

Le lupus et le cerveau

Par John G. Hanly, M.D.

Les essais cliniques randomisés à double insu, avec témoins sous placebo, n'ont pas répondu de façon claire à toutes les questions importantes sur le plan clinique. La rubrique Consultation de couloir du *Journal de la Société canadienne de rhumatologie*, tentera d'obtenir une réponse consensuelle de la part d'experts en rhumatologie pour vos questions épineuses. Veuillez adresser ces questions pour les numéros suivants à : katerinee@sta.ca.

Histoire de cas :

Une femme de 43 ans ayant une histoire de lupus depuis 15 ans prend de l'hydroxychloroquine pour aider à gérer sa dermatite et son arthrite. Il y a environ 10 ans, la patiente a commencé à avoir une augmentation de ses problèmes de mémoire et de cognition.

Des tests neurologiques, psychiatriques et neuropsychologiques ont démontré des résultats compatibles à une atteinte lupique du système nerveux central (SNC). Fait à noter, elle n'a jamais eu d'autres caractéristiques cliniques ou sérologiques de syndrome d'anticorps antiphospholipides. Son problème neurocognitif a progressé et elle a développé des crises d'épilepsies partielles complexes. La patiente a été traitée avec de la prednisone et l'azathioprine et a été stable pendant plusieurs années. Éventuellement, cette approche thérapeutique a échoué, ses déficiences neurocognitives ont progressé et les crises partielles complexes ont réapparu. Elle avait été traitée avec le cyclophosphamide il y a cinq ans de cela, mais elle n'avait pas toléré les effets secondaires hématologiques de cette thérapie après deux cycles. La patiente a ensuite été traitée avec le mycophénolate mofétil pendant trois ans avec une amélioration relative de ses symptômes avant que cette thérapie n'échoue à son tour. Au cours des deux dernières années, elle a développé une dépression importante.

Tous les symptômes se sont améliorés avec des corticoïdes à forte dose. Elle a suivi avec succès deux cycles de rituximab (1 000 milligrammes par voie intraveineuse [IV] toutes les deux semaines) avec une amélioration considérable de ses symptômes. Cependant, elle n'a eu aucune amélioration mesurable à la suite de son troisième cycle de traitement. Une autre IRM a été réalisée et ses lésions de la matière blanche sont restées inchangées au cours des 10 dernières années.

Les maladies du système nerveux sont reconnues depuis longtemps chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED). Elles englobent un éventail de manifestations neurologiques et psychiatriques et ont un impact négatif significatif sur la qualité de vie liée à la santé. Des événements neuropsychiatriques (NP) qui ont été rapportés en corrélation avec le LED comprennent des entités communes, telles que maux de tête, troubles de l'humeur, troubles cognitifs, troubles anxieux, troubles épileptiques, maladies cérébrovasculaires, mononeuropathies et états confusionnels aigus. Cependant, seulement 19 % à 38 % de tous les événements neuropsychiatriques sont attribuables au LED.

Attribution et diagnostic des événements neuropsychiatriques

Dans le cas décrit, les caractéristiques NP cliniques sont les troubles cognitifs, les convulsions et les troubles de l'humeur subséquents. Tous ces troubles ont évolué après le diagnostic de LED. Aucune de ces manifestations ne sont spécifiques au lupus. Ainsi, un bilan approfondi est indispensable pour exclure d'autres causes possibles. Les convulsions chez les patients atteints de LED se présentent le plus souvent en tant qu'événement unique, souvent en association avec des mala-

dies systémiques multi-organes actives. Une épilepsie plus indolente et persistante peut se produire en association avec des anticorps antiphospholipides, avec ou sans évidence d'infarctus cérébral. En l'absence d'autre cause identifiable, il est raisonnable de supposer que le LED est la cause la plus probable du trouble épileptique dans le cas présent. Les troubles cognitifs doivent autant que possible être confirmés par des tests neuropsychologiques formels en collaboration avec un neuropsychologue. Les causes de performances cognitives déficientes sont multiples et comprennent la dépression, ce qui peut entraîner une altération cognitive importante en elle-même et nécessite souvent un traitement. Bien que les lésions de la substance blanche détectées sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne sont pas spécifiques au LED et semblent avoir été présentes depuis le début de sa maladie NP clinique, ces changements sont compatibles avec le lupus, lequel a été associé aux maladies de la matière blanche et grise détectée à l'IRM.

