

LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE ET ÉPILEPSIES

A. REZGUI (1), N. GHANNOUCHI (2), A. GABBOUJ (1), J. ANOUN (1), M. KARMANI (1), A. MZABI (1), F. BEN FREDJ (1), F. BAHRI (2), CH. LAOUANI (1)

RÉSUMÉ : La comitialité est une des manifestations neurologiques les plus sévères du lupus érythémateux systémique (LES). Notre objectif est de décrire les caractéristiques des épilepsies chez les patients lupiques. Dans une étude rétrospective descriptive, les données cliniques et paracliniques des patients lupiques présentant une épilepsie ont été comparées à celles des patients lupiques n'ayant pas présenté de crises convulsives. Nous avons recensé 177 patients lupiques dont 14 (8 %) avaient présenté une épilepsie avant, au moment ou après le diagnostic de LES. L'âge de survenue des épilepsies était plus jeune que celui des autres manifestations. L'association à un syndrome des antiphospholipides n'était pas significative. Les patients lupiques présentant une épilepsie avaient un score d'activité de la maladie lupique (SLEDAI) significativement plus élevé que celui du groupe contrôle. L'évolution était marquée par la disparition des crises convulsives (n=5), la récurrence (n=4), l'installation de troubles cognitifs (n=3) et le décès (n=2). Cette étude montre que la comitialité tend à survenir de façon précoce au cours du LES, aggravant alors le pronostic fonctionnel et vital. Elle associe un SLEDAI assez élevé ainsi qu'un âge de survenue plus jeune.

MOTS-CLÉS : *Epilepsie - Incidence - Lupus - Pronostic- Traitement*

SEIZURES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
SUMMARY : Seizures are one of the most serious neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). This descriptive and retrospective study aims at describing clinical and paraclinical features and therapeutic approach of seizures in patients with SLE. The characteristics of the seizure group was compared to those of a control group (patients with LES who had not presented seizures). A total of 177 patients were included in these analyses. Among them, 14 (8 %) developed seizures before, at or after the SLE diagnosis. The age of occurrence of seizures was younger than for other complications of the disease. There was no significant association with the antiphospholipid syndrome. Disease activity in these patients was significantly higher than in the control group. During the follow up, the subjects being under anticonvulsants and/or corticosteroids and/or immunosuppressive therapy, we observed good outcomes (n=5), re-occurrence of seizures (n=4), cognitive impairment (n=3) and death (n=2). Our study shows that seizures tend to occur early in the course of SLE, in the context of important disease activity and other serious clinical manifestations and in younger individuals. Seizures portend a negative impact on the overall long-term prognosis and quality of life in patients with SLE.
KEYWORDS : *Seizures - Incidence - Lupus - Outcomes - Therapy*

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe. Il est défini comme un syndrome clinique de cause inconnue, caractérisé par la production d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau cellulaire.

Sa physiopathologie est imparfaitement élucidée; l'existence d'une prédisposition génétique est clairement établie (prédisposition ethnique, concordance chez les vrais jumeaux). Certains facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des agents infectieux, aux rayons ultra-violet, aux œstrogènes et au stress, sont aussi déterminants. Le pronostic de la maladie lupique est conditionné par l'atteinte rénale et neurologique.

A côté des classiques manifestations cutanées, articulaires, rénales et hématologiques, de nombreux syndromes neuropsychiatriques ont été rapportés chez les patients lupiques, com-

prenant des manifestations centrales et périphériques, avec une prévalence allant de 10 à 80 % selon les séries (1-3).

L'épilepsie constitue une des plus fréquentes manifestations neurologiques au cours du LES et se voit dans 10 à 20 % des cas (4, 5). Toutes les formes d'épilepsies peuvent se rencontrer au cours du LES : les crises généralisées tonico-cloniques, atoniques, ou purement myocloniques ont été décrites ainsi que les crises focales simples et complexes (6). Les convulsions au cours du LES posent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge.

L'objectif de ce travail est de préciser les particularités nosologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques de l'épilepsie lupique à travers une série de malades tunisiens suivis en médecine interne.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des dossiers de patients lupiques hospitalisés au service de Médecine Interne du CHU Sahloul et du service de Médecine Interne du CHU Farhat Hached (Sousse, Tunisie) entre

(1) Service de Médecine interne, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie.

