

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2009

Thèse N° 134/09

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE CHU HASSAN II FÈS A propos de 77 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/12/2009

PAR

Mlle. BESRI SOPHIA

Née le 04 Avril 1984 à BRUXELLE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lupus - Néphropathie lupique - Péricardite - Vascularite du SNC- Auto anticorps

JURY

M. AKOUDAD HAFID.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Cardiologie	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. BAAJ MOHAMMED.....	} JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	
Professeur agrégé de Neurologie	
Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Dermatologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIQ.....	
Professeur assistant de Néphrologie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	
Professeur assistante de Médecine interne	

Abréviations

AAN	anticorps antinucléaire
AC	anticorps
ACL	anti coagulant lupique
ADN	acide désoxyribonucléique
ADP	adénopathie
AHM	anémie hypochrome microcytaire
AINS	anti inflammatoire non stéroïdien
ANN	anémie normochrome normocytaire
APL	antiphospholipide
APS	antipaludéens de synthèse
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CRP	protéine C réactive
CYC	cyclophosphamide
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
GN	glomérulonéphrite
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HIA	hémorragie intra alvéolaire
IV	intra veineux
LB	lymphocyte B
LT	lymphocyte T
LES	lupus érythémateux systémique
MMF	mycophénolate de mofétil
MP	méthylprednisolone
MTX	méthotrexate
PBR	ponction biopsie rénale
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
SAPL	syndrome des antiphospholipides
TCA	temps de céphaline activée
VS	vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

I- Introduction	4
II- Physiopathologie	7
III- Matériel et méthodes	22
IV- Résultats	28
1. Caractéristiques socio-démographiques	29
a- Sexe	29
b- Age	29
c- Répartition géographique	31
2. L'admission de nos patients	31
a- Délai de consultation	31
b- Mode d'admission	32
c- Motif d'admission	33
3. Les antécédents de nos patients	34
4. Clinique	36
a- Signes généraux	37
b- Atteinte cutané-muqueuse	38
c- Atteinte rhumatismale	40
d- Atteinte rénale	41
e- Atteinte hématologique	43
f- Atteinte neurologique	45
g- Atteinte cardio-vasculaire	49
h- Atteinte pleuro-pulmonaire	53
i- Atteinte digestive	58
j- Atteinte oculaire	59
5. Profil immunologique	60
6. Bilan inflammatoire et infections	62
7. Associations pathologiques	64
8. Lupus et grossesse	67
9. Activité de la maladie	68
10. Evolution et traitement	69
V- Analyse	72
VI- Discussion	84
A. Données épidémiologiques	85
1. Incidence	85
2. Prévalence	86
3. Sexe	87
4. Age	85

5. forme familiale	92
B. Diagnostic positif	93
C. Manifestations cliniques	94
1. Manifestations générales	94
2. Atteinte cutané-muqueuse	96
3. Atteinte articulaire	98
4. Atteinte rénale	99
5. Atteinte cardiovasculaire	104
6. Atteinte pleuro-pulmonaire	105
7. Atteinte neurologique	109
8. Atteinte hématologique	111
9. Autres atteintes	113
D. Données biologiques et profil sérologique	114
E. Formes particulières	120
1. Lupus et syndrome des antiphospholipides	120
2. Lupus induit	122
3. Grossesse	123
4. Formes associées ou intriquées	124
F. Traitement	126
G. Evolution et facteurs pronostiques	134
H. Perspectives d'avenir	138
VII- Recommandations	140
VIII- Conclusion	142
IX- Résumés	145
X- Annexes	150
XI- Références.....	163

I-Introduction :

I- Introduction : [1] [2] [3]

Le lupus érythémateux systémique LES est la plus fréquente des connectivites après le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Son appellation fait référence aux éruptions en « aile de papillon » du visage semblables à une morsure de loup.

Sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport femme/homme de 10/1. En effet, le LES touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer.

Archétype des maladies auto-immunes, le LES fait intervenir les différents acteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Il est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps responsables de destruction tissulaire soit par lyse directe soit par dépôt de complexes immuns.

C'est une maladie multi-systémique, très polymorphe, pouvant s'exprimer par des atteintes viscérales diverses évoluant sous forme de poussées parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables.

De gravité variable, certaines formes restent bénignes se limitant à des atteintes cutanée et articulaire, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité avec atteinte rénale, manifestations neurologiques, anémie et thrombocytopénie.

Le LES est caractérisé par la production d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau et qui représentent des marqueurs biologiques utiles pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic.

Les critères diagnostiques proposés par l'*American College of Rheumatology* sont universellement utilisés pour le diagnostic positif de la maladie.

Le traitement du LES a pour objectif de traiter les épisodes aigus pouvant compromettre le pronostic vital, diminuer les risques de poussée et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Malgré l'amélioration du pronostic après introduction des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le LES continue à impacter significativement la morbi-mortalité des malades atteints.

Récemment, les connaissances physiopathologiques des maladies auto-immunes, et du lupus en particulier, ont connu une croissance exponentielle, établissant de nouvelles approches thérapeutiques donnant des résultats prometteurs dans les formes réfractaires, voire comme traitement de première intention dans le cadre des manifestations viscérales sévères du LES, notamment rénales, telles que les anti-CD20 et le Mycophénolate Mofétil (MMF).

Le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique et immunologique des patients lupiques du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, de le comparer avec différentes séries existantes et d'identifier les facteurs de mauvais pronostic chez nos patients.

II- Physiopathologie :

II- Physiopathologie : [128, 131-136]

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe où de nombreux facteurs, génétiques, endocriniens, environnementaux et immunologiques, contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.

Le progrès des connaissances actuelles et l'implication de ces différents facteurs dans la physiopathologie de cette maladie sont en grande partie attribuables à la découverte des modèles animaux spontanés notamment chez la souris.

Le LES est caractérisé par la perte de la tolérance du soi. En effet, il résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau cellulaire. Contrairement aux autres maladies auto-immunes liées à la production d'un auto-anticorps contre une cible antigénique précise, l'antigène dans le cadre du lupus est littéralement ubiquitaire.

Les différents acteurs du système immunitaire inné et adaptatif sont impliqués dans la genèse et l'entretien de cette pathologie impliquant les lymphocytes B et T, les cellules de la lignée monocyttaire et les différentes cytokines avec comme résultat l'activation polyclonale des LB, l'augmentation du nombre des cellules productrices d'anticorps, la production d'auto-AC et la formation de complexe immuns.

A) Immunopathologie :

1- Apoptose : source d'auto-antigènes

L'apoptose, aussi appelée mort cellulaire programmée, est un processus qui mène à la destruction de la cellule sans que le contenu intracellulaire soit largué

dans le milieu extracellulaire où il peut induire une réponse inflammatoire. C'est un mécanisme physiologique essentiel destiné à éliminer les cellules vieilles ou devenues indésirables.

Le morcellement de la cellule s'effectue de façon stéréotypée, sans libération du contenu intra-cytoplasmique. Lorsqu'une cellule entre en apoptose, son noyau se condense et se fragmente suite à un clivage de sa chromatine. La cellule exprime alors à sa surface de multiples signaux destinés à la faire reconnaître comme une cible par des cellules phagocytaires chargées de l'éliminer.

Les membranes plasmique et nucléaire forment des digitations qui vont conduire à la formation des fragments nucléaires et cytoplasmiques : les corps apoptotiques qui vont contenir différents antigènes : nucléosome, ribosome, la protéine Ro, la protéine La, Sm (particules nucléaires composés de différents polypeptides),.....

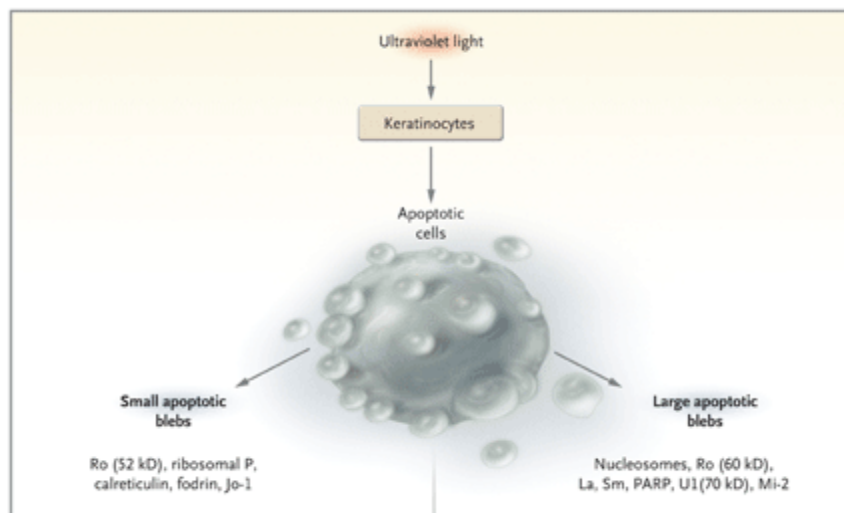


Figure A : Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV. Les différents constituants des petits et grands corps apoptotiques sont illustrés. PARP signifie poly-ADP-ribose polymérase [128].

Dans la plupart des cas, la clairance de ces corps apoptotiques est très rapide par le système épurateur constitué principalement des cellules macrophagiques, et cela sans induire de réponse inflammatoire.

Si ces cellules entrant en apoptose ne sont pas correctement phagocytées et si les débris cellulaires qui contiennent tous les antigènes nucléaires ne sont pas rapidement et correctement « nettoyés » par le système ad hoc, alors ces antigènes nucléaires vont être reconnus par le système immunitaire induisant une réponse auto-immune avec production d'anticorps anti-noyaux.

Les différentes études sur la physiopathologie du lupus ont démontré un dysfonctionnement de la clairance des cellules apoptotiques par les cellules dendritiques.

Les raisons de ce déficit de clairance sont variées et restent toujours incomplètement élucidées reposant sur les études de model murins de lupus et de patients atteints d'anomalies portant sur les différents acteurs du système d'épuration des débris apoptotiques.

Une grande fréquence de LES est observée chez des patients porteurs d'un déficit congénital en certaines fractions du complément (C2, C4, C1q). Le déficit de ces facteurs d'opsonisation et de facilitation de la clairance des matériels apoptotiques peut être interprété comme la conséquence ou la cause, ou les deux séquentiellement, d'un excès de corps apoptotiques ayant alors accès à la présentation via leur phagocytose par les cellules présentatrices d'antigène CPA.

2- Auto-anticorps :

Les AC Anti-Nucléaires (AAN) sont les anticorps les plus caractéristiques du lupus et sont présents chez plus de 95% des patients.

Les anti-ADNdb (double brin) et les anti-Sm sont spécifiques du LES. Leur présence est d'ailleurs incluse dans les critères de classification de l'ACR concernant le Lupus.

L'antigène Sm désigne une petite protéine ribonucléique du noyau : snRNP.

Le titre des AC Anti-ADN varie en fonction de l'activité de la maladie, par contre le titre des AC anti-Sm reste généralement constant.

La glomérulonéphrite lupique résulterait de deux mécanismes :

- 1- Dépôt de complexes immuns circulants ADN-anti ADN au niveau des reins.
- 2- La formation de complexes immuns in situ par la liaison d'AC anti-ADN à la membrane basale glomérulaire via les histones ou d'autres antigènes glomérulaires. La liaison de ces auto-AC à ces antigènes serait responsable d'une inflammation locale avec activation du complément.

Malgré l'association clairement documentée entre certaines manifestations cliniques du LES et certains auto-AC, telle que anti-ribosome P et psychose, anti-Ro et bloc auriculo-ventriculaire congénital, la pathogénicité de ces AC n'est pas correctement établie. En effet, la pathogénie des manifestations cliniques autres que la glomérulonéphrite est moins bien comprise, mais le dépôt de complexes immuns avec activation du complément reste le mécanisme le plus probable.

3- Rôle des cellules dendritiques et de l'interféron α :

Les cellules dendritiques CD représentent les cellules clés de l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles ont deux fonctions principales :

- Le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, dirigée contre les antigènes du « non-soi ».
- Le maintien de la tolérance centrale au « soi » dans le thymus, par le processus impliquant les lymphocytes T dit de sélection négative.

Les monocytes normaux sont inefficaces pour initier une réponse immunitaire primaire sauf s'ils sont différenciés en cellules dendritiques. Il a été montré que le facteur soluble induisant la différenciation des monocytes en CD était l'interféron α . L'interféron α est présent en grande quantité dans le sérum de patients lupiques et sa quantité est corrélée à l'activité de la maladie.

Ces données suggèrent que du matériel nucléaire pourrait être phagocyté par ces CD pour être présenté au répertoire T et B auto-réactif.

La sécrétion d'IFN α par les CD plasmacytoïdes est induite par les complexes immuns.

Ce mécanisme est au moins dépendant du CD32 (Fc-gamma récepteur) et fait intervenir des complexes immuns contenant des corps apoptotiques, de l'ADN et de l'ARN.

Le système immunitaire inné reconnaît des structures moléculaires qui sont hautement conservées parmi les micro-organismes mais absentes dans les tissus de l'hôte. Cette reconnaissance est possible via un grand nombre de récepteurs exprimés principalement par les phagocytes et classable schématiquement en 3 familles :

- Les opsonines.
- Les récepteurs de reconnaissance des motifs endocytiques.
- Les récepteurs de reconnaissance des motifs de signalisation : famille des Toll Like Récepteurs TLR. Certains de ces récepteurs ont pu être impliqués dans la sécrétion d'IFN de type 1.

Dans un modèle murin, il a été démontré que des complexes immuns contenant des motifs CpG étaient capables, via TLR9 (présent dans le cytoplasme des lymphocytes B et des CD plasmacytoïdes) et le Fc gamma-R, de favoriser la

sécrétion d'IFN α , d'activer les lymphocytes B et de favoriser la sécrétion d'auto-anticorps.

D'autres TLR pourraient être impliqués tels que TLR7 et 8 capables de reconnaître des ARN simple brin.

En plus d'apporter des éléments physiopathologiques nouveaux, ces données offrent de nouveaux espoirs pour une thérapie ciblée du LES.

4- Rôle des lymphocytes B :

Les LB occupent une place à part dans la physiopathologie du Lupus puisqu'en plus de sécréter les auto-anticorps, ces cellules jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène. Elles sont donc capables d'influer sur la maladie selon des mécanismes dépendants des anticorps mais également selon leur capacité de sécréter des cytokines ou de réguler d'autres cellules.

L'hyperactivité des LB observée chez les patients lupiques résulterait de plusieurs anomalies du système immunitaire incluant l'augmentation du nombre des lymphocytes T CD4+, des anomalies intrinsèques des LB, perturbation de l'environnement cytokinique et la rupture des mécanismes de la tolérance du soi.

Les LB de patients lupiques ont une capacité intrinsèque de sécréter des anticorps augmentée. Ceci dépend de :

- 1- L'action directe des complexes immuns sur les LB ;
- 2- L'action des complexes immuns sur les CD plasmacytoïdes et l'interaction de ces dernières avec les LB. Ce mécanisme rajoute un nouveau cercle vicieux d'auto-entretien de la maladie lorsque celle-ci a débuté.

En effet, les CD plasmacytoïdes favorisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes par un mécanisme dépendant de l'IFN α et de TLR 9. Au total, ces données suggèrent que l'hyperactivation des LB rencontrée au cours du LES pourrait

être non T dépendante mais secondaire à une activation du système immunitaire innée via les TLR, le CD32 et les CPA.

En outre, il a été montré des anomalies de régulation dans le réseau cytokinique impliqué dans la différenciation et l'activation des LB. Ainsi, la sécrétion d'IL 10 par les LB est plus élevée et la sensibilité des LB à l'IL 10 des patients lupiques est augmentée par rapport aux sujets sains.

Des travaux ont fait jouer au système CD40-CD40L et donc à l'interaction LT-LB un rôle clé. Les patients lupiques en poussée sont caractérisés par une augmentation de l'expression du CD40 et du CD40L sur les lymphocytes B et les Lymphocytes T CD4+. Ceci favorise l'expansion, la sélection et la différenciation aberrante de plasmocytes sécrétant des auto-anticorps.

Récemment, une molécule de la superfamille du TNF a pu être impliquée dans la physiopathologie du LES : BAFF (B-cell Activating Factor of the tumor necrosis factor Family). BlyS (B lymphocyte stimulator) est une molécule soluble qui se lie exclusivement aux LB via l'un de ces trois récepteurs de surface (BAFFR, BCMA ou TACI). Cette molécule est essentielle pour la maturation des LB et la formation des centres germinatifs. Elle favoriserait la survie des clones B auto-réactifs dans les centres germinatifs et de ce fait induirait un état auto-immun.

5- Rôle des lymphocytes T auxiliaires:

La production d'auto-anticorps par les LB est stimulée aussi bien par la présence de l'antigène que par les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T helper. Ce concept est déterminant dans la compréhension de la pathologie du lupus.

Chez les patients lupiques, on observe une hyperactivation des LT CD4+ mais malgré cette hyperactivation, ils sont caractérisés par une réponse déficiente pour de nouveaux antigènes.

Il existe aussi une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec sécrétion, par ces clones auto-réactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6, cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB, et une hyposécrétion d'IL12 (joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale).

La présentation de l'antigène en association au CMH par les APC n'est pas suffisante pour stimuler le LT CD4+. Il faut une seconde interaction moléculaire, c'est la costimulation.

Il existe plusieurs pairs de molécules de costimulation telles que CD40-CD40L et CD28-B7 qui peuvent générer le second signal nécessaire à l'activation des LT helper.

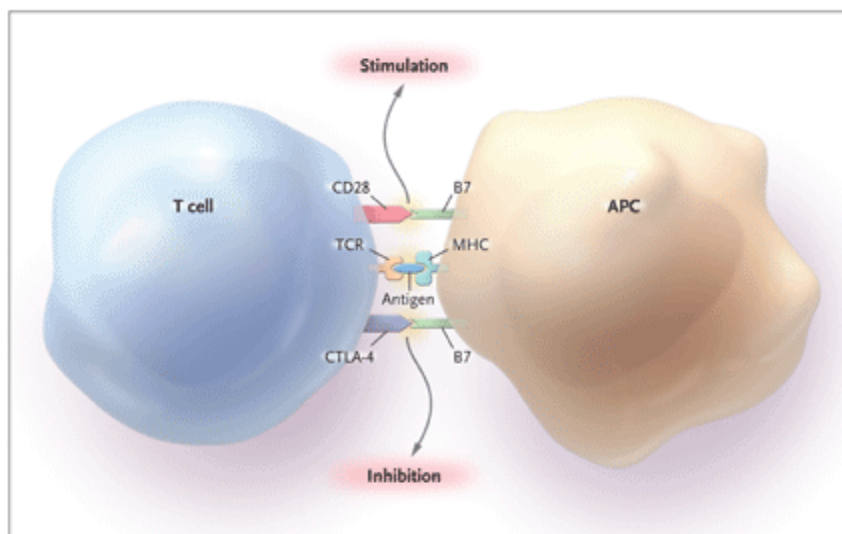


Figure B : Interaction entre un LT et une APC.

L'APC présente l'Ag en association au CMH à sa surface. Ce complexe interagit avec le TCR (lymphocyte T récepteur). La conséquence de cette interaction va dépendre de l'interaction entre d'autres molécules de surface de ces deux cellules.

Si l'interaction de B7 avec CD28 est dominante, elle va entraîner une stimulation avec activation du LT, production de cytokines, effet helper sur les LB et inflammation.

Si l'interaction de B7 avec CTLA-4 domine, il va y avoir inhibition.

CTLA-4 : cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4 [128]

Les cytokines sécrétées par les LT affectent les LB en stimulant la division cellulaire, le passage de la production d'anticorps type IgM à IgG ainsi que la production d'auto-anticorps qui lient plus fortement l'antigène.

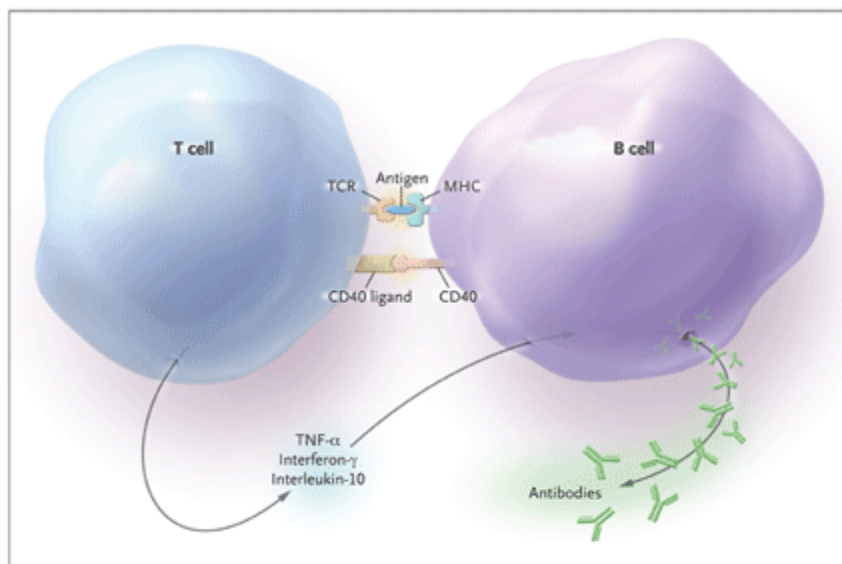


Figure C : interaction LT et LB :

Le lymphocyte B faisant office de cellule présentatrice d'antigène avec costimulation par l'interaction CD40-CD40L. Cette interaction stimule le LT entraînant la production d'un grand nombre de cytokines dont certaines agissent sur les LB entraînant la production d'AC. [128]

Les LT des patients lupiques expriment de manière plus importante et de façon plus prolongée les molécules de stimulation par rapport aux LT des sujets sains.

Les antiCD40 liquant et les CTLA-4 IgG1, une molécule bloquant l'interaction CD28-B7 représentent des perspectives de traitement.

6- Rôle des cytokines :

Il a été démontré que chez les patients lupiques existait un déséquilibre de la balance IL10-IL12 en faveur de l'IL10 entraînant une activation polyclonale des LB.

L'augmentation de l'IL10 dans le sérum de ces patients est corrélée à l'activité de la maladie ainsi qu'aux titres des AAN.

7- Rôle du complément :

Le rôle du complément dans le développement du LES est complexe et paradoxal.

En effet, l'activation du complément par les complexes immuns contenant les auto-AC et les auto-antigènes est crucial pour le développement de la réponse inflammation et les lésions tissulaires ainsi qu'en témoigne la diminution du taux du complément dans le sérum des patients lupiques, alors que paradoxalement un déficit héréditaire homozygote en certaines fractions de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LES.

Ces déficits suggèrent que les composantes précoces du complément ont un rôle protecteur dans la maladie lupique. Ce rôle protecteur pourrait être lié à différentes fonctions du complément. Le composant C1q du complément semble jouer un rôle majeur dans l'élimination des cellules apoptotiques de la circulation favorisant leur phagocytose par les macrophages.

En l'absence de C1q, le nombre élevé de cellules apoptotiques va conduire à la présentation de certains antigènes, et en particulier le nucléosome, stimulant la production d'AAN.

Les composants du complément jouent également un rôle majeur dans la clairance des complexes immuns, par l'intermédiaire de la fixation sur le récepteur CR1 des érythrocytes.

Les déficits en complément sont également susceptibles de diminuer l'élimination des complexes immuns et favoriser leur dépôt tissulaire et les lésions des organes cibles.

L'étape finale et commune de l'activation du complément implique le clivage enzymatique du composant C5 générant le C5a et la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-9). Les composants C5a et C5b-9 sont tous deux associés aux différentes manifestations de la maladie lupique et spécialement à l'atteinte rénale. Afin de bloquer le composant C5, des anticorps monoclonaux anti-C5 mAb ont été testés sur des souris lupiques. Ils permettraient de préserver la fonction des composants précoces du complément.

