



Le lupus érythémateux systémique (LES)

Le **lupus érythémateux systémique (LES)** est la principale maladie auto-immune chronique multisystémique. Touchant particulièrement les jeunes femmes (rapport femmes/hommes : 9/1), le LES atteint les systèmes cutané-muqueux, musculo-squelettique, hématologique, neurologique et rénal, entre autres. Les manifestations cliniques sont très variables, ce qui rend le diagnostic difficile. Les critères de classification 2019 de l'EULAR/ACR, élaborés pour des études cliniques, permettent une détection précoce de la maladie et d'une atteinte rénale isolée et sévère (1) (tableau 1). Avec une sensibilité de 93,4 % et une spécificité de 96,1 % (2), ils sont pratiques en tant qu'outil de diagnostic clinique pour réduire le délai de prise en charge.

La prévalence du LES en Europe et aux États-Unis est de l'ordre de 1/1000 personne-année, elle est plus élevée chez les femmes d'origine africaine.

La constellation de plusieurs **manifestations d'organes** différents doivent alerter le médecin sur la possibilité d'un LES et l'inciter à procéder à une évaluation large et à des confirmations supplémentaires.

1. Manifestations cutané-muqueuses du LES :

Jusqu'à 50 % des patients atteints de LES présentent des lésions cutanées aiguës au cours de leur vie, généralement une éruption **maculopapuleuse**, souvent avec une distribution de type papillon **malaise** (lupus). La **photosensibilité** et l'éruption annulaire ou papulo-squameuse sont caractéristiques du LE cutané subaigu. Les lésions chroniques de lupus discoïde, définies par une infiltration bien limitée qui évolue vers des plaques circulaires indurées, souvent dans les régions de la tête et du cou, sont une manifestation cutanée fréquente. Une alopécie non cicatricielle est observée chez environ 50 % des patients atteints de LES.

Le **lupus cutané subaigu** et le **lupus discoïde** peuvent survenir indépendamment de la forme systémique du lupus, bien que s'ils sont présents au départ, ils évoluent dans 30 % des cas vers une

maladie systémique. Les anticorps **anti-SSA (Ro)** sont associés à ces formes de lupus subaigu, mais le diagnostic spécifique implique une biopsie cutanée.

2. Atteinte articulaire :

La plupart des patients atteints de LES rapportent des arthralgies avec ou sans signes inflammatoires. Les érosions articulaires radiographiques ne sont pas typiques et, si elles sont présentes, elles doivent être évaluées en cherchant d'autres types d'arthrite. **L'arthropathie de Jaccoud** est le résultat d'une inflammation périarticulaire de longue durée qui entraîne des subluxations typiques et réductibles.

3. Anomalies hématologiques :

La **leucopénie** (< 4G/L), la thrombocytopénie (<100 G/L) et **l'anémie hémolytique auto-immune** sont fréquentes et font partie des critères de classification. Ces signes sont deux fois plus fréquents dans les cas de syndrome anti-phospholipides (SAPL) et se produisent dans plus de la moitié des cas de LES. Le **syndrome d'activation macrophagique (SAM)** est une complication rare du LES, qui met en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'un trouble inflammatoire systémique qui se manifeste par de la fièvre, une lymphopénie, une splénomégalie et une coagulopathie à la suite d'une lympho-histiocytose hémophagocytaire.



Des taux de ferritine sérique très élevés sont une conséquence de l'activation des macrophages.

4. Complications vasculaires et risques liés à la grossesse :

Les anticorps antiphospholipides (un ensemble d'anticorps dirigés contre la **cardiolipine** et la **β2 Glyco Protein I (GPI)**, agissent comme un **anticoagulant lupique (AL)**, et peuvent se présenter en association avec des caractéristiques du LES. Les patientes présentent un risque accru d'événements thrombotiques artériels et veineux et d'événement défavorable pendant la grossesse. En ce qui concerne le **syndrome des antiphospholipides (SAP)**, qu'il soit **secondaire au LES ou primaire**, il convient de se référer aux récentes recommandations (3).