Pathogenèse et conséquences pour le traitement

Avant d'examiner de nouvelles possibilités de diagnostic et thérapeutiques pour la patiente, cela vaut la peine de considérer des modèles pathogéniques de LED NP. L'évidence combinée des études chez l'animal et chez l'humain suggère

deux mécanismes pathogéniques auto-immuns ou inflammatoires distincts et potentiellement complémentaires :

(i) des lésions vasculaires impliquant des vaisseaux sanguins de grand et petit calibre, médiées par des anticorps antiphospholipides, des complexes immuns et leucoagglutination résultant en des événements NP focaux, comme les accidents vasculaires cérébraux, et des événements NP diffus, tels que les troubles cognitifs;

(ii) des blessures médiées par l'inflammation où une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la formation de complexes immuns et la production de médiateurs inflammatoires, comme l'IFN, conduisent à des manifestations diffuses NP, telles que des psychoses et des états confusionnels aigus.

D'autres recherches impliquant des cohortes importantes de patients avec une maladie NP bien caractérisée en association avec l'imagerie cérébrale pour identifier les anomalies structurelles et fonctionnelles sont requises pour fournir une validation de ce modèle pathogénique. Sur cette base, les stratégies thérapeutiques potentielles pour le lupus incluent des anticoagulants pour atténuer les effets pro-coagulants des anticorps antiphospholipides, des thérapies anti-inflammatoires pour inverser une barrière hémato-encéphalique perméabilisée et peut-être l'inflammation du cerveau, et l'immunosuppression pour enlever les anticorps pathogéniques.

Investigation

Des tests neuropsychologiques formels seraient utiles afin de confirmer et de caractériser les déficits cognitifs. Cela fournirait une base pour la recommandation de modifications de style de vie et d'autres moyens pratiques pour faire face aux déficits spécifiques et établir une base de comparaison avec les études futures. Une évaluation de la structure du cerveau a été obtenue par l'IRM, et la fonction cérébrale peut être évaluée par l'imagerie SPECT ou PET en fonction de la disponibilité locale et l'accès à cette modalité d'imagerie cérébrale. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) peut aider à identifier de sérieuses anomalies des vaisseaux intracrâniens, et l'imagerie de diffusion (DWI) indiquera les processus ischémiques aigus affectant le parenchyme cérébral. Si disponible, l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale plus sophistiquées, telles que la

spectroscopie par résonance magnétique (SRM) et l'imagerie de transfert (MTI), peuvent fournir des informations supplémentaires sur les niveaux de neurométabolites et l'intégrité des voies de la matière blanche, respectivement.

La présence de maladie de la substance blanche augmente les possibilités de sclérose en plaques (SEP) et d'infection. Selon l'indice de suspicion clinique, l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour détecter la présence de bandes oligoclonales (plus fréquentes – mais pas spécifiques – à la SEP) et pour exclure une infection (y compris l'amplification en chaîne par polymérase [PCR] pour le virus JC et la leucoencéphalopathie multifocale progressive [LMP]) devrait être envisagé. Une recherche d'anticorps antiphospholipides a déjà été effectuée et comprendrait les anticorps anticardiolipine et anticoagulant lupique. Bien que des données intéressantes sur les autres auto-anticorps se font jour, leur rôle dans la gestion clinique des patients n'est pas justifiée en ce moment.

Options de traitement

Les options de traitement incluent les traitements spécifiques et non spécifiques au LED. L'expérience avec les traitements immunomodulateurs antérieurs dans ce cas a été positive, du moins à court terme, comme cela aurait été prédit par la littérature.

Ainsi, un cycle supplémentaire de traitement par le rituximab est une option qui pourrait être envisagée. Il n'existe aucune base pour l'usage d'anticoagulants, étant donné l'absence d'anticorps antiphospholipides ou une athérosclérose accélérée, ainsi qu'une complication de LED bien documentée. Les traitements symptomatiques comprennent l'utilisation d'anticonvulsivants et d'antidépresseurs.

Toute amélioration de l'humeur devrait influencer positivement sur la cognition. Une consultation avec un neuropsychologue peut fournir des conseils pratiques sur les moyens de faire face à l'impact des difficultés cognitives sur les activités quotidiennes. Enfin, l'un des défis dans le cas présent sera de déterminer quels bénéfices supplémentaires peuvent être obtenus par d'autres traitements spécifiques aux maladies. Il est possible que l'état NP actuel soit une conséquence de dommages plutôt que des maladies auto-immunes actives ayant une incidence sur le système nerveux. Une étude de thérapie peut être nécessaire pour résoudre ce problème.

Dr John Hanly est professeur au département de médecine (division de rhumatologie) et pathologie à l'Université Dalhousie et au Capital Health à Halifax, Nouvelle-Écosse.

Commandité par une bourse à la formation
versée sans restriction par Pfizer Canada.



Ensemble, vers un monde en meilleure santé™