Eculizumab est un anti-C5 mAb humanisé qui inhibe la production de C5a et C5b-9 in vitro et qui est en cours d'essai chez l'homme.

B) Susceptibilité génétique :

La concordance du LES chez les vrais jumeaux, l'augmentation de la fréquence du LES chez les parents de 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie de patients lupiques reflète l'hérédité polygénique du lupus.

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique au LES. Certains gènes vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres vont être impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotype), comme les atteintes rénales, cutanées ou la présence d'auto-anticorps. Certains gènes de susceptibilité peuvent avoir un rôle majeur dans l'apparition de la maladie lupique, comme le très rare déficit en C1q du complément qui est associé à un lupus chez plus de 90% des patients. Dans la majorité des cas, le risque associé à un seul gène est très faible. Plusieurs facteurs génétiques vont être impliqués dans les différentes étapes de la réponse immunitaire pour conduire à l'apparition de la maladie. Ces facteurs génétiques définissent un seuil de susceptibilité génétique, variable d'un sujet à l'autre. A partir de ce seuil, la

survenue de la maladie va dépendre de la présence ou non d'autres facteurs favorisants comme les facteurs d'environnement ou hormonaux.

Les gènes du CMH, particulièrement HLA-A1, B8, et DR3 sont fortement associés au lupus.

C) Facteurs hormonaux :

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique est depuis longtemps constatée. Il a été bien établi, grâce aux différentes études épidémiologiques, que cette affection touche plus souvent les femmes et en période d'activité génitale. De plus, l'activité clinique de la maladie est différente selon le statut hormonal des patientes. C'est ainsi que le LES débutant avant la puberté est plus sévère et entraîne une mortalité plus élevée que lorsqu'il débute à l'âge adulte. A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause.

Des poussées lupiques peuvent survenir avec la prise d'œstrogènes, la grossesse, les inducteurs de l'ovulation. Une augmentation du taux de 17β -œstradiol et une diminution de la testostérone plasmatique ont été observées chez les femmes lupiques.

Un taux élevé d'œstrogènes est susceptible de jouer un rôle dans la réaction immunitaire, en stimulant la réponse humorale et la production d'anticorps.

A des doses physiologiques, l'œstradiol stimule les LB polyclonaux activés, entraînant l'augmentation de la production des auto-anticorps type anti-ADN natif et la formation de complexes immuns circulants. Par ailleurs, ces doses inhibent la cytotoxicité médiée par les cellules NK et la réponse cellulaires des LT aux différents mitogènes, ce qui aboutit donc indirectement à une hyperréactivité des LB. De plus, les œstrogènes diminuent l'apoptose des cellules mononuclées du sang

périphérique PBMC (peripheral blood mononuclear cells) chez les patients lupique ainsi que la production de TNF.

Des doses élevées d'œstrogènes inhibent l'activité des LT telle que la prolifération et la production d'IL2.

L'IL2 est une cytokine qui, libérée par les LT helper activés, agit comme un facteur de croissance autocrine et paracrine sur les cellules qui expriment le récepteur à l'IL2.

Elle favorise aussi la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Les œstrogènes augmentent aussi l'expression du CD40-L à la surface des LT de patients lupiques.

Il apparaît donc que les œstrogènes pourraient aggraver le LES par le prolongement de la survie des cellules auto-immunes, l'augmentation de la production de cytokines par les lymphocytes Th2, l'inhibition de la réponse des lymphocytes Th1 et l'augmentation de l'expression du CD40L indique la promotion de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes Th2 avec hyperréactivité des LB.

D) Facteurs environnementaux :

Les facteurs génétiques ainsi que le milieu hormonal créent une prédisposition au LES.

Le déclenchement de la maladie résulterait de plusieurs facteurs environnementaux et facteurs exogènes.

Des agents infectieux peuvent induire une réponse immune spécifique par des phénomènes de mimétisme moléculaire et perturber la régulation du système immunitaire.

Une association temporelle entre le déclenchement de la maladie lupique et l'infection à l'Epstein-Barr virus (EBV) a été établie. Une étude cas-témoin impliquant des enfants et des adultes jeunes a montré que les anticorps anti EBV étaient présents chez 99% et l'ADN viral présent chez 100% des patients lupiques - pourcentages plus importants que chez les témoins.

Le régime alimentaire affecte la production des médiateurs de l'inflammation, différents agents médicamenteux modifient la réponse cellulaire et l'immunogénicité des auto-Ag. Les médicaments les mieux connus sont la procainamide, l'hydralazine et la quinidine.

Les agents physiques et chimiques, tels que les rayons UV, entraînent une inflammation avec augmentation du nombre des cellules entrant en apoptose et des lésions tissulaires.

L'implication de ces différents facteurs environnementaux chez les sujets prédisposés pourrait expliquer l'hétérogénéité de cette affection ainsi que les différents phénomènes de poussée et de rémission.

III- Matériel et méthodes :

1. Type et population d'étude :

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux archivés sur papiers de patients atteints de LES, suivis dans le service de Médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès de Madame le Professeur Bono W. durant une période allant de Janvier 2003 à Septembre 2009.

Nous avons retenu 77 dossiers après en avoir éliminé 20 car perdus à cause d'un problème d'archivage.

Sur les 77 dossiers, 10 malades étaient déjà connus lupiques à leur première admission au service et avaient été suivis soit dans une structure privée, soit dans un centre hospitalier régional et adressés chez nous pour prise en charge d'une poussée sévère, grossesse ou pour simple suivi.

Les 67 autres dossiers retenus l'ont été devant l'existence d'au moins quatre critères révisés de l'ACR [4] (voir annexe1).

2. Données recueillies :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les manifestations cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que les traitements reçus et le suivi (voir annexe2).

Les items cliniques, biologiques et évolutifs étudiés dans les fiches étaient définis comme suit :

- Age : à l'hospitalisation ;
- Erythème en vespertilio : érythème fixe, plat ou surélevé au niveau de la région malaire qui tend à chevaucher sur les ailes du nez ;

- Lupus discoïde : éruption papulo-squameuse, circonscrite, à centre atrophique, siégeant sur les parties découvertes ;
- Photosensibilité : rash cutané résultant d'une réaction inhabituelle à l'exposition solaire, rapportée par le malade ou constatée par un médecin ;
- Ulcérations bucco-pharyngées : ulcérations buccales ou naso-pharyngées, habituellement indolores, constatées par un médecin ;
- Alopécie : perte de cheveux localisée ou diffuse en l'absence d'autres causes ;
- Syndrome de Raynaud : aspect blanc des doigts, des orteils, du nez ou des oreilles induit par une exposition au froid ou au stress ou les deux ;
- Manifestations articulaires :
 - Arthrite non érosive touchant une ou plusieurs articulations périphériques, caractérisée par un gonflement, une douleur et une chaleur.
 - Arthralgies à type de douleur articulaire sans signes inflammatoires locaux.
 - Myalgie avec douleur au niveau des masses musculaires.
- Sèrite :
 - Pleurésie : épanchement pleural documenté par la radiographie du thorax et/ou une ponction pleurale ;
 - Péricardite : documentée par un ECG et/ou échocardiographie.
- Endocardite : documentée par une échographie en dehors d'une cause infectieuse ;
- Myocardite : documentée par un ECG et/ou l'échocardiographie ;
- Néphropathie :
 - Protéinurie permanente > 0,5 g/J avec ou sans anomalies du sédiment urinaire ;
 - Une créatinémie > 120 $\mu\text{mol/l}$, inexpliquée ;

- Atteinte neurologique :
 - Convulsions en l'absence d'une cause métabolique ou médicamenteuse ;
 - Ou psychose en l'absence d'une cause métabolique ou médicamenteuse ;
 - Ou neuropathie périphérique clinique ou documentée par un EMG en dehors d'une autre cause ;
- Thrombose vasculaire : veineuse ou artérielle documentée par une exploration complémentaire ;
- Adénopathies : ganglions cervicaux, axillaires ou inguinaux de plus de 0,5 cm en l'absence d'une infection ou d'une néoplasie ;
- Thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence d'une cause médicamenteuse ;
- Anémie hémolytique : hémoglobine < 13g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme associé à un taux de réticulocytes > 5%, en l'absence d'une hémorragie aiguë, ou à une haptoglobine effondrée ;
- Leucopénie < 4 000/mm³ en l'absence d'une autre cause ;
- Lymphopénie < 1 500/mm³ ;
- Anticorps antinucléaires (AAN) : déterminés par immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat le foie de rat ou les cellules Hep-2 ;
- Les anti-ADN natifs : déterminés par dosage immunologique ou par immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ;
- Les anticorps anti-antigènes solubles : selon les laboratoires et prescription des médecins, incluant SSa, SSb, Sm, histone, RNP, J01, Scl70 et centromère ;
- Les anticorps antiphospholipides (APL) et leurs isotypes IgG et IgM : sont mesurés par la méthode Elisa.
- Les lésions histologiques observées à la biopsie rénale sont classées selon la classification de l'OMS : type I : reins normaux, type II : glomérulonéphrite mésangiale, type III : glomérulonéphrite proliférative focale, type IV :

glomérulonéphrite proliférative diffuse, type V : glomérulonéphrite extra membraneuse.

- Evolution :
 - Stabilisation : état stationnaire des atteintes préexistantes et non apparition d'autres atteintes.
 - Rémission partielle : amélioration clinique ou paraclinique des atteintes préexistantes.
 - Rémission complète : marque la disparition totale des signes cliniques et biologiques.
 - Aggravation : aggravation des atteintes préexistantes ou apparition de nouvelles atteintes.

Pour les maladies auto-immunes associées, le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire étaient retenu en présence d'au moins 1 critère subjectifs et 2 critères objectifs parmi les critères européens [5], le diagnostic de sclérodémie associée a été retenu en se basant sur les critères de la Société américaine de rhumatologie défini en 1980 [6] et le diagnostic de polymyosite l'a été en se fondant sur les critères de Bohan et Peter définis en 1975 [7].

Les syndromes des antiphospholipides secondaires SAPL II retenus l'ont été selon les critères de Sapporo actualisés à Sydney en 2006 [85,130].

3. Analyse statistique :

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients a été effectuée. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite pour rechercher les associations entre les différentes manifestations du LES ainsi que les facteurs de risque de mortalité ou de mauvais pronostic rénal. Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi², test de Student, ANOVA) en fonction de la nature des variables à comparer.

La variable dépendante était la présence d'une atteinte rénale. Une régression logistique a été utilisée pour expliquer le mauvais pronostic rénal. Les variables explicatives associées à la survenue d'une atteinte rénale sévère en univariée avec un degré de signification $p < 0,25$ ont été retenues pour l'analyse multivariée. Puis, on a retiré, au fur et à mesure, les variables les moins significatives, donc ayant les plus grands p en vérifiant à chaque étape de la modélisation, la présence de facteurs de confusion. Cette démarche a été entreprise jusqu'à l'obtention d'un modèle ne contenant que des variables significatives au seuil de 5%.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).

Cette étude a eu lieu en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI que nous remercions ici de son aide.

IV- Résultats :

1. Caractéristiques socio-démographiques	29
a- Sexe	29
b- Age	29
c- Répartition géographique	31
2. L'admission de nos patients	31
a- Délai de consultation	31
b- Mode d'admission	32
c- Motif d'admission	33
3. Les antécédents de nos patients	34
4. Clinique	36
a- Signes généraux	37
b- Atteinte cutané-muqueuse	38
c- Atteinte rhumatismale	40
d- Atteinte rénale	41
e- Atteinte hématologique	43
f- Atteinte neurologique	45
g- Atteinte cardio-vasculaire	49
h- Atteinte pleuro-pulmonaire	53
i- Atteinte digestive	58
j- Atteinte oculaire	59
5. Profil immunologique	60
6. Bilan inflammatoire et infections	62
7. Associations pathologiques	64
8. Lupus et grossesse	67
9. Activité de la maladie	68
10. Evolution et traitement	69

Notre étude concerne 77 cas colligés au service de médecine interne CHU Fès sur une période s'étalant de janvier 2003 à septembre 2009 (presque 7 ans).

1) Caractéristiques socio-démographiques :

a- Sexe :

Notre série comprend 70 femmes (90,9 %) et 7 hommes (9,1 %) avec un sexe ratio femme/homme de 10/1.

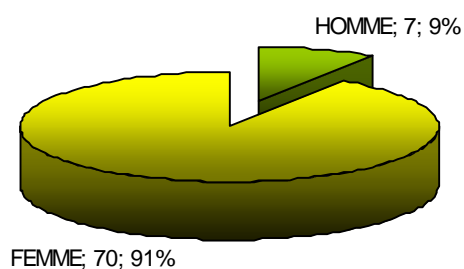


Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe.

b- Age :

L'âge moyen de nos patients lors de leur première hospitalisation était de 33,01 ans avec des extrêmes allant de 13 ans et de 61 ans.

Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, déterminer l'âge des patients au premier symptôme de la maladie et qui était de 31,38 ans avec une médiane de 28 ans et des extrêmes allant de 13 à 60 ans.

Nous avons observé 4 cas (5,2%) de lupus à début pédiatrique (début des symptômes ≤ 16 ans) et 1 cas où la maladie s'est déclarée à partir de 60 ans (1,3%).

Chez les hommes, la moyenne d'âge au début de la symptomatologie était de 25,57 ans avec une médiane de 24 ans et des extrêmes de 16 et 40 ans, alors que chez la femme elle était de 31,95 ans avec une médiane de 28,5 ans et des extrêmes de 13 et 60 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge. Dans 42,8% des cas (n= 33), les patients étaient âgés entre 20 et 30 ans.

Tableau 1 : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge :

Age	Total	Hommes	Femmes	Pourcentage n= 77
Age ≤ 20 ans	13	2	11	16,8
20 < âge ≤ 30 ans	33	3	30	42,8
30 < âge ≤ 40 ans	16	2	14	20,7
40 < âge ≤ 50 ans	9	0	9	11,6
Age > 50 ans	6	0	6	7,76

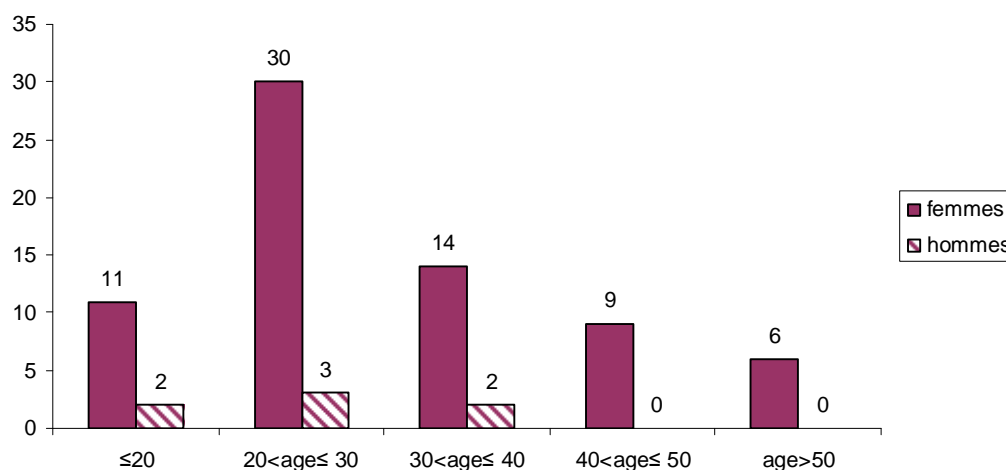


Figure 2 : Répartition du sexe selon les tranches d'âge.

c- Répartition géographique :

Nous nous sommes intéressés au milieu d'origine et de résidence de nos patients lupiques afin de déterminer le profil démographique de nos patients.

Il est à noter que comme l'étude est rétrospective, certains dossiers ne comptaient pas cette information (13 dossiers).

Nous avons recensé une majorité de 58,8% de cas originaires d'un milieu urbain (n=40), 26,6% de nos patients étaient de milieu rural (n=18), et 14,7% de milieu semi-urbain (n=10).

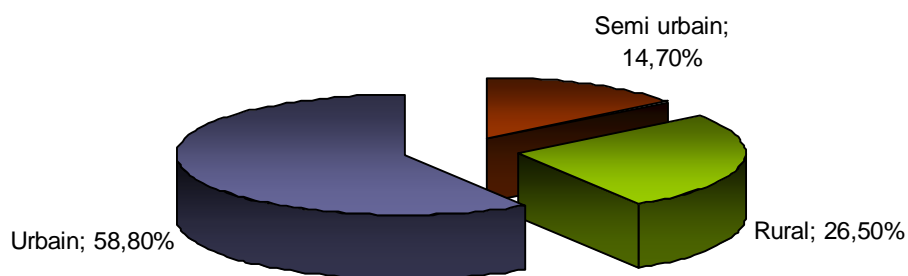


Figure 3 : Répartition des cas selon le milieu d'origine.

2) L'admission de nos patients :

a- Délai de consultation :

Le calcul du délai moyen entre le début de la symptomatologie et la première admission au service de médecine interne a été permise grâce aux renseignements fournis par l'entretien avec nos patients. Il est en moyenne de 23 mois soulignant le

fait que nos patients soit n'accordent pas d'importance à la symptomatologie initiale soit que lorsqu'ils consultent en ambulatoire, le diagnostic de la maladie n'est pas évoqué.

b- Mode d'admission :

La majorité de nos patients, soit 71,1% des cas (n= 54), ont été admis en médecine interne par le biais de la consultation, 7,9% (n=6) par le biais des urgences, 5,3% (n=4) ont été adressés par des médecins exerçant au privé et 1,3% (n=1) référé par le Centre Hospitalier Régional de Meknès.

Les autres patients ont été transférés en médecine interne à partir d'autres services du CHU notamment le service de cardiologie dans 6,6% (n=5) des cas, le service de rhumatologie dans 2,6% (n=2) des cas ainsi que les services de gynécologie, neurologie et pneumologie dans chacun 1,3% des cas (n=2) rappelant l'extrême diversité des manifestations cliniques inauguratrices du Lupus et l'importance de la collaboration entre les services pour la prise en charge des maladies de système.

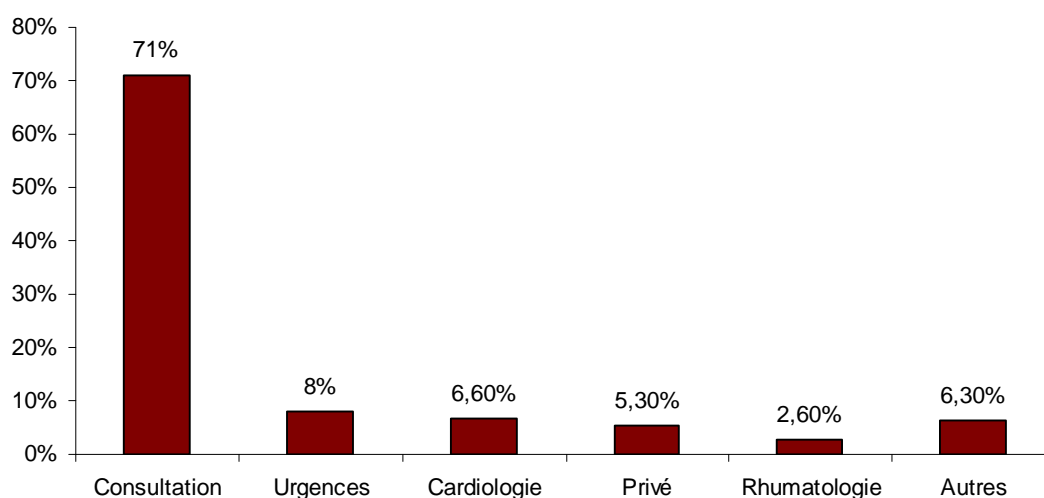


Figure 4 : Répartition des cas selon le mode d'admission

c- Motif d'admission :

Les doléances principales et les motifs d'admission sont aussi nombreuses que les différentes atteintes observées au cours du Lupus avec en tête de file les polyarthralgies représentant 38% des motifs d'hospitalisation, l'éruption cutanée 19,4%, les œdèmes 12%, la dyspnée 6,6%, les adénopathies (ADP) 2,6%, la fièvre 2,6% et les thromboses veineuses profondes (TVP) dans 2,6% des cas.

Nous rapportons aussi 1 cas hospitalisé initialement pour pancytopénie fébrile, 1 cas pour déficit neurologique et 1 cas pour syndrome coronaire aigu SCA.

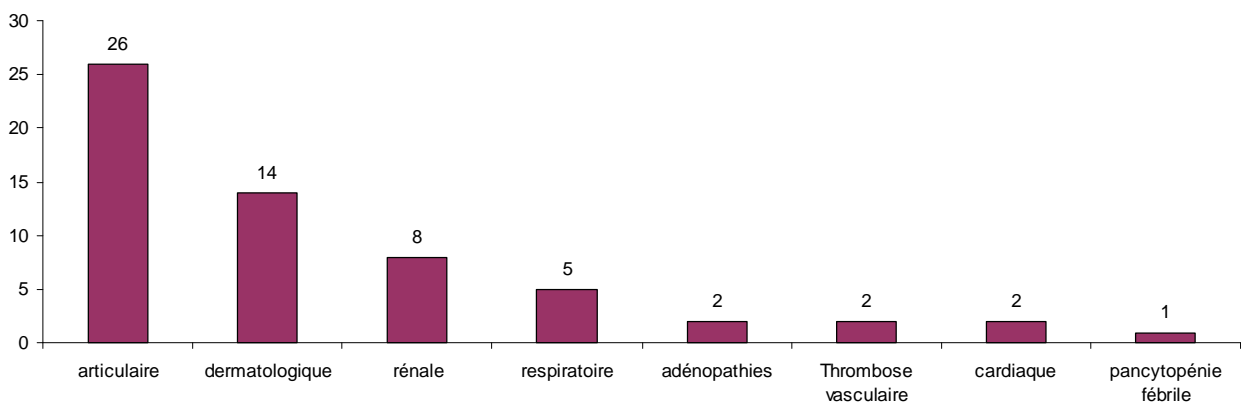


Figure 5 : Répartition des principaux motifs d'admission

3) Les antécédents de nos patients :

a- Les antécédents personnels :

Trois de nos patientes lupiques étaient ménopausées avant l'apparition de la maladie soit 4,28% des femmes.

Des antécédents cardiovasculaires sont présents chez 11,7% de nos patients (9 cas) avec 3 cas d'hypertension artérielle (HTA) (3,9%), 4 cas de rhumatisme articulaire aigu (RAA) (3,9%), 1 cas de cardiopathie ischémique (1,3%) et 1 cas d'embolie pulmonaire (1,3%).

Un antécédent de tuberculose traitée et déclarée guérie est retrouvé chez 8 patients (10,4%) avec 6 tuberculoses pulmonaires, 1 tuberculose pleurale et 1 cas de tuberculose péricardique.

Une notion de tabagisme actif est retrouvée chez 3 patients (3,9%), l'allergie à la pénicilline dans 3 cas (3,9%), notion d'ictère dans 3 cas (3,9%), rhinite allergique dans 1 cas et hypothyroïdie sous traitement par la L-Thyroxine dans 3 cas (3,9%).

Notre série comporte aussi une patiente suivie pour myasthénie.

