



Manifestations neuropsychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 29 cas

Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: about 29 cases

GBANE M, OUATTARA B, KOUAME D A, DJAHA K J-M, BAMBA A, KPAMI Y N C, DIOMANDE M, ETI E
Service de Rhumatologie Centre Hospitalier Universitaire de Cocody, Abidjan (COTE D'IVOIRE)

Auteur correspondant : Mariam Gbané

Résumé

Objectif : Déterminer les différentes manifestations neuropsychiatriques au cours de lupus systémique; en définir le profil immunologique et enfin évaluer le profil évolutif.

Patients et méthodes : Etude descriptive de 29 dossiers de neurolupus (selon les critères ACR 1999) durant une période allant de 2001 à 2017. Les données ont été recueillies sur une fiche comportant les variables sociodémographiques, les signes cliniques, radiologiques, biologiques, immunologiques et le traitement.

Résultats : La fréquence des manifestations neurologiques était de 59,18%. Il s'agissait de 28 femmes et 1 homme âgés en moyenne de 33,02 ans, (âges extrêmes allant 7 et 60 ans). Les MNP étaient présentes au moment du diagnostic dans 66,07%, elles apparaissaient dans l'année suivant le diagnostic dans 14,28%. Les MNP étaient représentées par : les céphalées (18 cas) 62,07% ; l'épilepsie (12 cas) 41,37%; le syndrome confusionnel (10 cas) 34,48%. Un cas de (myélite aiguë, d'événement démyélinisant cérébral ; d'AVC), 2 cas de (mouvements anormaux, de psychose et de troubles de l'humeur) ; une neuropathie périphérique dans 9 cas (31,03%). Les MNP étaient associées entre elles dans 58,63% des cas. Vingt-deux patients soit 75,86% ont eu au moins une complication associée aux MNP dont les plus fréquentes étaient : infectieuse (n=10), rénale (n=10) et cardiovasculaire (n=8). Les FAN étaient positifs dans 90,47%, les anticorps anti-ADN natif (89,65%) et les anti-Sm (82,35%). Le traitement reposait sur la corticothérapie systémique (48,28%) associé au cyclophosphamide (17,24%). L'évolution était favorable dans 79,31% des cas. Six patients sont décédés (soit 20,69%), notamment pour crises convulsives et syndrome confusionnel aigu.

Conclusion : Les MNP (atteintes centrales) sont fréquentes, inaugurales et graves chez les lupiques ayant une forte activité de la maladie.

Mots clé : manifestations neuropsychiatriques, traitement, Afrique noire

Summary

Objective: Specify the different neuropsychiatric manifestations; determine the immunological profile and evaluate the evolutionary profile.

Patients and methods: Descriptive study of 29 neurolupus records (according to the ACR 1999 criteria) during a period from 2001 to 2017. The data were collected on a sheet containing sociodemographic variables, clinical signs, radiological, biological, immunological and treatment.

Results: The frequency of neurological manifestations was 59.18%. There were 28 women and 1 man with an average age of 33.02 (extreme ages: 7 and 60 years). NPMs were present at the time of diagnosis in 66.07%, they appeared in the year following diagnosis in 14.28%. NPMs were represented by: headache (18 cases) 62.07%; epilepsy (12 cases) 41.37%; confusion syndrome (10 cases) 34.48%. A case of (acute myelitis, cerebral demyelinating event, stroke), 2 cases of (abnormal movements, psychosis and mood disorders); peripheral neuropathy in 9 cases (31.03%). NPMs were associated with each other in 58.63% of cases. Twenty-two patients (75.86%) had at least one NPM-related complication, the most common of which were infectious (n = 10), renal (n = 10), and cardiovascular (n = 8). 90.47%, anti-native DNA antibodies (89.65%) and anti-Sm (82.35%). Treatment was based on systemic corticosteroids (48.28%) combined with cyclophosphamide (17.24%), which was favorable in 79.31% of cases. Six patients died (20.69%), especially for seizures and acute confusion syndrome

Conclusion: NPMs (central lesions) are frequent, inaugural and severe in lupus with high activity of the disease.

Key words: neuropsychiatric manifestations, treatment, Black Africa.



