



Items 193 et 194

Rein et maladies systémiques

- **Lupus systémique. Syndrome des anti-phospholipides**
- **Vascularites**

N° 193. Connaître les principaux types de vascularite systémique, les organes cibles, les outils diagnostiques et les moyens thérapeutiques

N° 194. Lupus systémique. Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

AVERTISSEMENT

- Dans ce chapitre, pour préserver la compréhension, les intitulés sont groupés par pathologie. Sont d'abord traités tous ceux concernant le lupus systémique puis tous ceux du SAPL. En effet, même s'ils peuvent coexister chez un même patient, lupus systémique et syndrome des anti-phospholipides sont deux entités différentes.

LUPUS SYSTÉMIQUE

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir que le LS est une maladie auto-immune polymorphe	
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, bandelettes urinaires positives	
A	Contenu multimédia	Vespertilio	
A	Examens complémentaires	Connaître l'intérêt et l'interprétation du test de dépistage des 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	

A

I. Définition (A)

- Le lupus systémique (LS) est une **maladie systémique auto-immune** :
 - **systémique** car il peut toucher plusieurs organes ;
 - **auto-immune** car cette maladie est secondaire à une activation du système immunitaire contre les antigènes du soi ;
 - **polymorphe** : sa **présentation clinique est variable d'un patient à l'autre et au cours du temps chez un même patient.**

B

II. Prévalence et population concernée (B)

- Le LS est une des connectivites les plus fréquentes mais demeure une maladie rare :
 - prévalence du lupus : 40 pour 100 000 ;
 - l'atteinte rénale concerne environ 40 % des patients atteints de lupus.
- Le LS survient 9 fois sur 10 chez la femme. Il débute généralement chez la femme en période d'activité ovarienne (intervalle d'âge diagnostique entre 10 et 40 ans).

B

III. Principales atteintes viscérales du lupus systémique (B)

- Chaque atteinte d'organe ou d'appareil peut inaugurer la maladie, ou apparaître au cours de l'évolution. L'atteinte peut n'avoir qu'une localisation ou, au contraire, être polyviscérale.
- Le diagnostic repose sur un **faisceau d'arguments clinico-biologiques**. Les manifestations cliniques et biologiques ont permis d'établir des critères conçus pour la classification des patients dans un groupe patients avec lupus systémique (les plus récents sont ceux proposés en 2019 par les sociétés américaine et européenne de rhumatologie. Ils sont proposés à titre indicatif dans le paragraphe « Pour en savoir plus » en fin de chapitre). Pour retenir le diagnostic de LS on doit réunir des **manifestations cliniques** attribuées à la maladie **ET** des auto-anticorps liés à la maladie : des **anticorps antinucléaires**, de spécificités variables dont certaines sont spécifiques du LS (cf. § dédié).
- La présentation la plus classique associe des signes généraux, une atteinte cutanée et articulaire, et la présence d'auto-anticorps.

A. Signes généraux

- Fièvre.
- Anorexie-amaigrissement.
- Asthénie.

A

B. Manifestations cutanées (A)

- **Les manifestations cutanées** sont présentes dans 50-80 % des cas. Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre. On distingue les lésions cutanées du LS (lupus aigu et lupus subaigu) des lésions du lupus cutané chronique (lupus discoïde, lupus tumidus, lupus engelure et panniculite lupique) qui est une maladie essentiellement dermatologique.

1. Les lésions cutanées les plus fréquentes du lupus systémique

- Photosensibilité.
- Éruption érythémateuse ou maculo-papuleuse, finement squameuse, non prurigineuse, prédominant sur les zones exposées (visage, décolleté, membres).

- L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en « ailes de papillon » est la manifestation cutanée la plus évocatrice du LS (figure 1).

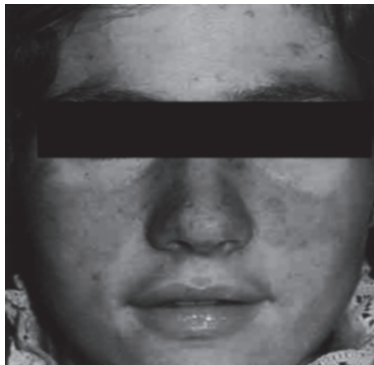


Figure 1. **L'éruption malaire en vespertilio (chauve-souris) ou en ailes de papillon (A)**

- Une alopecie diffuse plus ou moins marquée avec cheveux fins et fragiles est fréquente.
- Ulcérations buccales, génitales.
- Signes de vascularite ou de thrombose (SAPL) : purpura, nécrose distale des extrémités, livedo, ulcère...

2. Les lésions cutanées du lupus chronique (non systémique), exemple du lupus discoïde

- Érythème circonscrit avec un aspect papulo-squameux en périphérie et dont le centre subit une évolution atrophique (figure 2). Ces lésions, uniques ou multiples, bien limitées, siègent surtout au visage, au cou et aux épaules (zones photo-exposées).
- Le lupus discoïde du cuir chevelu peut être responsable d'une alopecie cicatricielle (en plaque).
- L'évolution est chronique, marquée de poussées souvent liées à l'exposition solaire.
- L'association au lupus systémique est possible.



Figure 2. **Lupus discoïde**

B C. Manifestations articulaires (B)

- Elles sont présentes dans 80 % des cas.
- Il peut s'agir de simples arthralgies inflammatoires ou d'arthrites vraies non érosives.
- Souvent bilatérales et symétriques.
- Par ordre de fréquence : doigts (interphalangiennes proximales, métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes distales possible) > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules.
- Les déformations sont rares ; elles sont dues à des luxations (et non à une destruction articulaire) : main de Jaccoud.
- Les radiographies ne montrent pas de destruction articulaire.

B

D. Manifestations cardiovasculaires (B)

- **Syndrome de Raynaud (20-30 % des cas).**
- Péricardite.
- Myocardite: trouble du rythme, trouble de la conduction, insuffisance cardiaque.
- Endocardite: endocardite dite de Liebmann-Sacks. Très souvent associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides (AP). Elle peut se compliquer d'une greffe bactérienne oslérienne.
- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale du lupus ou du syndrome des APL.
- Phlébo-thromboses, compliquant un SAPL, un syndrome néphrotique, ou une autre thrombophilie.
- Athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie, le syndrome inflammatoire, voire les anticorps anti-phospholipides. Survient après plusieurs années d'évolution de la maladie, mais représente une cause importante de morbidité dans cette population.

B

E. Sérites (B)

- Inflammation des séreuses: exsudat lymphocytaire.
- Pleurésie.
- Péricardite.

B

F. Manifestations neurologiques (B)

- Atteinte neurologique: méningite lymphocytaire ou atteintes plus sévères (neuro-lupus) avec convulsions ou psychose.

A

G. Manifestations rénales (A)

B

- Souvent grave, l'atteinte rénale peut mettre en jeu pronostics rénal et vital.
- Parfois, elle est inaugurale.
- Parfois isolée (sans autre atteinte du lupus).
- La fréquence de l'atteinte rénale est estimée autour de 20-40 % en France.
- La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours du lupus présentant des **signes d'activité immunologique** (anticorps anti-ADN élevés, hypocomplémentémie de consommation par la voie classique: baisse du C4, du C3 et du CH50).
- L'atteinte rénale du lupus est glomérulaire.
- L'atteinte rénale est le plus **souvent asymptomatique. Sa détection est basée sur la présence d'une protéinurie qui doit être systématiquement recherchée par une bandelette urinaire** ou une **évaluation du rapport protéinurie/créatininurie** sur échantillon d'urine tous les 6 mois au cours du suivi d'une maladie lupique.
- Il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++.
- Sa présentation associe: **protéinurie glomérulaire ± hématurie ± insuffisance rénale ± HTA:**

B

A

- au moins une **protéinurie glomérulaire** (parfois minime: significative dès 0,5 g/g de créatininurie ou 0,5 g/j);
- dans 30 % des cas, la glomérulopathie lupique est révélée par un **syndrome néphrotique presque toujours impur** (hématurie et/ou HTA et/ou insuffisance rénale), pouvant s'associer à des œdèmes;
- une hématurie microscopique est fréquente (80 %);
- un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive est rare mais peut être observé.

