

Le lupus familial :

A propos de huit familles



O. GACEM⁽¹⁾, Z. ZEROUAL⁽²⁾, Z. ARRADA⁽²⁾,
H. DJOUDI⁽³⁾, O. CHABATI⁽⁴⁾, K. DJENOUHAT⁽⁵⁾,

(1) Service de pédiatrie Hôpital Djillali Belkhenchir, Birtraria, Alger

(2) Service de pédiatrie CHU N'fissa, Hamoud Hussein Dey, Alger

(3) Service de rhumatologie Hôpital de Douéra, Alger

(4) Service de pneumologie Hôpital de Rouiba, Alger

(5) Service d'immunologie Hôpital de Rouiba, Alger.

Résumé

Le lupus érythémateux systémique pédiatrique (LESp) est une pathologie auto-immune sévère, son mécanisme n'est pas bien élucidé, toutefois plusieurs facteurs ont été impliqués dont les facteurs génétiques. Afin d'étudier la particularité du lupus familial chez l'enfant, ce travail a été effectué, ce dernier a été possible après la réalisation d'un premier travail d'une thèse sur « le lupus érythémateux systémique chez l'enfant : les facteurs de sévérité ». C'est une étude prospective, multicentrique, descriptive, incluant les patients de moins de 16 ans présentant un LES selon les critères de la classification de l'American College of Rheumatology sur une durée de 36 mois (2015- 2018). Parmi 83 patients inclus dans l'étude, huit familles lupiques ont été retenues (8 patients suivis dans notre service et 11 membres de leurs familles). Les résultats sont les suivants : fréquence du lupus familial (9,6%), lien de parenté de premier degré (72,8%), antécédents familiaux de maladies auto-immunes majeures (100%), âge moyen de début : 6,8 ans [2-13], délai diagnostique moyen de 12 mois [2-36 mois], formes cliniques sévères (87,5%), facteurs antinucléaires (100%), anticorps Anti ADN (75%), hypocomplémentémie C3, C4 (50%), activité de la maladie (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 20 (50%). L'évolution a été fatale pour un patient. Conclusion : Il existe un concept d'auto-immunité familiale, dominée par les maladies auto-immunes majeures témoignant de la présence de facteurs génétiques impliqués dans le lupus familial. D'où l'intérêt des études génétiques au sein des familles de LES afin de mieux comprendre les mécanismes de la maladie.

>>> **Mots-clés :**

Lupus érythémateux systémique, enfant, familial, sévère, génétique.

Abstract

Childhood systemic lupus erythematosus (cSLE) is a severe autoimmune disease; its mechanism is not well understood; however, several factors have been implicated, including genetic factors. In order to report the particularity of cSLE in family-related lupus, this work was carried out. Made possible after the completion of a first work of a thesis on "Systemic lupus erythematosus in children: factors of severity" (Algiers). This is a prospective, multicenter, descriptive study, including patients less than 16 years of age with SLE according to the American College of Rheumatology classification criteria over a period of 36 months (2015-2018). Among 83 patients included in the study, eight lupus families were selected (8 patients followed in our department and 11 members of their families). The results are as follows: frequency of familial lupus (9.6%), first degree family relationship (72.8%), family history of major autoimmune diseases (100%), mean age on onset: 6, 8 years [2-13], mean diagnostic time of 12 months [2-36 months], severe clinical forms (87.5%), FAN (100%), Anti DNA (75%), C3, C4 hypocomplementemia (50%), disease activity (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 20 (50%). The evolution was fatal for one patient. Conclusion: There is a concept of familial autoimmunity dominated by major autoimmune diseases indicating the presence of genetic factors involved in familial lupus. Hence the interest of genetic studies within SLE families in order to better understand the mechanisms of the disease.

>>> **Key-words :**

Systemic lupus erythematosus, child, family, severe, genetic.

