

1.4. Les manifestations rénales :

Elles ont une importance pronostique majeure (35 à 55% des cas plus élevés si les biopsies rénales sont systématiques). L'atteinte rénale survient en général au cours des premières années d'évolution et se traduit par des anomalies biologiques urinaires (Protéinurie, hématurie, leucocyturie), parfois par un véritable syndrome néphrotique (Surtout dans les formes extra membraneuses). Dans les formes sévères l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale associée à une hypertension artérielle. La biopsie rénale est justifiée dès qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexplicables. Il faut savoir qu'il n'y a pas de parallélisme entre les anomalies urinaires et les lésions histologiques.

Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation exceptionnelle.

La ponction biopsie rénale avec examen au microscope optique après coloration et immunofluorescence, et examen en microscopie électronique, permet de distinguer plusieurs types de néphropathies de classe différentes. Selon l'OMS, nous distinguons :

- Classe I : glomérules normaux, ± dépôts en ME ou IF ; patients asymptomatiques ou anomalies urinaires minimes.
- Classe II : altérations mésangiales, avec épaissement mésangial ± hypercellularité. Anomalies urinaires dans 1/3 à 1/2 des cas.
- Classe III : GNF ± lésions scléreuses. PTU constante, souvent > 1 g/j et SN dans 30 % des cas ; insuffisance rénale modérée et HTA dans 1/3 des cas.
- Classe IV : GN diffuse ± lésions nécrosantes ± sclérose. PTU, HTU, LCU constantes, SN dans 60 % et HTA dans 40 % des cas ; insuffisance rénale fréquente.
- Classe V : GNEM ; PTU importante ; IR rare.
- Classe VI : sclérose glomérulaire évoluée

1.5. Manifestations articulaires et musculaires

1.5.1. Signes articulaires

Des arthralgies ou des arthrites sont presque toujours constantes. Elles peuvent précéder de plusieurs mois ou années les signes cutanés et viscéraux. Habituellement, mais non toujours, les douleurs articulaires s'accompagnent de gonflement dans les jointures superficielles. La topographie est presque toujours poly articulaire parfois oligoarticulaire exceptionnellement mono articulaire ; elle est quelque fois migratrice comme dans le rhumatisme articulaire aigu. Les articulations le plus souvent touchées sont les interphalangiennes proximales des doigts, les genoux, les poignets, et les métacarpophalangiennes ; puis les chevilles, les coudes et les épaules. Les métatarsophalangiennes, les interphalangiennes distales des doigts et les hanches sont assez rarement atteintes. L'inflammation articulaire est souvent vive ; même quand ces signes objectifs sont discrets, elle est fréquemment très douloureuse.

La polyarthrite peut être chronique pouvant s'accompagner de nodosités sous cutanées et les réactions de détection du facteur rhumatoïde peuvent y être positives; elle ressemble donc à la polyarthrite rhumatoïde, mais elle n'érode pas les cartilages articulaires et les extrémités osseuses. En revanche, dans environ 10 pour cent des cas, surviennent des déformations des mains: déviation cubitale des doigts, col de cygne, parfois boutonnière, souvent peu gênantes, probablement dues à une inflammation capsulo-ligamentaire rétractile. Le rhumatisme déformant de la maladie lupique est identique au rhumatisme fibreux que Jacoud décrit dans les suites de quelques rhumatismes articulaires fibreux. Les polyarthrites chroniques érosives, rarement observées en conjonction avec le lupus, doivent être considérées comme faisant partie d'une connectivite intriquée : d'un syndrome de chevauchement : lupus et polyarthrite rhumatoïde. Le liquide articulaire est le plus souvent peu inflammatoire : transparent, contenant moins de 3000 cellules par millimètre cube, en majorité des lymphocytes, avec un taux de complément souvent abaissé comme celui du sang.

Les sujets atteints de lupus ont parfois des arthrites septiques, au genou surtout, quelquefois à plusieurs jointures. La corticothérapie expose les patients à des ostéonécroses aseptiques qui touchent surtout les têtes fémorales mais sont souvent multiples et à l'ostéoporose avec tassements vertébraux, surtout après 50 ans.

1.5.2. Signes musculaires

Des myalgies sont assez fréquentes aux bras, aux cuisses et sont parfois réveillées par la pression des muscles. Exceptionnellement, l'atteinte musculaire réalise une polymyosite avec un déficit musculaire rhizomérique, une augmentation du taux sanguin des enzymes musculaires, et des signes électromyographiques.