- Il y a plusieurs formes histologiques avec des sévérités variables et imposant des prises en charge thérapeutique différentes (cf. § dédié).
- Une néphropathie lupique démontrée par une biopsie rénale associée à des anticorps antinucléaires ou des anticorps anti-ADN suffit au diagnostic de lupus systémique.

IV. Anomalies biologiques du lupus systémique

A

A. Auto-anticorps (A)

- Les anticorps anti-noyaux (**FAN = facteurs antinucléaires**) : ils sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de foie de rat ou sur des cellules tumorales humaines (Hep-2) en culture (figure 3). La fluorescence peut être homogène, périphérique ou mouchetée. Leur présence à titre significatif ($> 1/80^e$) est constante mais **peu spécifique** du lupus. En effet, ces anticorps sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies dysimmunitaires. Ils ont une valeur diagnostique mais sont de peu d'intérêt au cours du suivi (titre **non corrélé aux poussées**).
- La présence d'**anticorps anti-ADN natif** (IgG anti-ADN double brin ou bicaténaire) est moins fréquente (60-85 %) mais **très spécifique du LS**. Ils se recherchent par le test radio-immunologique de Farr, l'immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*, ou en test ELISA. Leur titre **s'élève avec l'activité du lupus** et en particulier **l'atteinte rénale**. Ils constituent un **outil de suivi**, et en particulier de l'atteinte rénale.
- Les **anticorps anti-Sm** sont peu fréquents (30 %) mais **très spécifiques du lupus**.
- De nombreux autres anticorps non spécifiques du lupus peuvent être rencontrés :
 - anticorps anti-antigène nucléaires solubles (comprenant les anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP...);
 - anticorps antiphospholipides (anticoagulant circulant, anticardiolipines, anti- $\beta 2$ gp1), anti-érythrocytes (test de Coombs +), anti-plaquettes etc.

B

A

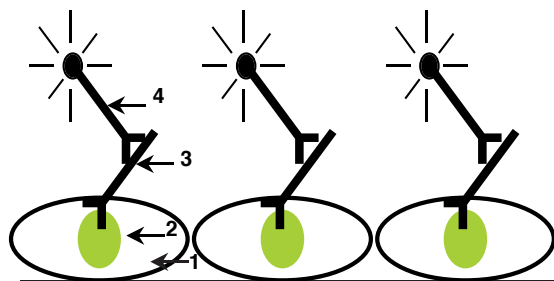
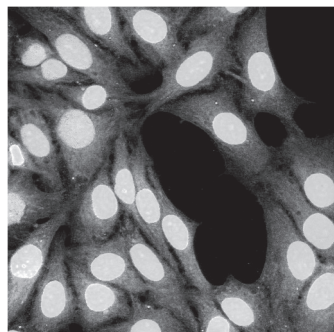


Figure 3. **Détection d'anticorps anti-nucléaire par immunofluorescence indirecte sur une culture de cellule Hep-2**

B

B. Complément (B)

Les **poussées** lupiques sont très souvent associées à une **activation de la voie classique** du complément : chute du C4, du C3 et du CH50. Leur dosage est donc un outil de suivi.

B

C. Manifestations hématologiques biologiques (B)

- Anémie de mécanisme variable et parfois multifactorielle :
 - inflammatoire ;
 - hémolytique avec Coombs positif (rare) ;
 - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - érythroblastopénie (très rare).

- Leucopénie; Le plus souvent il s'agit d'une lymphopénie.
- Thrombopénie aiguë, périphérique:
 - auto-immune avec test de Dixon positif;
 - microangiopathie thrombotique (très rare).
- Syndrome d'activation macrophagique.

B V. Anatomie pathologique cutanée et rénale (B)

A. Biopsie cutanée (non systématique, mais si doute diagnostique)

L'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence une « bande lupique », soit des dépôts d'IgG et de complément à la jonction dermo-épidermique dans la majorité des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau malade, et dans 50 % des cas en peau saine non exposée. En peau saine, cet examen est très discriminatif et peut-être un outil du diagnostic (figure 4).

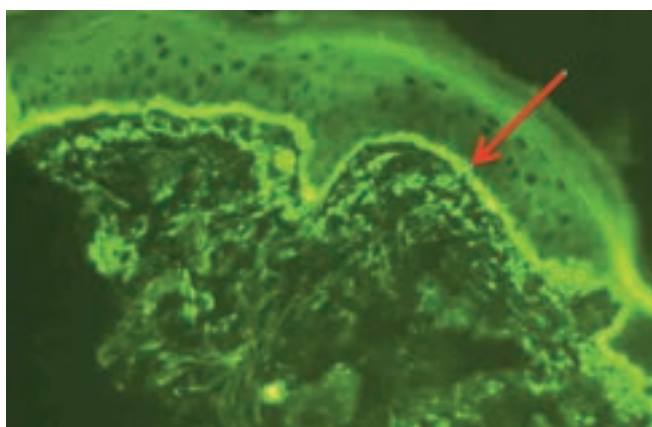


Figure 4. Dépôts d'IgG à la jonction dermo-épidermique (*lupus band test*)

B. Biopsie rénale

■ L'indication de la ponction biopsie rénale

Au cours d'une maladie lupique, la présence :

- d'une protéinurie $\geq 0,5$ g/j (ou 0,5 g/g de créatininurie);
- et/ou d'une insuffisance rénale;

doit faire réaliser une **ponction biopsie rénale (PBR) dont l'indication doit être portée ou confirmée par un néphrologue (recommandations HAS 2022)**.

■ Néphropathies lupiques

La PBR permettra d'identifier l'une des 6 classes de glomérulonéphrite lupique. Chaque classe a un pronostic et un traitement différent. Elles sont résumées dans le tableau 1 et les lésions principales dans les figures 5 et 6.

B

Tableau 1. **Classification des GN lupiques d'après l'ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003**

Classe	Description	%	Clinique	Pronostic	Traitement
I	Lésions mésangiales isolées (dépôts immuns) en IF	< 10 %	± hématurie ± protéinurie	• Excellent	Abstention
II	Lésions mésangiales isolées en MO (dépôts immuns prolifération) et en IF				
III A ou C ou A/C	GN proliférative focale : < 50 % des glomérules atteints par des : Lésions actives (A) : • Prolifération endocapillaire ± prolifération extra-capillaire et/ou • Dépôts immuns dans le mésangium ET sous-endothéliaux (capillaires, = <i>wire loops</i>) obstruant parfois les capillaires et/ou des Lésions chroniques (C) = séquelles fibreuses	80 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR voire GNRP pour les classes IVA	• 30 % d'insuffisance rénale terminale et 15 % de mortalité à 10 ans	Repose sur l'administration de corticoïdes et d'immunosuppresseurs selon avis spécialisé Si activité (III A ou IV A) : • stéroïdes à fortes doses + • cyclophosphamide IV ou MMF • puis – Entretien avec MMF ou Azathioprine ± – Stéroïdes (faible dose) – + hydroxychloroquine – +++ Abstention thérapeutique si chronicité sans activité (III C ou IV C)
	IV A ou C ou A/C GN proliférative diffuse : • ≥ 50 % des glomérules atteints • Les lésions actives (A) ou chroniques (C) sont les mêmes que celles des classes III mais étendues à plus de la moitié des glomérules				
V	GN extra-membraneuse • Dépôts immuns granuleux en position extra-membraneuse	10 %	protéinurie SN très fréquent ± hématurie	• Bon en l'absence de SN • 20 % de risque d'insuffisance rénale à 10 ans si SN persistant	• Relève d'un avis spécialisé • Si SN ou insuffisance rénale : – Stéroïdes + immunosuppresseur (ex : MMF) ou rituximab
VI	Rein détruit par la GN lupique avec > 90 % des glomérules sclérosés (pains à cacheter)	< 5 %	IRC stade IV ou V	• IR terminale	Préparation à la dialyse et à la transplantation

MO = Microscopie optique, IF : immunofluorescence, SN = syndrome néphrotique, GN = glomérulonéphrite, IR = insuffisance rénale, GNRP : syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, IRC : insuffisance rénale chronique, MMF : mycophénolate mofétil.

