Annales de dermatologie et de vénéréologie - FMC xxx (xxxx) xxx—xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

CONNAISSANCES

Item 194 — Lupus érythémateux disséminé

CEDEF[1]

Hiérarchisation des connaissances. Item 194 — Lupus systémique (LS). Syndrome des anti-phospholipides.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir que le lupus systémique (LS) est une maladie auto-immune polymorphe	
A	Définition	Savoir que le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) peut être primaire ou secondaire	Secondaire à LS ++
B	Prévalence	Connaître la population la plus fréquemment concernée par le LS	Savoir que le LS touche préférentiellement la femme en période d'activité ovarienne
B	Diagnostic positif	Savoir repérer les principales atteintes viscérales du LS	Vespertilio, photosensibilité, Raynaud, polyarthrite, sérite, glomérulonéphrite
A	Diagnostic positif	Connaître les principales lésions cutanées spécifiques	
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques de fréquence et de présentation clinique d'une atteinte rénale au cours du lupus systémique : œdèmes, bandelette urinaire positive*	
B	Diagnostic positif	Connaître les critères diagnostiques de SAPL	Connaître les principales manifestations cliniques et biologiques
A	Contenu multimedia	Vespertilio	
B	Contenu multimédia	Livedo racemosa	

DOI de l'article original : https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.001.
Adresse e-mail de l'auteur correspondant : mariealeth.richard@ap-hm.fr
[1] La liste des auteurs et collaborateurs, publiée dans ce numéro, est disponible à l'adresse suivante : https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.001.

https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.015
2667-0623/© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Item 194 — Lupus érythémateux disséminé, Ann Dermatol Vénéréol - FMC, https://doi.org/10.1016/j.fander.2023.08.015

A	Examens complémentaires	Connaître l'intérêt et l'interprétation du test de dépistage des anticorps antinucléaires (AAN)	
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux auto-anticorps (hors AAN) et anomalies biologiques au cours du LS*	Biologie standard sang et urines, auto-anticorps et complément
B	Examens complémentaires	Connaître les principes des méthodes et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic des lésions cutanées	
B	Examens complémentaires	Connaître les indications de la biopsie rénale et les principales lésions rénales*	
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître le mode d'évolution du LS et les atteintes viscérales pronostiques	Savoir que le LS est une maladie chronique qui évolue par poussées entrecoupées de rémissions
B	Prise en charge	Savoir que la pierre angulaire du traitement du LS est l'hydroxychloroquine, et les principes du traitement des principales atteintes	
B	Prise en charge	Savoir que le traitement du SAPL thrombotique repose sur un traitement anticoagulant la plupart du temps à vie	

Lupus érythémateux

Définitions, physiopathologie et épidémiologie

Définition du lupus érythémateux

- A **Maladie auto-immune non spécifique d'organe avec réponse immunitaire dirigée contre des composants du noyau cellulaire (anticorps antinucléaires ou AAN) :**
  - lupus érythémateux cutané (LEC) : atteinte uniquement de la peau ;
  - lupus érythémateux systémique (LES) ou disséminé : atteinte d'un ou plusieurs organes en plus de la peau. Au moins quatre critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR, 1997) sont nécessaires au diagnostic (Encadré 1) ;
  - il existe une nouvelle classification du LES (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics* ou SLICC, 2012) dans laquelle l'item photosensibilité a été enlevé car il s'agissait d'un critère redondant avec le « rash malaire ».
- Signes cutanés au cours du lupus :
  - **atteintes cutanées spécifiques :** rencontrées uniquement au cours du lupus avec histologiquement une dermite d'interface ;
  - **atteintes cutanées non spécifiques :** rencontrées dans d'autres maladies.
- **Trois types d'atteintes cutanées spécifiques au cours du lupus :**
  - lupus érythémateux aigu : associé dans 90 % des cas à un LES ;
  - lupus érythémateux subaigu : associé dans 50 % des cas à un LES ;
  - lupus érythémateux chronique : associé dans 15 % des cas à un LES.
- La fréquence des AAN dépend du type de lupus : lupus aigu (100 %), lupus subaigu (50 %), lupus chronique (20 %).