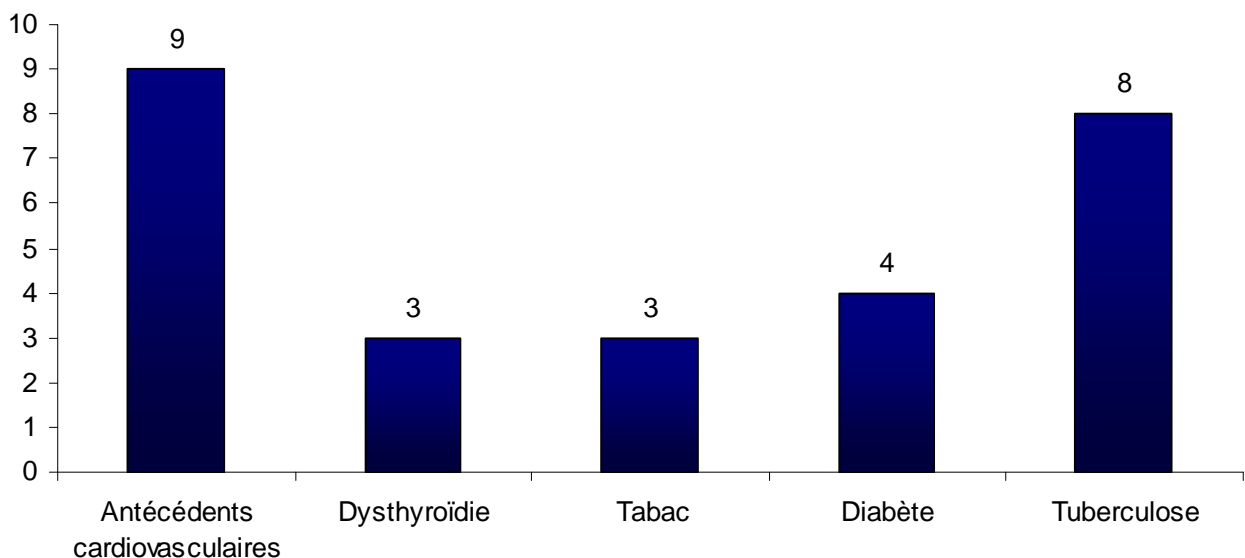


Figure 6 : Répartition des principaux antécédents personnels

b- Les antécédents familiaux :

La présence ou non de maladie auto-immune dans les antécédents familiaux de nos patients n'était pas précisée dans tous les dossiers, néanmoins nous avons recensé l'existence de 9 cas de diabète chez les parents de premier degré ainsi qu'un cas d'insuffisance rénale terminale IRT chez un frère.

Nous avons rapporté un cas de lupus systémique chez la sœur d'une de nos patientes soit 1,3%.

4) Les caractéristiques cliniques :

Les principales manifestations cliniques et hématologiques sont représentées dans le tableau suivant.

L'atteinte rhumatologique a constitué l'atteinte la plus fréquente avec 90,9% de cas, suivie de la lymphopénie avec 58,4% des cas.

Tableau 2 : Manifestations cliniques et hématologiques

	Nombre	Pourcentage
Atteinte rhumatologique	70	90,9
lymphopénie	45	58,4
Erythème en vespertilio	42	54,5
Atteinte rénale	36	46,8
Asthénie	34	44,2
Amaigrissement	30	39,0
Photosensibilité	30	39,0
Fièvre	28	36,4
Pleurésie	25	32,5
Péricardite	19	24,7
Thrombopénie	18	23,4
Syndrome de Raynaud	17	22,1
Adénopathie	14	18,2
Ascite	14	17,2
Convulsion	8	10,4
Atteinte oculaire	7	9,1
Lupus discoïde	6	7,8
Splénomégalie	5	6,5
Myocardite	5	6,5
Anémie hémolytique	4	5,2
Thromboses veineuses	4	5,2
Ulcérations orales	2	2,6
Purpura vasculaire	2	2,6
Pneumonie lupique	2	2,6

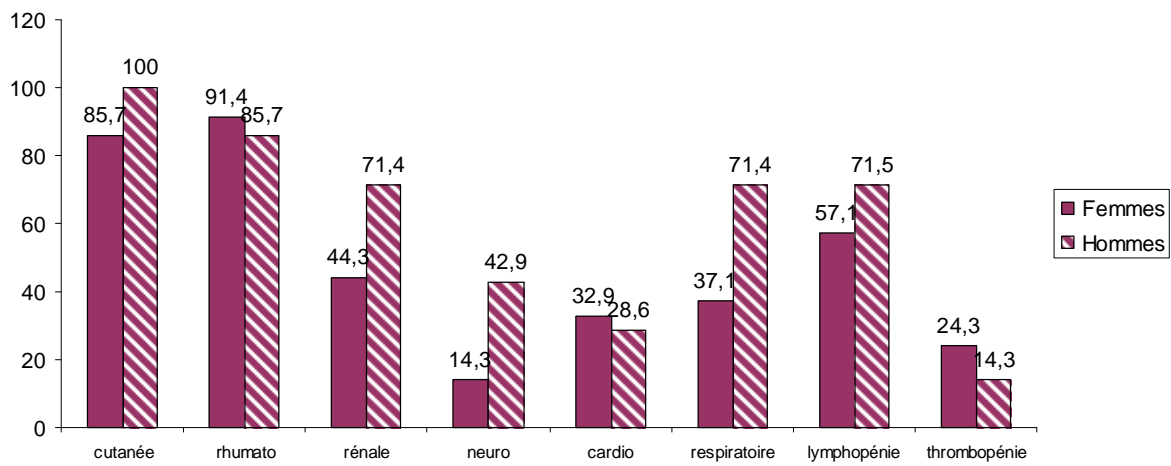


Figure 7 : Pourcentage des atteintes en fonction du sexe.

a) Les signes généraux :

La fièvre est présente au moment du diagnostic chez 36,4% des patients (n= 28). Elle est plus fréquente chez l'homme où elle est retrouvée chez 42,8% des hommes contre 35,7% des femmes.

L'asthénie est rapportée chez 44,2% des patients (n= 34). Elle est présente chez 42,8% des femmes et 57,1% des hommes.

La perte de poids est rapportée chez 39,0% des patients (n= 30) et concerne 71,4% des hommes et 35,7% des femmes.

Tableau 3 : Répartition des manifestations générales selon le sexe :

	nombre	Pourcentage (n=77)	Femme (%) n= 70	Homme (%) n=7
Fièvre	28	36,4	25 (35,7)	3 (42,8)
Asthénie	34	44,1	30 (42,8)	4 (57,1)
Amaigrissement	30	39,0	25 (35,7)	5 (71,4)

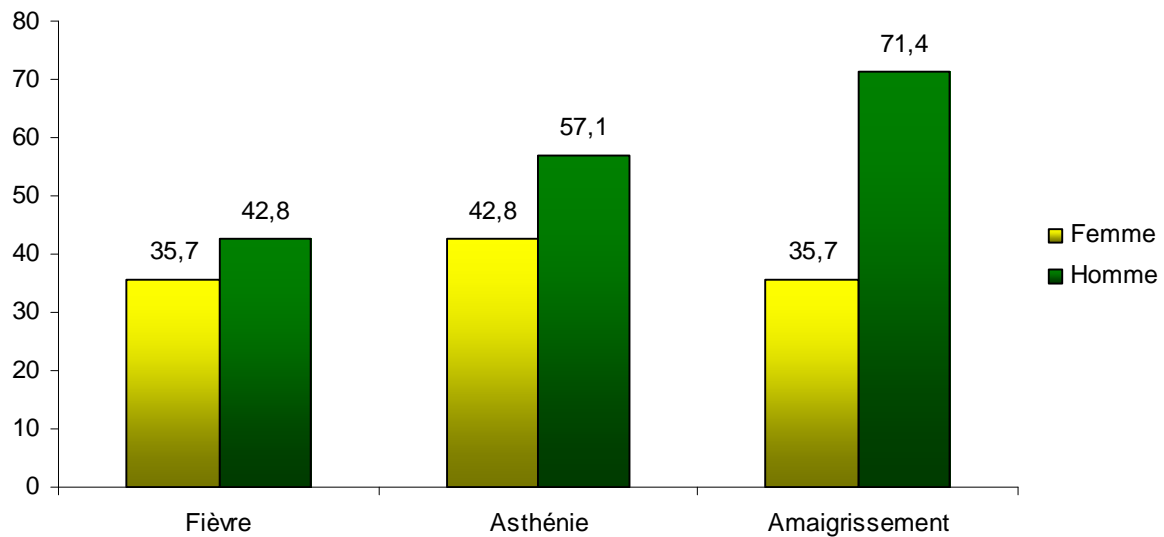


Figure 8 : Pourcentage des manifestations générales selon le sexe.

b) L'atteinte cutané-muqueuse :

L'atteinte cutané-muqueuse concerne 87,0% de nos patients (n=67). Elle est retrouvée chez 85,7% des femmes (n= 60) et 100% des hommes (n= 7).

L'érythème en vespertilio est rencontré dans 54,5% des cas, la photosensibilité dans 38,5% des cas, le syndrome de Raynaud dans 22% des cas, le lupus discoïde dans 7,8% des cas, l'ulcération de la pulpe des doigts dans 5,2% des cas et l'érosion des muqueuses ainsi que le livédo chacun dans 2,6% des cas.

L'alopecie est rapportée chez 45 patients, soit 58,4%.



Figure 9 : Erythème en vespertilio chez l'une de nos patientes

Tableau 4 : Répartition des manifestations cutanéomuqueuses selon le sexe.

	Nombre	Pourcentage (n=77)	Pourcentage chez La femme (n= 70)	Pourcentage chez l'homme (n= 7)
Erythème en vespertilio	42	54,5	51,4	85,7
Photosensibilité	30	38,9	41,4	14,3
Erosion des muqueuses	2	2,6	1,4	14,3
Lupus discoïde	6	7,8	8,5	0
Syndrome de Raynaud	17	22,1	22,9	14,3
Pulpite	4	5,2	5,7	0
Purpura vasculaire	2	2,6	2,8	0
Livédo	2	2,6	1,4	14,3
Alopécie	45	58,4	61,4	28,5

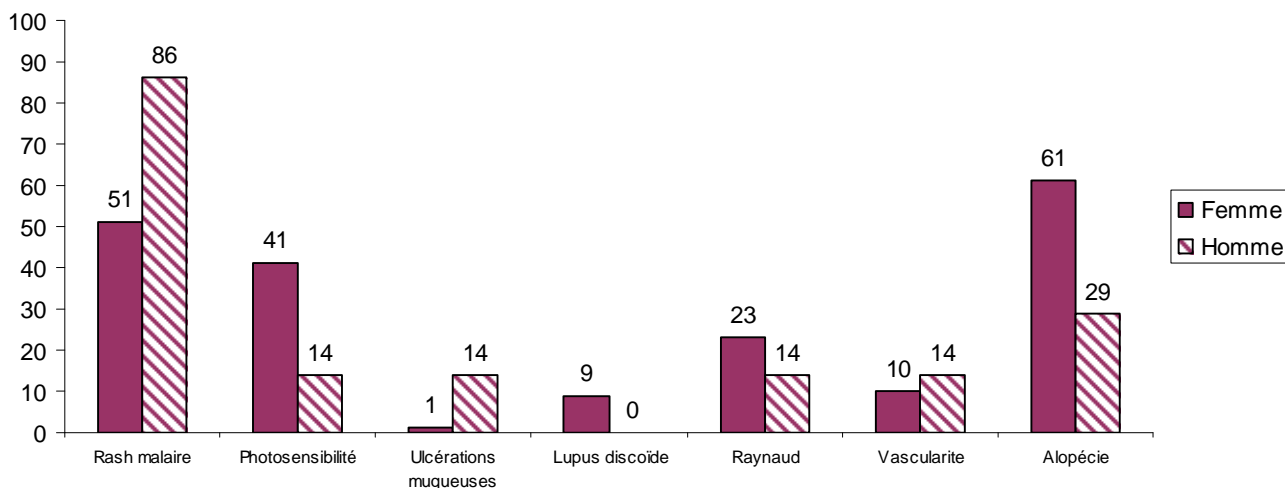


Figure 10 : Pourcentage des manifestations cutanées selon le sexe.

Six de nos patients (8%) ont bénéficié d'une biopsie cutanée. Dans 3 cas, elles étaient en faveur d'une dermite non spécifique, dans 2 cas en faveur d'un lupus chronique et dans un des cas elle était normale. Nous regrettons l'indisponibilité des examens en Immunofluorescence dans notre laboratoire.

c) L'atteinte ostéo-articulaire :

L'atteinte rhumatismale est présente chez 90,9 % cas (n= 70) touchant 91,4% des femmes (n=64) et 85,7% des hommes (n=6).

Il s'agit de l'atteinte la plus fréquente dans notre série.

Les polyarthralgies sont retrouvées dans 90,9 % des cas, les myalgies dans 25,9 % des cas et de vraies arthrites dans 23,3% des cas.

Les polyarthralgies sont dans 66,2% des cas (n=51) de type inflammatoire touchant les grosses et petites articulations. Les arthrites touchent dans 11,6% des cas (n= 9) le genou.

Nous rapportons également 1 cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, 1 cas d'ostéoporose secondaires à la corticothérapie au long cours et un cas de rhumatisme de Jaccoud.

Tableau 5 : Répartition de l'atteinte rhumatismale en fonction du sexe.

	Nombre	Pourcentage (n= 77)	Pourcentage chez les femmes (n= 70)	Pourcentage chez les hommes (n= 7)
polyarthralgies	70	90,1	91,4	85,7
myalgie	20	25,9	27,1	14,2
arthrite	18	23,3	22,8	28,5

d) L'atteinte rénale :

L'atteinte rénale concerne 46,7% de nos patients (n= 36). Elle est présente au moment du diagnostic chez 34 patients, 2 patients l'ayant manifestée ultérieurement.

L'atteinte rénale a intéressé 44,3% des femmes (n= 31) et 71,4% des hommes (n= 5).

L'atteinte rénale est symptomatique dans 61,1% des cas (n= 22) avec dans 58,3% des cas des œdèmes et 8,3% des cas de l'HTA.

Les anomalies du sédiment urinaire étaient par ordre de fréquence: l'hématurie dans 83,3% des cas, la leucocyturie dans 55,5% des cas et la cylindrurie dans 8,3% des cas.

Nous avons observé une altération de la fonction rénale avec élévation de la créatininémie chez 11 patients soit 30,6% des cas. Nous avons eu recours à la dialyse chez 3 de ces patients. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique a été observée chez deux patients et vers l'insuffisance rénale terminale dans un cas.

Tableau 6 : Répartition des manifestations rénales.

	Nombre	Pourcentage n= 36	Pourcentage n= 77
HTA	3	83,3	3,8
Œdèmes	21	58,3	27,2
Hématurie	30	83,3	38,9
Leucocyturie	20	55,5	25,9
Cylindrurie	3	8,3	3,8
Elévation de la créatininémie	11	30,6	14,3

Ainsi, 30 PBR ont été réalisées. Les glomérulonéphrites GN type IV sont les plus fréquentes représentant 56,6% des cas. Les GN type III sont retrouvées dans 16,6% des cas, les GN type II et V chacune dans 6,6% des cas et la GN type I dans 3,3% des cas.

Tableau 7 : Répartitions des résultats des PBR.

	nombre	Pourcentage (n= 30)	Pourcentage (n= 77)
GN I	1	3,3	1,3
GN II	2	6,6	2,6
GN III	5	16,6	6,5
GN IV	17	56,6	22,1
GN V	2	6,6	2,6
Non concluante	3	10,0	3,9

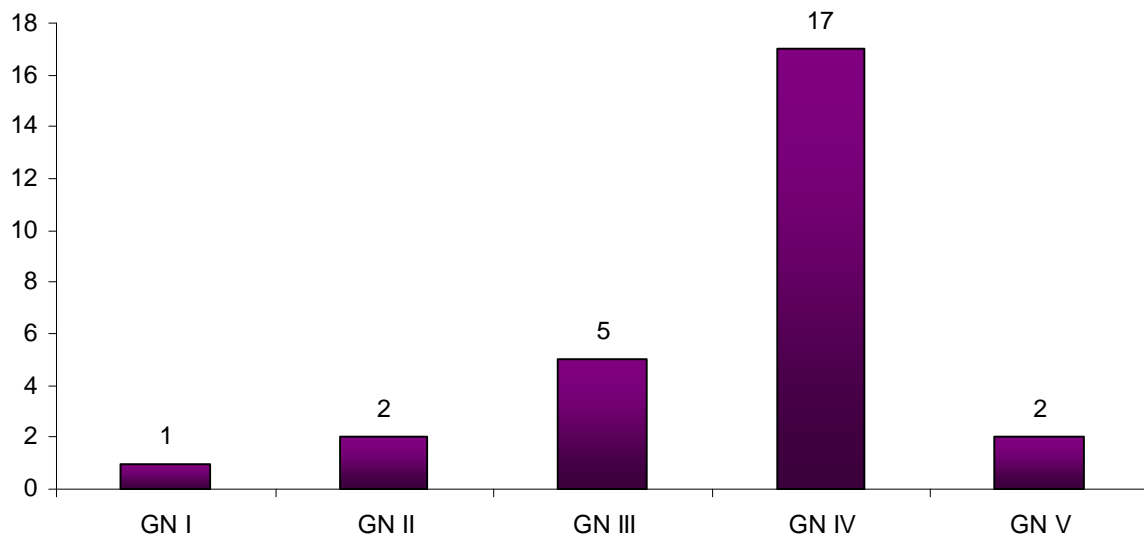


Figure 11 : Répartition des résultats des PBR selon la classification WHO

e) L'atteinte hématologique :

L'anémie est retrouvée chez 80,5% des patients (n= 62). Elle est observée chez 78,5% des femmes (n= 55) et 100% des hommes (n= 7).

Dans 58,4% des cas, il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire ANN. Dans 16,8% des cas, il s'agit d'une anémie hypochrome microcytaire AHM.

Nous avons rencontré 4 cas d'anémie hémolytique soit 5,2% des cas.

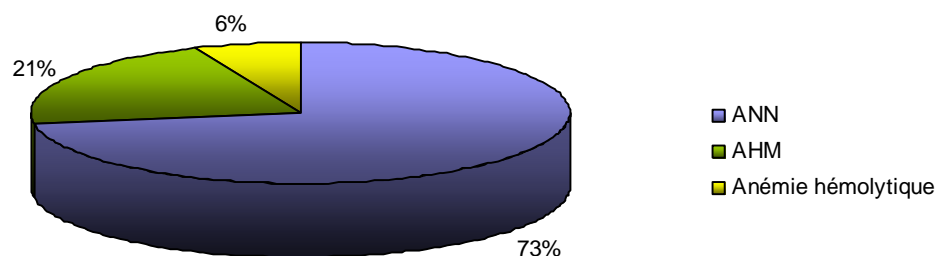


Figure 12 : Répartition du type d'anémie selon les cas.

Tableau 8 : Répartition des types d'anémie selon le sexe.

	Nombre	Pourcentage n= 77	Nombre chez la femme (%) N= 70	Nombre chez l'homme (%) N= 7
Anémie	62	80,5	55 (78,5)	7 (100)
ANN	45	58,4	39 (55,7)	6 (85,7)
AHM	13	16,8	13 (18,5)	0 (0)
hémolytique	4	5,2	3 (4,3)	1 (14,3)

La lymphopénie est présente chez 58,4% de nos patients (n= 45). Elle est retrouvée chez 57,1% des femmes (n= 40) et 71,4% des hommes (n= 5).

La leuconéutropénie concerne 18,2% (n= 14) des cas et n'est pas retrouvée chez les hommes.

La thrombopénie est retrouvée dans 23,3% des cas (n= 18). Elle est symptomatique dans 5 cas sous forme d'épistaxis et de taches purpuriques.

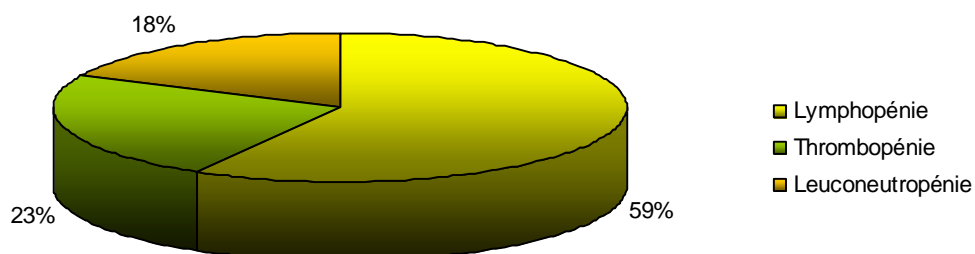


Figure 13 : Répartition des anomalies des globules blancs et des plaquettes.

Des adénopathies ADP ont été retrouvées chez 14 de nos patients, soit 18% des cas. Leur siège était le plus souvent cervical sauf dans 3 cas où il s'agissait d'ADP multiples intéressant plusieurs aires ganglionnaires superficielles.

Les splénomégalie et hépatomégalie étaient présentes chacune dans 6% des cas.

Tableau 9 : Répartition des autres manifestations hématologiques selon les cas.

	nombre	Pourcentage n= 77
ADP	14	18,2
SMG	5	6,5
HMG	5	6,5

f) L'atteinte neurologique :

Treize de nos patients ont présenté une atteinte neurologique soit 16,9% des cas, dont 10 avait manifesté cette atteinte au moment du diagnostic et 3 l'ont développée au cours de l'évolution de la maladie.

Elle concerne 42,9% des hommes (n= 3) et 14,3% des femmes (n= 10).

Les manifestations cliniques sont à type de convulsions dans 61,5% des cas (n= 8) et céphalées dans 30,7% des cas (n= 4).

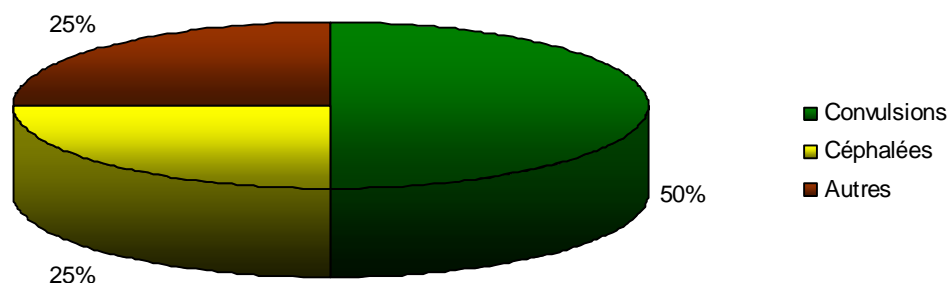


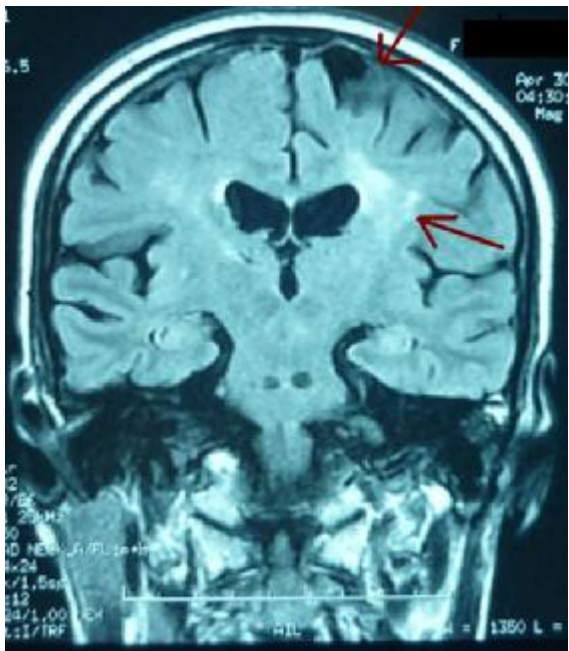
Figure 14 : Répartition des principales manifestations neurologiques.

Nous rapportons également 1 cas de syndrome méningé avec une PL normale, 1 cas de syndrome bipyramidal, 1 cas d'hémi-parésie et 1 cas de polyneuropathie périphérique.

Tableau 10 : Répartition des manifestations neurologiques selon les cas.

	Nombre	Pourcentage n= 13	Pourcentage n= 77
Convulsions	8	61,5	10,4
Céphalées	4	30,7	5,2
Syndrome méningé	1	7,7	1,2
Syndrome bipyramidal	1	7,7	1,2
Polyneuropathie périphérique	1	7,7	1,2
Hémi-parésie	1	7,7	1,2

Chez les patients ayant présenté des convulsions, 3 TDM réalisées sont revenues normales et sur les 8 angio-IRM réalisées, 6 sont revenues en faveur d'une vascularite cérébrale soit 7,8%. Les deux autres IRM étaient sans particularités.