B VI. Évolution (B)

- Le LS est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variable, l'atteinte rénale étant souvent associée à des formes plus agressives.
- Les poussées peuvent être déclenchées par l'exposition solaire, les œstrogènes, les grossesses, certaines infections et peut-être le stress.
- Le traitement des poussées permet la rémission. Les phases de rémission sont plus ou moins longues.
- La maladie est plus sévère en cas :
 - de début pédiatrique;
 - chez les sujets non caucasiens;
 - chez les hommes.
- L'activité de la maladie s'atténue le plus souvent après la ménopause.
- Sans traitement, le lupus systémique met en jeu le pronostic vital. Historiquement les glomérulonéphrites prolifératives (classe IVA) étaient associées à une mortalité > 90 % 2 ans après leur diagnostic.
- Actuellement le taux de survie à 5 ans est supérieur à 90 %. Le taux de survie à 20 ans est de 80 %.
- Les causes de mortalité sont :
 - poussées lupiques incontrôlées;
 - thromboses (SAPL) et autres manifestations cardiovasculaires (athérosclérose);
 - infections (complication du traitement);
 - l'atteinte neurologique centrale (neurolupus)
- La principale cause de mortalité à long terme est cardiovasculaire. Viennent ensuite les cancers et les infections.

B VII. Principes du traitement (B)

Le traitement doit être adapté à la forme clinique et à la sévérité de la maladie. Il doit être efficace et le moins toxique possible. Les formes viscérales graves doivent être traitées rapidement et efficacement de façon à limiter les séquelles et le décès. Tout traitement immunosuppresseur excessif devra être évité.

B A. Traitement de fond et traitement des formes mineures cutané-articulaires (B)

- Il repose sur les anti-malariques de synthèse; **hydroxychloroquine** qui nécessite une surveillance ophtalmologique. L'atteinte articulaire est accessible aux AINS en l'absence d'atteinte rénale associée.
- En cas de résistance de l'atteinte articulaire au traitement AINS-hydroxychloroquine, une corticothérapie à faible dose est associée.
- En cas de résistance de l'atteinte cutanée au traitement par hydroxychloroquine, un traitement dermatologique spécifique est associé (ex : dermocorticoïdes, thalidomide, anifrolumab).
- Hydroxychloroquine et corticothérapie à faible posologie constituent le traitement de fond pour contrôler et prévenir les rechutes de ces formes ainsi que celle des formes plus sévères. En cas de dépendance à la cortisone et pour prévenir les complications de ce traitement, l'épargne cortisonique fait appel à d'autres traitement immunosuppresseurs.

B

B. Le traitement des formes viscérales sévères (B)

Le pronostic du lupus est le plus souvent lié à la sévérité de l'atteinte rénale. Le traitement des formes graves du lupus est calqué sur celui des atteintes rénales.

- **Traitement des atteintes rénales sévères (cf. tableau 1)**

- Seules les GN avec des lésions actives (IIIA, IIIA/C, IVA, IVA/C) nécessitent un traitement d'induction puis un traitement d'entretien. Les GN de classe IIIC et IVC sont cicatricielles et ne nécessitent pas de traitement spécifique.
- Le traitement d'induction pour les classes III et IV comportant des lésions actives a pour objectif la rémission définie par l'amélioration de l'insuffisance rénale et la disparition de la protéinurie. Il comporte l'association de corticoïdes à fortes doses (prednisone *per os* 0,5 à 1 mg/kg/j) et parfois des perfusions intraveineuses de méthylprednisolone (15 mg/kg) à un immunosuppresseur (Mycophénolate Mofétil ou cyclophosphamide IV).
- Le traitement d'entretien par mycophénolate mofétil ou azathioprine a pour objectif la prévention des récurrences.
- L'efficacité de ces traitements est potentialisée par l'hydroxychloroquine.

- **Pronostic des atteintes rénales sévères**

- 20-30 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.
- Actuellement la mortalité associée aux GN de classe III A et IV A est de moins de 15 % à 10 ans.

C. Les traitements et mesures associés

- Prévenir l'exposition aux facteurs déclenchant des poussées : photoprotection +++, pas d'œstrogène, grossesse déconseillée avant l'obtention d'une rémission prolongée.
- Prévention des complications de l'immunodépression induite par les traitements (vaccination contre le pneumocoque, la grippe, la COVID, traitement des foyers infectieux).
- Prévention des complications de la corticothérapie (régime désodé et sans sucre rapide, vitamine D + calcium ± biphosphonate).
- Contraception sans œstrogène : progestatifs (acétate de chlormadinone) en période de poussée ou en cas d'utilisation de médicament tératogène (thalidomide, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, IEC, ARA2), dispositifs intra-utérins.
- Les traitements par mycophénolate mofétil et cyclophosphamide nécessitent une information concernant les risques tératogènes du produit et la nécessité d'une contraception efficace est obligatoire.
- Programmation et encadrement des grossesses.
- Prévention et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac, surcharge pondérale, diabète sucré, sédentarité).
- Soutien psychologique.
- Déclaration ALD 30
- **Information** des patients et de leurs familles (consultation d'**annonce d'une maladie chronique**).
- Éducation thérapeutique (informer des risques de l'arrêt intempestif du traitement ; des signes d'une poussée ; des situations nécessitant le recours au spécialiste).

POUR EN SAVOIR PLUS SUR LE LUPUS

I. Critères de classification EULAR/ACR 2019

Publication en accès libre: Aringer M, *et al.* Ann Rheum Dis 2019; 78:1151–1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously.			
Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score§.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

II. Quelques explications des résultats de la PBR au cours des néphropathies lupiques

- Prolifération ou hyperplasie mésangiale : Prolifération des cellules mésangiales dans les tiges mésangiales (figure 5A).
- Prolifération endo-capillaire : prolifération des cellules résidentes rénales et infiltration leucocytaire dans les capillaires glomérulaires (figure 6C).
- Prolifération extra-capillaire : prolifération des cellules épithéliales dans la chambre urinaire (croissants; figure 6D).
- Les dépôts immuns sont des complexes immuns contenant de l'IgG⁺⁺⁺, IgM, IgA, C3, C4, et C1q. Ils sont identifiés par l'immunofluorescence.
- Dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) : dépôts situés en dedans de la membrane basale glomérulaire.
- Aspect en *wire loops* : lorsque les dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) sont abondants, ils épaississent la paroi capillaire, donnant un aspect d'anses de fil de fer (*wire loops* en anglais) (figures 6A et D).
- Les dépôts immuns sont mésangiaux (seuls dans les classes I et II; figure 5B), ± sous-endothéliaux (*wire loops*) (classes IIIA et IVA; figures 6A et B) ± intra-capillaires (pseudo-thrombi intracapillaires) (classes IIIA et IVA) ± extra-membraneux (classe V; figure 5D).
- Lésions actives (A) : prolifération endo-capillaire (figure 6C), croissant cellulaire (figure 6D), nécrose fibrinoïde, dépôts sous-endothéliaux (aspect en *wire loops* (figures 6A et D) ± pseudo-thrombi intra-capillaires).
- Lésions chroniques (C) : croissant fibreux, glomérulosclérose = cicatrice des lésions actives.
- La détection de lésions actives ou chroniques fait classer la GN lupique en classe III ou IV. Si moins de 50 % des glomérules sont concernés il s'agit d'une classe III, si 50 % ou plus le sont il s'agit d'une classe IV. S'il n'y a que des lésions actives, il s'agit d'une classe IIIA ou IVA, s'il n'y a que des lésions chroniques, il s'agit d'une IIIC ou d'une IVC, si des lésions actives et chroniques co-existent, il s'agit d'une IIIA/C ou d'une IVA/C.
- Les GN classes V peuvent être « pures » avec des dépôts extra-membraneux (et tout au plus une atteinte mésangiale) (figures 5C et 5D); leur pronostic et leur traitement sont indiqués dans le tableau 1. Les GN classe V peuvent aussi être combinées à des GN classes III ou IV, on parle de GN classe III+V ou IV+V, leur pronostic et leur traitement sont alors ceux des III et IV (cf. tableau 1).