(RAFMI)

Introduction

Les manifestations neuropsychiatriques (MNP) du lupus érythémateux systémique (LES) sont fréquentes et hétérogènes [1]. L'atteinte neurologique centrale est majoritaire avec toutefois des tableaux cliniques hétérogènes, allant des céphalées ou syndrome anxieux aux tableaux confusionnels aigus [1]. La prévalence globale de ces MNP varie significativement selon les études, allant de 20 à 97 % [1, 2, 3, 4]. En Afrique subsaharienne, peu d'études ont été réalisées sur les MNP du lupus, ce sont surtout des études d'ensemble portant sur le profil clinique du lupus [5, 6, 7, 8]. L'objectif principal de l'étude était de décrire les manifestations neurologiques du lupus selon la commission ACR dans une cohorte de patients lupiques.

Matériels et méthode

Il s'est agi d'une étude monocentrique rétrospective exhaustive sur 18 ans (01 janvier 2000 au 31 décembre 2017). Elle a porté sur les dossiers de tous les patients lupiques avec manifestations neuropsychiatriques (MNP) qui répondaient aux critères diagnostiques de l'ACR 1999 [9]. Ces dix-neuf manifestations neuropsychiatriques les plus caractéristiques du LES sont rassemblées dans le **tableau I**. Les causes infectieuses, médicamenteuses, métaboliques, traumatiques, toxiques n'ont pas été incluses dans l'étude. Nous avons recueilli les paramètres cliniques, biologiques (immunologie), imagerie (IRM cérébrale), les traitements et l'évolution. Seuls quelques patients ont pu réaliser une ponction lombaire, une IRM cérébrale, un EEG, un EMG.

Tableau I : Manifestations neuropsychiatriques rencontrés dans le lupus érythémateux systémique

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
- Méningite aseptique *	- Syndrome de Guillain-Barré
- Atteinte cérébrovasculaire	- Atteinte du système nerveux autonome
- Syndrome démyélinisant *	- Mononeuropathie
- Céphalées*	- Myasthénie
- Convulsions	- Atteinte des paires crâniennes
- Etat confusionnel aigu*	- Plexopathie
- Myélite transverse	- Polyneuropathie
- Mouvements anormaux (chorée)	
- Dysfonction cognitive*	
- Troubles de l'humeur*	
- Troubles anxieux*	
- Psychose*	

* Atteintes diffuses du système nerveux central.

Résultats

Sur 49 patients lupiques, vingt-neuf patients présentaient des manifestations neuropsychiatriques soit une fréquence de 59,18%. On a noté 4 cas de lupus juvénile avec MNP. L'effectif était constitué

majoritairement de femmes (n=28), un seul homme.

L'âge moyen était de 33,02 ans, (âge minimum : 7 ans, le maximum : 60 ans).

Les MNP observées sont détaillées dans le **tableau II**.



Tableau II : répartition des manifestations neuropsychiatriques observées chez les patients

Atteintes neuropsychiatriques	Effectifs (n=29)	Pourcentage (%)
Céphalées	18	62,07
Psychose	2	6,90
Troubles de l'humeur	2	6,90
Epilepsie	12	41,37
Accident Vasculaire Cérébral (AVC)	1	3,44
Syndrome confusionnel aigu	10	34,48
Myélopathie (myélite aiguë)	1	3,44
Evénement démyélinisant (cérébral)	1	3,44
Mouvements anormaux	2	6,90
Neuropathie périphérique	9	31,03

Les céphalées étaient la manifestation la plus fréquente avec 62,07% (18 cas) suivies de l'épilepsie à 41,37% (12) et du syndrome

Les MNP étaient isolées dans 41,37% et associées entre elles dans 58,63% des cas. Les MNP étaient présentes au moment du diagnostic dans 66,07%, elles apparaissaient dans l'année suivant la découverte de la maladie dans 14,28% et 19,64% d'entre elles

confusionnel à 34,48% (10 cas). Au niveau du système nerveux périphérique, on avait une neuropathie dans 9 cas soit 31,03%.

avaient été signalées à plus d'un an après le diagnostic.

Le profil immunologique de ces patients atteints de MNP est détaillé dans le **tableau III**.

Les complications associées aux MNP ont été détaillées dans le **tableau IV**.

Tableau III : profil immunologique des patients ayant des MNP.

