

Lupus pédiatrique associé à une hypocomplémentémie : un nouveau cas et revue de la littérature

Pediatric lupus associated with hypocomplementemia: a new case and review of the literature

Dia DG¹, Seck N¹, Dia AD¹

¹: Unité de formation et de recherche (UFR) des sciences de la santé, Université Gaston Berger de Saint-Louis, Sénégal

Auteur correspondant : Ndiogou Seck, UFR des sciences de la santé, Université Gaston Berger de Saint-Louis, national 2, route de Ngalléle, BP 234, Saint-Louis, Sénégal Courriel : ndiogou.seck@ugb.edu.sn

RESUME

Le lupus systémique est une maladie inflammatoire auto-immune, d'étiologie inconnue, rare chez l'enfant, mais souvent sévère. Sa physiopathologie est multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques. Elle est caractérisée par son hétérogénéité sur le plan génétique, comportant des formes polygéniques et des formes monogéniques particulièrement dans les formes à début pédiatrique. Le diagnostic repose sur les critères du Collège américain de rhumatologie, validés chez l'enfant. Il est rapporté ici un nouveau cas chez une fillette de sept ans avec un accent particulier sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives du Lupus chez l'enfant. La prise en charge de cette affection nécessite une collaboration multidisciplinaire impliquant plusieurs spécialistes. Elle passe obligatoirement par une prise en compte des particularités et des spécificités de l'enfant.

Mots-clés : lupus, enfant, complément sérique, monogénique

SUMMARY

Systemic lupus is an autoimmune inflammatory disease of unknown etiology, rare in children, but often severe. Its pathophysiology is multifactorial resulting from the interaction of environmental, immunological, and genetic factors. It is characterized by its genetic heterogeneity, with polygenic and monogenic forms, particularly in early paediatric forms.

The diagnosis is based on the criteria of the American College of Rheumatology, validated in children. We report here a new case in a seven-year-old girl with a particular focus on the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary characteristics of Lupus in children. The management of this condition requires a multidisciplinary collaboration involving several specialists. It necessarily requires consideration of the particularities and specificities of the child.

Keywords : lupus, child, serique complement, monogenic

INTRODUCTION

Le lupus pédiatrique est une entité rare, sévère qui atteint surtout les adolescentes à la période péri-pubertaire. Le lupus érythémateux systémique (LES) représente 15 à 20% de tous les cas de lupus et constitue la connectivité la plus fréquente chez l'enfant. Alors que les caractéristiques de cette maladie auto-immune multisystémique chronique complexe sont très variables, les enfants et les adolescents présentent généralement une maladie plus grave que les adultes et enregistrent des dommages plus importants au fil du temps [1]. Plusieurs hypothèses tentent de rendre compte de la physiopathologie du lupus. Les facteurs environnementaux peuvent participer à sa genèse, mais leur étude n'a pas permis jusqu'à présent

d'améliorer de façon notable la compréhension de la maladie. Parmi les pistes explorées l'implication de facteurs infectieux en particulier certains virus comme le virus d'Epstein-Barr. Par ailleurs, l'existence d'une prédisposition génétique est probablement le facteur de risque le plus important de survenue de la maladie [1,2]. Au cours des dernières années, l'étude des formes précoces, syndromiques et familiales de lupus a permis la description de lupus monogénique. Les principales causes impliquées sont les déficits en complément, les interféronopathies et les anomalies de l'apoptose [3]. Le diagnostic de LES à l'âge pédiatrique n'est pas toujours aisé vu que les manifestations cliniques initiales sont polymorphes ; ce diagnostic repose sur les critères de l'ACR (American College of Rheumatology) validés

chez l'enfant [4]. La sévérité de cette affection impose un diagnostic et une prise en charge précoce afin d'amoindrir la morbi-mortalité. Il est rapporté ici un cas de LES chez une fillette de sept ans avec une revue de la littérature, en mettant l'accent sur les particularités pathogéniques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.

OBSERVATION

Il s'agissait d'une patiente de sept ans, originaire de la Mauritanie, adressée pour exploration d'une fièvre prolongée associée à une altération de l'état général. Le début remonterait à quatre mois, marqué par une polyarthralgie d'allure inflammatoire, associée à une fièvre prolongée et un amaigrissement non chiffré. L'interrogatoire avait permis de retrouver une consanguinité parentale au second degré. A l'admission la patiente était consciente, fébrile à 38°C, le poids à 28 kg, la taille à 126 cm et l'IMC à 17,6 (entre 75^e et 90^e percentile). L'examen physique avait permis de noter des ulcérations buccales et une polyadénopathie cervicale d'allure inflammatoire, un hippocratisme digital et des lésions érythémateuses siégeant au niveau du décolleté et de la poitrine (figure 1).