Introduction

La sévérité du lupus érythémateux systémique par rapport à l'adulte a été prouvée. Il est souvent sporadique et les cas familiaux sont rares (10-15%). Peu d'études de lupus familial particulièrement juvénile ont été rapportées, d'où l'intérêt de ce travail dont l'objectif est de mettre en exergue la contribution des antécédents familiaux des maladies auto-immunes majeures dans le lupus familial et de démontrer ses aspects cliniques, immunologiques et pronostiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, multicentrique qui a intéressé plusieurs centres de recrutement dans l'Algérois, Blida, Douéra, Sétif et dont la durée était de 36 mois (2015-2018). Le suivi des patients s'est déroulé au sein de la consultation de rhumato-pédiatrie de l'hôpital universitaire de N'Fissa Hamoud ex Parnet Hussein Dey Alger colligeant tous les patients moins de 16 ans répondant aux critères de la classification de l'*American College of Rheumatology* (ACR), et ayant un contexte d'un lupus familial (au moins un parent de 1er degré ou autres membres de la famille ayant un LES). Un questionnaire a été établi pour répondre à l'objectif de l'étude.

Afin d'estimer l'activité de la maladie, nous avons utilisé le score d'activité : *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI). Son utilisation est extrêmement répandue dans l'évaluation du LES chez l'adulte, et a été validée chez l'enfant. Ainsi, des niveaux d'activité et des critères de poussées ont été clairement déterminés. Un score ≥ 20 correspond déjà à une maladie lupique de très haute activité. Les seuils d'activité ont été établis comme suit : l'activité était considérée comme légère si le score était entre 6-10, modérée s'il était compris entre 11- 20, sévère s'il était ≥ 20 (tableau 1).

Tableau 1 : Niveaux d'activité selon le score SLEDAI

Score SLEDAI	Niveau d'activité
= 0	Pas d'activité
[1-5]	Activité légère
[6-10]	Activité moyenne
[11-19]	Activité élevée
≥ 20	Très haute activité

Analyse statistique

La saisie de l'analyse statistique a été réalisée sur logiciel EPI INFO et EPIDATA version 3.2 ; nous avons fait appel à deux méthodes d'analyses statistiques. Une uni-variée en utilisant des pourcentages, des moyennes et des écart-types, et une analyse bi- et multivariée au cours de laquelle nous avons utilisé des tests statistiques de Khi-deux de Pearson, le test de Student et dans certaines situations le test exact de Fisher. Les tests statistiques réalisés, avaient un degré de signification alpha égal à 5% avec un intervalle de confiance à 95%. Les tests de Khi-deux, les moyennes et les pourcentages ont été précisés.

Résultats

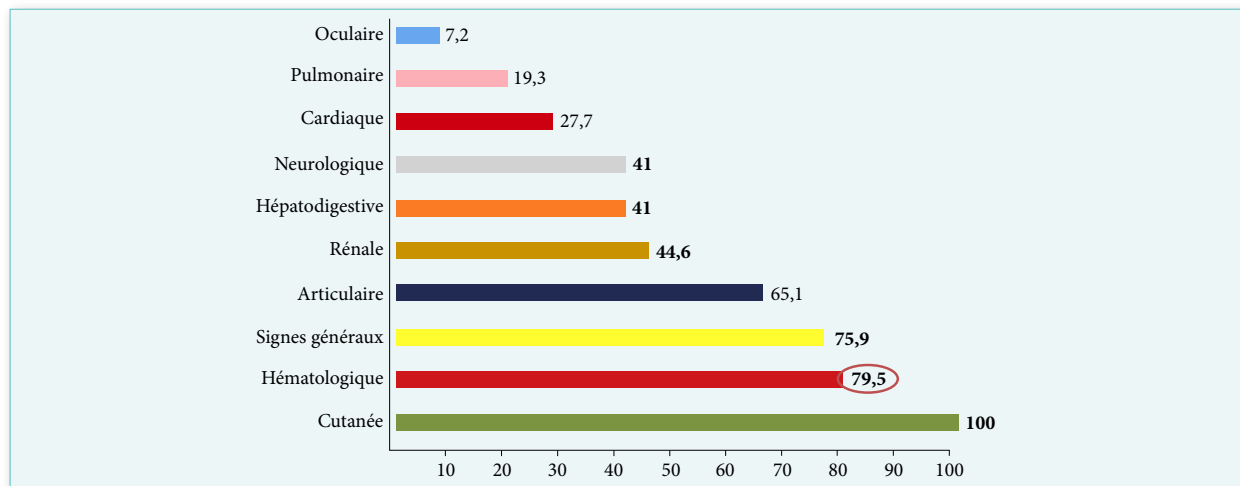
Données globales

Dans le cadre du premier travail dont l'objectif était d'étudier le LESp et les facteurs de sévérité, nous avons colligé 83 enfants lupiques en 3 ans.