Immunologie	Positif
FAN (n=21)	19 (90,47%)
Anticorps anti-ADN natif (n=29)	26 (89,65%)
SSA	14(82,35%)
Anticorps anti ENA (n=17)	7 (41,17%)
SSB	7 (41,17%)
U1RNP	13(76,47%)
Sm	14(82,35%)
Scl	1(5,88%)
Jo1	-
Anticardiolipine taux sérique élevé de d'IgG ou M (n=1)	1 (100%)
Test standardisé positif pour un anticoagulant circulant (n=1)	1(100%)
Fausse sérologie syphilitique (n=8)	-
Facteur rhumatoïde (n=18)	4(22,22%)

FAN : Facteur antinucléaire ADN : acide desoxyribonucléique ENA : antigènes solubles nucléaires (SSA, SSB, U1RNP, Sm, Scl, Jo1) Ig G : immunoglobuline G

Les FAN étaient positifs dans (19 /21) 90,47%. Les anticorps anti-ADN natif étaient positifs dans (26/29) 89,65%. Les anti-Sm étaient positifs dans (14/17) 82,35%.

Tableau IV : Les complications associées aux MNP.

Complications	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Infectieuse	10	45,45
Rénale	10	45,45
Hématologique	9	40,90
Cardio-vasculaire	8	36,36
Pleuro-pulmonaire	6	27,27
Cutanée	3	13,63
Digestive	1	4,54
Gynécologique	1	4,54
Thrombo-embolique	2	9,09
Ophthalmologique	1	4,54

**(RAFMI)**

Vingt-deux patients soit 75,86% ont eu au moins une complication associée aux MNP dont les plus fréquentes étaient infectieuse (n=10), rénale (n=10), hématologique (n=9) et cardiovasculaire (n=8).

Quatorze patients sur les 29 avaient reçu un bolus de corticoïdes à fortes doses avec relais par voie orale pour la prise en charge des MNP centrales. Le cyclophosphamide avait été utilisé majoritairement dans 17,24% comme traitement de fond à l'apparition des MNP.

Vingt-trois patients ont eu une évolution favorable de leur MNP, soit 79,31%.

Six patients sont décédés (soit 20,69%), et l'atteinte neurologique centrale était la cause de ces décès notamment les crises convulsives et le syndrome confusionnel aigu.

Discussion

Les limites de notre étude sont liées à son caractère rétrospectif. Certains symptômes ont été banalisés par les médecins (ex : les céphalées et les troubles de l'humeur) et n'ont pas été parfois notés dans les dossiers médicaux quand bien même les patients s'en plaignaient. Aussi, peu d'exams paracliniques ont été réalisés (ex : IRM cérébrale, EEG, EMG).

Nous avons retrouvé une fréquence élevée des MNP (59,18%). Les MNP étaient majoritairement associées entre elles (58,63%). Dans la littérature, les MNP ont une fréquence variable de 20 à 97% selon les séries [1, 2, 3, 4].

L'atteinte du système nerveux central (SNC) était prédominante (68,97%). Dans la littérature, l'atteinte neurologique centrale est majoritaire [10, 11, 12]. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue de manifestations neuropsychiatriques : lésion vasculaire intracrânienne (vascularite et thromboses), autoanticorps anti-antigènes neuronaux, anti-ribosomes et antiphospholipides, et inflammation liée à la production locale de cytokines [13].

Avant d'attribuer un trouble neuropsychiatrique au LES, il faut exclure les causes secondaires (infectieuses, médicamenteuses, toxiques, métaboliques, traumatiques) [11]. Les corticostéroïdes systémiques à forte dose peuvent occasionner des symptômes

psychiatriques chez des patients traités pour un LES [11].

La majorité des MNP (66,07%) étaient présentes au moment du diagnostic. Cela pourrait s'expliquer par le retard au diagnostic, en effet les patients consultaient à un stade avancé de la maladie où les complications graves étaient déjà installées. La plupart des MNP surviennent au début de la maladie ou dans la première année après l'apparition du LES, généralement en présence d'une activité généralisée de la maladie [12, 13].

Les MNP centrales étaient dominées par les céphalées (n=18) (62,07%), les crises convulsives (41,37%) et le syndrome confusionnel aigu (10 cas) (34,48%). Ces symptômes étaient fréquemment associés entre eux et observés au moment du diagnostic.

Hanly [3] et Utterman [4] avaient aussi retrouvé une prédominance des céphalées. Selon les experts de l'EULAR ; la prévalence des céphalées au cours du lupus est estimée entre 10 et 97 % [13].

Au Canada, une équipe s'est intéressée à la fréquence et aux caractéristiques des céphalées et leur association avec l'activité globale de la maladie et la qualité de vie liée au lupus. Cette équipe concluait que seulement 1,5% des patients avaient des céphalées provoquées par le lupus et la majorité des céphalées disparaissait avec le temps, indépendamment des traitements spécifiques du lupus [14].