Figure 1 : macules érythémateuses à la partie antérieure du thorax

Il y avait à la biologie un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 76mm, une CRP à 12 mg/l, une anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'hémoglobine à 9 g/dl et une lymphopénie à 1416 éléments/mm³ à l'héogramme. La fonction rénale était normale (urée à 0,26 g/l et créatinémie à 8,1 mg/l) et la protéinurie des 24 heures était à 0,2 g/l. Un bilan immunologique avait

permis de retrouver des anticorps antinucléaires positifs à la fluorescence homogène à 1/80, des anticorps anti-ADN natif positifs et des anticorps anti-Sm fortement positifs. Le complément hémolytique total (CH 50) était abaissé (< 50 unités/ml). Les fractions C3 (62 mg/l) et C4 (5 mg/l) du complément étaient aussi diminuées. Le diagnostic de LES à début pédiatrique selon les critères de l'ACR (polyarthrite, ulcérations buccales, lymphopénie et auto-anticorps positifs) était alors retenu. L'enfant était traité par une corticothérapie à forte dose (prednisone 1mg/kg par jour) avec une évolution favorable sur le plan clinique (disparition des signes généraux et de la polyarthrite) et sur le plan biologique avec normalisation de la vitesse de sédimentation.

DISCUSSION

Le lupus pédiatrique est une des maladies auto-immunes les plus fréquentes de l'enfant. Il débute à l'adolescence le plus souvent mais peut également concerner le jeune enfant chez qui il doit faire rechercher une anomalie génétique associée [1-3]. Le lupus peut débuter à tout âge, mais il reste rare dans la première décennie de la vie [3]. Selon les données de la littérature, le diagnostic est porté dans la majorité des cas après l'âge de dix ans d'où la particularité de cette observation. Le LES est une maladie auto-immune dont la physiopathologie est multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques [1,3]. C'est une entité hétérogène sur le plan génétique, comportant des formes polygéniques (particulièrement dans les formes à début adulte) et des formes monogéniques associées à la mutation d'un seul gène (particulièrement dans les formes à début pédiatrique) [3]. Au cours de la dernière décennie, l'étude des cas familiaux ou syndromiques (associés à une dysplasie osseuse, une petite taille, des calcifications intracrâniennes etc.) a permis de mettre au jour des formes rares de lupus monogéniques [3]. Ce qui est probable chez la fillette de cette observation. Néanmoins, le LES à début pédiatrique se différencie du LES de l'adulte par un sex-ratio fille/garçon moins élevé que chez l'adulte (1/5 à 1/18) [1]. Il est rapporté un retard de diagnostic allant d'un mois à 3,3 ans, compte tenu des présentations initiales non spécifiques et polymorphes

de la maladie. Au début de la maladie, il existe souvent une combinaison de fièvre, de perte de poids, d'arthralgie ou d'arthrite, une éruption cutanée photosensible et /ou malarique et une maladie rénale au moment du diagnostic [1-5]. Au début de la maladie, un seul organe peut être atteint, mais la forme systémique est la forme de révélation habituelle. Le lupus pédiatrique est réputé à début souvent sévère [4]. En effet, dans les séries pédiatriques publiées il a été conclu que la présentation initiale de lupus à début pédiatrique est plus sévère qu'un lupus commençant à l'âge adulte. La sévérité de cette affection est déterminée par l'atteinte viscérale et essentiellement l'atteinte rénale qui constitue une cause redoutable d'handicap fonctionnel et de décès [6]. La néphrite lupique est un prédicteur important de la survie à long terme en particulier si elle n'est pas contrôlée tôt. La néphrite lupique est plus fréquente chez les patients d'origine africaine, asiatique ou méditerranéenne. La norme pour le diagnostic de la néphrite lupique est une biopsie rénale qui est indiquée chez les patients présentant une protéinurie et des sédiments urinaires anormaux non expliqués. Dans la présente observation, il n'y avait pas d'atteinte rénale. Sur le plan biologique, la leucopénie, la thrombocytopénie et/ou l'anémie sont particulièrement fréquentes. L'anémie hémolytique positive à Coombs est reconnue comme la manifestation hématologique la plus courante du lupus. Les troubles de la coagulation tels que le syndrome des anticorps antiphospholipides, augmentent le risque d'événements thrombotiques [4]. Les déficits en complément représentent moins de 1% de l'ensemble des LES mais leur identification a permis de démontrer le rôle important du complément dans la physiopathologie [3]. Cependant, un déficit en fraction du complément ne s'associe pas systématiquement au développement d'un lupus. La survenue du LES dépend du type de fraction du complément déficitaire. Les déficits en C1q, C1r/s et en C4 sont fortement associés à la survenue de LES alors que le déficit en C2 est moins rarement responsable en raison de probable voie de redondance. Les autres molécules des voies d'activation du complément ont été décrites dans de rares situations de lupus par déficit en complément. Il faut penser à un déficit en complément devant