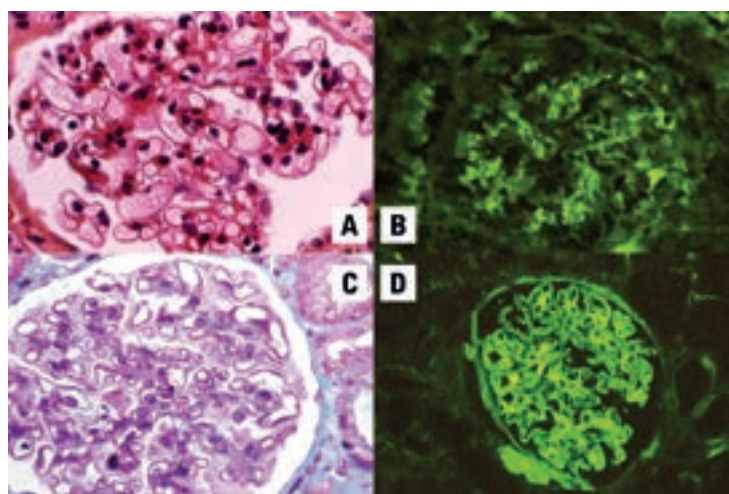


Figure 5. **Glomérulonéphrites lupiques non actives**

- A. Prolifération mésangiale exclusive (sans prolifération endo- ou extra-capillaire ni dépôts endocapillaires) d'une glomérulonéphrite classe II.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II.
- C. Dépôts extra-membraneux d'une néphropathie lupique classe V « pure ».
- D. Dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire; il s'agit des dépôts extra-membraneux d'une néphropathie lupique classe V.

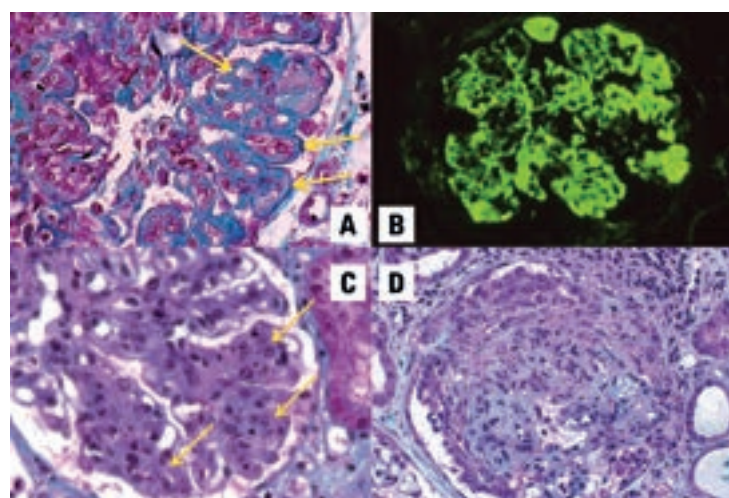


Figure 6. **Néphropathie proliférative lupique active**

Lésions glomérulaires actives permettant de classer les glomérulonéphrites en classe IIIA ou IVA selon que la proportion de glomérules touchés est de moins de 50 % ou de 50 % ou plus, respectivement.

- A. Dépôts immuns endomembraneux tapissant la paroi capillaire glomérulaire ou Wire Loops (flèches). Noter des lésions associées de prolifération endocapillaire.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux mais surtout endocapillaires équivalents en IF des wire loops vus en microscopie optique. Noter la différence avec les seuls dépôts mésangiaux par rapport à la figure 3B.
- C. Prolifération mésangiale et surtout endocapillaire (flèche). Noter la différence avec la prolifération mésangiale isolée de la figure 3A.
- D. Association de dépôts endomembraneux (wire loops), de lésions de prolifération endocapillaire et de prolifération extra-capillaire.

III. Critères de mauvais pronostic rénal

- Début avant 15 ans.
- Sujet non caucasien.
- Classe IIIA et IVA en l'absence de traitement.
- Lésions chroniques sévères à l'histologie rénale.
- Insuffisance rénale initiale.
- Non-réponse au traitement : persistance des signes de néphropathie (persistance de la protéinurie après 6 à 12 mois de traitement immunosuppresseur).
- Rechute rénale.
- Mauvaise observance du traitement.

IV. Lupus systémique et grossesse

- Le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie est augmenté chez les malades lupiques.
- Le risque de poussée du lupus est augmenté pendant la grossesse et en post-partum, surtout si la grossesse survient alors que le lupus n'est pas contrôlé.
- Il faut recommander **d'ajourner les projets de grossesse jusqu'à au moins un an après la mise en rémission des formes sévères notamment rénales de la maladie**. En attendant il faut envisager une contraception efficace. Les œstrogènes sont contre-indiqués car ils risquent de déclencher une poussée du lupus. La contraception fait donc appel en priorité aux progestatifs ou aux DIU.
- Les grossesses doivent être programmées et faire l'objet d'un suivi étroit (grossesse à risque) et multidisciplinaire. Elles nécessitent l'adaptation du traitement avec des médicaments compatibles (stéroïdes, azathioprine, ciclosporine, tacrolimus et hydroxychloroquine sont compatibles), **l'arrêt des médicaments tératogènes** (cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl (MMF) depuis 3 mois, IEC dès la grossesse connue...) et l'adjonction de traitement réduisant le risque obstétrical (aspirine à faible dose, anticoagulant en cas de SAPL).
- Le risque de BAV chez le nouveau-né est augmenté en cas de présence d'auto-anticorps anti-SSA chez la mère.
- Le risque d'accident obstétrical augmente avec la présence d'anticorps anti-phospholipides et est élevé en cas de syndrome des anti-phospholipides.

SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Savoir que le SAPL peut être primaire ou secondaire	Secondaire à LS ++
B	Diagnostic positif	Connaître les critères diagnostiques de SAPL	Connaître les principales manifestations cliniques et biologiques
B	Contenu multimédia	<i>Livedo racemosa</i>	
B	Prise en charge	Savoir que le traitement du SAPL thrombotique repose sur un traitement anticoagulant la plupart du temps à vie	

A

I. Définition (A)

- Le SAPL est une thrombophilie (condition prédisposant à la thrombose).
- Le SAPL est primaire lorsque isolé, et dit secondaire lorsque associé à une autre maladie auto-immune, la première en fréquence étant le lupus systémique :
 - dans près de 90 % des cas le SAPL est associé à un lupus systémique (figure 7);
 - dans moins de 10 % des cas, le SAPL est isolé, on parle de **SAPL primaire**;
 - cependant seulement 10 à 15 % des patients avec un LS ont aussi un SAPL.
- Lorsqu'ils sont associés, lupus systémique et SAPL sont deux maladies indépendantes.