Figures 15,16 et 17 : angiIRM de Mme B.Z : multiples lésions lacunaires liquéfiées sus et sous tentorielles intéressant la substance blanche, les thalamus et le tronc cérébral. Présence de lésions nodulaires multiples de la substance blanche periventriculaire en hypersignal T2.

La vascularite cérébrale est objectivée chez 5,7% des femmes (n=4) et chez 28,5% des hommes (n= 2). Nous rapportons ci-dessous l'observation d'une de nos patientes ayant manifesté une vascularite cérébrale :

Observation :

Il s'agit de Mlle K.F, âgée de 21 ans, ayant comme antécédents un RAA admise pour lupus avec tropisme cutané (masque lupique et pulpite), articulaire (polyarthralgies) et immunologique (AAN et anti-ADN positifs) et qui a présenté durant son hospitalisation des céphalées puis des crises convulsives.

La TDM cérébrale et la ponction lombaire étaient normales et l'angiIRM cérébrale a objectivé des signes en faveur d'une vascularite cérébrale.

Les antiphospholipides étaient négatifs.

La patiente a été mise sous antipaludéens de synthèse et sous bolus de corticoïdes à raison de 300 mg/J de méthylprednisone pendant 3 jours puis relais par voie orale.

L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission.

g) L'atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiaque est présente chez 32,5% de nos patients (n= 25) et concerne 32,9% des femmes (n= 23) et 28,6% des hommes (n= 2).

Cette atteinte était initialement présente chez 24 patients.

Asymptomatique dans 13,0% des cas (n= 10), les manifestations cliniques de cette atteinte étaient réparties comme représentées dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Répartition des manifestations cardiaques selon les cas.

	nombre	Pourcentage n= 25	Pourcentage n= 77
Insuffisance cardiaque globale	3	12,0	3,9
Insuffisance cardiaque droite	3	12,0	3,9
Insuffisance cardiaque gauche	1	4,0	1,3
Angor	1	4,0	1,3
Dyspnée	2	8,0	2,6
Douleur thoracique	3	12,0	3,9
Souffle	2	8,0	2,6

Sur les 4 patientes porteuses d'un RAA, 2 ont développé une atteinte cardiaque dans le cadre du lupus.

La péricardite fréquente, retrouvée dans 80% des cas (n= 20), caractérisée dans notre série par un épanchement péricardique de faible abondance sans effet compressif.

Nous rapportons 5 cas de myocardite (20% des cas) dont un cas est rapporté dans l'observation ci-dessous et 6 cas d'Hypertension artérielle pulmonaire HTAP (24%) qui était dans tous les cas modérée.

Observation :

Il s'agit de Mlle H.N, âgée de 30 ans, sans antécédents pathologiques notables, admise dans un tableau d'insuffisance cardiaque globale dont le début de la symptomatologie remontait à 1 mois par l'installation progressive d'une dyspnée stade III de la NYHA devenant stade IV avec notion de polyarthralgies.

L'examen physique trouvait une patiente consciente, apyrétique avec une fréquence cardiaque à 95 bpm, une fréquence respiratoire à 30 cycle/min, une TA à 170/100 mmhg, des signes d'insuffisance cardiaque droite, des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire et un souffle systolique mitral.

L'ECG trouvait un rythme régulier sinusal à 100 bpm et des troubles de repolarisation à type d'ondes T négatives en antéro-septal. La radiographie pulmonaire objectivait une cardiomégalie V3 et des signes de surcharge hilare.

L'échodoppler cardiaque trouvait un VG dilaté avec effondrement de la fonction systolique à 40%, une insuffisance mitrale importante, une HTAP modérée et un épanchement péricardique minime.

La troponine était positive. Sur le plan immunologique, les AAN étaient positifs avec présence d'anticorps antiphospholipides. Suite à la découverte d'une protéinurie positive, une PBR a été faite et est revenue en faveur d'une néphropathie lupique classe III.

La patiente a été mise initialement sous bolus de solumédrol puis relais par voie orale avec amélioration des signes cliniques puis a reçu des cures de CYC pour son atteinte rénale.

La patiente est toujours suivie.

L'atteinte valvulaire est retrouvée chez 14 malades. La valve mitrale est touchée dans 9 cas, l'aortique dans 2 cas et la tricuspide dans 2 cas. L'insuffisance valvulaire est l'anomalie la plus rencontrée avec insuffisance mitrale dans 9 cas, insuffisance tricuspide dans 2 cas et insuffisance aortique dans 1 cas. Nous ne rapportons aucun cas d'endocardite de Libman-Sacks.

Tableau 12 : Répartition des atteintes cardiaques selon les cas.

	Nombre	Pourcentage n=25	Pourcentage n=77
Péricardite	20	80,0	26,0
Myocardite	5	20,0	6,5
HTAP	6	24,0	7,8
Cardiomyopathie en bas débit	1	4,0	1,3
Insuffisance mitrale	9	36,0	11,7
Insuffisance aortique	1	4,0	1,3
Insuffisance tricuspide	2	8,0	2,6
RAA	2	8,0	2,6
IDM	1	4,0	1,3

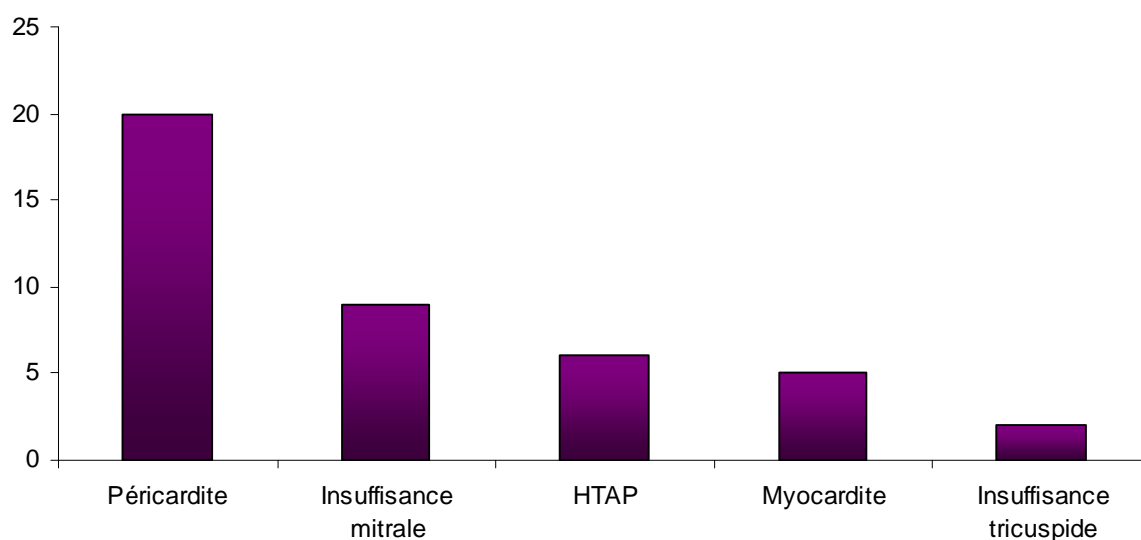


Figure 18 : Principales atteinte cardiaques

Un cas d'Infarctus du myocarde a été observé chez une femme de 55 ans, sans facteurs de risque cardiovasculaires en dehors de l'âge (voir observation ci-dessous) et une patiente de 17 ans a présenté une insuffisance cardiaque globale avec à l'échocardiographie une cardiomyopathie dilatée à bas débit.

Observation :

Il s'agit de Mme B.Z, âgée de 55 ans, sans antécédents cardiovasculaires en dehors de l'âge et qui a été admise pour angor post infarctus du myocarde IDM. L'ECG avait objectivé des ondes T négatives dans les territoires postéro-inférieur et latéral. Par ailleurs, la patiente présentait un érythème en vespertilio et des polyarthralgies. Sur le plan immunologique, seuls les AAN avaient été faits et sont revenus positifs.

La patiente a été mise sous traitement de sa cardiopathie ischémique avec corticothérapie par voie orale et APS.

L'évolution a été marquée par la persistance de l'angor et la patiente a développé par la suite une atteinte neurologique ainsi que rénale pour lesquelles elle a été mise sous bolus de cyclophosphamide et relais par azathioprine (PBR non concluante).

La patiente est actuellement en rémission partielle.

h) L'atteinte pleuro-pulmonaire :

L'atteinte pleuro-pulmonaire est retrouvée chez 40,3% de nos patients (n= 31) concernant 37,1% des femmes (n= 26) et 71,4% des hommes (n= 5). Elle était présente initialement dans 30 cas.

Dans notre série, l'atteinte pleuro-pulmonaire est asymptomatique dans 38,7% des cas (n=12). Autrement, elle se manifeste par une dyspnée dans 51,6% des cas (n= 16), une toux dans 38,7% des cas (n= 12) et une hémoptysie dans 16,1% des cas.

Tableau 13 : Répartition de la symptomatologie respiratoire selon les cas

	Nombre	Pourcentage n= 31	Pourcentage n= 77
Toux	12	38,7	15,6
Dyspnée	16	51,6	20,8
Hémoptysie	5	16,1	6,5
Douleur thoracique	10	32,3	13,0

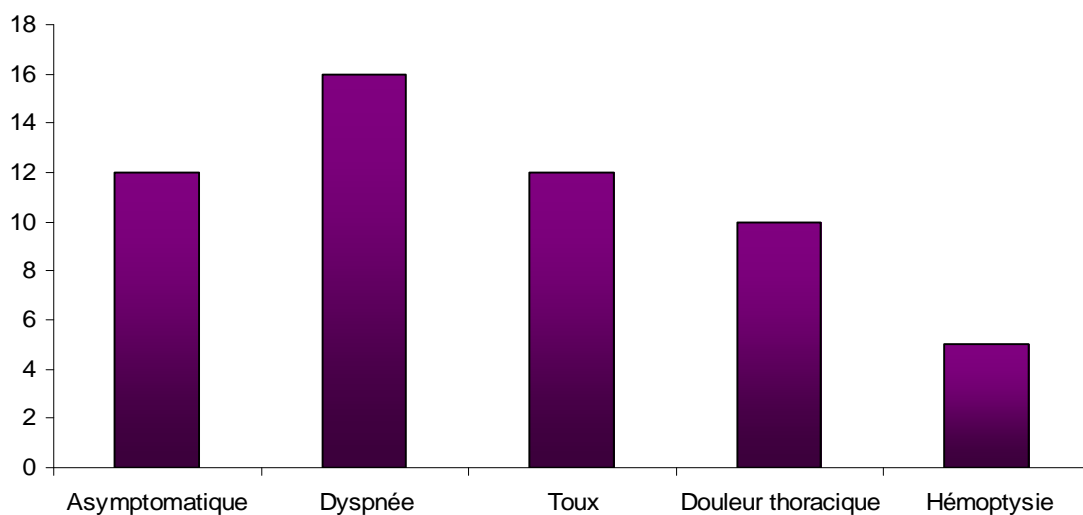


Figure 19 : Principales manifestations physiques de l'atteinte pulmonaire

L'atteinte la plus fréquemment retrouvée est l'épanchement pleural dans 77,4% des cas (n= 24) et qui est le plus souvent de faible abondance.

Quatre ponctions de liquide pleural ont été réalisées chez nos patients et étaient dans 3 cas en faveur d'un liquide exsudatif.

Deux biopsies pleurales ont été réalisées chez des patients qui présentaient un épanchement pleural avec liquide exsudatif et ont objectivé des pleurites chroniques avec lésions de vascularite.

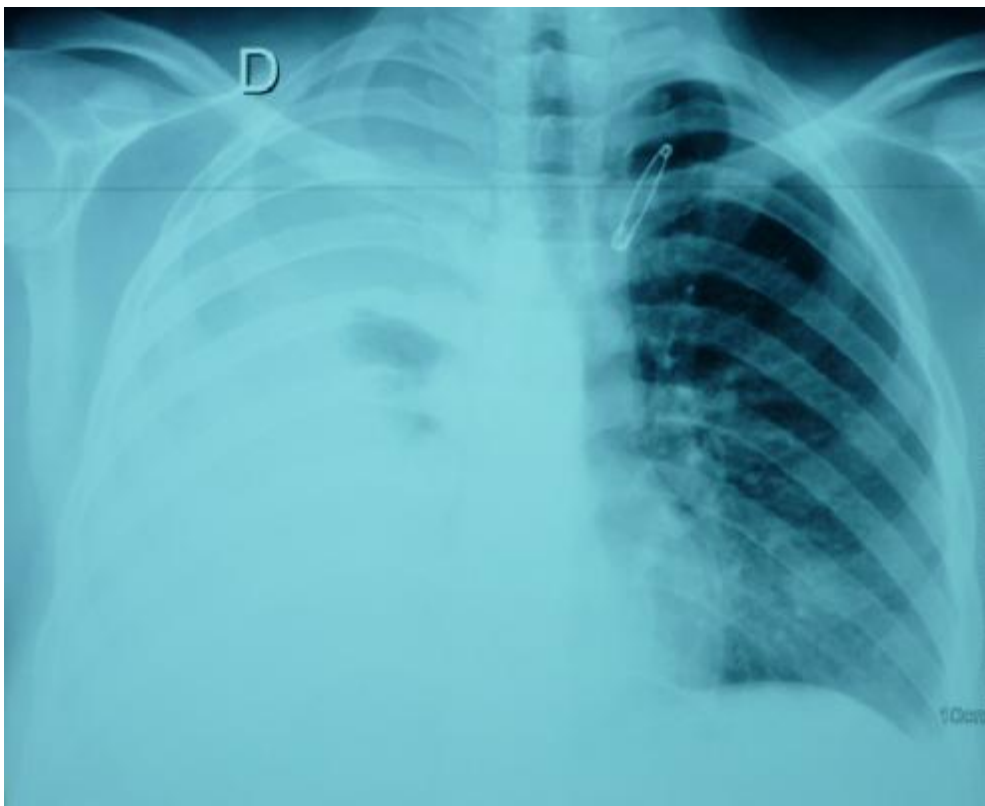


Figure 20 : épanchement pleural droit de grande abondance avec aspect de poumon blanc chez l'un de nos patients

Chez 9 patients, la radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel. Quatre de ces patients ont bénéficié d'une TDM thoracique. Dans 3 cas, nous avons retrouvé des signes de fibrose pulmonaire. Deux de ces patients avec fibrose pulmonaire ont bénéficié d'une spirométrie qui était normale dans 1 cas et a montré un syndrome restrictif sévère dans 1 cas.



Figure 21 : radiographie thoracique d'une patiente de 29 ans avec aspect de pneumonie lupique aigüe basale gauche. (Notre série)



Figure 22 : aspect TDM chez la même patiente : foyer de condensation avec aspect en verre dépoli du lobe inférieur gauche, foyer de condensation basale à droite et nodules alvéolaires au niveau du lobe supérieur droit.

Nous rapportons aussi 2 cas de pneumonie lupique et un cas d'hémoptysie sur hémorragie intra-alvéolaire dont le résumé est ci-dessous :

Observation :

Il s'agissait de Mlle M.H, âgée de 28 ans, suivie dans notre service depuis 5 mois pour LES à tropisme articulaire, cutané et rénale (GN type IV) avec sur la plan immunologique la présence d'AAN, anti-ADN et anti-Sm.

La patiente avait reçu des bolus de corticoïdes et 3 cures de CYC dont la dernière remontait à 10 jours avant son admission pour détresse respiratoire et hémoptysie.

La patiente avait par ailleurs présenté des crises convulsives. La saturation en oxygène était à 90% sous 50% FiO2 et la radiographie pulmonaire avait objectivé des opacités alvéolaires étendues des 2 champs pulmonaires épargnant les apex (voir figure 20).

Vu le décès rapide de la patiente malgré la mise en route des bolus de MP, une TDM thoracique n'a pas pu être réalisée.



Figure 23 : radiographie pulmonaire de Mlle M.H. montrant un syndrome alvéolaire des deux champs pulmonaires respectant les apex et correspondant à une hémorragie intra-alvéolaire (Notre série).

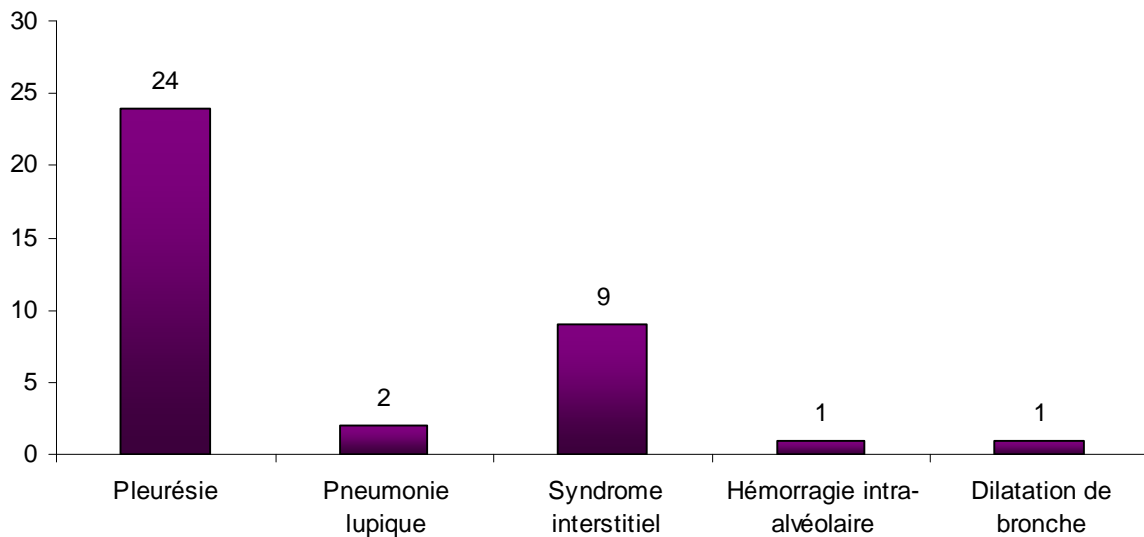


Figure 24 : Répartition des atteintes pleuro-pulmonaires selon les cas.

L'association d'un épanchement péricardique et d'un épanchement pleural est retrouvée dans 19,4% des cas (n= 15). La triple association d'un épanchement péricardique, pleural et péritonéal est retrouvée dans 11,6% des cas (n= 9).

i) L'atteinte digestive :

L'atteinte digestive a été retrouvée chez 23,4% de nos patients (n= 18). Elle est retrouvée chez 4 hommes (57,1%) et 14 femmes (20,0%).

Elle se manifeste dans 5,8% des cas par des douleurs abdominales (n= 5). Nous rapportons aussi un cas d'hémorragie digestive basse avec des rectorragies de grande abondance chez un jeune patient de 18 ans chez qui les explorations digestives n'ont pas pu être réalisées vu son décès rapide. Un infarctus mésentérique secondaire à la vascularite était fortement suspecté.

Tableau 14 : Répartition des manifestations digestives en fonction des cas.

	Nombre	Pourcentage n= 18	Pourcentage n= 77
Douleurs abdominales	5	27,8	6,5
Hémorragie digestive	1	5,6	1,3

Grâce à l'échographie abdominale et à la TDM abdominale, nous avons retrouvé dans 17,2% des cas un d'épanchement péritonéal (n= 14), dans 6,5% des cas des ADP profondes (n= 5), 1 cas de pancréatite, 5 cas de splénomégalie (SMG), 5 cas d'hépatomégalie (HMG) et un cas de cholécystite.

Tableau 15 : Répartitions des atteintes digestives selon les cas.

	nombre	Pourcentage n= 18	Pourcentage n= 77
Epanchement péritonéal	14	77,8	17,2
ADP profondes	5	27,8	6,5
SMG	5	27,8	6,5
HMG	5	27,8	6,5
Pancréatite	1	5,6	1,3

j) L'atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire est présente chez 9,1% des patients (n= 7) concernant 8,6% des femmes (n= 6) et 14,3% des hommes (n= 1). Un des cas n'était pas présent lors de la première poussée de la maladie.

La principale manifestation clinique est la baisse de l'acuité visuelle.

Nous rapportons aussi un cas d'uvéite bilatérale.

Les fonds d'œil réalisés chez chacun de ces patients ont objectivé les résultats suivants :

Tableau 16 : Répartition des lésions objectivées au fond d'œil selon les cas :

	nombre	Pourcentage n= 7	Pourcentage n= 77
vascularite bilatérale	2	28,6	2,6
papillite bilatérale	1	14,3	1,3
occlusion vasculaire rétinienne bilatérale	1	14,3	1,3
œdème papillaire	1	14,3	1,3
Tortuosité de la veine centrale de la rétine	2	28,2	2,6

5) Le profil immunologique :

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) a été réalisée chez 74 patients. Elle était positive dans 69 cas soit 93,2% des cas.

Les AAN sont positifs chez 94,0% des femmes et chez 85,7% des hommes.

Nous rapportons donc 5 cas de lupus AAN négatif (6,7%) dont 3 cas chez les femmes et 1 cas chez les hommes.

L'aspect en immunofluorescence indirecte IFID des AAN était précisé sur 52 dossiers. L'aspect moucheté était retrouvé dans 67,3% des cas et l'aspect homogène dans 32,7% des cas.

Tableau 17 : Répartition de l'aspect des AAN.

Aspect	Nombre	Pourcentage n= 52
Moucheté	35	67,3
Homogène	17	32,7

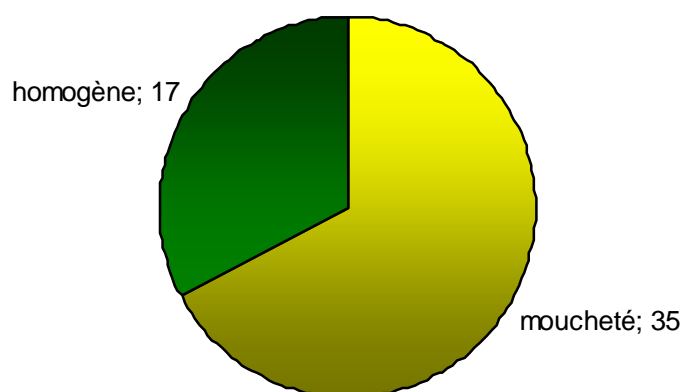


Figure 25 : Répartition de l'aspect des AAN

Les anticorps anti ADN natifs ont été recherchés chez 65 patients et étaient positifs dans 62% des cas (n= 40)

La recherche d'antigènes solubles a été effectuée selon les moyens des patients. Les résultats sont transcrits dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Profil immunologique de nos patients.

	nombre fait	nombre positif	Pourcentage
AAN	74	69	93,2
anti ADN natifs	65	40	61,5
anti Sm	25	15	60,0
anti SSa	27	16	59,3
anti SSb	26	9	34,6
anti RNP	26	15	57,7

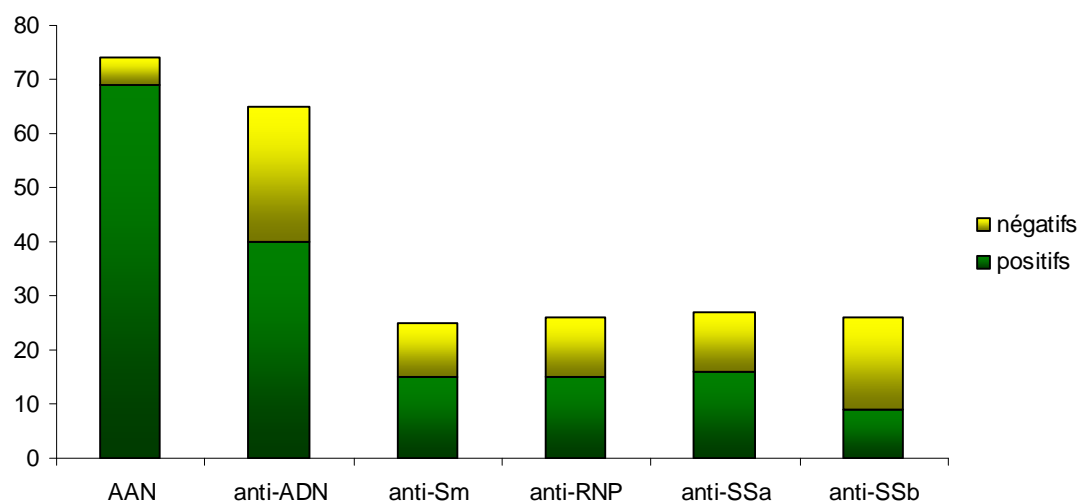


Figure 26 : Résultats du bilan immunologique selon le nombre de fois recherchées

Les AC anti SCI 70 ont été retrouvés positifs chez 2 patients, les anti-histones chez 2 patients également, les anti-nucléosomes dans 3 cas et les anti-centromères B dans 1 cas.