5. Manifestations cardio-pulmonaires :

La **péricardite** et les **autres sérosites** touchent jusqu'à 25 % des patients atteints de LES. L'endocardite mitrale non bactérienne est la manifestation valvulaire la plus fréquente (**endocardite de Libman Sacks**). Elle est asymptomatique chez la plupart des patients atteints de LES, mais associée à des lésions thrombo-emboliques périphériques chez 1 à 2 % d'entre eux.

6. La **néphrite lupique (LN)** peut se présenter comme la première manifestation du LES, souvent sous forme de **protéinurie asymptomatique** (définie comme > 0,5 gr de protéines/gr de créatinine) ou sous forme de **syndrome néphrotique et de lésions rénales aiguës**. Des taux élevés d'**anti-DNA**, d'**anti-C1q** et une **diminution des taux de complément** (CH50, C4) sont associés à une plus grande activité de la maladie lupique rénale et à des poussées aiguës. La néphrite lupique (40 % des LES) est une manifestation initiale de la maladie chez 80 % des patients atteints de néphrite lupique. Une **biopsie rénale** et les conseils d'un spécialiste pour le traitement en fonction du type et de l'étendue de la glomérulonéphrite sont nécessaires pour la LN, qui est parfois la seule manifestation clinique et qui remplit les critères de classification. Le KDIGO a en 2024 publié des recommandations pour la prise en charge des atteintes rénales chroniques (4).

7. Les **manifestations neuro-psychiatriques** affectent les systèmes nerveux central et périphérique. Les symptômes typiques sont les céphalées, les troubles de l'humeur, les troubles cognitifs, les crises d'épilepsie, les psychoses et les polyneuropathies. Au cours de la maladie, une ou plusieurs manifestations sont présentes chez environ 50 % des patients LES. Du point de vue du laboratoire, il convient d'explorer les **signes d'inflammation du LCR**, ainsi que les **anticorps anti-NMDA-R et antiprotéine P ribosomale** sériques.

8. Les **signes gastro-intestinaux** du LES comprennent l'entéropathie avec perte de protéines, l'hépatite, la pancréatite et la pseudo-obstruction intestinale ; chacun d'entre eux est plutôt exceptionnel (< 10 % des patients).

Confirmation du diagnostic de LES

Les patients atteints de LES ont presque toujours des anticorps antinucléaires élevés (**ANA positifs sur les cellules Hep-2 à 1:80**, aspect « homogène » ou « finement moucheté » = critère d'inclusion pour le LES). Cependant, les personnes atteintes d'autres maladies et même les individus sains vieillissants (jusqu'à 20 % s'ils sont âgés de plus de 80 ans) peuvent être positifs. Par conséquent, **l'association avec les critères cliniques définis dans les critères de classification de l'EULAR/ACR** (tableau 1) est essentielle pour le diagnostic du LES. Dans la pratique courante, l'utilité de ces critères a été confirmée **si appliquées strictement**. Une fois les signes prétest évalués, la confirmation avec les **ANA et les spécificités correspondantes (CTD screen)** est la stratégie la plus efficace (5). Des niveaux élevés d'ANA (à la dilution > 1/320 : sensibilité 86%, spécificité 96% pour le LES) et leurs spécificités d'anticorps données (**anti-dsDNA**, **anti-Sm**, **anti-SSA (Ro)**) doivent conduire à une évaluation spécialisée et à une **biopsie rénale**, si elle est indiquée pour établir le plan de traitement. En effet, le score élevé attribué dans les nouveaux critères, aux néphrites de classe III et IV dans les biopsies rénales permet un plus grand nombre de diagnostics certains de LES, même avec des ANA bas. De plus, en sus des critères de classification mentionnés, le diagnostic final de LES doit exclure d'autres étiologies, en particulier les états infectieux et lymphoprolifératifs dont les caractéristiques cliniques se chevauchent.