(2) Service de Médecine interne, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

1995 et 2014. Ont été inclus tous les patients répondant aux critères ACR (American College of Rheumatology) du LES présentant au moins une manifestation neuropsychiatrique selon la nomenclature de l'EULAR (European League Against Rheumatism). Ont été exclus de cette étude les patients ayant présenté des manifestations neurologiques dont l'étiologie était métabolique ou iatrogène, à l'exclusion de la corticothérapie.

Le groupe de patients ayant présenté une épilepsie (groupe étude) a été analysé sur les plans démographique, clinico-biologique, immunologique, radiologique, thérapeutique et évolutif. Ces données ont été, par la suite, comparées à celles des patients lupiques n'ayant pas présenté de crises convulsives (groupe contrôle).

L'analyse statistique de ces données a été faite par un logiciel médical de statistiques faisant appel au test Khi Carré de Pearson (X²) et à l'analyse de variances (ANOVA). Les différences sont considérées comme significatives pour une valeur de $p \leq 0,05$.

RÉSULTATS

L'étude comprenait 177 patients dont 157 femmes et 20 hommes, soit un sexe ratio F/H de 7,85. L'âge moyen de début de la maladie était de 35 ans, avec des extrêmes de 13 et 80 ans. La plus forte prédominance se situait entre 20 et 29 ans. Parmi ces 177 patients lupiques, 55 (31 %) avaient présenté au moins une des manifestations neuropsychiatriques avancées par l'ACR. Il s'agissait de manifestations psychiatriques (n=9), neurologiques (n=31) ou mixtes (n=15). L'épilepsie était diagnostiquée chez 14 patientes soit 25,5 % du groupe neuro-lupus et 8 % de toute la population lupique.

L'âge de survenue des premières crises convulsives était en moyenne de 28 ans avec des extrêmes de 12 ans et 52 ans. Cet âge de survenue paraît précoce, comparativement à celui des autres manifestations lupiques.

Le délai entre le diagnostic de LES et la constatation de la première crise convulsive était de 18 mois en moyenne (0-36 mois). L'épilepsie était inaugurale chez deux patientes et précédait le diagnostic de LES de 36 mois chez une patiente.

Le type des syndromes épileptiques correspondait à des crises convulsives généralisées chez 12 patients. Deux patientes avaient une épilepsie focale.

Le score d'activité de la maladie lupique (SLEDAI) était, en moyenne, à 16 (8-20), significativement plus élevé par rapport à celui du groupe contrôle (SLEDAI moyen à 8).

Les manifestations systémiques associées chez ces patients étaient, en moyenne, de 3. Il s'agissait essentiellement de manifestations cutanéomuqueuses, articulaires et rénales. Les crises convulsives étaient associées, dans 50 % des cas, à une autre manifestation neuropsychiatrique, mais aucune association statistiquement significative n'a été notée.

L'association à une néphropathie lupique ou à un syndrome des anti-phospholipides n'était pas plus fréquente chez ce groupe de patients par rapport au groupe contrôle.

L'étude du liquide céphalo-rachidien, faite pour toutes les patientes, avait éliminé une méningite dans tous les cas, montrant pour deux patientes une dissociation albumino-cytopologique.

Le bilan immunologique révélait des anticorps anti-nucléaires positifs à des taux élevés chez toutes les patientes, avec des anti-DNA natifs (64,2 %), des anti-Sm (42,8 %), ainsi que des anti-phospholipides (14,2 %).

L'électroencéphalogramme fut réalisé chez 7 patientes. Il montrait un paroxysme antérieur dans un cas et un ralentissement de l'activité de fond avec souffrance post-critique dans un autre cas. Il était normal chez cinq patientes.

L'angio-IRM cérébrale a permis de retenir l'étiologie «cryptogénique» dans six cas, en l'absence de lésion significative à l'IRM ou de contexte infectieux ou métabolique. Dans les autres cas, l'IRM était pathologique, montrant une atrophie cortico-sous-corticale dans quatre cas, un hypersignal T2 de la substance blanche en périventriculaire dans deux cas et en pré-sylvien dans un cas, et une vascularite cérébrale dans un cas (Figure 1).