Une sérologie rhumatoïde a été effectuée chez 29 patients soit 37,6% des cas. Elle était positive dans 10,3% des cas (n= 3), négative dans 82,7% des cas (n= 24) et dissociée dans 6,8% des cas (n= 2).

6) Bilan inflammatoire et infections :

Chez nos patients, la vitesse de sédimentation a été calculée dans 92,2% des cas (n=71). Elle était supérieure à 40 mm à la première heure dans 73,6% des cas.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques a été pratiquée chez 17 de nos patients. Il a été noté une hyper-gammaglobulinémie dans 52,9% des cas, une hypoalbuminémie dans 76,5% des cas, et une hyper- α 2-globulinémie dans 47,1% des cas.

Tableau 19 : Pourcentage des résultats de l'EPP chez 17 patients.

	oui	pourcentage
hyper-gammaglobulinémie	9	52,9%
hyper-alfa2-globulinémie	8	47,1%
Hypoalbuminémie	13	76,5%

La CRP a été dosée chez tous nos patients. Elle était normale dans plus de la moitié des cas soit 54,5% (n=42).

Nous nous sommes intéressés à l'existence ou non à l'admission de nos patients d'une infection. Nous en avons retrouvé dans 16 cas, soit chez 20,7% de nos patients.

Il s'agissait d'une infection urinaire dans 13,0% des cas (n= 10).

Tableau 20 : Répartition des infections retrouvées selon les cas.

	Nombre	Pourcentage n= 77
Infection urinaire	10	13,0
Infection pulmonaire	3	3,9
Otite	1	1,3
Toxoplasmose	1	1,3
Fièvre typhoïde	1	1,3

Le dosage du complément n'a pu être fait que chez 21 patients et est revenu normal dans 12 cas (57,1%).

7) Les pathologies associées :

1) Lupus et syndrome des antiphospholipides secondaire SAPL II :

Notre série comprend 3 cas de SAPL secondaire avec 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose veineuse multiple et un cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides.

51,9% de nos patients (n= 40) ont bénéficié d'un bilan d'hémostase comportant le temps de Céphaline activée TCA et qui permet de dépister d'existence d'un anticoagulant circulant de type lupique. Un TCA allongé a été rencontré dans 3 cas soit 7,5% des cas. Le test de venin dilué de vipère Russell dRVVT était positif dans 2 de ces 3 cas.

89,6% des patients (n= 69) ont bénéficié d'une sérologie VDRL permettant de dépister l'existence d'un anticorps anticardiolipine. Une fausse sérologie syphilitique a été rencontrée dans 2 cas soit 2,9% des cas. Chez ces 2 patients, la recherche d'anticorps anticardiolipine par méthode ELISA est revenue positive dans les 2 cas.

Tableau 21 : Résultats du dépistage des anticorps antiphospholipides.

	Nombre de cas positif	Nombre de fois recherchée	Pourcentage
Fausse sérologie syphilitique	2	69	2,9%
TCA allongé	3	40	7,5%

La recherche d'anticorps antiphospholipides APL par les méthodes ELISA chez 24 de nos patients est positive dans 15 cas. Les anti-cardiolipines étaient positifs dans 3 cas et un anticoagulant de type lupique était présent dans 2 cas.

2) Lupus et syndrome de Gougerot-Sjögren :

Un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire a été objectivé chez 5 de nos patients soit 6,5% des cas.

3) Lupus associé à une polymyosite, une sclérodémie et un Gougerot-Sjögren secondaires :

Nous rapportons un cas d'association de lupus, polymyosite, sclérodémie et syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire dont l'observation se résume ci-dessous :

Observation :

Il s'agit de Mme A.F âgée de 50 ans, sans antécédents pathologiques notables dont le début de la symptomatologie remontait à 4 mois par une éruption cutanée au niveau du visage, des membres inférieurs et du tronc avec des arthralgies, des myalgies et une sécheresse buccale et oculaire.

L'examen physique retrouvait un érythème en vespertilio, un aspect effilé du visage, des doigts en saucisse, une éruption érythémateuse diffuse et des œdèmes des membres inférieurs prenant le godet. La patiente présentait aussi des arthrites des grosses et petites articulations, des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire et un signe du tabouret positif.

Sur le plan biologique, elle présentait une anémie normochrome normocytaire, une CRP à 25 g/l et une élévation du taux des CPK et des LDH. La protéinurie des 24h était à 0,94 g/24h.

Sur le plan immunologique, les AAN, les anti-SSa, les anti-SSb et les anti-Ro étaient positifs. Les anti-Sm, les anti-SCI70 et les anti-Jo étaient négatifs. La radiographie thoracique objectivait une pleurésie de moyenne abondance et un syndrome interstitiel. L'échocardiographie trouvait une insuffisance mitrale minime et pas de signe d'HTAP. La manométrie était normale.

Une PBR faite est revenue en faveur d'une néphropathie lupique type III. La biopsie des glandes salivaires accessoires a objectivé un syndrome de Gougerot-Sjögren grade 4 de Chisholm et la biopsie cutanée trouvait un discret remaniement dermique.

La patiente a été mise sous bolus de corticoïdes pendant 3 jours avec relais par voie orale et 6 cures de cyclophosphamide avec traitement d'entretien par l'azathioprine.

L'évolution a été marquée par la survenue de complications infectieuses.

8) Lupus et grossesse :

Notre série a compris 3 femmes enceintes à leur première admission au service dont deux étaient déjà connues lupiques et adressées au service pour bilan et une dont la première poussée de lupus a été déclenchée par la grossesse. Ces patientes ont toutes reçu une corticothérapie et un traitement préventif du SAPL à base d'aspirine. Les grossesses ont été bien suivies et menées à terme.

9) Indice d'activité de la maladie :

Grâce aux données des dossiers exploités, nous avons calculé de manière rétrospective l'index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (annexe 3) de nos patients à leur première admission au service.

Bien que certains patients n'aient pas bénéficié du dosage du complément, nous avons tout de même calculé l'indice SLEDAI.

Nous rapportons un score moyen de 13,15 chez nos patients lors de leur première hospitalisation au service de médecine interne avec une médiane de 11 et des extrêmes de 1 et 48.

La moyenne SLEDAI chez les hommes était de 20,70 et chez les femmes de 12,40. Nous nous sommes aussi intéressés au score moyen SLEDAI de nos patients selon différentes tranches d'âge.

Les résultats de notre analyse sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau 22 : Répartition de l'indice SLEDAI selon 5 tranches d'âge :

Tranches d'âge :	total	moyenne score SLEDAI
Age ≤ 20 ans	14	17,18
20 < âge ≤ 30 ans	31	13,61
30 < âge ≤ 40 ans	17	11,05
40 < âge ≤ 50 ans	9	10,77
Age > 50 ans	6	9,50

Nous observons un score SLEDAI élevé chez les patients qui ont débuté la maladie avant l'âge de 20 ans. Ce score diminue lorsque la maladie se déclare tardivement.

10) Traitement et évolution :

Le traitement du LES dans notre série a fait appel aux antipaludéens de synthèse APS dans 76,6% des cas (n= 59) et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS dans 15,6% des cas (n= 12).

Nous rapportons 3 cas de rétinotoxicité des APS ayant motivé dans 1 cas une fenêtre thérapeutique et dans 2 cas l'arrêt définitif du traitement par APS.

La corticothérapie systémique a été administrée chez 75,3% de nos patients (n= 58) initiée par des bolus de méthylprédnisolone (MP) dans 42,8% des cas (n= 32), en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive (n= 29) associée ou non à une autre atteinte grave : vascularite cérébrale dans 3 cas, myocardite dans 2 cas, vascularite rétinienne bilatérale dans 1 cas.

Nous avons également eu recours à des bolus de MP dans 1 cas de SAPL dans sa forme catastrophique, 1 cas de myocardite, 1 cas de vascularite cérébrale et 1 cas de vascularite rétinienne, tous sans atteinte rénale.

Le traitement immunosuppresseur a fait appel essentiellement au cyclophosphamide CYC prescrit chez 32,4% de nos patients (n= 25), en raison d'une néphropathie lupique active chez 23 patients dont 2 associée à une vascularite cérébrale et 1 associée à une vascularite rétinienne, d'une myocardite dans 1 cas et d'une vascularite rétinienne dans 1 cas.

Un relais par azathioprine a été adopté chez 7 patients.

Le mycophénolate mofétil MMF a été prescrit chez 2 patients avec néphropathie lupique en deuxième intention après échec du traitement à base de CYC.

Trois patientes ont été traitées par méthotrexate pour des arthralgies persistantes malgré un traitement par APS et corticothérapie systémique dans 2 cas et pour des arthralgies chez une patiente ayant bénéficié d'une prothèse totale de hanche suite à une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale secondaire à la corticothérapie au long cours dans 1 cas.

Tableau 23 : Répartition des traitements administrés

	Nombre	Pourcentage n= 77
APS	59	76,6
AINS	12	15,6
Corticothérapie per os	58	75,3
Bolus de méthylprednisolone	33	42,8
Cyclophosphamide intraveineux	25	32,4
Azathioprine	7	9,1
Mycophénolate mofétil	2	2,6
Méthotrexate	3	3,9

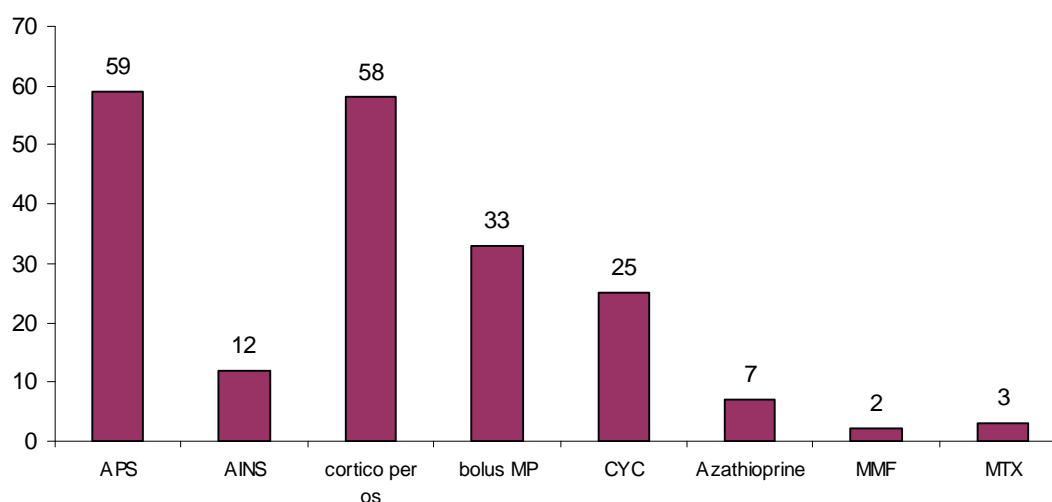


Figure 27 : Répartitions des traitements tout au long de l'évolution de la maladie

Un traitement par anticoagulants à dose curative a été instauré chez 4 patientes (5,2%), un traitement antiagrégant plaquettaire chez 4 patientes (5,2%).

Nous avons eu recours à la dialyse chez 4 patients (5,2%) et à la transfusion dans 3 cas (3,9%).

Notre série a un recul qui varie de 5 ans à 1 mois. Nous rapportons donc uniquement l'évolution et les complications thérapeutiques observées à court terme.

Les principales complications du traitement immunosuppresseurs étaient dominées par l'infection notée dans 22 cas (28,5%) avec 17 infections bactériennes, 2 cas de tuberculose et 3 candidoses.

Un cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et 1 cas d'ostéoporose cortisonique ont été rapportés chez des patientes connues lupiques depuis plus de 5 ans et qui étaient suivies et mises sous corticothérapie au long cours avant leur admission au service.

L'évolution a été marquée par des poussées successives dans 33,7% des cas (n= 26).

Huit patients sont perdus de vue (10,4%).

Nous avons enregistré 23 cas d'aggravation après la première hospitalisation (29,9%).

Seize patients ont été mis en rémission partielle (20,8%) et nous avons obtenu une rémission complète chez 37 patients (48,1%) avec un recul de 2 mois à 4 ans.

Nous déplorons 5 décès soit 6,5% de nos patients, 3 femmes et 2 hommes. La cause du décès est dans 2 cas un choc septique, un choc hémorragique avec coagulation intravasculaire disséminée CIVD dans 2 cas et une insuffisance cardiaque aigüe sur rechute de myocardite dans 1 cas.

V- Analyse :

En premier, nous nous sommes intéressés à l'influence des principaux antécédents retrouvés chez nos patients. Il s'agissait d'antécédents cardiovasculaires, du diabète, de l'hypothyroïdie et de la tuberculose.

Nous avons également recherché l'existence ou non de différences concernant les manifestations cliniques et biologiques du LES chez les patients qui ont développé la maladie après la ménopause.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre l'entrée en maladie lupique avant ou après la ménopause.

L'existence d'antécédent d'hypothyroïdie, sous traitement ou pas, influence le LES dans notre série. Elle est plus fréquemment associée à l'obtention d'une rémission complète sous traitement. La photosensibilité, le syndrome de Raynaud ainsi que le livedo sont fréquemment associés à cet antécédent mais sans atteindre la significativité statistique avec respectivement $p= 0,055$, $p= 0,083$ et $p= 0,077$.

Les patients qui présentent une hypothyroïdie sont plus jeunes que la moyenne d'âge de nos patients mais pas de façon significative ($p= 0,71$)

Tableau 24 : différence entre lupus avec et sans antécédents d'hypothyroïdie.

	Hypothyroïdie		Valeur p
	Non (%)	Oui (%)	
Photosensibilité	36,5	100	NS
Syndrome de Raynaud	20,3	66,7	NS
Livédo	1,4	33,3	NS
Age < 32 ans	59,5	66,7	NS
Rémission complète	47,3	66,7	NS

L'existence d'antécédent cardiovasculaire influence l'entrée en maladie lupique. Nous avons retrouvé une association significative entre cet antécédent et la survenue du LES au delà de 50 ans ($p= 0,046$).

Tableau 25 : Influence de l'existence d'antécédents cardio-vasculaire sur l'âge d'entrée en maladie lupique.

	Antécédents cardio-vasculaires		
	Non (%)	Oui (%)	
Age < 50 ans	92,6	66,7	p= 0,046
Age \geq 50 ans	7,4	33,3	

Les patients diabétiques présentent moins de polyarthralgies que les non diabétiques ($p= 0,039$). Ceci pourrait être dû à leur perception diminuée de la douleur due à l'évolution du diabète.

Tableau 26 : Différence des plaintes concernant les polyarthralgies chez les diabétiques et les non diabétiques.

		Diabète (%)		
		non	oui	
Polyarthralgies (%)	Non	6,8	50	p= 0,039
	Oui	93,2	50	

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux différences entre les manifestations clinico-biologiques du LES ainsi qu'à son évolution et réponse au traitement en fonction du sexe. Le tableau suivant regroupe les différents items comparés :

Tableau 27 : différences entre pourcentage des atteintes chez l'homme et la femme

	Homme		Femme		Valeur de p
	Nombre	%	Nombre	%	
Début avant 31 ans	5	71,4	41	58,6	NS
Fièvre	3	42,9	25	35,7	NS
Amaigrissement	5	71,4	25	35,7	NS
Asthénie	4	57,1	30	42,9	NS
Polyarthralgies	6	85,7	64	91,4	NS
Arthrite	2	28,6	16	22,9	NS
Myalgie	1	14,3	19	27,1	NS
Rash malaire	6	85,7	36	51,4	NS
Photosensibilité	1	14,3	29	41,4	NS
Alopécie	2	28,6	43	61,4	NS
Lupus discoïde	0	0	6	8,6	NS
Livédo	1	14,3	1	1,4	NS
Raynaud	1	14,3	14	20,0	NS
Pleurésie	5	71,4	20	28,6	0,033
Péricardite	2	28,6	17	24,3	NS
Myocardite	1	14,3	4	5,7	NS
Atteinte rénale	5	71,4	31	44,3	NS
Protéinurie	5	71,4	27	38,6	NS
Hématurie	4	57,1	27	38,6	NS
Cylindrurie	2	28,6	1	1,4	0,020
GN III	1	14,3	6	8,6	NS
GN IV	3	42,9	15	21,4	NS
GN V	0	0	3	4,3	NS
HTA	0	0	3	4,3	NS
Insuffisance rénale	2	28,6	10	14,3	NS
Convulsions	3	42,9	5	7,1	0,021
Vascularite cérébrale à l'IRM	2	28,6	4	5,7	NS
Anémie hémolytique	1	14,3	3	4,3	NS
neutropénie	0	0	15	21,4	NS
Lymphopénie	5	71,4	40	57,1	NS
Thrombopénie	1	14,3	17	24,3	NS
Atteinte oculaire	1	14,3	6	8,6	NS
Anti-AAN	6	85,7	63	94,3	NS
Anti-ADNn	4	80,0	36	60,0	NS
Thrombose	0	0	4	5,7	NS
APL	2	50,0	13	65,0	NS
Bolus corticoïdes	5	71,4	28	40,0	NS
CYC IV	4	57,1	21	30,0	NS
Rémission complète	2	28,6	35	50,0	NS
Aggravation	5	71,4	11	15,7	0,003

NS : non significative

Ainsi, il apparait que le lupus chez l'homme dans notre série s'accompagne plus fréquemment de pleurésie et de convulsions. Le risque de retrouver des cylindres au compte d'Addis est plus élevé que chez les femmes.

Malgré le traitement, le sexe masculin est en faveur d'une aggravation.

Indépendamment du sexe ou de l'âge, la fièvre est associée à l'asthénie ($p < 0,001$), la perte de poids ($p = 0,003$), la neutropénie ($p = 0,035$), la thrombopénie ($p = 0,003$), la thrombose vasculaire ($p = 0,015$) et la présence d'AC anti-Sm ($p = 0,033$).

Tableau 30 : relation entre la fièvre et différentes atteintes viscérales du lupus :

	Fièvre (%)		Valeur p
	non	oui	
Asthénie	26,5	75,0	< 0,001
Perte de poids	26,5	60,7	0,003
Thrombopénie	12,2	42,9	0,003
Neutropénie	12,2	32,1	0,035
Thrombose vasculaire	0	14,3	0,015
AC anti-Sm	43,8	88,9	0,033

L'asthénie est plus fréquemment rapportée quand existe une arthrite ($p = 0,027$), une atteinte respiratoire quelconque ($p = 0,037$), une pleurésie particulièrement ($p = 0,014$) ou une thrombose vasculaire ($p = 0,034$).

Tableau 31 : relation entre l'asthénie et les différentes atteintes viscérales du lupus :

	Asthénie (%)		Valeur p
	non	oui	
Arthrite	14,0	35,3	0,027
Atteinte pulmonaire	30,2	52,9	0,037
pleurésie	20,9	47,1	0,014
Thrombose vasculaire	0	11,8	0,034

Concernant l'atteinte cutanée, elle est globalement associée aux arthralgies ($p= 0,042$). La photosensibilité est fréquemment associée à l'alopecie ($p= 0,028$), au syndrome de Raynaud ($p= 0,033$). Elle est moins fréquente en cas d'une atteinte hématologique quelconque ($p= 0,030$). L'érythème en vespertilio est associé à l'arthrite ($p= 0,021$) et à la GN type III ($p= 0,011$). Le syndrome de Raynaud est moins fréquent en cas de pleurésie ($p= 0,033$, OR= 0,12). L'ulcération de la pulpe des doigts est corrélée à un aspect homogène à l'immunofluorescence indirecte des AAN ($p= 0,035$).

Tableau 32, 33 et 34 : relation entre atteinte cutanée du lupus et autres manifestations viscérales

	Atteinte cutanée (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Sans atteinte rhumatologique	30,0	6,0	0,020
Avec atteinte rhumatologique	70,0	94,0	

	Photosensibilité (%)		Odds ratio	Valeur p
	non	oui		
Syndrome de Raynaud	10,6	30,0	3,60	0,033
Alopécie	48,9	73,3	2,86	0,028
Atteinte hématologique	76,6	53,3	0,34	0,030

	Rash malaire (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Arthrite	11,4	34,3	0,021
GN type III	0,0	16,7	0,011

La présence d'arthrite est significativement associée à la péricardite ($p=0,031$) et à la pleurésie ($p=0,019$).

Tableau 35 : association de l'atteinte rhumatologique avec autres atteintes viscérales :

	Arthrite (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Péricardite	18,6	44,4	0,031
Pleurésie	25,4	55,6	0,019

L'atteinte cardiaque est statistiquement plus fréquente quand l'âge est strictement inférieur à 32 ans (la moyenne d'âge de nos patients) ($p= 0,036$). La péricardite est plus fréquente dans cette tranche d'âge ($p= 0,010$). La péricardite est fréquemment associée à la pleurésie ($p < 0,001$). L'existence d'une HTA au moment du diagnostic était corrélée à la découverte d'une GN type IV à la PBR ($p= 0,011$).

Tableau 36 : Relation entre l'existence d'une atteinte cardiaque et l'âge au début de la maladie :

	Atteinte cardiaque (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Age < 32ans	51,9	76,0	0,036
Age \geq 32 ans	48,1	24,0	

Tableau 37: Relation entre la péricardite et autres manifestations de la maladie :

	Péricardite (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Age < 32ans	51,7	84,2	0,010
pleurésie	17,2	78,9	< 0,001

Tableau 38 : Relation entre existence d'une HTA au diagnostic et résultat de la PBR :

		HTA (%)		Valeur p
		Non	Oui	
GN type IV	Non	79,7	0,0	0,011
	Oui	20,3	100	

L'atteinte rénale et l'atteinte neurologique sont statistiquement associées ($p=0,017$) et particulièrement l'atteinte rénale avec la survenue de convulsions ($p=0,017$). L'association de la découverte d'une protéinurie des 24 heures positive et de vascularite cérébrale à un moment quelconque de la maladie est statistiquement significative ($p=0,042$). L'atteinte rénale et l'atteinte respiratoire sont également associées ($p=0,030$).

Tableau 39 : association entre atteinte rénale et les atteintes neurologique et respiratoire.

	Atteinte rénale (%)		Odds ratio	Valeur p
	non	oui		
Atteinte neurologique	7,3	27,8	4,87	0,017
convulsions	2,4	19,4	9,65	0,017
Atteinte respiratoire	29,3	52,8	2,70	0,030

La cylindrurie est fortement associée à l'atteinte oculaire ($p=0,020$). Chronologiquement, la présence de cylindres urinaires avait précédé la découverte de l'atteinte oculaire. Cela pourrait nous pousser à dépister l'atteinte oculaire chez nos patients face à la découverte de cylindres urinaires au cours du bilan de la néphropathie lupique.

Tableau 40 : association entre atteinte oculaire et la cylindrurie.