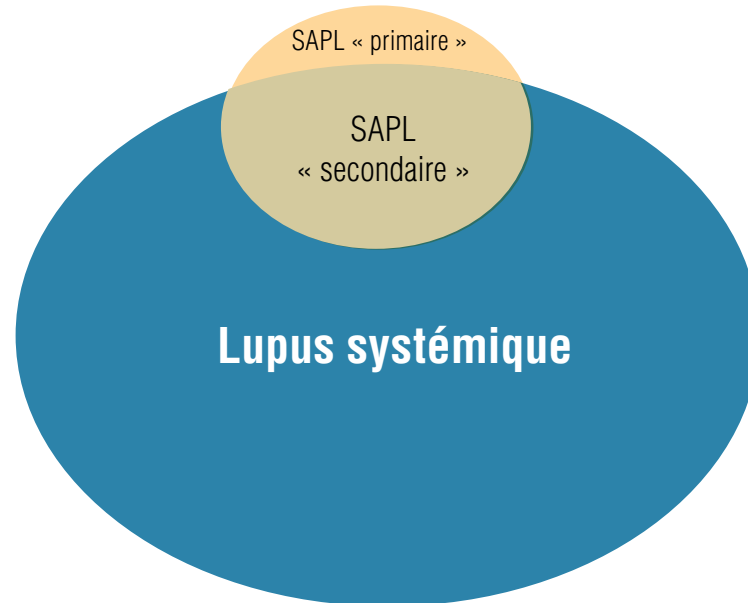


Figure 7. Répartition des différents types de SAPL

B

II. Critères diagnostiques (B)

- Le SAPL est défini – selon les critères de classification de l'EULAR et de l'ACR établis en 2023 – par l'association de :
 - thromboses artérielles ou veineuses de toutes localisations et/ou d'événements obstétricaux (fausses couches spontanées répétées, mort fœtale, éclampsie...);
 - et au moins un des trois types d'anticorps anti-phospholipides à au moins deux reprises, espacées de 12 semaines :
 - IgG et/ou IgM anticardiolipine à titre élevé,
 - IgG et/ou IgM anti-β2GPI à titre élevé,
 - anticoagulant circulant lupique : allongement du TCA isolé (taux de prothrombine normal), non corrigé quand on mélange le plasma du patient avec du plasma de témoin (élimine un déficit en facteur de la coagulation), corrigé par un excès de phospholipides (neutralisation : adsorption des anticorps anti-phospholipides).
- Le SAPL peut occasionner de nombreuses autres manifestations, en particulier cutanées (*livedo racemosa*, figure 8), cardiaques (valvulopathies surtout mitrales) hématologiques (thrombopénie) ou rénales (néphropathie vasculaire).
- Le SAPL a une forme suraiguë : le syndrome catastrophique des anti-phospholipides (CAPS). Le CAPS est parfois déclenché par l'interruption de l'anticoagulation ou une

infection. Il s'agit d'au moins trois localisations thrombotiques du SAPL survenant en moins d'une semaine. Il comprend une atteinte rénale dans 90 % des cas (néphropathie vasculaire aiguë avec des lésions histologiques de microangiopathie thrombotique). La mortalité à court terme du CAPS est élevée : 30 à 50 %.



Figure 8. *Livedo Racemosa*

B**III. Traitement (B)**

- Le traitement du SAPL thrombotique repose sur :
 - un traitement anticoagulant (héparine en phase aiguë, puis anti-vitamine K) ;
 - prescrit la plupart du temps à vie et ayant pour objectif la prophylaxie secondaire des nouvelles thromboses.
- Le traitement du SAPL obstétrical repose sur l'anticoagulation (héparine sous-cutanée) et l'anti-aggrégation plaquettaire (aspirine) pendant les grossesses.

VASCULARITES SYSTÉMIQUES

N° 193. Vascularites systémiques

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Connaître la définition d'une vascularite systémique	
B	Définition	Connaître les principaux types de vascularites systémiques	Gros, moyen, petit calibre ; ACG, Takayasu, vascularites ANCA, Vascularite IgA, PAN, Kawasaki, Behçet
A	Diagnostic positif	Connaître les principaux signes évocateurs du diagnostic de vascularite	Signes généraux, atteinte des vaisseaux de gros calibre, signes cutanés
B	Diagnostic positif	Connaître les principaux diagnostics différentiels à évoquer en cas de suspicion de vascularite	Infections, cause toxique ou médicamenteuse, cancer, hémopathie, vascularites secondaires
B	Diagnostic positif	Connaître les organes cibles et les moyens diagnostiques	
A	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques cliniques d'un purpura vasculaire	
B	Multimédia	Reconnaître un purpura vasculaire	Photographie d'un purpura vasculaire
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens à réaliser en cas de suspicion de vascularite	Syndrome inflammatoire, recherche d'ANCA, biopsie
B	Examens complémentaires	Connaître les principaux examens immunologiques à réaliser en cas de suspicion de vascularite	ANCA, cryoglobulinémie
B	Prise en charge	Connaître les principes de la prise en charge des vascularites	Principes généraux uniquement, pas de nom de molécule ni de dose
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les principaux facteurs pronostiques des vascularites	

Avertissement

- Dans ce chapitre, les aspects généraux des vascularites sont abordés selon la succession d'items ci-dessus. Un chapitre spécifique aux atteintes rénales des vascularites est ensuite proposé.

A

I. Définition d'une vascularite systémique (A)

Les vascularites systémiques sont un groupe hétérogène de maladies définies par une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins artériels, veineux et/ou capillaires, résultant le plus souvent d'une agression auto-immune. L'inflammation systémique, mais aussi la sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une atteinte endothéliale, une thrombose ou une prolifération intimale (conduisant parfois à l'ischémie tissulaire en aval de l'atteinte vasculaire), sont à l'origine des manifestations cliniques rencontrées dans ces pathologies.

B

II. Les principaux types de vascularite systémique (B)

Les vascularites systémiques regroupent un grand nombre de pathologies, chacune caractérisées par des critères cliniques et histologiques distincts. La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, est la classification de référence, basée sur la taille des principaux vaisseaux atteints dans chacune de ces maladies (figure 9). Elles sont systémiques car elles touchent le plus souvent plusieurs organes.

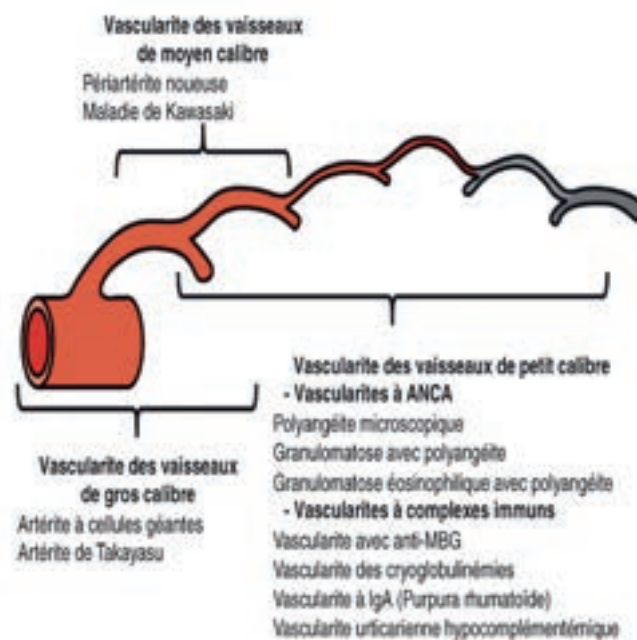


Figure 9. Causes de vascularites selon la topographie des vaisseaux

- On peut ainsi distinguer (figure 9) :
 - **les vascularites des vaisseaux de gros calibre** (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) ;
 - **les vascularites des vaisseaux de moyen calibre** (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la péri-artérite noueuse (PAN) et la maladie de Kawasaki ;
 - **les vascularites des vaisseaux de petit calibre** (artérioles, capillaires et veinules), comportant les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement maladie de Goodpasture), et les vascularites par dépôts de complexes immuns :
 - **les vascularites à ANCA** comportent la **granulomatose avec polyangéite** (GPA) (anciennement granulomatose de Wegener), la **polyangéite microscopique** (MPA) (anciennement granulomatose avec polyangéite) et la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** (GPA) (anciennement granulomatose éosinophilique) ;

- **purpura vasculaire** (PAM), la **granulomatose éosinophilique avec polyangéite** (GEPA) (anciennement syndrome de Churg-Strauss),
- **les vascularites à complexes immuns** regroupent essentiellement les vascularites cryoglobulinémiques, les vascularites à IgA (anciennement purpura rhumatoïde);
- certaines vascularites peuvent atteindre des vaisseaux de calibre varié, telle la maladie de Behçet.