une histoire familiale de lupus ou de la survenue récidivante d'infections à germes encapsulés (*Nesseeiria*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*...) [3]. Un déficit du complément a été observé en l'absence d'histoire familiale de lupus chez le cas rapporté. Les anticorps anti-Sm et anti-RNP sont également fréquemment présents dans le bilan immunologique des enfants lupiques [5]. Sur le plan thérapeutique, le nombre de travaux purement pédiatriques étudiant les différents traitements du lupus est limité et les schémas thérapeutiques sont souvent calqués sur ceux de l'adulte [7-9]. La prise en charge de cette affection nécessite une collaboration multidisciplinaire. Elle passe obligatoirement par l'éducation de l'enfant et de sa famille. La corticothérapie occupe une place centrale dans le traitement du LES de l'enfant. Elle est utilisée à forte dose (1-2 mg/kg/j). La durée d'attaque est de six semaines à trois mois, suivie d'une dégression progressive lente [10]. Une collaboration entre rhumatologues, pédiatres généralistes et autres spécialistes comme les néphrologues et les psychologues est souvent nécessaire, avec des thérapies adaptées à l'implication des organes [9-11]. Dans le lupus pédiatrique, il y a une perte de densité osseuse qui serait due aux effets de l'inflammation chronique, de la carence en vitamine D, de la diminution de l'activité physique et de l'impact de la thérapie. La perte osseuse et la carence en vitamine D sont souvent exacerbées par la corticothérapie au long cours, ce qui diminue le taux sérique de vitamine D et augmente l'activité des ostéoclastes. La vitamine D est recommandée avec l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes. Les immunosuppresseurs ont une place importante dans la prise en charge des atteintes sévères. Le cyclophosphamide a été longtemps considéré comme le traitement d'attaque de référence de la néphropathie lupique sévère de classe IV et de classe III en association avec les corticoïdes. Cependant, ce traitement tend à être remplacé par le mycophénolate mofétyl, inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui inhibe sélectivement l'activité des lymphocytes dans un premier épisode de néphropathie lupique III-IV en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, du fait d'une efficacité comparable et d'une toxicité moindre [7,12.]

CONCLUSION

Le LES à début pédiatrique est une maladie souvent sévère, dont le pronostic reste péjoratif, lié essentiellement à l'atteinte rénale. Il faudra y penser devant une fièvre, une altération de l'état général (perte de poids surtout), une arthralgie et une polyadénopathie. Les traitements actuels ont permis une diminution considérable de la mortalité, mais la morbidité reste élevée. Toutefois, cette prise en charge doit être multidisciplinaire impliquant pédiatres, internistes et néphrologues.

REFERENCES

1. Sana Khlif, Hend Hachich, Faten Frikha, Sawsan Feki, Mourad Ben Ayed, Zouhir Bahloul, Hatem Masmoudi. Lupus érythémateux systémique à début pédiatrique : à propos d'un cas. PAMJ. 2015 ; 20:25.
2. Belot A, Cimaz R. Le lupus de l'enfant à travers les âges. Revue du rhumatisme monographies. 2012 ; 79 (1): 24-29.
3. Bader-Meunier B, Jeremiah N, Rieux-Laucat F. Le lupus systémique à début pédiatrique : une pathologie polygénique ou monogénique? Rev Med Interne. 2013 ; 34(4) : 230- 3.
4. Bader-Meunier B. Lupus systémique de l'enfant : actualités génétiques et thérapeutiques. La Rev Med Interne. 2013 ; 34S : A7-A8.
5. Belot A, Duncan A, Freychet C. Expression phénotypique pédiatrique des maladies auto-immunes. Rev Med Interne. 2018 ; 39 : A48-A50.
6. Eve M.D. Smith, Michael W. Beresford. Urinary biomarkers in childhood lupus nephritis, *Clinical Immunology* (2016), doi: 10.1016/j.clim.2016.06.010.
7. Christian M. Hedrich, Eve M.D. Smith, Michael W. Beresford. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) Pathophysiological concepts and treatment options. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018; 1-17.
8. Onengiya Harry, Shima Yasin, and Hermine Brunner. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. J Pediatr. 2018; 196: 22-32.
9. Christian M. Hedrich a, b, *, Eve M.D. Smith a, b, Michael W. Beresford. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) Pathophysiological concepts and treatment options. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018; 1-17.
10. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(2):556-62.
11. Klein A, Cimaz R, Quartier P, Decramer S, Niaudet P, Baudouin V et al. Causes of death in pediatric systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(3):53-89.
12. Michael Bennet, Hermine I. Brunner. Biomarkers and Updates on Pediatrics Lupus Nephritis. Rheum Dis Clin N Am 39 (2013) 833–853.