TRAITEMENT

Quatre de nos patientes ont nécessité un traitement anti-convulsivant : acide valproïque seul (n=3) et clonazépam (n=1) et ce, pour une récurrence des crises convulsives.

L'évolution fut marquée par la disparition des crises convulsives dans cinq cas, avec un recul de 4 ans, mais par une récurrence dans quatre cas sous le même mode. Deux patientes sont décédées au décours d'un état de mal convulsif par souffrance neurologique.

TABLEAU I. MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE D'APRÈS L'ACR (10)

Centrales	Périphériques
Méningite aseptique	Syndrome de Guillain-Barré
Pathologie cardiovasculaire	Dysautonomie
Atteinte démyélinisante	Mononévrite simple/multiple
Céphalées	Myasthénie
Mouvements anormaux	Neuropathie des nerfs crâniens
Convulsions	Plexopathie
Myélopathie	Polyneuropathie
Confusion aiguë	
Anxiété	
Troubles cognitifs	
Troubles de l'humeur	
Psychose	

DISCUSSION

Les critères de l'ACR (American College of Rheumatology) nécessitent la présence de 4 critères, présents soit de façon simultanée, soit successivement, parmi 11 critères pour classer la maladie comme lupique (7, 8). Les critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) permettent la classification de la maladie lupique en présence, là aussi, de 4 critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations (9).

Les crises convulsives ou épilepsies figurent parmi les différents critères de l'ACR et du SLICC. L'ACR a proposé, en plus, une définition des principales manifestations neurologiques, psychiatriques et cognitives observées au cours du lupus, dont les convulsions, ainsi que des recommandations pour optimiser leur diagnostic. Dix-neuf syndromes (Tableau I) ont été retenus (10).

Dans notre étude, les syndromes épileptiques ont été constatés chez 25,5 % des patients du groupe neurolupus, avec une prévalence estimée à 8 % sur l'ensemble de la population lupique. Cette prévalence varie entre 10 à 20 % des patients (4, 5) dans la littérature, alors qu'elle est inférieure à 3 % dans la population générale (11). Les patients lupiques ont un plus haut risque de développer une épilepsie que la population générale. La comorbidité neuro-

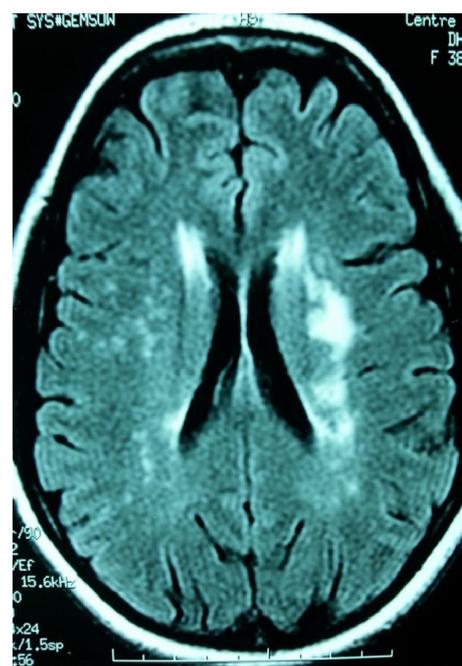


Figure 1. Coupe axiale d'une angio-IRM cérébrale en séquence T2 FLAIR montrant des lésions en hypersignal en faveur d'une vascularite cérébrale

psychiatrique augmente ce risque au sein de la population lupique (12).

Concernant la physiopathologie de l'épilepsie lupique, la littérature mentionne des mécanismes immunologiques passant par des lésions neuronales médiées par des auto-anticorps, des dépôts de complexes immuns, une synthèse intrathécale de cytokines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), mais aussi un mécanisme vasculaire faisant intervenir les vascularites et le rôle prothrombotique des anticorps anti-phospholipides (6).