Encadré 1 : Critères ACR du lupus érythémateux systémique (LES)

B **Au moins quatre des critères suivants sont nécessaires pour déterminer un LES.**

- Éruption malaire.
- Lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcérations orales ou nasopharyngées.
- Arthrite non érosive touchant au moins deux articulations périphériques.
- Pleurésie ou péricardite.
- Protéinurie > 0,5 g/jour ou cylindrurie.
- Convulsions ou psychose.
- Anémie hémolytique ou leucopénie (< 4000/µL constatés à deux reprises) ou lymphopénie (< 1500/µL constatés à deux reprises) ou thrombopénie (< 100 000/µL) en l'absence de médicaments cytopéniants.
- Titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs.
- Anticorps :
  - anti-ADN natif ;
  - ou anti-Sm ;
  - ou anti-phospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à deux reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine (IgG ou IgM).

Physiopathologie du lupus

B Combinaison de facteurs :

- **génétiques :** lupus génétiques chez l'enfant par déficit en C1q, C2 et C4 ;
- **environnementaux :**
  - soleil : UVB > UVA,
  - infection à EBV chez l'enfant,

— tabac,
— stress,
— médicaments inducteurs,
— œstrogènes ;

- **avec perte de tolérance aux antigènes du soi** :
  — toxicité directe des auto-anticorps,
  — complexes immuns circulants (auto-antigène + auto-anticorps),
  — défaut de clairance des cellules apoptotiques (corps apoptotiques : source d'auto- antigènes),
  — lymphocytes T et B autoréactifs,
  — activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (production d'interféron alpha),
  — activation du complément.

Épidémiologie

Neuf femmes pour un homme, prévalence en France : 47/100 000, fréquence plus élevée chez le sujet noir.

Signes cutanés et muqueux du lupus érythémateux

Lésions spécifiques du lupus

- **(A) Lésions cutanées spécifiques du lupus : photosensibles (déclenchées par le soleil), photodistribuées (visage, oreilles, décolleté, mains) avec topographie sur le visage dite en « vespertilio » (ou « masque de loup » ou « ailes de papillon »).**
- **Lupus aigu** : lésions maculeuses ou papuleuses, en plaques, érythémateuses, souvent en vespertilio (Fig. 1) (ou « masque de loup » ou « ailes de papillon ») ou sur le dos des mains (Fig. 2), parfois avec nécrose cutanée. Parfois éruption étendue (éruption maculo-papuleuse lupique). Atteinte cutanée souvent associée et d'évolution parallèle aux atteintes systémiques de lupus : atteinte d'organe (glomérulonéphrite, péricardite, cytopénie auto-immune), hypocomplémentémie, taux significatif d'anticorps anti-ADN natifs. Lésions de la muqueuse buccale de lupus aigu : chéilite lupique (inflammation des lèvres), érosions superficielles du palais dur (Fig. 3).
- **Lupus subaigu** : lésions annulaires (Fig. 4) ou psoriasiformes. Souvent photosensibilité marquée et association à la présence d'anticorps anti-Ro/SSA. Rôle inducteur de certains médicaments (terbinafine, griséofulvine, inhibiteurs de la pompe à protons, IEC, anti-TNFα, antiépileptiques...). Ces anticorps sont associés à un risque de lupus néonatal lié à la transmission maternofœtale d'anticorps maternels de type anti-Ro/SSA et/ou anti-Ro/SSB pouvant entraîner des manifestations cardiaques (bloc auriculoventriculaire au 2e trimestre de grossesse, définitif) et cutanées (lésions annulaires de lupus subaigu apparaissant dans les 3 premiers mois de vie, et disparaissant spontanément). Lésions de la muqueuse buccale : érosions superficielles.
- **Lupus chronique** qui regroupe les aspects de :

— **lupus discoïde**, le plus fréquent associant à des degrés divers : érythème, hyperkératose et atrophie, lésions érythémato-squameuses, atrophiques, télangiectasiques, dyschromiques avec dilatation des orifices pilaires fréquemment sur le visage et les oreilles (Fig. 5), et avec alopécie cicatricielle sur le cuir chevelu (Fig. 6), lésions de la muqueuse buccale : érosions avec réseau blanchâtre (aspect identique au lichen plan muqueux).
— **(B) lupus tumidus** (lésions papuleuses érythémateuses et œdémateuses ; Fig. 7) ;
— **panniculite lupique** (lésions nodulaires sous-cutanées laissant une cicatrice atrophique cupuliforme ; Fig. 8) ;
— **lupus verruqueux** (lésions squameuses hypertrophiques) ;
— **lupus engelure** (lésions papulo-squameuses du dos des mains ressemblant à des engelures) ;

Figure 1. (A) Lésions papuleuses, érythémateuses en vespertilio (lupus aigu).