L'épilepsie est également fréquente [4, 13, 15]. Il s'agissait dans notre étude, le plus souvent de crises convulsives tonico-cloniques généralisées. Hanly avait confirmé à travers une étude multicentrique (1631 patients lupiques), que la majorité des crises convulsives survenaient au moment du diagnostic (16). Les crises d'épilepsie sont associées à une activité élevée de la maladie [16]. Elles augmentent la morbidité et la mortalité [13]. Elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années [16].

Le syndrome confusionnel est caractérisé par l'apparition aiguë de déficits attentionnels et de fluctuations de l'état de vigilance pouvant aller jusqu'au coma. Il faut impérativement exclure une cause secondaire avant de recourir à des neuroleptiques ou d'intensifier le traitement immunosuppresseur [11].



(RAFMI)

Nous avons noté un cas d'AVC ischémique (3,44%). D'autres auteurs par contre, avaient retrouvé des fréquences plus élevées Allal en Algérie (31 %) [17] ; Mahfoudhi en Tunisie (28 %) [16]. L'AVC représente 80% des atteintes cérébrovasculaires [13].

Nous avons observé à l'IRM cérébrale un cas de lésions démyélinisantes chez une patiente souffrant de syndrome confusionnel avec agitation et crises convulsives. Au Maroc, Rharrabti rapportait également un cas de lésions démyélinisantes cérébrales révélés par un tableau de syndrome confusionnel, agitation et délire chez une patiente de 47 ans, d'évolution satisfaisante sous bolus de corticoïdes et cures de cyclophosphamide [18].

Ce diagnostic a pu être sous-estimé dans notre étude, car seulement 3 patients avaient réalisé une IRM cérébrale devant les complications neurologiques centrales graves.

Nous avons observé un cas de myélite aiguë responsable d'une paraplégie chez une nourrice de 2 mois. Le diagnostic a été fait à la ponction lombaire et à l'IRM médullaire. L'évolution n'a pas été satisfaisante malgré les fortes doses de corticoïdes associées au cyclophosphamide ; à cause du retard de diagnostic (la patiente a consulté deux mois après l'installation du déficit). Classiquement, cette complication est décrite comme une manifestation aiguë (tableau de paralysie d'installation brutale, fébrile), sévère avec un pronostic fonctionnel péjoratif et une survenue tardive au cours de l'évolution du lupus [11]. Cette myélite peut être inaugurale [19] ; comme chez notre patiente.

Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux sont fréquents [3, 11, 20, 21]. Les troubles de l'humeur avaient été observés chez 2 patients (6,90%). Nous pensons que les troubles de l'humeur ont été sous-diagnostiqués dans l'étude car parfois banalisés par les médecins et ainsi non rapportés dans les dossiers des patients.

Les troubles de l'humeur, deuxième événement neuropsychiatrique le plus fréquent chez les patients atteints de LES, ont un impact négatif sur la qualité de vie [20]. La dépression apparaît comme la manifestation la plus fréquente [20, 21]. Nous avons observé un cas de dépression majeure chez une lupique avec des

tendances suicidaires dont la prise en charge a nécessité la collaboration avec un psychiatre.

Dans notre série, l'atteinte du SNP était de 31,03% (9 cas). Dans la littérature, l'atteinte périphérique est rare et sa fréquence au cours du lupus est variable (de 5 à 27%) [15, 17].

L'atteinte du SNP peut parfois révéler le lupus [22, 23]. En effet, nous avons observé un cas de tétraplégie d'installation brutale ; due à une polyneuropathie sensitivo-motrice ; axonale aiguë, sévère des quatre membres. Ce tableau a été révélateur de la maladie lupique.

Près d'un patient sur deux (48,28%) avait reçu des fortes doses de corticoïdes (bolus avec relais par voie orale) associées parfois au cyclophosphamide (17,24% des cas) dans la prise en charge des atteintes neurologiques centrales graves.

La corticothérapie reste le traitement de référence des manifestations sévères de neuro-lupus, quand un processus inflammatoire est suspecté. Les experts de l'EULAR recommandent une corticothérapie orale à 1 mg/kg dans le cas des méningites aseptiques, des syndromes confusionnels et des psychoses, ainsi que dans le cadre d'un lupus actif sur le plan systémique et compliqué de crises convulsives, de mouvements anormaux, d'un accident vasculaire cérébral [13].