Toutes les formes d'épilepsies peuvent se rencontrer au cours du lupus : des crises généralisées tonico-cloniques, atoniques, voire à type d'absence, ou purement myocloniques ont été décrites, mais les crises partielles simples (sans trouble de la vigilance) ou complexes (avec trouble de la vigilance), secondairement généralisées ou non, sont les plus fréquentes dans la plupart des séries (4, 6, 13, 14). Dans la nôtre, il s'agissait essentiellement de crises généralisées.

La comitialité peut survenir de façon isolée, sans lésion significative à l'IRM, et entrer dans le cadre d'une épilepsie «cryptogénique». Elle peut aussi révéler une encéphalopathie diffuse dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides catastrophique ou d'une micro-angiopathie thrombotique (15, 16). L'épilepsie lupique peut être secondaire à une vascularite cérébrale,

c'était le cas chez l'une de nos patientes. Les vascularites cérébrales lupiques constituent une entité rare, réalisant des tableaux cliniques polymorphes et incluant rarement des épilepsies (17, 18).

Dans 55 à 68 % des cas, la première crise survient au moment du diagnostic de LES ou dans la première année suivant le diagnostic (19, 20). Une crise d'épilepsie peut être la première manifestation de la maladie lupique ou survenir au cours de l'évolution. Selon l'étude LUMINA (21), les épilepsies tendent à survenir précocement dans le cours évolutif du LES et contribuent aux troubles cognitifs. L'âge jeune et l'activité de la maladie lupique sont des facteurs prédictifs de survenue précoce d'épilepsies, résultats concordant, en partie, avec ceux de notre étude. Ces crises d'épilepsie peuvent apparaître lors d'un épisode inflammatoire aigu ou sur des séquelles d'atteinte du système nerveux central.

Si la comitialité précède le diagnostic de LES, l'hypothèse d'un lupus induit par les anticonvulsivants doit être soulevée. En fait, plus de 80 médicaments différents ont été impliqués dans les lupus médicamenteux. Ils appartiennent à 10 classes thérapeutiques dont les anticonvulsivants. La différence biologique fondamentale est constituée par l'absence d'anticorps anti-ADN natif à titre élevé, considérés comme très spécifiques de la maladie lupique spontanée. Cependant, si la positivité des anticorps antihistones a longtemps été associée au lupus induit, on considère aujourd'hui qu'il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique, et donc qu'il ne permet pas de distinguer, sur sa seule présence, les formes induites et «non induites» de lupus (11).

Le profil immunologique des patients lupiques présentant une épilepsie a été étudié dans la littérature et on a noté que le risque épileptogène dans le lupus est associé à la présence de certains autoanticorps, tels que les anti-Sm (5) retrouvés dans 42,8 % des cas de notre série, les antiphospholipides (13, 14) et les anticorps dirigés contre une protéine de 50-kd de la membrane neuronale (anti-50-kd) (21). Ce risque est encore majoré par la présence de symptômes neuro-psychiatriques, l'activité de la maladie (6) et, surtout, l'existence de lésions cérébrales pré-existantes (4). En revanche, la présence d'anticorps anti-La/SSB et la prise d'hydroxy-chloroquine semblent être associées à une diminution du risque de crises épileptiques (19, 22).

Des recommandations pour la prise en charge des manifestations neuro-psychiatriques lupiques ont été publiées fin 2010 par l'EULAR (15). Devant une première crise convulsive chez un patient lupique, et après avoir éliminé une origine métabolique ou toxique, une IRM et un EEG doivent être systématiquement effectués, et la ponction lombaire envisagée au moindre doute sur une infection (syndrome inflammatoire, fièvre, troubles de la vigilance, céphalées). La présence de céphalées doit faire évoquer une encéphalopathie postérieure réversible, notamment en cas de poussée hypertensive, une thrombophlébite cérébrale, voire une méningo-encéphalite en cas de syndrome infectieux (15, 16).

L'examen paraclinique de référence pour le diagnostic est l'électroencéphalogramme (EEG), mais sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas parfaites : il peut être normal entre les crises, comme chez la majorité des patients de notre série, comme il peut être pathologique en dehors d'une maladie épileptique. L'IRM pourra montrer une atrophie cérébrale, des hypersignaux de la substance blanche et des lésions ischémiques (4, 20, 21). Cependant, l'épilepsie sera symptomatique d'une lésion visible en IRM, ou associée à une autre manifestation neurologique centrale (encéphalopathie réversible postérieure, thrombophlébite cérébrale, AVC, vascularite, etc.), dans seulement un tiers des cas (23).