III. Considérations générales pour le diagnostic de vascularite

A

1. Principaux signes évocateurs du diagnostic de vascularite, organes cibles (A)

- On doit évoquer une vascularite devant des signes généraux et une atteinte systémique :
 - signes généraux : fièvre, altération de l'état général, asthénie, amaigrissement ;
 - signes liés à l'atteinte des vaisseaux de gros calibre : par exemple induration et perte du pouls temporal au cours de l'artérite à cellules géantes ;
 - signes évocateurs d'atteinte d'organe. Puisque l'arbre vasculaire concerne tous les organes, tous peuvent être touchés, avec des atteintes plus fréquentes au cours de certaines vascularites. On peut citer, sans exhaustivité :
 - myalgies,
 - arthralgies d'horaire inflammatoire,
 - signes cutanés :
 - **purpura vasculaire qui est déclive, infiltré voire nécrotique,**

B



Figure 10. **Purpura vasculaire nécrotique chez un homme de 70 ans atteint de Granulomatose avec Polyangéite (B)**

A

- livedo racemosa,
- ulcères (suspendus et douloureux),
- syndrome de Raynaud;
- signes neurologiques centraux, mono ou multinévrite, parfois polynévrite;
- signes pulmonaires : dyspnée, toux, détresse respiratoire, hémoptysie, opacités radiologiques...;
- signes digestifs : hémorragie digestive, infarctus mésentérique, péritonite...;

- signes néphrologiques : insuffisance rénale, HTA, hématurie macroscopique ou microscopique, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive ;
- signes ORL : épistaxis, rhinite croûteuse, déformation nasale, sinusite, polypose nasale, otite, surdité... ;
- signes ophtalmologiques : épisclérite, masse rétro-orbitaire, baisse de l'acuité visuelle, uvéite, névrite optique... ;
- signes d'atteinte cardiaque : insuffisance cardiaque, troubles du rythme, douleur thoracique avec élévation des enzymes cardiaques.

B**2. Diagnostic différentiel (B)**

- Signes généraux et signes d'atteinte d'organe étant non spécifiques, le diagnostic différentiel est « large » avec des infections, néoplasies, autres maladies inflammatoires dysimmunitaires, allergies...
- Par ailleurs, on considère des vascularites primitives, le plus souvent auto-immunes (vascularites à ANCA, vascularites à IgA...), et des vascularites secondaires car associées à d'autres maladies.
- Les vascularites secondaires sont :
 - infectieuses (tuberculose, syphilis, aspergillus, cytomégalovirus, méningocoque, staphylocoque, rickettsies) ;
 - auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren) ;
 - hématologiques (leucémie myélomonocytaire chronique) ou carcinologiques (vascularites paranéoplasiques) ;
 - toxiques (AINS, antibiotiques, levamisole...).

B**3. Moyens diagnostiques et examens immunologiques à réaliser en cas de suspicion de vascularite (B)**

- Recherche d'un syndrome inflammatoire (non spécifique).
- **Recherche d'anticorps évocateurs** voire spécifiques d'une vascularite :
 - ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) : ces auto-anticorps, pouvant également être retrouvés au cours de pathologies infectieuses (endocardites) ou d'autres pathologies auto-immunes (maladies inflammatoires du tube digestif), sont néanmoins très évocateurs d'une vascularite dite pauci-immune (cf. *infra*). La recherche d'ANCA comporte une détection en immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires fixés, distinguant un marquage cytoplasmique (c-ANCA) ou périnucléaire (p-ANCA), puis une identification de l'antigène cible grâce à un test ELISA, distinguant les ANCA anti-protéinase 3 (PR3) et anti-myéloperoxydase (MPO). Les ANCA anti-PR3 et anti-MPO sont quasi constants mais non spécifiques à 100 % des vascularites à ANCA ;
 - anticorps anti-MBG ;
 - cryoglobulinémie (immunoglobulines précipitant à des températures inférieures à 37 °C). On distingue :
 - cryoglobulines de type I : immunoglobuline monoclonale isolée (souvent au cours des hémopathies lymphoïdes),
 - cryoglobulines mixtes : au moins deux variétés d'immunoglobulines : type II avec un composant monoclonal, ou type III avec uniquement des immunoglobulines polyclonales (on les rencontre dans l'hépatite chronique C, le syndrome de Sjögren, le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, certaines hémopathies lymphoïdes).
- Recherche d'une consommation du complément : dosages sériques du C3, C4, CH50.

A

- Recherche d'une atteinte rénale:
 - dosage de la créatininémie, calcul du DFG estimé;
 - recherche de protéinurie, d'hématurie microscopique.
- Recherche d'une maladie sous-jacente ou associée (vascularite secondaire): hémocultures, recherche d'une endocardite infectieuse par une échographie cardiaque, infection virale (hépatite B ou C), anticorps antinucléaires...

+ La méthode diagnostique de référence est la démonstration histologique de la vascularite +++

- Biopsie des artères temporales pour l'artérite à cellules géantes.
- Biopsie musculaire profonde pour le diagnostic de vascularites des artères de moyen calibre (périartérite noueuse).
- Biopsie cutanée en zone lésionnelle en cas de purpura.
- Biopsie rénale en urgence en cas de syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Biopsie neuromusculaire ou digestive si signes spécifiques.

- Imagerie demandée en fonction de l'organe impliqué:
 - imagerie thoracique : TDM thoracique +/- fibroscopie bronchique avec réalisation d'un LBA (lavage broncho-alvéolaire) à la recherche d'une hémorragie intra-alvéolaire;
 - exploration ORL (TDM des sinus, examen au nasofibroscope);
 - électromyogramme si suspicion d'atteinte neurologique périphérique;
 - endoscopies digestives si suspicion d'atteinte du tube digestif;
 - tomодensitométrie par émission de protons (TEP-TDM) dans les atteintes des gros vaisseaux:
 - angioscanner abdominal pouvant confirmer le diagnostic de péri-artérite noueuse en cas de microanévrismes des branches de l'aorte dont les artères rénales, d'autant que la biopsie est alors contre-indiquée par le risque hémorragique;
 - imagerie cérébrale en cas d'atteinte neurologique centrale.

B

IV. Principes de la prise en charge des vascularites (B)

1. Traitement anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseurs

- Ils traitent l'inflammation vasculaire.
- La corticothérapie est le socle commun du traitement des vascularites.
- Selon l'entité nosologique (la maladie diagnostiquée) et selon la sévérité de l'atteinte, on associe un immunosuppresseur : alkylant, antimétabolite, biothérapie.
- Parfois on doit réaliser des échanges plasmatiques pour éliminer rapidement un auto-anticorps circulant directement pathogène : maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire, ANCA, cryoglobulinémie.
- De manière annexe, on peut être amené à proposer des immunomodulateurs tels la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes.
- De plus en plus, des biothérapies ciblant un mécanisme physiopathologique spécifique pour chaque type de vascularite viennent compléter ou se substituer à ces traitements : anticorps monoclonaux anti-CD20, bloqueurs du complément...