Le sex-ratio garçon/fille était 1:4,9 (0,20), l'âge de début de la maladie avait une moyenne de $10,12 \pm 3,88$ ans avec des extrêmes de [2-15 ans].

Les caractéristiques clinico-biologiques sont résumées dans (Figure 1). L'hypocomplémentémie était comme suit : C4 (55,4%), C3 (56,6%).

La fréquence des formes sévères était de 83%. L'activité SLEDAI était > 11 chez 64/83 patients dont 49 avait déjà un SLEDAI ≥ 20 . La prévalence du décès était de 11%.



Lupus familial

Nous avons étudié 8 familles lupiques dont 8 patients inclus dans notre présent travail, et 11 membres de leurs familles, ce qui fait une prévalence du lupus familial à 9,6% (figure 2). Le lien de parenté était comme suit : 36,4% mères, 36,4% sœurs, 18,2% tantes maternelles et 9,1 cousins germains.

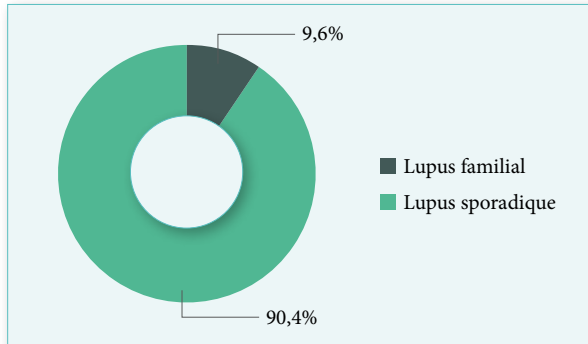


Figure 1 : Répartition des patients selon la présence du lupus familial pédiatrique

Les antécédents familiaux de maladies auto-immunes étaient présents chez les 8 patients ($p=0,001$), les 8 patients avaient au moins un parent concerné par ces derniers. Les maladies auto-immunes majeures dominaient les étiologies des antécédents familiaux en l'occurrence le LES, le diabète type I, la thyroïdite et le psoriasis (44,4% ; 33,3% ; 11,11% ; 11,11%) (figures 3).

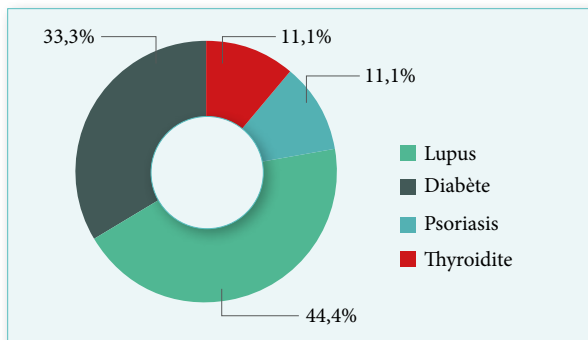


Figure 3 : Répartition des patients selon les maladies auto-immunes majeures des antécédents familiaux dans le lupus familial

L'âge moyen de début des symptômes était de 6,8 ans ; avec une moyenne de délai diagnostique de 12 mois et des extrêmes de [2-36 mois]. Les formes cliniques initiales étaient dans 87,5% des cas sévères, avec une association au caractère familial significative ($p=0,012$).

Les formes graves étaient dominées par l'atteinte hémato-logique (75% des cas), l'atteinte rénale (50% des cas stade IV, VI), l'atteinte cardiaque (50% des cas), l'atteinte

neurologique (37,5% des cas), et le syndrome d'activation macrophagique dans un tiers des cas.