En l'absence de facteur déclenchant, les experts de l'EULAR ne recommandent pas de traitement anti-épileptique de fond dans le cas d'un épisode unique ou de crises rares. Le traitement anti-épileptique est à proposer en cas de crises répétées (notamment plus de deux crises en 24 heures), s'il existe un déficit neurologique, si la crise est partielle, si l'EEG montre des anomalies caractéristiques ou si l'IRM montre des anomalies structurales pouvant expliquer la crise (cicatrice tissulaire, d'origine inflammatoire ou ischémique), lequel traitement est à maintenir pour au moins deux ans. Les médicaments antiépileptiques doivent être utilisés conformément à leurs indications habituelles, en ayant à l'esprit que la carbamazépine et ses dérivés (oxcarbazépine) sont potentiellement contre-indiqués car inducteurs de lupus (6). La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont réservés aux lésions inflammatoires symptomatiques et aux lupus actifs sur le plan systémique (15).

CONCLUSION

Cette étude montre que la comitialité tend à survenir de façon précoce au cours du LES, pouvant aggraver le pronostic fonctionnel et vital. Elle associe un SLEDAI assez élevé à un âge de survenue plus jeune. La stratégie diagnostique doit éliminer les autres étiologies d'une comitialité chez un patient lupique avant de la retenir comme manifestation neurologique du LES. L'EEG et l'IRM cérébrale sont d'un grand apport diagnostique. La prise en charge thérapeutique fait appel au traitement de fond. La carbamazépine et ses dérivés sont potentiellement contre-indiqués, car potentiellement inducteurs de LES.

BIBLIOGRAPHIE

- Lay Guan How, Choon Lee Wang, Chong Tin Tan.— Seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurol J Southeast Asia*, 1997, **2**, 25-30.
- Mackworth-Young CG, Hughes GR.— Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, **48**, 185.
- Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, et al.— Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001, **10**, 51-8.
- Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT.— Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 2004, **63**, 1808-1812.
- Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B.— Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 2005, **64**, 2102-2107.
- Laurent A, Zahir A.— Lupus, syndrome des antiphospholipides et épilepsie. *Epilepsies*, 2010, **22**, 288-293.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al.— The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982, **25**, 1271-1277.
- Hochberg MC.— Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997, **40**, 1725.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al.— Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**, 2677-2686.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 599-608.
- Scheuer ML, Pedley TA.— The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 1468-1472.
- Jeng-Dau T, Cheng-Li L, Cheng-Chieh Lin, et al.— Risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus - a retrospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, **10**, 1635-1643.
- Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y.— Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome [Hughes syndrome]. *Lupus*, 2006, **15**, 191-197.
- Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, et al.— Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1994, **37**, 568-571.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, 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**, 2074-2082.
- Zhang YX, Liu JR, Ding MP et al.— Reversible posterior encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Intern Med*, 2008, **47**, 867-875.
- Rowshani P, Remans A, Rozemuller PPT.— Cerebral vasculitis as a primary manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005, **64**, 784-786.
- Berlit P.— Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010, **3**, 29-42.
- Ramsey-Goldman R, Alarcon GS, McGwin G, et al.— Time to seizure occurrence and damage in PROFILE, a multi-ethnic systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus*, 2008, **17**, 177-184.
- Gonzalez-Duarte A, Cantu-Brito CG, Ruano-Calderon L, et al.— Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol*, 2008, **59**, 320-323.
- Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, et al.— Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort [LUMINA LIV]. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 829-834.
- Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, et al.— Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus*, 2007, **16**, 863-866.
- Lampropoulos CE, Koutroumanidis M, Reynolds PP, et al.— Electroencephalography in the assessment of neuropsychiatric manifestations in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 841-846.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Rezgui Amel, Service de Médecine interne, CHU Sahloul, Route de Ceinture, Sousse, Tunisie. Email : rezguiamel@yahoo.fr