1.6. Manifestations respiratoires

Une pleurésie est assez fréquente en cours d'évolution. Elle est habituellement unilatérale et peut être associée à une péricardite. L'épanchement est en général peu abondant, séreux, séro-fibrineux ou sérohématique avec un taux de glucose normal, un taux de complément bas comme celui du sang. La pleurésie lupique est favorablement influencée par la corticothérapie et elle guérit habituellement en quelques semaines. Parfois, elle rechute ou récidive. Un comblement d'un ou des deux culs de sac costodiaphragmatiques est assez fréquent chez les lupiques, même en l'absence d'antécédents de pleurésie.

Des lésions pulmonaires non spécifiques ont été décrites : dilatation bronchiolaire, emphysème localisé infiltration interstitielle par des cellules mononuclées.

La fibrose pulmonaire interstitielle est rare anatomiquement. Une symptomatologie de pneumopathie aiguë survient chez 10 à 20 pour cent des patients : pneumonie infectieuse, bactérienne ou virale, embolie pulmonaire quelquefois, pneumopathie lupique résistant aux antibiotiques mais réagissant favorablement à la cortisone.

Quelques patients ont une dyspnée chronique avec ou sans anomalies pulmonaires radiologiques. L'exploration de la fonction respiratoire révèle souvent une diminution de la diffusion alvéolo-capillaire de l'oxyde de carbone. Quelques cas de lupus avec hypertension artérielle pulmonaire de type primitif ont été rapportés.

1.7. Manifestations neuro psychiques

L'atteinte du système nerveux central est fréquente et peut être fatale. Les mécanismes de l'encéphalopathie lupique sont mal connus. Elle provient en grande partie d'altération des petits vaisseaux cérébraux perturbant la circulation cérébrale, créant des micro- infarctus et des micro- hémorragies.

L'épilepsie s'observe dans environ cinq pour cent des cas ; habituellement elle survient en même temps que d'autres manifestations lupiques, neuropsychiques notamment. Rarement, le lupus commence par une épilepsie isolée. Vingt à quarante pour cent des patients ont des troubles mentaux à certaines périodes de l'évolution : confusion mentale, psychoses dites fonctionnelle, état névrotique. La confusion mentale, dont le trait principal est une perte des fonctions cognitives (désorientation spatiale, amnésie, trouble du jugement) survient surtout au début, rarement après 5ans d'évolution sans atteinte nerveuse. Elle peut être discrète, révélée seulement par un interrogatoire soigneux, ou grave avec délire et obnubilation. Elle s'accompagne de fièvre et assez souvent de signes neurologiques déficitaires. Elle dure habituellement quelques jours à quelques semaines. Elle dure habituellement quelques jours à quelques semaines. Elle peut être mortelle, guérir complètement ou laisser des séquelles à type de trouble de mémoire ; elle est sujette à des récives. Parfois la symptomatologie psychique est celle d'une psychose dite fonctionnelle : mélancolie, manie ou schizophrénie sans perte des fonctions cognitives. Les troubles névrotiques : anxiété, obsession, phobies... Sont communs mais leur rattachement au lupus est difficile. Les céphalées sont fréquentes parfois de type migraineux.

Une hémiplégie, un syndrome de Wallenberg et une myélite peuvent être observées au cours de l'évolution. . La chorée peut s'observer en particulier chez l'enfant et après l'accouchement.

Rarement, le lupus se complique de méningite aseptique à liquide clair riche en lymphocytes. Quelques patients ont une atteinte des nerfs crâniens : névrite optique, paralysie oculaire, vertige, nystagmus, surdité, névrite trigéminal, paralysie faciale.

1.8. Manifestations gastro-intestinales

Les patients souffrent parfois de douleur abdominale d'origine diverse. Elles semblent souvent dues à une vascularite mésentérique intéressant de petits vaisseaux du jéjunum ou du colon. La pancréatite aiguë n'est pas très rare. Une ascite à liquide clair de formule lymphocytaire aseptique peut parfois être une des circonstances de découverte du lupus.

Quelques patients ont une dysphagie basse par hypo péristaltisme du bas œsophage, avec œsophagite inférieure par reflux gastro-œsophagien. Le foie est parfois augmenté de volume et le taux sérique de transaminases augmenté, mais il est très rare que le lupus s'accompagne d'une hépatite ictérogène ou cirrhogène.