Figure 2. (A) Lésions papuleuses érythémateuses du dos des mains (lupus aigu).

Figure 3. Ⓐ Érosion du palais dur (lupus aigu).

Figure 4. Ⓐ Lésions annulaires érythémato-squameuses (lupus subaigu).

Lésions non spécifiques du lupus

- Lésions vasculaires secondaires : phénomène de Raynaud, atteinte vasculaire inflammatoire (vascularite urticarienne) ou thrombotique souvent associée au syndrome des anti-phospholipides (livedo, nécrose cutanée extensive, purpura) ;
- Lésions non vasculaires : alopécie diffuse (non cicatricielle contrairement à l'atteinte discoïde).

Figure 5. Ⓐ Lésions érythémato-squameuses atrophiques, télangiectasiques et dyschromiques (lupus discoïde).

Signes biologiques et histologiques du lupus avec atteinte cutanée

Examens complémentaires

- Bilan initial : AAN, anti-ADN natifs, anti-antigènes nucléaires solubles, C3, C4, CH50, anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine d'isotype IgG et IgM, anticorps anti-β2-glycoprotéine 1 (β-2GPI) d'isotype IgG et IgM, NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, protéinurie/créatininurie, ECBU, ECG, radiographie thoracique.
- Biopsie cutanée avec examen en immunofluorescence directe pour confirmer le diagnostic.

Histologie standard

Présence d'une dermite de l'interface (nécrose des kératinocytes de la couche basale épidermique avec infiltrat lymphocytaire), atrophie épidermique, hyperkératose, infiltrat lymphocytaire du derme, périvasculaire et périannexiel, dépôts de mucine, œdème dermique.

Immunofluorescence directe

Dépôts granuleux d'IgG et de C3 à la jonction dermo-épidermique (90% des lupus aigus et chroniques et 60% des lupus subaigus).

Figure 6. A Plaque alopécique cicatricielle du cuir chevelu.

Figure 7. B Lupus tumidus avec papules œdémateuses du dos.

Figure 8. B Panniculite lupique, plaques du bras, avec dépression en regard.

Prise en charge de la peau au cours du lupus

- **Photoprotection** (pas d'exposition solaire entre 12 h 00 et 16 h 00, vêtements couvrants, crème solaire indice 50 +).
- **Arrêt de tout tabagisme** actif et passif.
- **Contraception adaptée** pour les femmes en âge de procréer (contre-indication des œstroprogestatifs) : microprogestatifs ++ (désogestrel), progestatifs pregnanes (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone), DIU bioactif au lévonorgestrel.

Lupus aigu

Traitement de la poussée de LES (atteintes extradermatologiques) incluant l'hydroxychloroquine.

Tableau 1 B Critères diagnostiques du syndrome des anti-phospholipides : un critère clinique + un critère biologique.

Critères cliniques	Critères biologiques
— Thrombose vasculaire — Un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou de la microcirculation quel que soit le tissu, confirmé par l'imagerie ou l'histologie (thrombus sans inflammation vasculaire) — Morbidité obstétricale — Une ou plusieurs morts inexpliquées d'un fœtus normal ≥ 10 semaines de gestation — Ou trois fausses couches consécutives spontanées inexpliquées — Ou une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né normal à la 34e semaine de gestation dues à une éclampsie, ou à un retard de croissance *in utero*, ou à un décollement placentaire	Anticorps anti-cardiolipides de type IgG ou IgM > 40 UGPL à au moins deux reprises séparées de 12 semaines Anti-β-2GP1 présents au moins à deux examens séparés au minimum de 12 semaines Anticoagulant lupique présent dans le plasma sur au moins deux examens séparés au minimum de 12 semaines

Lupus subaigu et chronique

Réduire aussi vite que possible les lésions inflammatoires et éviter l'évolution vers des séquelles pigmentaires et/ou atrophiques :

- traitement topique (dermocorticoïdes essentiellement, de classe adaptée à la topographie et à l'intensité des lésions) ;
- **antipaludéens de synthèse** +++ : hydroxychloroquine maximum 6,5 mg/kg/jour soit en général 400 mg/jour. Surveillance ophtalmologique (risque de rétinopathie à long terme) avant traitement puis tous les ans après 5 ans (en l'absence de facteur de risque de rétinopathie, de rétinopathie préexistante et pour dose ≤ 6,5 mg/kg) : fond d'œil, champ visuel automatisé et éléctrorétinogramme multifocal ou tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* ou OCT) ou clichés en autofluorescence du fond d'œil. Efficacité de l'hydroxychloroquine évaluée après 3 mois (possibilité d'adapter la dose aux concentrations sériques d'hydroxychloroquine) : efficace dans 60% des cas ;
- en cas d'échec de l'hydroxychloroquine : corticothérapie générale courte (peu efficace), tacrolimus topique, thalidomide, méthotrexate ;
- dans le lupus subaigu, considérer l'arrêt éventuel d'un médicament potentiellement inducteur.