		Atteinte oculaire (%)		
		non	oui	
Cylindrurie (%)	Non	98,6	71,4	p= 0,02
	Oui	1,4	28,6	OR= 27,6

L'anémie hémolytique est associée aux convulsions (p= 0,051) et à la vascularite cérébrale (p= 0,028). La thrombopénie est associée à la lymphopénie (p= 0,012), à la neutropénie (p< 0,001), et à la survenue d'une atteinte oculaire du lupus (p= 0,047). La neutropénie est beaucoup plus fréquente chez les patients de moins de 18 ans (p= 0,023).

Tableau 41 : association entre anémie hémolytique et atteinte neurologique :

	Anémie hémolytique (%)		Odds ratio	Valeur p
	non	oui		
Convulsions	8,2	50	11,16	NS
Vascularite cérébrale	5,5	50	17,25	0,028

Pour déterminer les facteurs pronostiques du LES chez nos patients, nous avons comparé la fréquence des différentes variables avec:

- Un mauvais pronostic rénal correspond à une atteinte rénale qui s'aggrave ou qui répond mal au traitement par bolus de corticoïdes et immunosuppresseurs.
- La mortalité

Les facteurs de mauvais pronostic rénal retrouvés sont : le sexe masculin ($p=0,007$) et la GN type IV ($p=0,020$) en l'analyse bi-varié, et l'association à des convulsions ($p=0,030$) ou à une atteinte respiratoire ($0,027$) en multi-varié. La photosensibilité semble être un facteur de bon pronostic rénal ($p=0,018$).

Tableau 42 : facteurs de mauvais pronostic rénal

	Atteinte rénale de mauvais pronostic		Valeur p
	Non (%)	Oui (%)	
Sexe masculin	0	33,3	0,007
Age < 32 ans	66,7	73,3	NS
Photosensibilité	52,4	13,3	0,018
Syndrome de Raynaud	28,6	6,7	NS
Atteinte respiratoire	42,9	66,7	0,027
Atteinte cardiaque	42,9	40	NS
convulsions	9,5	33,3	0,030
GN IV	33,3	73,3	0,020
GN III	28,6	6,7	NS
Insuffisance rénale initiale	28,6	33,2	NS
Anémie hémolytique	0	13,3	NS
Antiphospholipides positifs	57,1	66,7	NS

Les facteurs de risque de mortalité chez nos patients sont : une atteinte rénale ($p=0,019$), les convulsions ($p=0,006$) et la vascularite cérébrale ($p=0,045$) ainsi que l'existence d'une anémie hémolytique ($p=0,019$).

Tableau 43 : facteurs de risque de mortalité

	décès		Valeur p
	Non (%)	Oui (%)	
Sexe masculin	6,9	40,0	NS
Age < 32 ans	58,3	80,0	NS
Atteinte rénale	43,1	100	0,019
myocardite	5,6	20	NS
Atteinte respiratoire	40,3	40	NS
Convulsions	6,9	60,0	0,006
Vascularite cérébrale	5,6	40,0	0,045
GN IV	20,8	60,0	NS
Insuffisance rénale initiale	15,3	20	NS
Anémie hémolytique	2,8	40	0,019
Antiphospholipides positifs	59,1	100	NS

L'insuffisance rénale terminale IRT est plus fréquente en cas de sexe masculin mais non statistiquement significative ($p= 0,09$). Par contre, elle est significativement associée au livédo ($p= 0,027$)

Tableau 44 : association entre IRT d'une part et le sexe masculin ainsi que le livédo

	IRT (%)		Valeur p
	Non	Oui	
Sexe masculin (%)	7,9	100	NS
Livédo (%)	1,3	100	0,027

Une rémission complète est plus fréquemment obtenue chez les patients qui présentent une photosensibilité ($p= 0,027$) ou une immunofluorescence des AAN de type moucheté ($p= 0,030$). Chez les patients qui présentent un syndrome de Raynaud, une rémission partielle est plus fréquente ($p < 0,001$).

VI- Discussion :

A. Données épidémiologiques	85
1. Incidence	85
2. Prévalence	86
3. Sexe	87
4. Age	85
5. forme familiale	92
B. Diagnostic positif	93
C. Manifestations cliniques	94
1. Manifestations générales	94
2. Atteinte cutanéomuqueuse	96
3. Atteinte articulaire	98
4. Atteinte rénale	99
5. Atteinte cardiovasculaire	104
6. Atteinte pleuro-pulmonaire	105
7. Atteinte neurologique	109
8. Atteinte hématologique	111
9. Autres atteintes	113
D. Données biologiques et profil sérologique	114
E. Formes particulières	120
1. Lupus et syndrome des antiphospholipides	120
2. Lupus induit	122
3. Grossesse	123
4. Formes associées ou intriquées	124
F. Traitement	126
G. Evolution et facteurs pronostiques	134
H. Perspectives d'avenir	138

A. Données épidémiologiques :

La lecture des différentes enquêtes épidémiologiques concernant le LES permet de mettre en évidence les rôles de l'ethnie et de l'environnement dans l'incidence du lupus, sa prévalence ainsi que l'expression clinique de la maladie.

Le Lupus est connu dans toutes les populations de part le monde. Son spectre de manifestations cliniques est similaire au niveau des différentes régions mais la sévérité de la maladie ainsi que la comorbidité varie selon le niveau de développement du pays considéré.

Même si les données dont nous disposons sur la prévalence du LES dans les zones tropicales sont limitées, le LES est rarement rencontré chez les africains et asiatiques vivant dans les tropiques alors qu'il est plus fréquent et plus sévère chez les sujets d'origine africaine et asiatique vivant dans les pays industrialisés.

Ceci reviendrait au fait que le lupus est sous diagnostiqué dans les pays en voie de développement ainsi qu'à l'exposition de la population émigrée à de nouveaux facteurs environnementaux.

D'une autre part, les infections tropicales telles que le paludisme semble conférer une protection vis-à-vis du LES [35].

1) L'incidence :

L'incidence du LES varie selon les pays de 1 à 10 pour 100 000 [8] avec une faible incidence en Espagne de 2,15 [14] et une incidence élevée au niveau de Natal, au Brésil de 8,7 [13].

L'incidence du lupus tend à augmenter, de sorte qu'au Minnesota, l'incidence du lupus a presque triplé en 40 ans. Elle est passée de 1,51 dans la cohorte de 1950-1979 à 5,56 en 1999 [11].

Tableau 45 : Incidence du LES selon le pays et l'année.

Auteur (référence)	Pays	Année	Incidence pour 100 000/ an
Jonsson et al (9)	Suède	1990	4,0
Iseki et al (10)	Japon	1994	3,0
Uramoto et al (11)	Minnesota	1999	5,6
Nossent (12)	Norvège	2001	2,6
Vilar et al (13)	Brésil	2002	8,7
Lopez et al (14)	Espagne	2003	2,15

L'incidence du LES varie également en fonction de l'ethnie. Aux états unis, parmi les populations de femmes, l'incidence du LES est trois fois plus élevée chez les noirs que chez les blancs [17].

2) La prévalence :

La prévalence du LES varie mondialement de 17 à 70/100 000 [15,16] avec une prévalence plus importante en extrême orient qu'en Europe [14,20].

En Inde, Malaviya et al rapportent une prévalence basse de lupus à 3,2 émettant l'hypothèse que le lupus est une maladie du monde moderne [19].

Tableau 46 : Prévalence du LES pour 100 000.

Référence	Pays	total
Lopez et al (14)	Espagne	34,12
Al-Arfaj et al (18)	Arabie Saoudite	19,28
Malaviya et al (19)	Inde	3,2
Mok et al (20)	Hong Kong	58,8

3) Le sexe :

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Le sexe ratio femme/homme dans notre série est de 10 en accord avec le sexe ratio objectif au service de médecine interne du CHU Avicenne de Rabat [26].

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés en Tunisie et à Hong Kong avec respectivement des sexe-ratio de 11,3 [21] et 9,3 [20].

On retrouve une prédominance féminine moins importante au Liban avec un sexe ratio de 6,1 [25] ainsi qu'en Iran [23], au Pakistan [24] et en Amérique du nord [35] avec un sexe ratio de 6,6, 7,2 et 7,5 respectivement.

AlSaleh et al à Dubaï ont rapporté dans une étude menée sur 5 ans et qui a regroupé 151 patients une importante prédominance féminine avec un sexe ratio de 20,5 [33].

Tableau 47 : Sexe ratio Femme/Homme selon les séries.

	Nombre de cas	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	Sexe ratio F/H
Amérique du nord (35)	229	202	27	7,5
Porto-Rico (31)	134	127	7	18,1
Tunisie (21)	295	271	24	11,3
Espagne (14)	367	324	43	7,4
Iran (23)	410	356	54	6,6
Pakistan (24)	198	174	24	7,2
Hong Kong (20)	876	791	85	9,3
Dubaï (33)	151	144	7	20,5
Liban (25)	100	86	14	6,1
Rabat (26)	166	151	15	10
Notre série	77	70	7	10

Bien que le lupus soit rare chez l'homme, le sexe semble influencer les manifestations cliniques de la maladie.

En Tunisie [27], la comparaison des résultats obtenus chez 24 hommes contre ceux obtenus chez 271 femmes suivies pendant la même période a montré une fréquence significative de thrombose veineuse chez l'homme ($p= 0,027$) et de l'alopecie ($p= 0,03$) chez la femme. D'autres manifestations telles que l'atteinte rénale et la sérite sont plus fréquentes chez l'homme mais la différence n'est pas significative. La survie à 5 ans qui est de 93% est identique à celle de la femme.

L'étude GLADEL [28] a elle aussi montré des différences statistiquement significatives des manifestations cliniques du lupus selon le sexe. Au moment du diagnostic, les hommes ont présenté plus de fièvre ($p= 0,001$) et de perte de poids ($p= 0,001$) que les femmes. Durant le suivi, les hommes ont présenté plus d'hypertension artérielle que les femmes ($p= 0,007$) ainsi que plus d'atteinte rénale

($p= 0,004$) et d'anémie hémolytique ($p= 0,008$). Les femmes font quant à elles plus de manifestations neurologiques ($p \leq 0,053$). La mortalité chez les hommes était plus élevée mais non statistiquement significative.

Dans notre série, nous avons trouvé que les hommes font plus de pleurésie ($p= 0,033$) et de convulsions ($p= 0,021$) que les femmes. La mortalité et l'atteinte rénale sont plus fréquentes chez l'homme mais non statistiquement significative.

4) L'âge :

L'âge moyen de nos patients au premier symptôme de la maladie est de 31,37 ans avec des extrêmes de 13 et 60 ans. Il est semblable à l'âge rapporté au Maghreb et au Moyen Orient. Ainsi, au Pakistan, la moyenne d'âge était semblable à la notre avec un âge moyen de 31 ans et des extrêmes de 14 à 76 ans. A Dakar, l'âge moyen était de 30 ans avec des extrêmes de 16 à 73 ans [22]. En Tunisie, il était de 30,6 ans avec des extrêmes de 9 et 80 ans [21]. A Hong Kong, l'âge moyen est de 30,1 ans avec des extrêmes de 6 et 80 ans [20].

A Rabat est rapporté une moyenne d'âge plus jeune de 28,5 ans [26] ainsi qu'au Liban où elle est de 26 ans [25], à Dubaï 28,9 ans [33] et en Arabie Saoudite 25,3 ans [71].

L'âge de nos patients à leur première hospitalisation au service et établissement du diagnostic de lupus est de 33,01 ans. Alarcon et al ont mis en évidence une moyenne d'âge bien plus élevée de 37,3 ans dans leur étude LUMINA qui a intéressé 229 patients d'ethnies différentes en Amérique du nord [29]. La moyenne d'âge selon l'origine ethnique dans cette série était de 42,8 ans chez les caucasiens, 34,4 ans chez les afro-américains et 34,2 ans chez les hispaniques.

Dans notre série, les hommes manifestent la maladie à un âge plus jeune que les femmes avec une moyenne d'âge de 25,57 ans chez les hommes et de 31,95 ans chez les femmes. Ceci n'est pas retrouvé dans les autres séries où les femmes manifestent le premier symptôme de la maladie plus précocement que les hommes. En Tunisie, l'âge moyen chez les femmes est de 30,58 ans contre 31,75 ans chez les hommes [27]. Au niveau de la GLADEL cohorte, l'âge moyen des hommes au premier symptôme de la maladie est de 27 ans contre 26,3 ans chez les femmes [28].

Le lupus érythémateux systémique à début pédiatrique est une pathologie polymorphe et sévère dès la phase initiale. Nous rapportons dans notre série 4 cas de lupus à début pédiatrique soit 5,2% des cas.

Au niveau de l'Euro-Lupus cohorte, 8% des patients ont développé le LES avant l'âge de 14 ans. La prédominance féminine n'était pas aussi marquée que chez l'adulte. L'entrée en maladie chez les patients de moins de 14 ans comportait plus d'atteinte sévère d'organes particulièrement la néphropathie. Les atteintes neurologiques, la thrombocytopénie et l'anémie hémolytique étaient également plus fréquentes chez ce groupe de patients comme manifestations initiales [32].

Dans notre série, nous retrouvons également une fréquence plus élevée chez les sujets ayant déclaré la maladie lupique avant 18 ans d'atteinte rénale, d'atteinte neurologique, de thrombopénie ainsi que d'anémie hémolytique mais non statistiquement significative.

Une étude menée par Tucker et al [62] et qui a porté sur la cohorte LUMINA, a démontré des différences significatives entre les manifestations initiales du LES de l'adolescent et du LES de l'adulte. LUMINA est une cohorte longitudinale constituée de patients lupiques d'origine hispanique, afro-américaine et caucasienne (les 4 grands parents étant de la même ethnie) dont la durée de la maladie ne dépasse pas

5 ans et qui résident dans les régions qui dépendent des 3 institutions participant à l'étude : the *University of Alabama* à Birmingham, the *University of Texas Health Science Center* à Houston et the *University of Puerto Rico Medical Sciences Campus* à San Juan aux Etats Unis. Les patients qui avaient débuté la maladie avant 18 ans faisaient plus d'atteinte rénale et neurologique que les patients qui l'avaient débuté plus tardivement. La sévérité de l'entrée en maladie lupique chez l'adolescent entraîne une augmentation de la morbidité rénale et influencerait sur la mortalité. Ceci suggérerait qu'un traitement agressif devrait être instauré chez ces patients dès l'entrée en maladie afin d'améliorer la morbidité.

La maladie lupique chez le sujet âgé de plus de 50 ans a fait l'objet de plusieurs études dont les conclusions ne sont pas toujours uniformes. Deux études, celles de Amoura et al. [62] et Soriano et al [63] ont conclu de façon concordante que le lupus systémique après l'âge de 50 ans touche plus souvent l'homme et que sur le plan symptomatique il paraît moins sévère avec moins d'atteintes rénales, moins de rash cutané, moins de polyarthrites mais plus d'atteinte pulmonaire interstitielle. Cette forme de lupus érythémateux disséminé ne justifie que rarement le recours à un traitement agressif de type immunosuppresseurs. Il n'y avait pas de différence en termes d'index d'activité de la maladie, mais une surmortalité était constatée dans les deux études où les décès n'étaient pas directement en rapport avec le lupus érythémateux disséminé [65].

Au niveau de l'Euro-Lupus cohorte, 9% des patients avaient développé le LES après l'âge de 50 ans. La prédominance féminine était moins marquée que chez les sujets plus jeunes et les manifestations typiques du lupus telles que l'érythème en vespertilio, la photosensibilité, les arthrites et la néphropathie étaient moins représentés. Par contre, le syndrome sec était plus fréquent chez ces sujets de plus de 50 ans [32].

Dans notre série, au delà de 50 ans, tous les patients étaient de sexe féminin. Ils présentaient également moins de manifestations typiques du lupus avec une fréquence plus faible d'atteintes rénale et neurologique, moins d'arthrites, de photosensibilité et de rash malaire.

5) Lupus Familial :

Le lupus familial est rare. Sa fréquence varie de 4 à 12% selon les séries [1].

La prévalence du LES est accrue chez les sujets apparentés à un patient lupique. Par ailleurs, certains parents, sans développer un lupus authentique, présentent des équivalents biologiques de cette affection tels que les AAN ou d'autres maladies auto-immunes [65].

Abutiban et al [72] ne trouvent pas de différence entre le lupus familial et le lupus sporadique aussi bien sur le plan clinique que sérologique. Pour Kaddour et al [73], la comparaison entre les deux groupes lupus sporadique et lupus familial montre que les atteintes rénales et respiratoires sont moins fréquentes et de façon significative au cours du lupus familial sans autres différences concernant les autres manifestations cliniques et le profil immunologique.

L'étude française [74] ainsi que celle finlandaise [75] ne trouvent pas non plus de différence concernant la présentation clinique et biologique entre les cas familiaux et les cas sporadiques et aucun mode de transmission n'en est ressorti.

Dans notre série, nous avons retrouvé un cas familial où la maladie existait chez deux sœurs.

B- Diagnostic positif : [1, 129]

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde, ce d'autant que, si leur spécificité est de 95 à 98%, leur sensibilité ne dépasse pas 70 %. L'association des rhumatologues américains (anciennement ARA, devenue ACR) a défini des critères de classification de la maladie lupique d'abord en 1971 (critères préliminaires), puis en 1982, à partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES).

En 1997, les critères de 1982 ont été actualisés pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques (voir annexe 1).

C- Manifestations cliniques :

1) Manifestations générales :

Les signes généraux témoignent en général de l'évolutivité et de l'activité du LES. Ils peuvent représenter les symptômes initiaux de cette maladie. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont l'asthénie, la fièvre et la perte de poids.

a) La fatigue :

La fatigue s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes et doit être distinguée de la fatigue due à d'autres facteurs comme un surmenage professionnel, des troubles du sommeil, une dépression, une mauvaise hygiène de vie, l'anémie, certains médicaments (comme la prednisone) ou toute autre affection intercurrente.

Dans notre série, la fatigue est rapportée chez 44,1% de nos patients (n= 34).

Cette fatigue rapportée est subjective et n'a pas été appréciée en utilisant des échelles d'évaluation telles que la FSS (Fatigue Severity Scale).

En Iran [23] l'asthénie est retrouvée chez 30,2% des patients alors qu'au Porto-Rico elle l'est dans 82% des cas [31]. En Arabie Saoudite, elle est rapportée dans 42,5% des cas [71].

Zonana-Nacach et al se sont intéressés à la fréquence ainsi qu'au degré de la fatigue au cours du lupus selon l'origine ethnique chez les patients de la LUMINA cohorte [30].

La fatigue a été retenue en se basant sur l'échelle FSS avec un score ≥ 3.0 . Sa fréquence était de 85,7%, plus fréquente chez les caucasiens (88,7%) que chez les

afro-américains et les hispaniques qui l'ont rapportés dans respectivement 85,5% et 82,6% des cas. La fatigue était significativement associée à la race caucasienne, la difficulté d'accès au soin, l'activité élevée de la maladie et l'âge élevé. Nous retrouvons dans notre série une fréquence plus élevée d'asthénie chez les sujets de plus de 50 ans ainsi que dans les cas où le SLEDAI est supérieur à 21 mais non statistiquement significative.

La perception de la fatigue dans le LES est d'origine multifactorielle dépendant de facteurs psychosociaux ainsi que de l'indice d'activité du lupus.

b) La fièvre :

La fièvre est un symptôme fréquent au cours du lupus et précède souvent une poussée viscérale de la maladie. Elle invite à rechercher une infection, très fréquente sur ce terrain.

La fièvre fait d'ailleurs partie du score de SLEDAI.

Dans notre série, la fièvre est présente au moment du diagnostic chez 36,3% des patients seulement alors qu'elle est beaucoup plus présente dans différents enquêtes : en Arabie Saoudite, elle est présente dans 56% des cas [36], ainsi qu'en Tunisie [21], au Pakistan dans 53% des cas [24] et à Dubaï dans 51% des cas [33]. Pour Vila et al elle concerne jusqu'à 62% des cas. Garcia et al, en Amérique latine, ont trouvé une fréquence de fièvre moins importante au moment du diagnostic de lupus chez 28,6% des cas [28]. Au niveau de l'Euro-Lupus cohorte, elle est retrouvée chez 16,6% des cas [32].

Dans notre série, la fièvre est plus fréquente chez l'homme où elle est retrouvée chez 42,8% des hommes contre 35,7% des femmes ($p= 0,74$). Garcia et al [28] retrouve aussi une prédominance masculine de la fièvre et qui est

statistiquement significative (67,8% chez les hommes versus 55,6% chez les femmes, $p= 0,012$).

c) La perte de poids :

La perte de poids est rapportée chez 38,9% des nos patients ($n= 30$) et concerne 71,4% des hommes et 35,7% des femmes.

Elle n'est pas toujours précisée dans les publications. Garcia et al ont objectivé une perte de poids moins fréquente que dans notre série chez 13% de leurs patients, plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Vila et al [31] rapporte une perte de poids dans 34% des cas et AlSaleh et al la retrouvent dans plus de la moitié des cas [33].

2) Atteinte cutanéomuqueuse :

Plusieurs types de manifestations cutanées sont observées au cours des lupus : les lésions lupiques caractérisées par une atteinte de la jonction dermo-épidermique et les manifestations non lupiques, vasculaires ou non vasculaires, surtout présentes dans les formes systémiques. Les lupus érythémateux aigus, subaigus et chroniques diffèrent par leur aspect clinique, leur aspect histologique et leur évolution ainsi que par la fréquence respective de l'association avec un lupus systémique. Le lupus érythémateux aigu est soit localisé soit plus diffus. Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou « en loup », respectant relativement les sillons naso-géniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté. L'œdème, parfois important, peut gêner l'ouverture des yeux. Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photo-exposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse,

eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite. Dans les formes bulleuses du lupus suraigu, existent de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques. Les lésions buccales de lupus aigu sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres, tantôt bien supportées, tantôt très douloureuses, gênant l'alimentation. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte buccale. Le lupus subaigu est annulaire ou psoriasiforme. Quant au lupus érythémateux chronique, il regroupe le lupus discoïde, localisé ou diffus, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelure et la panniculite lupique [123].

L'atteinte cutanéomuqueuse concerne 87% de nos patients. Il s'agit de la deuxième atteinte par ordre de fréquence dans notre série après l'atteinte rhumatologique.

A Dubaï [33], on note une atteinte cutanéomuqueuse dans 78,1% dans cas alors qu'en Arabie Saoudite, cette atteinte ne concerne que 37% des patients [36]. Elle est plus fréquente dans le continent américain concernant 93% des cas en Amérique du nord [29] et 90,2% des cas en Amérique latine [28].

Le rash malaire observé dans 54,5% des cas dans notre série est moins fréquent qu'en Tunisie ou Dubaï où il est présent dans respectivement 62% [21] et 60,3% [33] des cas.

Les ulcérations muqueuses sont faiblement présentes dans notre série où elles n'ont été retrouvées que dans 2,6% des cas contrairement en Iran [23] où elles sont présentes dans 49% des cas.

La fréquence de la photosensibilité est aussi faible dans notre étude ainsi qu'en Europe [32] et à Hong Kong [20]. Par ailleurs [21, 23, 34] elle est beaucoup plus observée (voir tableau 48).

Tableau 48 : Fréquence comparée des manifestations dermatologiques du lupus dans plusieurs séries de la littérature.

	Tunisie (21)	Iran (23)	Hong Kong (20)	Amérique latine (28)	Amérique du nord (34)	Europe (32)	Dubaï (33)	Notre série
Erythème vespertilio	62	60,5	56	61,3	58	31,1	60,3	54,5
Photosensibilité	46	54,5	35	56,1	60,2	22,9	43	38,9
Lupus discoïde	9	49	12	11,8	19,3	7,8	12,6	7,8
Ulcérations muqueuses	15	28	11	41,7	52,8	12,5	30,5	2,6
Phénomène de Raynaud	22	21	24	28,2	-	16,3	-	22,1
Vascularite cutanée	7	10	-	9,9	-	7,0	19,2	10,4
Alopécie	32	47	41	57,5	-	-	27,2	58,4

Le lupus discoïde est plus fréquent chez les sujets de race noire par rapport aux sujets de race blanche avec une fréquence de 38% chez les noirs contre 19% chez les blancs américains au niveau de la série de Pétri et al [17].