1.9. Manifestations obstétricales

L'aménorrhée n'est pas rare pendant les poussées. Le lupus peut s'aggraver pendant la grossesse et surtout pendant les deux mois qui suivent l'accouchement. Quand le lupus est actif, les avortements, la prématurité, la mortalité natale et périnatale ne sont pas rares ; cette dernière est surtout élevée en cas de maladie lupique en activité avec néphropathie, anticorps antiSSa Ro ; anticoagulant circulant du lupus.

1.10. Manifestations splénoganglionnaires

Une grosse rate existe dans dix à vingt pour cent des cas. Elle est quelques fois le siège de douleurs par infarctus ou péricapnite. A l'autopsie, on trouve souvent des couches fibreuses ou hyalines concentriques autour des artères péricapnées : lésions évocatrices du lupus, mais non pathognomonique.

Des adénopathies sont palpables dans trente à cinquante pour cent des cas, elles sont généralement petites, fermes et indolores. Exceptionnellement, elles sont volumineuses, pseudolymphomateuses.

2. Manifestations hémato-immunologiques

Les examens de laboratoire constituent un complément indispensable de la clinique. Leur intérêt est double : confirmer le diagnostic de maladie lupique: ce sera le rôle des tests immunologiques spécifiques; chiffrer l'évolutivité de l'affection, apprécier l'efficacité des thérapeutiques mises en œuvre et chercher à déterminer le pronostic.

Ce dernier point ne pourra être approché que par la confrontation de multiples données biologiques régulièrement répétées. Une seule détermination est de peu de valeur et aucun test, à lui seul, ne permet de porter un jugement pronostique absolu.

2.1. Manifestations hématologiques

Une anémie modérée de type inflammatoire est fréquente ; définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl. Dans environ cinq pour cent des lupus, survient une anémie hémolytique auto-immune avec positivité du test de Coombs direct. Ce test est d'ailleurs souvent positif en l'absence d'hémolyse.

Environ 50 p. cent des lupiques ont une leucopénie définie par un nombre de globules blancs inférieur à 4000/mm³ ; il est environ de 3000, rarement inférieur à 2500. Souvent, la leucopénie porte seulement ou surtout sur les lymphocytes. Les infections et la corticothérapie peuvent induire une hyperleucocytose.

Une thrombocytopénie discrète: 15000 à 100.00/mm³, est présente dans environ un tiers des cas. Dans cinq à dix pour cent des cas, la thrombocytopénie est importante et peut alors se manifester par un purpura et parfois des hémorragies, notamment par une hémorragie méningée qui peut être fatale. La thrombocytopénie auto-immune peut être inaugurale et même précéder de plusieurs années les autres manifestations du lupus.

Un anticoagulant circulant est trouvé dans environ vingt pour cent des cas ; pouvant se traduire par un TCK allongé. Il s'agit d'une antiprothrombinase dirigée contre la portion phospholipide du complexe prothrombinase. Il semble favoriser les phlébites et les artérites du lupus. D'autres anticoagulants pouvant susciter des hémorragies (anti facteur VIII, IX, XI, XII, antithrombine) ont été signalés très rarement dans le lupus et doivent être recherchés avant biopsie rénale ou intervention chirurgicale. De même l'anticoagulant du lupus est fréquemment associé à un test de Coombs positif et à une sérologie syphilitique faussement positive.

2.2. Signes sanguins d'inflammation

La vitesse de sédimentation globulaire est presque constamment augmentée pendant les poussées; mais elle a des défaillances : vitesse de sédimentation globulaire élevée en rémission à cause de l'hypergammaglobulinémie, d'une anémie, d'une insuffisance rénale ou pour des raisons obscures une vitesse de sédimentation globulaire normale en cas de glomérulonéphrite active ou d'atteinte du système nerveux central.

D'autres signes sanguins d'inflammation peuvent être mis en évidence: augmentation du fibrinogène, de l'alpha 2 globuline, de l'haptoglobine. Le taux de protéine réactive C serait souvent normal, ou peu augmenté, une forte augmentation devant faire soupçonner une infection.

2.3. Signes immunitaires

La maladie lupique comprend de nombreux signes de dysfonctionnement immunitaire, surtout la présence dans le sang de divers auto anticorps, particulièrement d'auto anticorps anti ADN natif.