L'atteinte hépato-digestive était présente dans 25% des cas sous forme de pancréatite récidivante prise pour idiopathique pendant 2 ans d'évolution et une hépatite lupoïde ayant évolué vers une cirrhose avec un retard diagnostique manifeste de 12 mois.

L'atteinte pleuropulmonaire avait une prévalence de 37,5% des cas dans un tableau d'emballage multi-viscéral au cours des poussées lupiques. L'activité de la maladie estimée par le score SLEDAI avait une moyenne de 18 dont 62,5% des cas > 11 et 50% des cas supérieurs à 20 ; signifiant ainsi une activité très élevée.

Les FAN étaient positifs à un seuil $\geq 1/1.000$ dans 88% des cas avec présence des anticorps anti-ADN dans 75% des cas. La moitié des patients avaient une hypocomplémentémie sur les fractions C3 et C4 avec persistance d'un C4 bas chez un patient. 5/8 patients ont bénéficié de l'hydroxychloroquine à dose pédiatrique sans aucun effet secondaire ; 3/8 patients ont vu ce traitement différé à cause de leur bas âge.

87,5% des patients ont reçu, à un moment donné de leur évolution et selon l'atteinte clinique, un traitement corticoïde soit per os ou en bolus. Les immunosuppresseurs en l'occurrence le cyclophosphamide en mini bolus et le Mycophenolate Mofetil (MMF) ont été prescrits selon le protocole de la prise en charge de la néphropathie lupique de stade IV et VI, et celui du neurolupus. Devant la non-réponse aux traitements usuels de la thrombopénie auto-immune qui était réfractaire chez une patiente, nous avons eu recours à l'utilisation répétée du Rituximab avant qu'elle ne soit stabilisée.

L'évolution a été fatale pour un patient à l'âge de 5 ans, ayant eu un neurolupus avec un déficit moteur et qui avait compliqué par un syndrome d'activation macrophagique suite à une infection fongique. Ce dernier avait déjà un antécédent familial : une sœur décédée au même âge et dont le diagnostic de LES infantile a été retenu chez elle à l'âge de 3 ans.

Discussion

Le lupus familial est une entité rare, estimée entre 10 et 15% des cas. Au terme de notre étude, nous avons réuni 8 familles lupiques avec 19 patients atteints dont 12 cas pédiatriques (8 patients appartenant à notre étude et 4 autres rapportés dans les antécédents familiaux ; il s'agissait de 4 sœurs appartenant à quatre familles différentes, dont deux d'entre elles décédées à un âge précoce (5 et 7 ans).

Le lupus familial a été estimé à 9,6% de la population étudiée : ce taux est très proche des données de la littérature déjà avancées. Il est cependant très difficile de comparer nos résultats concernant ce paramètre probablement génétique, avec ceux des populations caucasiennes ou autres, car nous n'avons pas les mêmes prédispositions génétiques à ces maladies.

Le lien de parenté était de premier degré dans 72,8% des cas (mères et sœurs), avec un faible taux de consanguinité qui était de 12,5% des cas. La moitié des lupus familiaux pédiatriques avaient des antécédents familiaux de maladies auto-immunes majeures, autres que le lupus, en l'occurrence le diabète, thyroïdite et le psoriasis.

Tableau 2 : Corrélation entre la présence des maladies auto-immunes et lupus familial

Maladie auto-immunes	Lupus familial					p value
	Oui		Non		Total	
	nbr	%	nbr	%	nbr	
Oui	8	100	30	40,0	38	0,001 DS
Non	0	0,0	45	60,0	45	
Total	8	100	75	100	83	

Ces données suggèrent l'interaction de plusieurs facteurs génétiques dans l'émergence du lupus familial pédiatrique ; de ce fait, la maladie serait liée à la transmission de gènes codant des « traits auto-immuns » et de gènes régulateurs ou accélérateurs de la maladie.

L'âge moyen de survenue des premiers signes du lupus familial pédiatrique était dans la moitié des cas précoce. En effet, quatre patients avaient exprimé les premiers symptômes avant l'âge de cinq ans. Comparé aux cas du lupus sporadique, l'âge de survenue du lupus familial pédiatrique était avancé.

