cinq et peuvent rester isoler très longtemps avant l'apparition des signes viscéraux.

Les manifestations cutanéomuqueuses peuvent être distinguées en signes spécifiques et signes non spécifiques :

 R Les signes spécifiques sont pathognomoniques de la maladie lupique et sont caractérisés par une atteinte de la couche basale, de la jonction dermo-épidermique, par un processus auto-immun. Trois sous-types de lupus érythémateux sont retrouvés : chronique, subaigu et aigu,

 R Les signes non spécifiques résultent soit d'une vascularite par dépôts de complexes immuns soit d'une réaction tissulaire.

L'érythème lupique typique est naso-malaire, en forme de papillon ou de chauve-souris à ailes déployées (vespertilio). Chez le patient à carnation claire, sa rougeur plus ou moins vive est souvent teintée de mauve, ses bords sont irréguliers, émiettés, sa surface est lisse ou légèrement squameuse. L'érythème naso-malaire est souvent légèrement saillant et s'accompagne parfois d'un œdème facial important. Sur peau pigmentée, cet érythème prend volontiers un aspect luisant, hyperpigmenté (figure 2).

Un érythème maculo-papuleux non spécifique, assez souvent prurigineux peut être observé. Il siège surtout sur les parties découvertes du corps : front, cou, oreilles, menton, triangle du décolleté, face dorsale des doigts, éminences thénar et hypothénar. Il peut occuper d'autres régions : cuir chevelu, faces postérieures des coudes, antérieure des genoux, région rétro auriculaire, plante des pieds, tendon d'Achille.

Le lupus cutané peut être discoïde. Il s'agit d'un ou de plusieurs placards érythémateux et hyperkératosiques évoluant vers l'atrophie cutanée.

L'hyperkératose forme des squames se détachant difficilement à cause des cônes cornés s'enfonçant comme des crampons dans les follicules pilosébacés. Les placards du lupus discoïde s'étendent lentement pendant des mois et même des années subissant en leur centre une atrophie qui rend la peau fine, lisse, papyracée, dépigmentée ou hyper pigmentée, avec fréquemment des télangiectasies. Le lupus discoïde a pour siège d'élection le visage, mais peut atteindre aussi le cuir chevelu, le tronc, la main; le plus souvent, il apparaît en même temps que la maladie lupique ou un peu avant, rarement beaucoup plus tard. La plupart des lupus discoïdes restent d'ailleurs isolés, sans devenir une maladie lupique.

Le lupus cutané subaigu, papulo-squameux, psoriasiforme ou annulaire polycyclique qui tend à se généraliser puis disparaît sans cicatrice, en laissant souvent une dépigmentation pendant plusieurs mois. Moins souvent que le lupus discoïde, le lupus cutané subaigu peut rester une maladie dermatologique sans anticorps antinucléaire et sans signes viscéraux.

Qu'elle qu'en soit la variété, l'éruption cutanée du lupus peut être déclenchée ou aggravée par l'exposition au soleil. Les ultraviolets sont responsables de cette photosensibilisation.

Sur peau noire, il convient de signaler la fréquence particulière de la dyschromie que ce soit une hyperpigmentation, une hypo pigmentation ou l'association des deux conférant un aspect bigarré aux lésions. Ces troubles sont particulièrement fréquents au cours des lésions de lupus discoïde.

Une alopécie est assez fréquente, elle peut être à peu près totale et souvent concomitante des poussées de la maladie lupique, mais les cheveux repoussent à la phase de rémission. Dans quelques cas, il y a une ou plusieurs plaques d'alopécie, avec ou sans érythèmes qui finissent par disparaître sauf si elles correspondent à des zones d'atrophie cutanée succédant au lupus discoïde ; où l'alopécie est de type cicatriciel et les cheveux ne repoussent pas (figure 4).

Le cheveu lui-même est sec et cassant, a perdu son brillant. La mèche frontale est souvent fragile et surtout rebelle au peigne, refusant de prendre le pli.

Les ongles ne sont pas épargnés, qu'il s'agisse de dépression en cupule, de striation ou d'onycholyse partielle ou totale; ces lésions sont le fait de lupus actifs et accompagnent volontiers les ulcérations muqueuses ou le syndrome de Raynaud.

Des érosions ou ulcérations buccales sont fréquentes, le plus souvent indolores, siégeant sur le palais.



Figure 2 : érythème en vespertilio



Figure 3 : syndrome de Raynaud (vasculopathie)



Figure 4 : alopécie cicatricielle



Figure 5 : lésions de lupus discoïde au niveau de la paume des mains et des doigts



Figure 6 : lésion de lupus discoïde aux doigts et mains