Environ 75 p. cent des patients ont une hypergammaglobulinémie polyclonale portant surtout sur les IgG. Dans la presque totalité des cas, des anticorps antinucléaires sont décelables dans le sérum en immunofluorescence sur noyaux et leur absence est un argument presque décisif contre le diagnostic. La fluorescence nucléaire est le plus souvent homogène, parfois mouchetée ou périphérique, exceptionnellement nucléolaire. Habituellement, la fluorescence homogène correspond à des anticorps antidésoxyribonucléoprotéines, la fluorescence mouchetée à des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (Sm notamment, dans la maladie lupique) et la fluorescence périphérique à un anticorps anti ADN, mais ces correspondances ne sont pas constantes et l'immunofluorescence ne permet pas à une bonne identification de la spécificité des anticorps antinucléaires. Dans environ cinq p. cent des cas, on ne décèle pas d'anticorps antinucléaires dans le sérum en immunofluorescence; dans ces cas, il y a habituellement des anticorps anti Ro SSA. Dans environ 80% des cas, des cellules lupiques ou cellule LE sont démontrables in vitro dans le sang. La cellule LE est un polynucléaire contenant une volumineuse inclusion intracytoplasmique homogène, colorée en rose

cyclamen par l'hématoxyline éosine. L'inclusion est un noyau leucocytaire altéré par un anticorps antidésoxyribonucéoprotéines de classe IgG et phagocytée par la cellule LE.

Dans environ 70% des maladies lupiques en activité, surtout en cas d'atteinte rénale, le sérum contient des anticorps anti ADN natif, bi caténaire, décelables par diverses méthodes. On trouve très rarement des anticorps anti ADN natif dans d'autres affections que la maladie lupique et leur intérêt diagnostique est donc grand, mais ils disparaissent souvent en phase de rémission.

Des anticorps anti ADN dénaturé (monocaténaire) sont souvent décelables dans le sang mais ils ne sont pas spécifiques, s'observant en particulier parfois dans d'autres connectivites.

Dans environ 60% des cas, le sang contient des anticorps anti histones; ils sont presque constants dans le lupus induit par les médicaments.

Dans 10 à 30% des cas, selon les laboratoires, on peut mettre en évidence dans le sérum un anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire soluble Sm, anticorps anti Sm qui est presque spécifique de la maladie lupique.

Dans environ 40% des cas, le sang renferme des anticorps antiribonucleoprotéine (antiRNP), dans 30 p. cent des cas des anticorps anti SSA(ou antiRo), dans environ 5 p. cent des cas des anticorps anti SSB(ou antiLa) qui sont plus fréquents dans le syndrome de Sjörgen.

Les réactions de Waaler-Rose et au Latex pour la détection des facteurs rhumatoïdes IgM sont positives dans environ 30 p. cent des cas.

Les réactions sérologiques classiques de la syphilis sont parfois positives alors que le test de Nelson est négatif. Ces « Bordet-Wasserman faussement positifs » peuvent précéder le lupus de plusieurs années. Ils sont associés une fois sur deux à l'anticoagulant du lupus et proviennent aussi d'un anticorps anti phospholipidique qui pourrait être un anticorps anti ADN dénaturé ayant plusieurs spécificités.

Des anticorps anti érythrocytes, anti plaquettes, antigranulocytes, anti lymphocytes participent aux anomalies de nombre de ces cellules sanguines. Le sang peut contenir également des anticorps anti ARN bi caténaire.

Des complexes immuns circulants peuvent être mis en évidence par diverses méthodes dont les résultats sont imparfaitement concordants. On trouve surtout des complexes immuns lors des poussées. On y a décelé parfois de l'ADN et des anticorps anti ADN mais la plus grande partie des complexes circulants est de nature différente.

Assez fréquemment, le sérum contient de petites quantités de cryoglobulines qui sont des complexes immuns généralement composés d' IgG poly clonale, d' IgM polyclonale et de composants du complément. La cryoglobulinémie n'a pas d'expression clinique. Elle s'observe surtout dans les lupus en activité avec atteinte rénale ; elle est en règle associée à une chute de Clq et de C3 et a un taux élevé d'anticorps anti-ADN natif.