Notre étude a démontré aussi le retard qui existe entre le délai d'apparition des premiers symptômes de la maladie, et celui d'un diagnostic retenu. En effet, la moyenne du délai diagnostique était de 12 mois avec des extrêmes de [2-36 mois], soulevant ainsi la difficulté d'un diagnostic précoce avec ses conséquences néfastes sur l'évolution. Il est dû probablement aux manifestations cliniques inaugurales qui ne sont nullement spécifiques, se résumant à des signes constitutionnels de la maladie, le plus souvent isolés et prolongés surtout chez les plus jeunes patients. Ce caractère insidieux des symptômes peut mettre des années à se compléter.

Sur les huit patients présentant un caractère familial lupique, sept ont présenté des manifestations cliniques graves (particulièrement rénales, neurologiques et

syndrome d'activation macrophagique) avec parfois des formes cliniques trompeuses et rares notamment l'atteinte hépato-pancréatique évoluant rapidement vers une cirrhose micronodulaire hépatique, et des épisodes de pancréatites récidivantes sévères.

Les résultats de nos analyses ont révélé une hypocomplémentémie chez la moitié de notre série, témoignant ainsi de l'importance de la consommation de la voie classique du complément au cours de la maladie lupique familiale. La fréquence de l'hypocomplémentémie dans le lupus familial se rapproche étroitement à celle du lupus sporadique. Néanmoins, un déficit permanent en complément C4 a été confirmé chez un patient présentant un lupus sévère avec des infections graves à répétition, et dont la sœur porteuse de la même maladie était décédée dans un tableau de syndrome d'activation macrophagique avec atteinte cardiaque grave (myocardite avec choc cardiogénique).

Quant à l'activité de la maladie, le score SLEDAI était > 11 dans 62,5% des cas, dont 50% des patients ≥ 20, ceci confirmant la haute activité lupique chez cette catégorie du LESp. Nous tenons à préciser que le pronostic du lupus familial était le même que celui du lupus sporadique dans notre étude. La différence de la sévérité n'étant pas très significative entre les deux groupes. En effet, ils ont accumulé les mêmes types d'atteintes graves et les mêmes niveaux de l'activité de la maladie.

La prise en charge thérapeutique des 8 patients était basée sur la forme clinique du lupus (sévère ou légère), le type d'organe touché et l'activité SLEDAI. Néanmoins nous avons été confrontés à la non-utilisation de certaines drogues, vu le bas âge du début de la maladie, en l'occurrence l'hydroxychloroquine, ce qui a privé ces patients d'un médicament devenu incontournable dans le traitement du lupus érythémateux systémique pédiatrique, ayant prouvé ses effets bénéfiques et son rôle dans la prévention des rechutes et l'amélioration de la survie.

Aussi, les glucocorticoïdes qui étaient le pilier du traitement pharmacologique chez ces patients lors des fluctuations sévères de la maladie, ont été utilisés avec appréhension du fait de leurs potentiels d'effets délétères dans cette tranche d'âge en plein croissance.

L'adjonction des immunosuppresseurs était inévitable chez nos patients dans les formes avancées de néphropathies lupiques, et certaines manifestations neurologiques et hématologiques graves.

L'évolution fatale avait une incidence un peu plus élevée pour le lupus familial (12,5% des cas) en effet, parmi les

huit patients étudiés un seul avait une évolution fatale par contre l'incidence du décès dans le lupus sporadique était moindre (10,6% des cas) ; parmi les 75 cas étudiés on a eu huit décès.

Notons toutefois, que la comparaison pourrait être difficile devant le faible effectif du lupus familial et la conclusion pourrait être désuète.

Nos données concernant cette entité du lupus rejoignent celles de la littérature. En effet plusieurs études en l'occurrence C. Jensa et al., avait, après une très grande cohorte, démontré dans l'ensemble qu'une histoire familiale de LES pourrait constituer un facteur de risque majeur pour le développement ultérieur de la maladie lupique et d'autres maladies auto-immunes majeures selon le degré de parenté.