Évaluation de l'activité clinique et des dommages à long terme

Le **SLEDAI 2000** disponible en ligne (<https://rheumcalc.com/sledai/>) évalue l'activité clinique des 30 derniers jours, ou l'indice de dommage SLICC/ACR (<https://calculator.dev/medical/slicc-acr-damage-index-calculator/>), et sont recommandés dans les lignes directrices de pratique clinique. L'obtention d'une **rémission ou d'un état de faible activité de la maladie (SLE-LLDAS) à 6 mois est un objectif réalisable** et prédit un contrôle persistant de la maladie.

Traitement et possibilités d'amélioration de la prise en charge

Le traitement initial du LES vise à minimiser l'activité clinique liée à l'inflammation aiguë, tandis que l'objectif du traitement d'entretien est d'assurer un contrôle durable de l'inflammation afin de minimiser les lésions organiques et l'altération de la qualité de vie.

L'évaluation initiale des patients atteints de LES est le plus souvent réalisée dans une consultation générale, qui prend en compte une constellation de signes et de symptômes, tels que la photosensibilité, l'arthralgie, l'éruption malarique, la protéinurie et le phénomène de Raynaud. La norme de soins pour tous les patients LES, indépendamment de l'atteinte des organes, est l'introduction **précoce** de l'**hydroxychloroquine**, à l'exception des cas de maladie rétinienne possible.



Cette dernière doit être évaluée avant ou peu de temps après l'instauration du traitement. Les **glucocorticoïdes** sont parfois nécessaires mais doivent être évités autant que possible dans la phase d'entretien.

Les médicaments **immunosuppresseurs** sont la norme pour les patients atteints de LES avec une activité modérée à sévère. Dans les cas les plus critiques, il peut être indiqué d'administrer du cyclophosphamide en pulse, généralement en milieu spécialisé.

Des **agents biologiques** tels que le **rituximab (anti-CD20)**, le **belimumab (anti-BAFF)** et l'**anifrolumab (anti-récepteur alpha de l'IFN)** sont de plus en plus prescrits après détermination d'un endotype spécifique. En effet, l'évaluation fondamentale des mécanismes physiopathologiques est plus efficace chez les patients LES sans traitement et peut être une indication pour le choix d'un traitement personnalisé, tel que le belimumab ou l'anifrolumab. Actuellement, les méthodes simples pour définir ces **endotypes** sont la mesure dans le sérum du **BAFF (facteur d'activation des cellules B)** et de l'**interféron alpha (6)**, ainsi que la signature génétique de l'interféron (IFNGS). Les sous-groupes de patients atteints de LES traités selon l'endotype montrent, dans plusieurs études, une efficacité accrue et une diminution des poussées, de l'utilisation de glucocorticoïdes, ainsi que l'atteinte fréquente du LLDAS (7). D'autres méthodes d'endotypage ont été publiées et doivent être validées par des données cliniques (8).

Tests de laboratoire recommandés :

Diagnostic :

Anticorps Antinucléaires (ANA) (immunofluorescence HEp-2) : 1191.10 ; 45,0 points de la liste des analyses (LA)

Dépistage des maladies du tissu conjonctif CTD : screen (1190.10 ; 33,3 points LA)

Spécificités d'un seul anticorps :

Anti-Sm (1174.00 ; 25,2 points LA)

Anti-dsDNA (1112.00 ; 46,8 points LA)

Anti-SSA (Ro) (1182.00 ; 25,2 points LA)

Anticorps anti-phospholipides :

Anti-cardiolipine IgG, IgM (1141.11 ; 26,1 points LA)

Anti-bêta-2-glycoprotéine-I IgG, IgM (1099.11 ; 32,4 points LA)

Lupus anticoagulant (1412.00 ; 44,1 points LA)

Taux sérique de complément :

CH50 (activité totale de la voie classique) :

1494.00 ; 32,4 points (C3, C4) : 1501.10 /1503.00 ;

20,7 points LA (2x)

Maladie spécifique d'organe :

Protéine P anti-ribosomique, anti-C1q : 1192.00 ;

46,8 points LA chacun.