Les taux sériques du complément hémolytique total (ch500) et des fractions du complément (Clq,C2,C4,C3) sont diminués dans un environ 50 p. cent des cas à cause d'une activation du complément, par la voie alterne. L'hypocomplémentémie est un excellent signe d'activité du lupus et elle est presque constante en cas de glomérulonéphrite. Elle peut précéder d'une à deux semaines les manifestations cliniques d'une poussée.

Le pourcentage des lymphocytes T est diminué. Le pourcentage des lymphocytes OKT8 positifs (cytotoxiques/suppresseurs) est souvent diminué, de même que celui des lymphocytes T gamma porteurs d'un récepteur pour le fragment FC des IgG (censés être supresseurs). Le pourcentage des lymphocytes OKT4 positifs (amplificateur ou <<helper>>) de même que celui des lymphocytes T pico (censés être amplificateur), serait habituellement normal. Sont diminuées : la réaction cutanée d'immunité retardée à divers antigènes, la réponse blastique des lymphocytes à la phytohemagglutinine, au mitogène pokeweed et à la concanavaline, l'activité suppressive des lymphocytes T supresseurs induite par la concavaline. La majorité des auteurs a trouvé une diminution de l'interleukine 2 après stimulation par un mitogène.

La proportion de lymphocytes B est augmentée mais leur nombre est souvent diminué. Le nombre des lymphocytes B circulants produisant des immunoglobulines spontanément ou après stimulation par un mitogène est augmenté. L'hyperactivité des cellules B semble en partie intrinsèque, ayant son origine dans une augmentation des cellules souches.

Probablement en relation avec leur activation in vivo, les lymphocytes B répondent mal aux mitogènes.

2.4. Anomalies anatomopathologiques

2.4.1. Les lésions cutanées

Les aspects anatomopathologiques relèvent des lésions épidermiques et dermiques : hyperkératose, atrophie épidermique, dégénérescence des kératinocytes basaux, épaissement de la membrane basale, œdème et un infiltrat lymphocytaire dermique. Les lésions sont plus marquées dans les formes discoïdes, parfois minimales dans les autres variantes. L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts granuleux (par opposition aux dépôts linéaires des dermatoses bulleuses auto-immunes) d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (Crq, C3) à la jonction dermo-épidermique dans 90% des cas de lupus aigu et chronique et 60% des cas de lupus subaigu. Cette bande lupique est présente en peau saine dans 36 à 90% des cas de LES, plus souvent en zone non photo exposée, sa spécificité étant moindre en zone photo exposée. Elle n'a pas de valeur prédictive d'une atteinte viscérale grave.

2.4.2. Les lésions rénales

L'étude immuno-histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives susceptibles de régresser sous traitement et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif. L'OMS reconnaît six classes :

- ✓ Glomérule normal en microscopie optique et immunofluorescence (classe I) ; cet aspect est rare ;
- ✓ Glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) de bon pronostic ;
- ✓ Glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) avec des lésions nécrotiques et prolifératives d'une partie des capillaires de moins de 50% des glomérules. Les dépôts immuns sont présents, en quantité modérée, dans les capillaires de nombreux glomérules. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie

modérée. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas exceptionnelle.

- ✓ Glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) ; c'est la forme la plus fréquente et la plus grave. La majorité des glomérules sont touchés à des degrés divers; nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales ; dépôts endomembraneux responsables du classique aspect en boucle de fil de fer (wire-loop) des capillaires. La prolifération épithéliale, donnant naissance à des croissants extra capillaires, est un signe de gravité. L'étude en immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion extrême des dépôts granuleux d'IGG, IGM, IGA, C1q, C 3 et C4. Cette atteinte proliférative diffuse se traduit par une protéinurie franche, et souvent par un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, HTA et insuffisance rénale. Sous l'influence du traitement, les lésions actives sont susceptibles de guérir, comme le montrent les PBR de contrôle.
- ✓ Glomérulonéphrite extra membraneuse (classe V) ; la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns. Quand les lésions prolifératives sont absentes ou modestes, le tableau clinique est généralement celui d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique, sans HTA ni insuffisance rénale ;
- ✓ Sclérose glomérulaire (classe VI), dont l'autonomie n'est pas reconnue par tous les auteurs.