G.E. Eroglu et al., en étudiant 26 familles, a mis l'accent sur les facteurs génétiques et leur rôle dans le développement et l'expression de LES au sein des autres membres de la famille, et que les facteurs environnementaux pourraient être un facteur déclenchant de la maladie.

Ce présent travail rejoint l'étude tunisienne de D. Chebbi sur 14 familles lupiques, qui suggère qu'il n'y a pas de différence significative entre les caractéristiques cliniques et biologiques entre le lupus sporadique et familial.

Néanmoins, il est plus prudent de considérer l'éventualité que le lupus familial pourrait être un facteur prédictif de sévérité de par l'âge précoce d'apparition, le retard diagnostique dû au polymorphisme clinique et les formes trompeuses, la haute activité de la maladie avec des niveaux SLEDAI élevés, et la contrainte de l'utilisation d'un panel thérapeutique lourd chez des nourrissons et petits enfants pouvant entraver une bonne croissance et engendrer des effets délétères avec parfois des séquelles définitives.

Conclusion

Le lupus familial reste une entité particulière du LESp caractérisé par son début précoce et son issue sévère, et une activité haute de la maladie. Ce présent travail a démontré la corrélation entre le concept d'auto-immunité familiale dominée par les maladies auto-immunes majeures et le caractère familial du LES pédiatrique.

Il est très utile de multiplier les cohortes pédiatriques afin de soulever la particularité du lupus familial pédiatrique et de préciser les déterminants génétiques pourvoyeurs de pronostic.

Date de soumission

19 Décembre 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Olivia Weill et all. Le phénotype des lupus familiaux ou syndromiques n'est pas différent des autres formes de lupus juvéniles. 10.1016/j.rhum.2016.09.009
2. Constance Jensina Ulff-Moller, Jacob Simonsen, Kirsten Ohm Kyvik, Soren Jacobsen, Morten Frisch. Family history of systemic lupus erythematosus and risk of autoimmune disease: Nationwide cohort study in Denmark 1977-2013.
3. B. Bader-Meunier, N. Jeremiah, F. Rieux-Laucat. Le lupus systémique à début pédiatrique : une pathologie polygénique ou mono génique ? La revue de Médecine interne. 10.1016/j.rev-med.2012.10.370.
4. Sanaa Krich, Kawtar Inani, Mariame Meziane, Fatima Zohra Souilmi, Samir Atmani, Mustapha Hida, Taoufik Harmouch, Afaf Amarti, Fatima Zohra Mernissi. Le lupus systémique juvénile familial : à propos de deux familles. Pan African Medical Journal 2015 ; 20 :419.
5. N. Kaddour, M. Frigui, S. Merzouk, M. Snouci, I. Ayadi, Y. Bensaleh, A. Ouled Mokhtar, D. Hssairi, Z. Behloul. Lupus familial : Étude de sept familles. Rev med 2008. 03. 287.
6. R Priori, E Medda, F Conti, EAM Cassara, MG Danieli, R Gerli, R Giacomelli, F Franceschini, A Manfredi, M Pietrogrande, MA Stazi and G Valesini. Familial autoimmunity as a risk factor for systemic lupus erythematosus and vice versa: a case-control study. Lupus journal (2003) 12, 735-740.
7. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. JAMA Intern Med 2015; 175:1518-26.
8. G E Eroglu, P F Kohler. Familial systemic lupus erythematosus: the role of genetic and environmental factors. Ann Rheum Dis 2002; 61:29-31.
9. Michel M, Johanet C, Meyer O, Francès C, Wittke F, Michel C, et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. Medicine (Baltimore) 2001; 80:153-8.
10. Amit Thakral, Marsia S, Klein-Gitelman. An update and treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. Rheumatol Ther August (2016) 3:209-219.
11. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res.2012; 64(3) :375-383.
12. D Chebbi, M Jallouli, M Snoussi, C Damak, F Frikha, R Ben Salah, H Loukil, S Marzouk and Z Bahloul. Familial lupus in Tunisia: a series of 14 families. Sage Journals Lupus (2019); Volume: 29, issue: 1, page(s): 92-95.