Connectivite de chevauchement

C Signes de lupus érythémateux + signes d'autres connectivites : sclérodermie ; syndrome de Sjögren ; polyarthrite rhumatoïde ; dermatomyosite ; syndrome de Sharp.

Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Définition, physiopathologie et épidémiologie

Définition du SAPL

A Présence de thromboses vasculaires veineuses ou artérielles ou d'accident obstétrical associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides (aPL) confirmée à 12 semaines d'intervalle : un critère clinique + un critère biologique d'après les critères de Sydney, 2006 (Tableau 1). On distingue le SAPL primaire et le SAPL associé au lupus.

Syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS)

B Apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation en présence d'anticorps anti-phospholipides : tableau de défaillance multiviscérale avec mortalité de 30% (syndrome de détresse respiratoire, atteinte rénale, hypertension artérielle sévère, atteinte neurologique centrale, myocardiopathie, manifestations digestives et cutanées).

SAPL « artériel »

Expression surtout neurologique (AVC ischémiques, chorée) ; associé au livedo, aux valvulopathies et à l'atteinte rénale micro-angiopathique *versus* SAPL « veineux ».

SAPL obstétrical

Supérieur ou égal à trois fausses couches spontanées avant 10 semaines d'aménorrhée (SA), mort fœtale ou naissance prématurée avant 34 SA due à une éclampsie, une prééclampsie ou une insuffisance placentaire sévère. Autres manifestations de SAPL obstétrical : hématome rétroplacentaire, syndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet count*) ± CAPS.

Physiopathologie du SAPL

C Les aPL activent les cellules endothéliales, les plaquettes et le complément avec surproduction de thromboxane A2 et de facteurs tissulaires à l'origine des phénomènes thrombotiques.

Figure 9. B Livedo avec larges mailles ouvertes.

Épidémiologie du SAPL

Prévalence du SAPL dans la population générale inconnue ; 40% des patients ayant un LES ont des aPL mais peu auront un événement thrombotique.

Signes cutanés du SAPL

- A **Livedo non infiltré** à grandes mailles ouvertes, asymétriques, prédominant sur les fesses et le tronc (Fig. 9), nécroses cutanées, ulcérations, hémorragies en flammèches sous-unguéales, anétodermie (peau fripée par destruction du tissu élastique).
- Signes dermatologiques du CAPS : livedo, nécroses cutanées, gangrène ischémique des extrémités, purpura en carte de géographie, hémorragies sous-unguéales en flammèches.

Prise en charge du SAPL

- Biopsie cutanée (large et profonde) : signes de vasculopathie thrombosante en particulier au cours du CAPS.
- Prévention secondaire des thromboses : traitement anticoagulant par AVK à vie.
- Prévention primaire des thromboses en cas d'aPL asymptomatiques : aucun consensus ; la prescription d'acide acétylsalicylique à faible dose (100 mg) est préconisée.
- CAPS : anticoagulation efficace + fortes doses de corticoïdes + immunoglobulines IV, plasmaphérèses. Formes réfractaires : cyclophosphamide IV.

Points clés

- A Les signes cutanés spécifiques du lupus érythémateux sont photodistribués du fait de la photosensibilité (vespertilio, décolleté, dos des mains).
- Il existe trois types de lupus cutanés :
  - le lupus aigu souvent associé au lupus érythémateux systémique (LES) ;
  - le lupus subaigu parfois associé au LES ;
  - le lupus chronique dont la forme discoïde est la plus fréquente, peu associé au LES mais responsable de séquelles esthétiques importantes (atrophie, dyschromie).
- B Le traitement des lupus cutanés repose sur l'hydroxychloroquine par voie orale, souvent efficace.
- Un livedo à grandes mailles non infiltré doit faire rechercher une thrombophilie et en particulier un syndrome des anti-phospholipides.