VIII. Diagnostic positif

Le lupus est une affection systémique ou localisée dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques que résume l'American Rheumatism Association qui a publié une liste de 11 critères en 1982, révisée en 1997 pour déterminer le caractère systémique ou bénin de la maladie. Un nombre minimum de 4 critères quelle que soit la date de survenue, est exigé pour retenir le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Ils doivent être utilisés avec beaucoup de précaution car plusieurs circonstances cliniques d'origines différentes peuvent répondre à ces critères. C'est pour cela qu'un score pondéré a été proposé, conférant une valeur à chaque signe. Ce critère de pondération diagnostique a une sensibilité et une spécificité

respectivement de 92% et 96% à partir de 2. Cependant, ces critères ne sont pas forcément adaptés à la classification des formes débutantes.

Sur le schéma suivant sont mentionnés les différents critères de l'ACR de 1997

1. Arguments biologiques d'orientation :

- syndrome biologique d'inflammation
- Hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Leucopénie ; thrombopénie.
- Hypocomplémentémie (+++) (2/3 des cas).
- Fausses sérologies, notamment syphilitique : VDRL ⊕, TPAH R
- Anticoagulant circulant +.

2. Signes biologiques d'auto-immunité

- ACAN : présents dans plus de 90 % des cas à des taux élevés, avec rares faux négatifs (5 %), mais non spécifiques. Peuvent manquer au début.
- Ac anti-DNA natif : peu sensibles (70-85 %), mais très spécifiques ; et anti-Sm (10-30 %) et également très spécifiques. Les Ac anti-Ro/SSA (+++) peuvent être isolés et sont d'une grande aide dans les lupus séronégatifs (avec ACAN négatifs) ; marqueur du lupus néonatal.
- Rechercher systématiquement des Ac anti-phospholipides.

3. Arguments biopsiques

- PBR évocatrice dans les formes diffuses prolifératives.

4. Les critères de l'ACR :

- Erythème malaire : érythème fixe maculeux, ou maculo-papuleux sur les éminences malaires tendant à épargner les plis nasogéniens.
- lupus discoïde : plaques érythémato-papuleuses avec squames adhérentes s'enfonçant dans les orifices folliculaires et atrophie secondaire

- photosensibilité : éruption cutanée résultant d'une réaction anormale au soleil, constatée par le malade ou le médecin
- ulcérations orales ou nasopharyngées, habituellement non douloureuses constatées par un médecin
- arthrite : arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques, caractérisée par une sensibilité, une tuméfaction ou un épanchement
- atteinte séreuse :
 - a) pleurésie sur une histoire convaincante de douleur pleurale ou d'un frottement pleural constaté par un médecin ou visualisation de l'épanchement ou,
 - b) péricardite documentée sur l'ECG, un frottement ou la mise en évidence de l'épanchement.

- atteinte rénale :
 - a) protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/l
 - b) cylindrurie.

- atteinte neurologique :
 - a) convulsion en l'absence de cause médicamenteuse ou d'anomalie métabolique (urémie, acidocétose, trouble électrolytique)
 - b) psychose en l'absence de médicamenteuse ou d'anomalie métabolique.

- atteinte hématologique :
 - a) anémie hémolytique avec réticulocytose
 - b) leucopénie inférieure à 4000/mm³ constatée au moins à deux reprises,
 - c) lymphopénie inférieure à 1500/mm³ constatée au moins à deux reprises, d. thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ en l'absence de substance cytopéniante.

- atteinte immunologique :
 - a) anticorps anti ADN natif à un titre anormal,
 - b) anticorps anti Sm,

- c) présence d'anticorps antiphospholipide correspondant soit à un taux élevé d'anticorps anticardiolipine de type IgG ou IgM, soit à un anticoagulant de type lupique ou à une sérologie syphilitique dissociée depuis plus de six mois confirmée par l'immunofluorescence ou un test de Nelson.
- Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence ou autre technique équivalente en l'absence de médicament inducteur de lupus

Les critères de 1997 de l'ACR : suppression de la recherche de cellules LE ; modification de la fausse sérologie syphilitique en rajoutant : ou présence d'anticardiolipine ou anticoagulant circulant. Au total, nous retiendrons que le diagnostic de maladie lupique est parfois facile s'il s'agit d'une femme jeune avec des manifestations cutanées typiques et articulaires, présence d'une protéinurie avec aussi la présence d'ACAN qui confirmera le diagnostic ; cependant il est parfois difficile devant une forme monosymptomatique (AHAI, SHI de l'adulte jeune, péricardite...) de poser le diagnostic, il sera évoqué par les données qui peuvent manquer au début.