L'évolution a été marquée par des complications chez 75,86% de nos patients, notamment infectieuse (45,45%) et rénale (45,45%). Six patients sont décédés d'atteintes neurologiques centrales. La MNP constitue la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale.

Conclusion

Les MNP sont fréquentes chez nos lupiques jeunes et sont le plus souvent présentes au diagnostic avec une forte activité de la maladie. Les atteintes centrales diffuses (épilepsie et syndrome confusionnel aigu) sont prédominantes et de mauvais pronostic. Le traitement associé des corticoïdes à fortes doses et parfois un immunosuppresseur (cyclophosphamide).

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.



REFERENCES

1. Lefèvre G, Zéphir H, Warembourg F, Michelin E, Pruvo J.-P, Hachulla E et al. Neurolupus : Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique. *rev med* 2012 33 (9) 491-502
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993; 72: 113-24. 55/3
3. Hanly JG, Urowitz MB, Su L et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 529-35.
4. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 1-11.
5. Daboiko JC, Gueret M, Eti E, Ouali B, Ouattara B, Gbane M et coll. Profil clinique et évolutif du lupus érythémateux systémique à Abidjan : à propos de 49 cas colligés au CHU de Cocody. *Médecine d'Afrique Noire* 2004; 5103: 143-146.
6. Iba Ba J, Nzenze JR, Biteghe B, Missounga L, Bignoumba Ibouili R, Moussavou Kombila JB et coll. Profil clinique, biologique et évolutif du lupus systémique en milieu hospitalier à Libreville. *Médecine d'Afrique Noire* 2011; 5812: 551-559
7. Fall S, Pouye A, Ndiaye FS, Ndongo S, Leye Y, Dioum A et coll. Présentation initiale du lupus érythémateux systémique au Sénégal. *Médecine d'Afrique Noire* 2011; 5803:156-160
8. Gbané-Koné M, Baly Ouattara B, Kouassi JMD, Megne E, Ngandeu AN, Coulibaly AK et al. Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus, on Black African Subject, in Abidjan. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 2015, 5, 28-35
9. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for the neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; b42: 599- 608
10. Lecapitaine AL, Bakir R, Delassus JL, Gros H, Bouldouyre MA. Lupus systémique : quels patients et quelle prise en charge en Centre Hospitalier Général ? *Santé Publique* 2017 ; 1 (29) : 47 - 55
11. Madrane S, Ribl C. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 848-53
12. Riehl D, Cohen F, Aubart J, Haroche M, Pha M, Pineton De Chambrun M et al. Atteintes neurologiques au cours du lupus systémique : nouveaux concepts à partir d'une cohorte monocentrique. *rev med*. 2018. 03. 340
13. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12): 2074-82
14. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG, Gordon C, Bae SC, Sanchez- Guerrero J et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65(11): 2887-97
15. Mahfoudhi M et al. Manifestations neurologiques au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 25 cas ; *rev med*. 2015. 10. 107



16. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* (2012) 71(9): 1502–9.
17. Salim A, Atif M, Denadane O, Bouchenaki M, Bahamida N, Barka Z et al. Atteinte neurologique au cours du lupus érythémateux systémique : étude sur 29 cas. *Revue Neurologique* 2018 ; 174 (1) S143
18. Rharrabti S, Khammar Z., Ouafa Bono O. et al. Accès psychotique aigu révélant une poussée de neurolupus *Information psychiatrique* 2013/4 (89) : 333 - 336
19. Zenone T, Steineur MP, Sibille M, Durieu I, Vital Durand D. Myélopathie révélatrice d'un lupus. Deux observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2000; 12: 1114–20
20. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC et al. Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(7): 1837–47.
21. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017 ; 17 (1):70. doi: 10.1186/s12888-017-1234-1
22. Aït Ben haddou E, Birouk N, El Alaoui-Faris M et al. Polyradiculonévrite aiguë de type Guillain-Barré révélant un lupus érythémateux aigu disséminé. Étude de deux cas et revue de la littérature. *Revue Neurologique*, 2003 ; 159, 300-306
23. Ahbeddou N, Benomar A, Rasmouni K, Quessar A, Ouhabi H, Ait Ben Haddou E et al. Thrombose veineuse cérébrale et polyradiculonévrite aiguë révélant un lupus érythémateux disséminé. *Revue Neurologique*, 2010 ; 166, 458-463