3) L'atteinte articulaire :

L'atteinte rhumatologique est extrêmement fréquente puisqu'elle concerne environ deux patients sur trois et peut inaugurer l'affection dans environ la moitié des cas. Le plus souvent, il s'agit de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher petites et grosses articulations mais épargnant volontiers le rachis [1,2]. Il peut s'agir :

- d'arthro-myalgie ou arthralgies migratrices,

- d'une oligopolyarthrite inflammatoire aiguë souvent asymétrique touchant volontiers les poignets, les coudes, les genoux, les interphalangiennes proximales ou les intermétacarpophalangiennes.

Les polyarthralgies sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série, rencontrée dans 90,1% des cas. L'atteinte articulaire est plus fréquente au Porto-rico [31] de l'ordre de 94,6% ainsi qu'au Liban 95% [25].

Pour Alarcon et al, l'atteinte rhumatismale concerne 92% des patients en Amérique du nord [29] et est plus fréquemment retrouvée chez les hispaniques que chez les caucasiens [34].

En Amérique latine, les arthralgies et arthrites sont retrouvées dans 93,2% des cas, les myalgies/ myosite dans 17,5% des cas [28]. En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas [37]. A Hong Kong, elle est de l'ordre de 84% [20].

Au Pakistan, elle concerne tous les patients (100%) avec de vraies arthrites dans 38% des cas.

Heller et al retrouve en Arabie Saoudite une faible fréquence de l'atteinte rhumatologique dans 68% des cas. Elle est faible aussi en Finlande [55] où elle est rapportée chez 68,4% des patients.

4) L'atteinte rénale :

La néphropathie lupique est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique. Ses manifestations cliniques varient de la protéinurie asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive [38].

La nature et la gravité de l'atteinte rénale ont un rôle important dans le pronostic du LES. Il s'agit d'une atteinte avant tout glomérulaire mais les atteintes tubulo-interstitielles et vasculaires peuvent jouer un rôle aggravant et doivent également être évaluées.

La néphropathie lupique, est évoquée en présence d'une protéinurie même faible, d'une anomalie du sédiment urinaire ou d'une insuffisance rénale même minime.

Il n'existe pas de bonne corrélation entre ces signes biologiques et l'histologie rénale qui va argumenter la lourdeur du traitement [39] d'où l'indication large de la PBR au cours de la néphropathie lupique.

La classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications. Une première classification de l'OMS a été publiée en 1974 et a posé les grandes lignes de la classification actuelle. Elle a ensuite été modifiée en 1982 puis 1995 et enfin 2003 par « *The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* » (ISN/RPS 2003) [42] (voir annexe 4).

L'atteinte rénale peut révéler la maladie, il en a été le cas pour 12% de nos patients chez qui les manifestations rénales les ont poussés à consulter alors que les autres signes de la maladie ne l'avaient pas fait. Elle concerne près de la moitié de nos patients. Elle était présente initialement dans 34 cas.

Il existe dans notre série une similitude dans la répartition des classes histologiques avec les différentes séries où les formes prolifératives diffuses prédominent [24, 37, 40].

Plusieurs équipes tunisiennes se sont intéressées à la néphropathie lupique [21,37,40,41] qui est plus fréquente que dans notre série.

Louzir et al [21] ont publié une série comprenant 295 cas recrutés au sein d'un service de médecine interne et où la néphropathie glomérulaire était présente chez 56% des patients. La néphropathie était classée type I de l'OMS dans 3% des cas, type II dans 7% des cas, type III dans 37% des cas, type IV dans 31% des cas et type V dans 21% des cas.

Haddouk et al [37] rapporte des chiffres à peu près similaire dans une étude menée à propos de 84 cas recrutés dans différents services de médecine interne, néphrologie, rhumatologie et immunologie du CHU de Sfax avec une néphropathie glomérulaire dans 59% des cas [37].

Béji et al [40] ont mené une étude rétrospective portant sur 211 patients suivis pour néphropathie lupique sur une période entre 1973 et 2003. L'âge < 24 ans, l'HTA, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale initiale étaient statistiquement associés à une aggravation de la fonction rénale. Dans notre série, nous retrouvons une association significative entre l'insuffisance rénale initiale et l'évolution vers la dégradation de la fonction rénale ($p= 0,01$).

Houman et al [41], dans leur étude portant sur 100 cas, ont retrouvé une atteinte rénale moins fréquente dans 43% des cas avec dans 3 cas la présence de lésions tubulo-interstitielles. La comparaison des patients avec et sans atteinte rénale a objectivé que le lupus rénal était significativement associé à la péricardite, l'HTA, la cryoglobulinémie et le syndrome antiphospholipide. Le SLEDAI au diagnostic de LES était significativement plus élevé chez les patients avec atteinte rénale. Douze patients avec atteinte rénale sont décédés comparé à 3 patients sans atteinte rénale ($p < 0.001$). Dans notre étude, la néphropathie lupique est fréquemment associée à la péricardite mais non statistiquement significative ($p= 0,19$), par contre nous retrouvons une association statistiquement significative entre l'atteinte rénale et l'atteinte neurologique ($p= 0,017$, Odds ratio= 4,87) et

particulièrement la néphropathie lupique avec la survenue de convulsions ($p=0,017$).

Au Pakistan [24], l'atteinte rénale concerne 45% ($n=89$) des patients avec dans 67% des cas une néphropathie lupique type IV. Douze cas ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale avec dialyse et 2 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale. Aucun des patients en IRT n'est décédé.

En Iran, l'atteinte rénale est aussi fréquente que dans notre série où elle concerne 48% des cas [23].

En Arabie Saoudite, la néphropathie est retrouvée chez 61% des cas [36].

En Amérique latine, l'atteinte rénale est retrouvée chez 51,2% des cas et est statistiquement plus fréquente chez l'homme que chez la femme [28]. A Hong Kong, elle est retrouvée dans 50% des cas [20].

En Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de 27,9% [32]. En Finlande [55], l'atteinte rénale ne concerne que 23,7% des patients.

En effet, l'une des particularités des manifestations cliniques du LES dans les pays en développement est la haute prévalence de l'atteinte rénale et la sévérité de la néphropathie lupique impactant directement la morbidité et la mortalité. La majorité des études dans les pays en développement rapporte une néphropathie lupique chez au moins le tiers des patients [35].

En Amérique du nord, 38,2% des patients ont une atteinte rénale avec une faible prévalence chez les caucasiens de 22,7% contre 54,4% chez les afro-américains et 59% chez les hispaniques [34].

Tableau 49 : Prévalence de la néphropathie lupique dans différentes séries de la littérature.

		Nombre de cas	pourcentage
Tunisie		100	43
Iran (23)		410	48
Dubaï (33)		151	51
Hong Kong (20)		876	50
Amérique du nord (34)	Hispaniques	78	59
	Afro-Américains	216	54,4
	Caucasiens	260	22,7
Europe (32)		1000	27,9
Rabat (26)		166	49,9
Notre série		77	46,7

Korbet et al, ont mené une étude sur l'influence de la race dans les formes sévères du lupus rénal [43]. Leurs résultats mettent en évidence l'influence de l'ethnie sur les manifestations et l'évolution de la néphropathie chez les patients avec atteinte rénale sévère. La proportion des patients avec anti-Ro, anti-RNP et anti-Sm était significativement plus importante parmi les patients de race noire qui présentent statistiquement plus de lésions de glomérulonéphrite proliférative segmentaire (type III \geq 50% \pm V). Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale terminale (IRT) était une élévation de la créatinémie, la présence d'anti-Ro et la présence à la PBR de lésions de glomérulonéphrite type III \geq 50% \pm V. Les facteurs prédictifs de l'obtention d'une rémission étaient la race blanche, une fonction rénale normale et le type IV \pm V à la PBR.

En ce qui concerne nos patients, nous avons retrouvé comme facteur prédictif d'évolution vers l'IRT la présence de cylindres urinaires (p= 0,038) ainsi que l'association à un livédo (p= 0,025).

5) L'atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiovasculaire est une cause importante de morbi-mortalité du LES. En Inde [44] elle représente la deuxième cause de mortalité après l'atteinte rénale.

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires [45]. La péricardite est la manifestation cardiaque la plus fréquente du lupus actif. Elle est d'ailleurs incluse dans les critères diagnostiques de l'ACR. La myocardite est plutôt rare dépistée par la clinique dans 3 à 15% des cas [112]. L'hypertension artérielle systémique complique en général l'évolution rénale du lupus et peut être majorée par la corticothérapie.

Nous observons une atteinte cardiaque plus fréquente dans les pays du Maghreb par rapport à l'Amérique du sud [21, 26, 28, 31, 46].

Dans notre étude, la fréquence de cette atteinte était de 32,5%, elle était asymptomatique dans 13% des cas. La péricardite était l'atteinte prédominante dans 26,0% des cas sans aucun cas de tamponnade. Nous ne rapportons pas non plus d'endocardite de Liebman-Sacks.

A Rabat [26], l'atteinte cardiaque était plus fréquente, présente dans 44% des cas.

En Tunisie, Louzir et al [21] ont observé une fréquence similaire à la notre d'atteinte cardiaque dans 32% des cas. Elle était dominée par la péricardite dans 27% des cas compliquée de tamponnade dans 5 cas. La myocardite et l'endocardite de Liebmann-Sacks étaient notées respectivement dans 7 et 5,5% des cas.

En Algérie, Chibane et al [46] ont dépisté l'atteinte cardiaque dans 65% des cas grâce à l'échographie.

Au Porto-Rico [31], l'atteinte cardiaque est peu fréquente et concerne 12,7% des patients.

En Amérique latine [28], la péricardite est retrouvée chez 17,2% des cas, en Iran chez 12% des patients [23] et en Arabie Saoudite dans 13% des cas [36].

A Singapour, Law et al ont rapporté une étude sur la myocardite lupique [48] à propos de 11 cas entre 1993 et 2001. Tous les cas étaient de sexe féminin. Dans 8 cas, il s'agissait de la manifestation inauguratrice de la maladie lupique. Les manifestations cliniques essentielles étaient la dyspnée et la fièvre. Tous les patients ont été mis sous forte dose de corticoïdes systémiques et 7 ont bénéficié d'un traitement par cyclophosphamide CYC IV. Deux décès sont survenus suite à une septicémie. Les patients décédés étaient tous deux lupiques depuis une moyenne de 12 ans. Les neuf autres patients n'ont pas connu de récurrence.

Apte et al [49] se sont intéressés aux facteurs associés à la myocardite ainsi qu'à son impact au sein des patients de la LUMINA cohorte. Sur les 495 patients sélectionnés, la myocardite a été retrouvée chez 53 cas soit dans 10,7% des cas. La survenue de la myocardite était significativement associée à l'ethnie et à l'activité de la maladie au diagnostic.

L'origine afro-américaine était statistiquement plus associée à la myocardite. La myocardite quant à elle était statistiquement plus associée à une survie courte chez les patients dont la maladie lupique évolue depuis plus de 5 ans.

6) L'atteinte pleuro-pulmonaire :

L'atteinte respiratoire du lupus érythémateux systémique (LES) est moins connue que les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Cette atteinte est fréquente, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés. Sa

reconnaissance est cependant essentielle, le pronostic ayant été transformé depuis l'emploi de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives.

Les manifestations respiratoires lupiques peuvent être classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie : les atteintes pleurales, les atteintes pulmonaires infiltrantes (pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique aiguë), les atteintes des voies aériennes (voies aériennes supérieures et bronches), les atteintes vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'hypoxie aiguë réversible, hémorragie alvéolaire, syndrome des antiphospholipides), les atteintes musculaires et diaphragmatiques (*shrinking lung syndrome*).

Le traitement repose, selon le type d'atteinte et la gravité, sur la corticothérapie, le recours aux immunosuppresseurs et à la plasmaphérèse étant possible.

Nous rapportons une fréquence élevée d'atteinte respiratoire. Elle a été retrouvée dans 40,3% des cas. L'épanchement pleural est l'atteinte la plus fréquente notée chez 31,2% des cas rejoignant les données de la littérature.

L'atteinte respiratoire pour Louzir et al [21] est moins fréquente et est présente chez 26% des patients : la pleurésie dans 21% des cas et une atteinte interstitielle dans 3% des cas.

En Amérique du nord, l'atteinte respiratoire concerne 58% des patients de la LUMINA cohorte, plus fréquente chez les afro-américains et hispaniques que chez les caucasiens.

En Amérique latine [28], la pleurésie est retrouvée dans 22,1% des cas.

Notre série comprend un cas de décès sur détresse respiratoire suite à une hémorragie intra-alvéolaire.

La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) au cours des maladies du système est un évènement rare, mais représente une urgence thérapeutique car elle peut conduire rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès [50]. Les étiologies d'origine immune des HIA sont nombreuses, les plus fréquentes sont les vascularites, le lupus érythémateux disséminé et la maladie à anticorps anti-membrane basale. L'HIA survient lors de l'évolution d'une maladie lupique connue parfois depuis plusieurs années ou est plus rarement révélatrice.

L'HIA se présente généralement selon un mode aigu, de quelques heures à quelques jours, mais parfois elle peut être plus progressive. Le taux d'hémoglobine s'effondre et la radiographie pulmonaire objective une infiltration diffuse caractéristique. L'hémoptyisie n'est pas nécessairement présente. Il n'existe pas de recommandations précises quant à la prise en charge thérapeutique mais le traitement à base de corticoïdes associés aux immunosuppresseurs ou à la plasmaphérèse sont recommandés [76].

Elle concerne des femmes dans 60 à 85% des cas, d'un âge moyen entre 25 et 35 ans. La mortalité initiale est d'environ 40 % (variant de 0 à 90 % selon les auteurs) et semble plus élevée dans le cadre du LES que dans les autres pathologies [51].

Gaied et al [50] ont rapporté une observation à propos de 3 cas d'HIA. Il s'agissait de 3 femmes d'âge moyen de 26,33 ans avec une atteinte rénale sévère de glomérulonéphrite proliférative diffuse. Les trois patients ont été traités par des corticoïdes, plasmaphérèse et cyclophosphamide. L'évolution était favorable cliniquement et radiologiquement.

Tableau 50 : répartition du pourcentage de l'atteinte des séreuses selon différentes séries.

	pleurésie	Péricardite	Sérite
Tunisie [21]	32	27	32
Arabie Saoudite [36]	19	13	27
Pakistan [24]	17	9	22
Iran [23]	26	12	38
Porto Rico [31]	16,4	8,2	27,6
Amérique latine [28]	22,1	17,2	28,2
Notre série	31,2	26,0	19,4

Nous rapportons une prévalence faible de sérite comparée à nos voisins tunisiens [21]. Les iraniens quant à eux en rapportent 38%. Ailleurs, elle est présente dans 22% des cas au Pakistan [24], 27% des cas en Arabie Saoudite et 28,2% [28] des cas en Amérique latine.

Une étude comparative des manifestations cliniques du LES entre les caucasiens de Rochester et les chinois de Singapore [52] a conclu que les caucasiens au moment du diagnostic de LES présentaient 3 fois plus de sérite que les chinois.

En Finlande [55], l'épanchement des séreuses est retrouvé dans 26,0% des cas.

En Europe [53] la sérite est rapportée dans 16% des cas. En Chine [54] sa prévalence est de 12% et l'on retrouve une association entre la sérite et l'éruption malaire, la lymphadénopathie et l'anémie hémolytique. Même si l'épanchement des séreuses dans le LES répond bien au traitement, il faut garder à l'esprit qu'il peut mettre en jeu le pronostic vital. Dans cette série chinoise [54], 14% des patients ont dû bénéficier d'une péricardiocentèse pour tamponnade et 27% des patients avec épanchement pleural ont eu recours à un drainage pleural.

7) L'atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques au cours du LES sont fréquentes et polymorphes. Globalement, la fréquence des manifestations neuropsychiatriques est diversement appréciée dans la littérature, avec des chiffres variant de 14 à 75 % selon les critères utilisés [57]

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.

Le spectre des manifestations neuropsychiatriques du lupus est beaucoup plus large que les deux aspects cliniques retenus dans les critères de la classification de l'American College of Rheumatology (ACR) 1982 : les convulsions et la psychose.

En 1999, le comité de recherche de l'American College of Rheumatology (ACR) a proposé 19 syndromes neuropsychiatriques liés au LES (voir annexe 5).

L'atteinte du système nerveux central est plus fréquente que celle du système nerveux périphérique, pouvant être diffuse (exemple : psychose et dépression) ou focale (myélite transverse et accident vasculaire cérébral) [1,2]. On estime la prévalence des atteintes du système nerveux central à 50 % des patients lupiques. La littérature montre une grande variation des chiffres (14-75 %) due au manque de classification standardisée et à la prédominance d'études rétrospectives dans la littérature ancienne [66].

L'atteinte périphérique est plutôt rare, représentée essentiellement par les polyneuropathies et les mononeuropathies multiples. La fréquence de l'atteinte périphérique est variable en fonction des critères diagnostiques utilisés : 2,18% pour les critères cliniques et 25 à 30% pour les critères électrophysiologiques [56].

Dans notre série, l'atteinte neurologique a concerné 13 patients, soit 16,9% des cas. Il s'agissait d'atteinte du système nerveux central SNC dans 12 cas (15,6) et 1 atteinte du système nerveux périphérique SNP dans un cas (1,2). 10,4% de nos patients ont présenté des convulsions et nous ne rapportons aucun cas de psychose.

Benamour et al [56] rapporte l'atteinte du SNP dans 2,5% des cas de LES colligés au service de médecine interne du CHU Ibn Rochd entre 1981 à 2007. Il s'agissait de 7 femmes et de 3 hommes avec un âge moyen de 35 ans. L'atteinte était à type de polyneuropathie axonale dans 3 cas, mononeuropathie multiple dans 3 cas, neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante dans 1 cas, monoradiculonévrite dans 1 cas et de paralysie faciale dans 2 cas. L'atteinte périphérique était associée à l'atteinte centrale dans 4 cas et aux autres manifestations de la maladie lupique dans tous les cas.

En Tunisie [21], l'atteinte du SNC est présente chez 14,5% des patients avec dans 7% des cas des convulsions. L'atteinte du SNP représente 3,4% des cas.

A Rabat [26], l'atteinte neuropsychiatrique est plus importante avec une prévalence de 36,7%. Il en est de même en Iran où l'atteinte du système nerveux est retrouvée dans 31,5% [23] des cas. Au Pakistan [24], cette atteinte est observée chez 26% des patients avec 14% de convulsions et 15% de psychose.

En Amérique latine [26], l'atteinte neurologique est rapportée chez 26,3% des cas. En Finlande [55], elle est notée dans 13,2% des cas. A Hong Kong [20], cette atteinte est rare avec 3% de convulsions et 3% de psychose.

A Dubaï [33], nous retrouvons une fréquence d'atteinte neurologique presque semblable à la notre de 15,9% avec des convulsions dans 10,6% des cas, la psychose dans 6% des cas. Des images de lésions ischémiques sont observées chez 13,2% des patients à l'imagerie par résonance magnétique IRM de l'encéphale.

Cotton et al [57] se sont intéressés à l'apport de l'IRM cérébrale chez des patients lupiques avec et sans manifestations neuropsychiatriques. L'IRM cérébrale a objectivé dans environ 70% des cas des anomalies intraparenchymateuses aussi bien chez les sujets lupiques présentant des troubles neuropsychiatriques que chez ceux qui n'en présentaient pas, et celles ci de façon significative sont plus fréquentes par rapport à un groupe témoin de même âge et de même sexe. Ceci est probablement dû à la diffusion de la maladie lupique, et on peut penser que les lésions cliniquement silencieuses sont, soit trop petites, soit situées dans des localisations sans retentissement clinique. Les lésions cliniquement silencieuses sont fréquentes comme dans d'autres pathologies de la substance blanche telle que la sclérose en plaques où l'IRM apparaît cinq à dix fois plus sensible que l'examen clinique.

Au sein de la PROFILE cohorte [58], les convulsions ont été notées chez 8,9% des patients avec une incidence de 80 cas soit 6,2%. Les patients ayant présenté des convulsions étaient statistiquement plus jeunes, avaient plus de critères de l'ACR, avaient plus d'HTA, avaient plus d'atteinte rénale nécessitant la dialyse ou transplantation et étaient plus fréquemment de race afro-américaine ou hispanique que ceux n'ayant pas de convulsions.

Chez nos patients, nous rappelons que l'atteinte neurologique était statistiquement associée à l'atteinte rénale. Les convulsions étaient statistiquement associées à l'atteinte rénale ainsi qu'à l'anémie hémolytique.

8) Atteinte hématologique :

Les anomalies biologiques retrouvées dans notre série sont similaires aux données de la littérature. La découverte d'une anémie à la numération formule sanguine est habituelle : elle est le plus souvent non spécifique. En revanche, une

anémie hémolytique caractéristique du LES n'a été notée que dans 5,2% des cas. Une fréquence moins importante a été rapportée en Europe [53]. A Hong Kong [20] nous retrouvons une fréquence très élevée d'anémie hémolytique dans 20% des cas (voir tableau51).

La lymphopénie est la deuxième manifestation lupique de notre série en termes de fréquence, retrouvée chez plus de la moitié des patients. Elle est secondaire à un excès de catabolisme [59].

La lymphopénie est plus fréquente en Iran où les patients lupiques font le plus d'atteintes hématologiques par rapport aux autres séries avec 64,6% de lymphopénie, 44,6% de thrombopénie et 12,4% d'anémie hémolytique [23].

Au Portugal, Dias et al rapporte le moins de cas de lymphopénie qui n'est retrouvée que chez 41,1% des cas [60].

Tableau 51 : Pourcentage des atteintes hématologiques selon les différentes séries de la littérature.

	Tunisie [41]	Liban [25]	Iran [23]	Hong Kong [20]	Amérique Latine [26]	Pakistan [24]	Finlande [55]	Europe [53]	Notre série
Lymphopénie	50	-	64,6	-	59,3	54	51,9	-	58,4
Leucopénie	-	17	-	32	42,3	22	37,7	-	18,2
Thrombopénie	12	33	44,6	25	19,2	28	14,5	13,4	23,3
Anémie Hémolytique	6	10	12,4	20	11,8	-	-	4,8	5,2

9) Autres atteintes :

Les autres atteintes sont plus rares.

Une poussée peut être accompagnée de nausée, vomissements et d'anorexie. Les douleurs abdominales peuvent être secondaires à un épanchement péritonéal mais il faut se méfier de la pancréatite ainsi que de la perforation intestinale.

La pathogénie de la pancréatite est multifactorielle et il est extrêmement difficile de faire la part de ce qui revient à la vascularite, aux phénomènes thrombotiques dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides, ou aux complications iatrogènes ou intercurrentes [126]

D- Profils biologique et sérologique :

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus : intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont consacrés, en dehors des manifestations hématologiques, intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif pour le suivi par le clinicien [2].

1) Syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas. Lors de rémission clinique, la VS peut se normaliser ou rester élevée et n'a donc pas de valeur pronostique.

La protéine C réactive s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α_2 -globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps. Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente [1, 124].

Louzir et al [21] ont trouvé une élévation de VS supérieure à 40 mm à la première heure dans 83% des cas. La CRP était négative dans 42% des cas, comprise entre 8 et 60 mg/l dans 38% des cas et supérieure à 60 mg/l dans 9 cas (11%) dont 6 avaient une infection bactérienne.

2) Le complément :

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse [1].

Pour Beji et al [40], un taux de C3 bas fait partie des facteurs de mauvais pronostic dans la néphropathie lupique.

Y.G Kim et al [38] rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES.