IX. Diagnostic différentiel

Dans certaines conditions, le diagnostic différentiel de la maladie lupique se pose avec des affections pouvant par leurs aspects cliniques rappeler la maladie lupique, celles-ci peuvent ou non survenir dans un contexte d'auto-immunité.

1. Hépatite chronique active ou hépatite lipoïde

Les manifestations articulaires sont fréquentes au cours des différentes affections hépatiques, qu'il s'agisse de la phase prodromique de l'hépatite virale, des cirrhoses biliaires primitives ou surtout des hépatites chroniques actives, avec ou sans antigène HBS accompagnant parfois un tableau de péri artérite noueuse.

Les études comparatives portant sur les hépatites chroniques avec et sans sérologie lupique aboutissent aux résultats suivants : les hépatites à cellules LE comportent une période pré symptomatique plus courte, une hépatosplénomégalie plus fréquente, des taux élevés de bilirubine, de gammaglobulines et d'IgG, une évolution cirrhogène plus fréquente. Des

anticorps anti SS-B ont été observés dans tous les types d'hépatite chronique active. La présence de cellules LE n'est que le témoin d'une forme plus évolutive et plus grave d'hépatite chronique. Les critères 1982 de l'ACR permettent assez facilement de séparer LED et hépatite chronique lipoïde.

2. Lupus discoïde

Le lupus discoïde est une dermatose d'évolution chronique. La tendance actuelle est d'en faire une forme clinique particulièrement bénigne de la maladie lupique. Néanmoins, beaucoup de lupus discoïde vont évoluer durant toute la vie sur un mode dermatologique et seul un nombre variable, va se compliquer de manifestations viscérales évocatrices d'une maladie lupique systémique.

La séparation entre lupus discoïde localisé et lupus discoïde généralisé est donc purement arbitraire puisque des manifestations systémiques, cliniques mais aussi biologiques, ont pu être observées dans les deux types de dermatose. Les parentés avec la maladie lupique systémique s'étendent aux caractéristiques épidémiologiques, immunologiques et histologiques. L'étude des anticorps antinucléaires a révélé une fréquence inhabituelle de ces anticorps au cours du lupus discoïde ; l'aspect des ACAN est habituellement homogène avec un titre faible. L'histologie cutanée confirme enfin les liens étroits qui unissent le lupus discoïde et la maladie lupique, parfois rien ne peut différencier en microscopie optique une lésion cutanée de lupus discoïde récente ou cicatricielle d'une lésion cutanée de LED. L'immunofluorescence directe cutanée en peau malade est également très proche dans les deux tableaux cliniques montrant en peau malade, des dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermo-épidermique; mais la différence fondamentale notée par tous les auteurs concerne l'immunofluorescence en peau saine couverte qui est pratiquement toujours négative dans le lupus discoïde et positive une fois sur deux dans la maladie lupique.

3. Le lupus induit

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments essentiellement INH, D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants, b-bloqueurs, minocycline, interferon a et anti-

TNF(voir tableau). Les oestroprogestatifs constituent un cas particulier ; en effet, s'ils sont souvent responsables de poussées lupiques, ils ne semblent pas susceptibles de déclencher un authentique lupus. Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles. Les atteintes cutanées réalisent volontiers un aspect de lupus subaigu. Leur profil biologique est particulier : le taux très élevé des FAN, souvent supérieur à 1/2000, contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti \hat{R} ADN natif et d'hypocomplémentémie ; les anticorps anti histones sont très fréquemment présents. L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines ; une courte corticothérapie est cependant parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître.

- Médicaments inducteurs de lupus :
 - Diurétiques : thiazidiques, spironolactones
 - Inhibiteurs calciques : diltiazépam, nifédipine, nitrendipine, vérapamyl
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : captopril, cilazapril,
 - Antiacides : ranitidine, oméprazole
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens : naproxène, piroxicam
 - Béta bloquants : oxéprénéolol, acébutolol
 - Hypolipémifiants : pravastatine, simvastatine
 - Antimycosique : griséofulvine, terbinafine
 - Antihistaminiques : cinnarazine, triéthylpérazine
 - Antimalariques : hydroxychloroquine
 - Sulfamides : glyburide
 - Chimiothérapie : docetaxel
 - Autres : interféron alfa, procainamide, D-pénicillamine, étanercept/infliximab, tiotropium en inhalation, insecticides.