2. Traitements de support et mesures générales

- Suppléer un organe cible lorsque dysfonctionnel : par exemple dialyse en cas d'insuffisance rénale, assistance respiratoire en réanimation en cas d'atteinte respiratoire sévère...
- Prévention des complications de l'immunodépression (vaccination contre le pneumocoque, la grippe, la COVID, traitement des foyers infectieux, prophylaxie anti-pneumocystose).
- Prévention des complications de la corticothérapie (régime désodé et sans sucre rapide, vitamine D + calcium ± biphosphonate).
- Certains traitements comme le cyclophosphamide nécessitent une information concernant les risques gonadiques du produit et la nécessité d'une contraception efficace est obligatoire.
- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac, diabète, obésité).
- Soutien psychologique.
- Déclaration ALD 30.
- Éducation thérapeutique.

B

V. Principaux facteurs pronostiques des vascularites (B)

- Évolution :
 - le pronostic vital peut être mis en jeu lors de poussées, principalement au cours des atteintes rénales, pulmonaires, cardiaques, neurologiques centrales, ou digestive (risque de perforation digestive) ;
 - beaucoup de vascularites évoluent par des poussées suivies de récurrences ;
 - il y a un risque de séquelles d'organes telle l'insuffisance rénale.
- Le pronostic est lié :
 - à la sévérité de la poussée et au terrain sur lequel elle survient ;
 - au retard diagnostique ;
 - à la réponse au traitement ;
 - au risque de rechute ;
 - à l'absence de complication des traitements.

A

VI. Principales atteintes rénales au cours des vascularites

- L'atteinte rénale concerne essentiellement les vascularites des petits vaisseaux (vascularites à ANCA, maladie à anticorps anti-MBG, vascularites à complexes immuns) et, plus rarement, les vascularites des artères rénales de moyen ou gros calibre (péri-artérite noueuse et exceptionnellement artérite de Takayasu). Il n'y a pas d'atteinte rénale dans l'artérite à cellules géantes, la maladie de Kawasaki ou la maladie de Behçet.

A. Les vascularites rénales touchant les vaisseaux de petit calibre

1. Signes cliniques évocateurs de vascularite rénale

- Le mode de révélation usuel d'une vascularite rénale touchant les vaisseaux de petit calibre (et notamment les capillaires glomérulaires) est le **syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)** (cf. chapitre 10 - Néphropathies

Glomérulaires). Il associe insuffisance rénale d'aggravation rapide (en quelques jours ou semaines), protéinurie glomérulaire (le plus souvent modérée, non néphrotique) et hématurie constante, le plus souvent microscopique. Plus rarement, notamment dans les vascularites à complexes immuns comme la cryoglobulinémie, on peut observer un syndrome néphritique aigu (insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle, protéinurie massive d'ordre néphrotique, hématurie macroscopique, œdèmes).

2. Signes extrarénaux accompagnant une vascularite rénale

- Cf. ci-dessus.

B

3. Principaux outils diagnostiques et diagnostics des vascularites rénales par atteinte des vaisseaux de petit calibre

a. Examens biologiques

- Recherche d'ANCA.
- Recherche d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG).
- Dosage du complément plasmatique (C3, C4, CH50), souvent consommé dans les vascularites à complexes immuns.
- Recherche de cryoglobuline (et typage), facteur rhumatoïde.
- Anticorps antinucléaires.
- Tests non immunologiques: recherche de syndrome inflammatoire (élévation CRP, hyperalpha-2-globulinémie), hyperleucocytose à PNN ou à éosinophiles.
- Explorations infectieuses: recherche de pathologies parfois associées à la vascularite (sérologie des hépatites B et C, HIV, recherche d'endocardite).

b. Biopsie rénale

- Pour confirmer la vascularite.
- Motivée devant un syndrome glomérulaire (avec hématurie micro voire macroscopique) et une insuffisance rénale rapidement progressive dans un contexte fréquent de signes extrarénaux.
- Mise en évidence d'une glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire (= vascularite glomérulaire).
- Intérêt:
 - **étiologique** en fonction de la présence/absence de dépôts immuns glomérulaires et de leur topographie et de leur type;
 - **pronostique** (la présence de lésions chroniques, fibreuses, prédit une récupération incomplète de la fonction rénale malgré le traitement).
- Les vascularites rénales, se traduisant par une GNRP, sont classées en 3 catégories selon la présence de dépôts d'immunoglobulines en immunofluorescence dans le rein (cf. chapitre 10):
 - dépôts linéaires d'anticorps IgG sur la membrane basale glomérulaire: maladie à anti-MBG (maladie de Goodpasture) révélée par un syndrome pneumo-rénal exclusif (hémorragie intra-alvéolaire et GNRP);
 - dépôts d'immunoglobulines et complément (complexes immuns): vascularite à IgA, vascularite cryoglobulinémique;
 - absence de dépôt en immunofluorescence: vascularites dites pauci-immune = vascularite à ANCA (cf. chap 10, tableau 11):
 - granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM) révélées un tableau de GNRP voire un syndrome pneumorénal et

des manifestations systémiques variées (purpura cutané, mononévrite, atteinte ORL...).

c. Un tableau à part : la vascularite cryoglobulinémique

- Définie par la présence, dans le sérum, d'immunoglobulines précipitant au froid.
- Manifestations cliniques :
 - la présence d'une cryoglobuline,
 - manifestations systémiques (cutanée, articulaire, neurologique, digestive),
 - atteinte rénale révélée par un syndrome de GNRP ou de syndrome néphritique ;
 - histologiquement l'atteinte glomérulaire se traduit par une GN particulière, caractérisée par une prolifération endocapillaire associée et des dépôts d'immunoglobulines (IgG, IgM) et de complément.
- La cryoglobuline peut être purement monoclonale (type 1) quand elle est associée à une maladie hématologique lymphoplasmocytaire ou comporter un composant polyclonal (type 2 = IgM monoclonale + IgG polyclonale, type 3 = IgG polyclonales), quand elle est secondaire à une infection telle que l'hépatite C ou une maladie auto-immune, telle la maladie de Gougerot-Sjögren.
- La prise en charge thérapeutique repose sur la prise en charge symptomatique (notamment de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale), le traitement de la pathologie causale (maladie hématologique, hépatite C) et parfois sur l'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

B. Les vascularites rénales touchant les vaisseaux de moyen et gros calibre : exemple de la péri-artérite noueuse (PAN)

- Touche les vaisseaux de moyen calibre.
- Aboutit à une occlusion artérielle (et des infarctus tissulaires secondaires) mais aussi à la constitution de micro-anévrismes artériels.
- Concerne essentiellement l'adulte de 40-60 ans, sans prédominance de sexe.
- Manifestations cliniques :
 - signes généraux (fièvre, altération de l'état général, signes musculo-articulaires) ;
 - signes neurologiques (mono- ou multi-névrite) ;
 - signes digestifs et cardiovasculaires ;
 - atteinte rénale se manifestant par des micro-anévrismes artériels intra-rénaux (visibles à l'imagerie injectée) et parfois par des infarctus rénaux, sans syndrome glomérulaire, responsables d'une hypertension artérielle sévère et parfois d'une dégradation de la fonction rénale.
- Biologie :
 - syndrome inflammatoire biologique ;
 - recherche d'ANCA négative ;
 - présence fréquente d'une hépatite B active.
- La preuve histologique est parfois apportée par la biopsie neuromusculaire, alors que la biopsie rénale est contre-indiquée notamment en raison du risque hémorragique secondaire aux micro-anévrismes.
- La prise en charge repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques dans les formes sévères, le traitement d'une éventuelle hépatite B associée, l'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

Fiche flash

- Le LS est une maladie systémique auto-immune.
- Le LS est la plus fréquente des connectivites rares (prévalence = 40/100 000).
- Le LS survient 9 fois sur 10 chez une femme en période d'activité ovarienne.