Suivi :

Niveaux de complément et ADN anti-ds.

Endotypage : Taux sériques de BAFF et d'interféron alpha 2 :

1474,1 ; 78,3 points LA chacun.

Endotypage :

Taux sériques de BAFF et d'interféron alpha 2 :

1474,1 ; 78,3 points LA chacun.

Lausanne, janvier 2025

Auteurs et personnes responsables



Dr méd Eric Dayer, PD
FMH Médecine interne
FAMH immunologie



Prof Dr méd Paul Hasler
Conseiller médical chez MEDISYN SA

Références :

1. Aringer M et al; EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9) 1151-59.
2. Siegel C H, Sanmartino LR; Systemic Lupus Erythematosus: a review. *JAMA* 2024; 331(17), 1480-91.
3. Barbhaiya M et al; 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023 ; 82;1258-70.
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
5. Bonroy C et al; Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clin Chem Lab Med* 2023, <https://doi.org/10.1515/cdm-2023-0209>.
6. Wahadat MJ et al; Serum IFN alpha 2 levels are associated with disease activity and outperform IFN I gene signature (IGS). *Rheumatology* 2022.1,1-8
7. Vital E M et al; Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups of SLE patients: post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:951-61.
8. Shilro D et al; Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol* 2024;42; 583-92.



Tableau 1 : Critères de classification 2019 du lupus érythémateux systémique

Initial criterion required for systemic lupus erythematosus (SLE) classification

Antinuclear antibodies $\geq 1:80$

Summation of criteria points from clinical and immunologic domains

≥ 10 total points indicates SLE classification

At least 1 clinical criterion is required. Only the highest point value criterion from each domain is counted.

CLINICAL DOMAINS		IMMUNOLOGIC DOMAINS	
Constitutional Points Fever 2 Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$	Mucocutaneous^a Points Nonscarring alopecia 2 Oral ulcers 2 Subacute cutaneous lupus 4 Annular or papulosquamous eruption, usually photodistributed <i>or</i> Discoid lupus 6 Erythematous-violaceous cutaneous lesion Acute cutaneous lupus 6 Malar or generalized maculopapular rash <i>^aObserved by a clinician</i>	Serosal Points Pleural or pericardial effusion 5 Requires imaging evidence Acute pericarditis 6 ≥ 2 of pericardial chest pain, pericardial rub, electrocardiogram with new widespread ST-segment elevation or PR depression, new or worsened pericardial effusion on imaging Hematologic Points Leukopenia 3 WBC count $<4 \times 10^9/\text{L}$ Thrombocytopenia 4 Platelets $<100 \times 10^9/\text{L}$ Autoimmune hemolysis 4 Defined by laboratory findings (eg, reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated lactate dehydrogenase, and positive Coomb test result)	Musculoskeletal Points Joint involvement 6 ≥ 2 joints involved with either swelling or effusion, or tenderness and morning stiffness Neuropsychiatric Points Delirium 2 Acute, fluctuating change in consciousness and either acute or subacute change in cognition, or change in behavior, mood, or affect Psychosis 3 Delusions and/or hallucinations Seizure 5 Primary generalized or partial or focal
Renal Points Proteinuria 4 $>0.5 \text{ g}/24 \text{ h}$ Class II lupus nephritis 8 Mesangial proliferative lupus nephritis <i>or</i> Class V lupus nephritis 10 Membranous lupus nephritis Class III lupus nephritis Focal proliferative lupus nephritis <i>or</i> Class IV lupus nephritis Diffuse proliferative lupus nephritis	Complement proteins Points Low C3 or low C4 3 Low C3 and low C4 4	SLE-specific antibodies Points Anti-double-stranded DNA antibody 6 <i>or</i> Anti-Smith antibody	Antiphospholipid antibodies Points Anticardiolipin 2 IgA, IgG, or IgM, medium or high titer (>40 units or >99 th percentile) <i>or</i> Anti- β_2 -glycoprotein I 2 IgA, IgG, or IgM <i>or</i> Lupus anticoagulant