A. Principales manifestations du LS

Atteintes	Fréquence	Manifestations cliniques	Particularités
Généraux	50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Asthénie • Fièvre • Amaigrissement 	Non spécifiques
Cutanées	50-80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Photosensibilité • Éruption érythémateuse visage • Alopécie • Ulcérations buccales, génitales 	À distinguer du Lupus discoïde (localisé et isolé)
Articulaires	80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite ou oligoarthrite : main > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules • Ténosynovites • Ostéonécroses 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement par antipaludéens, AINS • CS (+ IS)
Rénales	40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie, ± hématurie, ± syndrome néphrotique, ± syndrome de glomérulonephrite rapidement progressive 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 classes histologiques <ul style="list-style-type: none"> – Classe III et IV actives = néphropathies lupiques prolifératives – Classe V = GEM • Traitement par CS +IS dans les classes III, IV avec activité et V avec SN
Cardiovasculaires	20-40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Myocardite • Endocardite de Liebmann et Sacks • Syndrome de Raynaud • Phlébo-thromboses 	Réponse aux CS pour péricardite et myocardite
Hématologiques	20-60 %	<ul style="list-style-type: none"> • Adénopathies-splénomégalie • Anémie (hémolytique avec Coombs +) • Leucopénie • Thrombopénie (auto-immune ou associée à MAT) • Syndrome d'activation macrophagique 	

CS : corticostéroïdes

IS : immunosuppresseurs

B. Signes biologiques

- Auto-anticorps :
 - FAN = facteur anti-nucléaire : titre élevé (> 1/80) constant mais peu spécifique, intérêt pour le diagnostic;
 - Ac anti-ADN natif : moins fréquent (60-85 %) mais très spécifique, indicateur de l'activité du lupus. Recherche par : RIA (FARR), IF (*Crithidia luciliae*), ou ELISA : intérêt pour le diagnostic et pour le suivi;
 - anticorps anti-Sm peu fréquents (20 %) mais très spécifiques : intérêt pour le diagnostic;
 - autres anti-anticorps : anti-SSA, anti-SSB.
- Complément :
 - activation de la voie classique : chute de CH50, C3 et C4;
 - intérêt pour le suivi : consommation = activité du lupus.

C. Diagnostic

- Manifestations cliniques + anticorps antinucléaires voire anti-ADN ou anti-Sm.
- Et/ou néphropathie lupique démontrée par la PBR + FAN et/ou anti-ADN.

D. Évolution

- Chronique, évolue par poussées.
- Survie à 5 ans > 90 % (mortalité : poussée lupique incontrôlée, thrombose (SAPL), infection).
- Survie à 20 ans = 80 % (mortalité cardiovasculaire).
- Risques de complications liées au traitement ++.

E. Traitement

- Moyens : hydroxychloroquine, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, MMF, azathioprine), biothérapies (rituximab, belimumab).
- Traitement de fond : hydroxychloroquine.
- Traitement d'induction : stéroïdes à forte dose et immunosuppresseurs (cyclophosphamide et MMF).
- Traitement d'entretien : immunosuppresseur (azathioprine ou MMF).
- Indications :
 - formes mineures : traitement de fond, corticothérapie à faible posologie voire biothérapie en cas de dépendance aux corticoïdes;
 - formes viscérales peu graves (ex. sérite) : traitement de fond + corticothérapie intermédiaire voire à forte dose, transitoire, biothérapie en cas de dépendance aux corticoïdes;
 - formes viscérales graves : traitement de fond + traitement d'attaque puis traitement d'entretien.

La fiche flash sur les vascularites est à retrouver dans le chapitre néphropathies glomérulaires.

LUPUS SYSTÉMIQUE – ITEM 194

- ▶ **Q1.** Une jeune femme de 23 ans consulte pour une asthénie, des rougeurs du visage et du décolleté apparues pendant ses vacances estivales, et des douleurs articulaires touchant les poignets et les inter-phalangiennes sans gonflement articulaire. Quel(s) est (sont), parmi les suivants, le(s) anomalie(s) clinique(s) qui contribueraient à retenir le diagnostic de lupus systémique ?
 - A. Éruption malaire en aile de papillon
 - B. Ulcération buccales
 - C. Pneumopathies à germes encapsulés
 - D. Pancréatite cryptogénétique
 - E. Polyarthrite érosive

- ▶ **Q2.** Quel(s) est (sont), parmi les suivants, la (les) manifestation(s) biologique(s) compatible(s) avec le diagnostic de lupus systémique ?
 - A. Thrombopénie < 100 G/L
 - B. Hyperlymphocytose > 3000/mm³
 - C. Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires positive
 - D. Recherche d'anticorps anti-ADN positive
 - E. Recherche d'anticorps anticardiolipine positive

- ▶ **Q3.** Parmi les éléments suivants lesquels peuvent être liés au déclenchement d'une poussée de lupus systémique ?
 - A. Antécédents familiaux de sclérose en plaques
 - B. Exposition au soleil
 - C. Contraception par œstro-progestatif
 - D. Hyperthyroïdie
 - E. Grossesse

- ▶ **Q4.** Une patiente âgée de 25 ans a consulté pour un syndrome néphrotique impur. On a détecté des anticorps antinucléaires à titre significatif. Le compte rendu de sa biopsie rénale indique : « dans 12 des 21 glomérules, on observe une prolifération endo-capillaire et parfois une prolifération extra-capillaire en regard de points de nécrose de la membrane basale glomérulaire. Des dépôts granuleux sont visibles sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire dans la majorité des glomérules. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM, de C1q, de C3 dans les tiges mésangiales et dans les anses capillaires et des dépôts granuleux le long des membranes basales glomérulaires ». Quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?
 - A. Glomérulonéphrite lupique classe I
 - B. Glomérulonéphrite lupique classe II
 - C. Glomérulonéphrite lupique classe IV active + V
 - D. Glomérulonéphrite post-infectieuse
 - E. Purpura rhumatoïde

- ▶ **Q5.** Quel(s) traitement(s) pouvez-vous associer pour traiter une néphropathie lupique de classe IV active ?
 - A. Hydroxychloroquine
 - B. Injections de méthylprednisolone intraveineuses : 500 mg/j pendant 3 jours
 - C. Prednisone orale
 - D. Cyclophosphamide séquentiel intraveineux
 - E. Méthotrexate sous-cutané

- ▶ **Q6.** Laquelle (lesquelles) de ces propositions concernant les vascularites est (sont) exacte(s) :
 - A. La périartérite noueuse est une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre
 - B. La présence d'une vascularite histologique des petits vaisseaux avec dépôts d'IgA et de C3 évoque fortement un purpura rhumatoïde
 - C. Une vascularite à ANCA s'accompagne de dépôts d'IgG sur les parois vasculaires et glomérulaires
 - D. Une vascularite cryoglobulinémique peut compliquer une hépatite C chronique
 - E. Une artérite à cellules géantes peut fréquemment atteindre les vaisseaux rénaux.

- ▶ **Q7.** Parmi ces signes cliniques, lesquels peuvent couramment être observés dans les vascularites à ANCA ?
 - A. Hypertension artérielle maligne
 - B. Hémoptysie
 - C. Myalgies
 - D. Neuropathie végétative
 - E. Perforation de la cloison nasale