3) Profil immunologique :

Née en 1948 avec la description de la cellule LE par Malcom Hargraves, la biologie lupique s'est rapidement développée avec la découverte des anticorps antinucléaires AAN puis anti-ADN natif, anti-ENA (extractable nuclear antigen), antiphospholipides et antinucléosome-restreints. Ainsi, à côté des anomalies biologiques non spécifiques de la maladie, il existe de véritables marqueurs biologiques de l'affection souvent utiles pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES) [67].

Les AAN sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers.

On distingue quatre aspects de fluorescence :

- l'aspect homogène, lié à la présence d'anticorps antihistones et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles. Il s'agit du type le plus fréquent au cours du LES ;
- la fluorescence périphérique, traduisant la présence d'anticorps anti-ADN ;
- la fluorescence mouchetée correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSa, SSb, Sm, RNP) ;
- la fluorescence nucléolaire, reconnaissant une riboprotéine nucléaire, qui est toujours associée à une fluorescence d'un autre type dans le LES.

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 93,2% des patients. Nous retrouvons une fréquence presque similaire en Tunisie [21] où ils sont présents dans 92% des cas. En Europe, la fréquence des AAN est plus importante entre 95,6 et 98% [14, 55, 61]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas alors qu'au Pakistan [24] ils le sont dans seulement 84% des cas. En Amérique du nord [34], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence entre 96,5 à 97,4%.

La présence des AC anti-ADN varie considérablement selon le pays considéré ainsi que l'ethnie. Ils sont présents dans 85,3% des cas à Dubaï contre 44,2% des cas en Finlande.

La fréquence des anti-ENA varie au cours du lupus selon la technique utilisée mais aussi selon l'origine ethnique.

Dans la série Louzir et al [21] ainsi que dans la notre, des pourcentages élevés d'AC anti-Sm et d'anti-RNP sont rapportés par rapport aux autres séries de la littérature [14, 20, 61].

Alarcon et al [29] retrouvent au sein de la LUMINA cohorte une fréquence plus élevée d'AC anti-RNP chez les afro-américains. Les AC anti-ADN sont plus fréquents chez les hispaniques et les afro-américains par rapport aux caucasiens.

Le reste du bilan immunologique est comparé dans le tableau suivant aux principales séries de la littérature :

Tableau 52 : Pourcentages comparés des résultats sérologiques dans plusieurs séries de la littérature.

	Amérique du nord [29]	Amérique du sud [28]	Europe [61]	Espagne [14]	Finlande [55]	Dubaï [33]	Tunisie [21]	Notre série
AAN	96,1	97,9	98	95,6	96,1	98,2	92	93,2
anti ADN	35,8	70,5	78	73,8	44,2	85,3	74	61,5
anti Sm	6,4	48,4	10	7,1	12	18,3	57	60
anti RNP	30,3	51,4	13	13,9	22,7	39,4	66	57,7
anti SSa	35,6	48,8	25	32,7	61,8	55	52	59,3
anti SSb	1,8	29,1	19	13,1	23,6	22	34	34,6

Pour Haddouk et al [37], les anti-ADN sont présents dans 75% des cas et sont corrélés à la présence de la néphropathie lupique ainsi qu'à l'activité de la maladie. Y.G kim et al [38] trouvent une forte association entre les anti-ADN et la glomérulonéphrite proliférative diffuse.

Ghedira et al [69], ont trouvé une corrélation significative entre AC anti-ADN natif et arthralgie d'une part, et entre AC anti-SSa et rash malaire d'autre part.

Cervera et al [53] considère la présence d'un titre élevé d'AC anti-ADN comme le meilleur marqueur de l'activité du LES. Ils ont aussi mis en évidence leur association à la néphropathie lupique, l'anémie hémolytique et la fièvre alors que les

patients avec un titre élevé d'AC anti-ADN présentent moins de manifestations thrombotiques et moins de syndrome sec.

Dans une étude canadienne [68], plusieurs associations statistiquement significatives entre les résultats du bilan immunologique et les manifestations du LES ont été objectivées. Les AC anti-ADN y sont associés à la néphropathie. La présence des AC anti-Sm y est associée aux convulsions, à la psychose, à la vascularite, à la protéinurie, la lymphopénie et la fièvre. Les Anti-RNP quant à eux y sont associés à la neuropathie, la psychose, l'alopecie cicatricielle et la vascularite. Les AC anti-Ro sont associés au lupus discoïde ainsi qu'à la lymphopénie et la leucopénie. Le plus important résultat de cette étude reste l'association des AC anti-Sm avec une augmentation de la mortalité indépendamment de l'ethnie.

Dans notre étude, les sujets avec AC anti-Sm positifs ont une mortalité plus élevée par rapport aux sujets anti-Sm négatifs mais non statistiquement significative.

En chine [70], la présence des AC anti-Sm est associée à l'arthrite, l'atteinte rénale, l'érythème en vespertilio, la vascularite et l'hypocomplémentémie.

En Europe [53], les anti-SSa sont associés à une forte prévalence de lésions de lupus cutané subaigu et au syndrome sec ainsi qu'à une faible prévalence de thrombocytopénie. Les anti-SSb sont eux associés au rash malaire, la photosensibilité, l'arthrite, l'épanchement des séreuses et les thromboses. Les patients avec des anti-RNP positifs présentaient plus de phénomènes de Raynaud, de myosite et d'adénopathies.

Dans notre série, le faible pourcentage de patients chez qui la recherche d'antigènes solubles a été effectuée ne nous permet pas de rechercher d'associations significatives. Néanmoins, nous retrouvons un pourcentage plus élevé d'AC anti-ADN chez les patients avec atteinte rénale (50% versus 32% chez ceux

sans atteinte rénale) mais l'association n'est pas statistiquement significative ($p=0,12$).

La prévalence des APL au cours du LES varie de 20 à 50% [121]. Les APL compliquent le LES en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL [122].

Daugas et al [81] ont analysé la différence entre néphropathies lupiques avec et sans APL. Sur 114 néphropathies lupiques, 36 avaient un APL. Dans le groupe avec APL, l'âge était plus élevé et la créatinine sérique était plus augmentée. Il y avait par ailleurs dans ce groupe plus de fibroses interstitielles, plus d'HTA systémique, plus de thrombose extra-rénales et plus de fausses couches. Nous avons recherché chez nos patients une association entre les APL et l'âge auquel la néphropathie lupique est déclarée mais nous n'en avons pas retrouvée de significative.

Cervera et al [53] ont retrouvé au sein de l'euro-lupus cohorte une forte association entre les APL d'une part, et les manifestations thrombotiques, les avortements spontanés et la thrombocytopénie d'autre part.

E- Formes particulières :

1) Lupus et syndrome des antiphospholipides secondaires :

Le SAPL est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou touchant la microvascularisation, et/ou de complications obstétricales chez un patient porteur d'anticorps antiphospholipides APL.

Le SAPL a été décrit la première fois chez des patients lupiques et c'est par la suite qu'a été décrit le SAPL primitif [121].

L'individualisation du SAPL a profondément modifié la prise en charge du lupus en permettant de mieux comprendre la physiopathologie de certaines complications viscérales, notamment neurologiques, cardiovasculaires et rénales. Devant une atteinte viscérale chez un patient lupique, il est important de différencier ce qui relève d'un mécanisme thrombotique, satellite du SAPL et dont la base du traitement repose sur les anticoagulants, et ce qui est lié à des complications immunologiques plus spécifiques du lupus et dont le traitement repose sur les corticoïdes ou les immunosuppresseurs tout en sachant que ces deux mécanismes peuvent être associés [77].

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, le livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire contrairement aux thromboses artérielles et aux pertes fœtales répétées. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [79].

Cervera et al [82] rapportent dans leur analyse rétrospective des patients de la cohorte « euro-phospholipid » 42% de SALP secondaire au lupus.

Ghedira et al [69] retrouve des manifestations cliniques du SAPL secondaire chez 15% de leur patients, Haddock et al [37] dans 6% des cas et Nazarinia et al [23] dans 14% des cas.

Dans notre série, nous avons colligé 4 cas de SAPL symptomatique avec 2 cas d'embolie pulmonaire, 1 cas de thrombose multiple et 1 cas de syndrome catastrophique des APL.

Le syndrome catastrophique des APL est une forme particulière de SAPL caractérisée par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique. Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines [78].

Les phénomènes thrombotiques touchent au moins trois organes expliquant la diversité et la gravité du tableau clinique avec volontiers une HTA maligne, une CIVD, une anémie hémolytique microangiopathique, parfois une détresse respiratoire, cardiaque ou rénale. La prise en charge de ces patients doit se faire en service de réanimation

Le traitement associe la prise en charge symptomatique de la défaillance viscérale, le traitement des facteurs déclenchants (infections) et les anticoagulants.

Alors que les corticoïdes sont inutiles, voire délétères en raison de leur risque athérogène dans la prise en charge des thromboses au cours du SAPL, ils doivent être commencés en urgence au cours du syndrome catastrophique des APL et doivent être impérativement associés à l'héparine à dose efficace même lorsqu'il existe une HTA sévère ou une thrombopénie. D'autres traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont proposés tels que les bolus de

cyclophosphamide, les perfusions d'immunoglobulines ou les échanges plasmatiques dans les formes les plus graves [77].

Dans l'étude menée par Ruiz-Irastorza et al [93] le risque de dommage SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) est plus élevé chez les patients lupiques avec APL positifs que chez les patients lupiques sans APL.

Le spectre d'atteinte rénale au cours du SAPL secondaire au lupus est large avec la survenue de sténose des artères rénales, infarctus rénaux, thrombose des veines rénales et microangiopathie thrombotique aiguë ou chronique.

Tsuruta et al [83] ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des APL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des APL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique.

2) Lupus induit :

Certains facteurs d'environnement induisent des lupus ou interviennent comme cofacteurs d'induction de lupus. Le facteur d'environnement peut être médicamenteux ou non médicamenteux [84].

Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuro-pulmonaires et /ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles. Leur profil biologique est particulier : le taux très élevé des AAN contraste avec l'absence

habituelle d'AC anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie ; les AC anti-histones sont très fréquemment présents [85].

Depuis l'hydralazine et la procainamide, les deux premières molécules responsables de lupus induit et retirées du marché, d'autres médicaments ont été mis en cause : l'isoniazide, la quinidine, la diphénylhydantoïne, la sulfaméthoxypyridazine. L'annexe 6 comporte une liste des médicaments incriminés dans les formes induites de lupus.

3) Lupus et grossesse :

La grossesse est actuellement largement autorisée au cours du LES. La fertilité des femmes lupiques est superposable à celle de la population générale en dehors des périodes d'aménorrhée accompagnant les poussées sévères de la maladie [65]. Certaines stérilités pourraient être imputables au LES par le biais d'une ovarite auto-immune ou des APL [86].

La majeure partie des stérilités paraît secondaire à l'utilisation du cyclophosphamide avec un risque d'aménorrhée prolongée en fonction de l'âge (après 32 ans) et de la dose cumulée (au delà de 10 grammes) : il varie de 12 % avant 25 ans, à 62 % après 30 ans [87].

L'effet protecteur des progestatifs et des analogues de la LHRH est en cours d'évaluation dans la conservation de la fonction ovarienne [89].

En dehors d'une poussée, on peut envisager une grossesse s'il n'y a pas de séquelle grave ; elle sera autorisée si la maladie est inactive depuis six mois (SLEDAI \leq quatre à deux examens successifs), avec une corticothérapie quotidienne < 10 mg de prednisone, en l'absence de néphrite lupique ou de neurolupus évolutif depuis plus de six mois [88].

Il y a des contre-indications dont certaines sont définitives: poussée sévère évolutive (rénale, cérébrales, cardiovasculaire); insuffisance rénale (créatinine > 140 µmol/l, clairance

< 40ml par minute); HTA sévère, non contrôlée ; HTA pulmonaire ; valvulopathie mal tolérée; ATCD de thrombose cérébrale ; ATCD d'atteinte cardiaque ou respiratoire avec séquelles sévères ; corticodépendance (> 0,5 mg/kg de prednisone).

Au cours de la grossesse, la morbidité maternelle est liée à l'intrication de plusieurs facteurs : activité de la maladie lupique, pré-éclampsie, APL et effets secondaires des thérapeutiques. La morbidité fœtale et néonatale est influencée par trois facteurs : prématurité, effets secondaires de la corticothérapie maternelle et présence d'anticorps anti-SSa maternels avec un risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital.

L'hydroxychloroquine doit être maintenue pendant la grossesse. L'aspirine seule est prescrite devant des APL asymptomatiques, et associée à l'héparine en cas d'antécédents thrombotiques, ou obstétricaux survenus malgré l'aspirine [86].

Azathioprine et la ciclosporine A peuvent être considérés si une immunosuppression plus puissante est requise. Le cyclophosphamide est tératogène et devrait être évité autant que possible [90].

4) formes intriquées ou associées :

La coexistence d'un LES et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente. Haddouk et al [37] le retrouve dans 8,3% des cas.

L'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivité soulève parfois de difficiles problèmes nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp, ou connectivité mixte, comprend un tableau initial associant un syndrome de

Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'AAN donnant une immunofluorescence de type moucheté dirigés contre l'U1 RNP [85].

L'évolution est difficilement standardisable : forme bénigne restant limitée et/ou les manifestations inflammatoires corticosensibles tendent à disparaître au cours des premières années, fluctuation des symptômes dans le temps, évolution vers un LES, une sclérodermie, une polyarthrite rhumatoïde, voire une dermatopolymyosite [91].

F- Traitement : [1, 2, 92-95]

Une meilleure connaissance de la maladie et notamment de la physiopathologie a permis un net progrès dans la prise en charge thérapeutique du lupus et ainsi une amélioration du pronostic vital. Mais sont apparues de nouvelles causes de mortalités, conséquences des effets néfastes de ces traitements (corticothérapie, immunosuppresseurs) : infections, athérosclérose...

1) Objectifs thérapeutiques :

Les objectifs thérapeutiques sont :

- à court terme : un contrôle rapide des atteintes viscérales de la maladie en pesant bien les risques des traitements immunosuppresseurs.
- à long terme : définir le traitement minimal efficace pour maintenir la maladie en rémission, permettre une qualité de vie appréciée par le patient avec un nouvel objectif qui est la protection cardiovasculaire.

2) Education des patients :

La prise en charge d'une maladie chronique passe obligatoirement par l'éducation des patients. Il est nécessaire d'informer le patient de sa maladie et des différentes thérapeutiques offertes, afin de le rassurer sur l'évolution de cette pathologie. L'éducation doit insister sur les risques engendrés par les traitements et notamment lors de la mauvaise observance.

Il est nécessaire de souligner :

- Les effets néfastes du tabac : en effet, le tabac n'est pas seulement un facteur de l'athérosclérose accélérée au cours du lupus, il a été démontré qu'il était un facteur de risque favorisant l'apparition du lupus [96].

- La nécessité d'une hygiène de vie : la mise sous corticothérapie nécessite un régime alimentaire particulier nécessitant une consultation spécialisée. L'exercice physique aérobique progressif apporte un bénéfice aussi bien physique que psychique et doit être encouragé.
- La nécessité d'une photoprotection : on conseille l'utilisation de crèmes solaires de protection maximale bloquant les UVA et les UVB.
- L'importance d'une contraception qui est doublement nécessaire : d'une part en période évolutive, d'autre part du fait de certaines thérapeutiques tératogènes. Les oestroprogestatifs sont contre-indiqués et la contraception progestative est largement préconisée. Le dispositif intra-utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.
- La nécessité de la planification d'une grossesse : une grossesse peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.
- Que le traitement substitutif de la ménopause TSH n'est plus proposé dans le but de prévenir l'ostéoporose post-ménopausique car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission [97].
- L'importance de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires : Manzi et al [98] ont montré que des patients ayant un LES ont un risque de maladie cardiovasculaire multiplié par 5 ou 6. On propose donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez ces patients lupiques. Les statines réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire tant en prévention primaire que secondaire [99].
- La nécessité d'une néphroprotection avec comme objectif une protéinurie inférieure à 0,5 g/24h et un bon équilibre tensionnel. Cette néphroprotection peut être obtenue grâce à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou les inhibiteurs du système rénine angiotensine ARA II.

- La nécessité de la prévention des complications osseuses de la corticothérapie générale qui doit être prescrite systématiquement lorsque la corticothérapie générale est proposée pour une durée de plus de 3 mois au delà de 7,5 mg/J de prednisone et repose sur l'apport de calcium et de vitamine D et l'emploi d'un biphosphonate sans oublier la recherche de la dose minimum de corticothérapie efficace.
- Toute vaccination avec un micro-organisme vivant doit être évitée en période d'immunosuppression. La maladie lupique stabilisée n'est pas une contre-indication aux vaccinations obligatoires, voire anti-pneumococcique s'il existe une asplénie.

3) Les thérapeutiques disponibles :

L'aspirine (2 à 3 grammes par jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens : ils sont utiles lors d'atteintes articulaires mineures. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés.

Les antipaludéens de synthèse APS : traitement curatif des formes articulaires et cutanées, ils ont un effet anti-inflammatoire au cours du LES et aussi un effet préventif sur la survenue de nouvelles poussées. Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant [102] et pourraient même avoir un effet anticoagulant [101]. En raison des effets secondaires une surveillance ophtalmologique (fond d'œil) et électrocardiographique est nécessaire. Récemment, il a été démontré qu'ils pourraient réguler l'activité des cellules de l'immunité innée en agissant sur un récepteur de la famille des Toll-like receptor appelé TLR 9 [100].

La corticothérapie : c'est le traitement incontournable du lupus. Elle peut être administrée per os, ou en intraveineux IV à forte dose. Son administration prolongée

expose à des effets secondaires qui doivent être prévenus et surveillés (ostéoporose, diabète, prise de poids, cataracte....)

Les immunosuppresseurs : ils sont surtout utilisés dans les atteintes rénales mais aussi dans les formes cortico-résistantes et permettent une épargne cortisonique. Leur utilisation reste limitée à des formes graves en raison de leurs risques infectieux et oncogènes. Il est nécessaire de réaliser une surveillance de la numération formule sanguine (surtout lors de l'utilisation du cyclophosphamide) et électrocardiographique avant les bolus. L'azathioprine (AZA) et le cyclophosphamide (CYC) sont les deux molécules les plus utilisées.

Le mycophénolate de mofétil (MMF) : initialement utilisé en prévention du rejet de greffe d'organe, ses indications dans le traitement des maladies auto-immunes sont en pleine expansion. Il entraîne une inhibition de la prolifération lymphocytaire B et T.

Le MMF est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents étant une mauvaise tolérance digestive, la survenue d'une leucopénie et d'un risque accru d'infection [94].

4) Les indications :

Face à l'extrême complexité des situations cliniques, il est important d'établir une hiérarchie dans le maniement des différents médicaments selon la gravité de la maladie : pour les formes bénignes, cutanées ou articulaires, les AINS associés aux APS peuvent suffire.

Face aux formes graves de la maladie, le recours à de fortes doses de corticoïdes associés ou non à des immunosuppresseurs est de mise.

L'échec des APS et des AINS lors de l'atteinte musculo-squelettique, conduit à la mise en route d'une corticothérapie au long cours pourvoyeuse de nombreuses complications. L'utilisation du méthotrexate (MTX) permet une épargne cortisonique ainsi que la rémission des signes cliniques réfractaires. Nous avons eu recours dans notre série au MTX chez 3 patients.

L'atteinte rénale reste un facteur qui influence le pronostic vital. Son traitement a fait l'objet de plusieurs études qui ont permis d'une part la naissance du schéma thérapeutique classique (corticostéroïdes plus CYC IV), et d'autre part l'introduction de la notion de traitement d'entretien.

Ce sont Boumpas et al [104], pour le groupe NIH, qui ont démontré la supériorité de l'association corticostéroïdes plus CYC IV par rapport aux corticostéroïdes seuls pour la préservation de la fonction rénale, ainsi que l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur d'entretien (poursuite des injections de CYC tous les trimestres pendant 2 ans) au prix d'effets indésirables plus sévères.

Houssiau et al [105], dans le cadre de l'étude Euro-lupus nephritis trial, ont démontré qu'il était possible d'instaurer un traitement d'attaque avec 3g seulement de CYC associés à un traitement par corticostéroïdes à la place du traitement type CYC haute dose mais cette étude comportait une majorité de caucasiens avec une atteinte rénale moins sévère que dans le groupe NIH et donc on pourrait dire qu'elle ne s'adapte pas à aux patients de race noire, asiatique ou aux afro-américains.

Houssiau et al répliquent dans un article récent [120] que bien que la prévalence de l'insuffisance rénale et du syndrome néphrotique dans leur étude était plus faible que dans celle du groupe NIH, tous les patients de l'Euro-Lupus Nephritis Trial ont bénéficié d'une PBR objectivant une néphropathie lupique proliférative avec dans 54 cas sur 90 la présence de croissants.

Chan et al [106], ont démontré qu'au cours du traitement d'attaque, le MMF est un bon candidat pour remplacer le CYC mais il n'est pas certain que ces résultats concernant une population asiatique soient extrapolables aux populations caucasiennes et noires.

L'étude publiée par Ginzler et al en 2005 [107], objective la non infériorité d'un schéma MMF plus corticostéroïdes par rapport au schéma CYC IV plus corticostéroïdes mais le recul de cette étude reste insuffisant. Les résultats de l'étude Aspreva Lupus management study [110] concernant l'intérêt du MMF en traitement d'attaque ne trouve pas de supériorité du MMF par rapport au CYC bien que le taux de rémission était comparable avec les deux traitements.

En 2006, Grootsholten et al [108] démontre un taux d'induction comparable après traitement associant AZA plus corticostéroïdes pendant 2 ans par rapport au traitement de référence selon Boumpas mais avec plus de rechutes dans le groupe AZA plus corticostéroïdes.

Concernant le traitement d'entretien, pour Contreras et al [109] il apparaît qu'AZA et MMF offrent un meilleur rapport bénéfices-risques que le CYC.

Même s'il est encore nécessaire d'améliorer les schémas thérapeutiques, nul doute que les études citées [104-109] ont contribué aux progrès réalisés ces trois dernières décennies pour le traitement des atteintes rénales sévères du lupus. S'il est acquis qu'AZA et MMF associés à des corticostéroïdes à faibles doses offrent actuellement le meilleur compromis bénéfices risques pour le traitement d'entretien, le traitement d'attaque optimal est plus difficile à définir et dépend probablement de la situation clinique. Le CYC reste la molécule de référence qu'il faut associer aux corticostéroïdes, mais tout doit être mis en œuvre pour limiter sa dose cumulée. En outre, de nombreux arguments convergents plaident en faveur de l'introduction précoce de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j selon la fonction rénale).

Ainsi, pour les néphropathies lupiques prolifératives, les options thérapeutiques suivantes semblent assez consensuelles :

- Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, peau noire) on peut proposer un schéma d'induction du type « NIH court » :
 - Méthylprednisolone (15 mg/Kg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 1 mg/kg/j quatre semaines, avec décroissance jusqu'à 5 mg/j et,
 - CYC: 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois, suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans,
- Aux autres patients, on peut proposer un schéma d'induction du type *Euro-Lupus* :
 - Méthylprednisolone (15 mg/Kg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/jour et,
 - CYC: 500 mg/2 semaines, six fois (trois grammes sur trois mois) suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans,
- Aux patients auxquels on ne souhaite pas administrer de CYC, il est licite de proposer un schéma d'attaque par MMF ou AZA associé aux corticostéroïdes à forte dose selon les schémas des études de Ginzler et al et Grootsholten et al, respectivement.

Vu la gravité de l'atteinte rénale chez nos patients, il semble licite d'instaurer chez ce type de patients un schéma d'induction du type « NIH court ».

La glomérulonéphrite extramembraneuse est connue pour son évolution relativement favorable, ne justifiant souvent pas le recours à des traitements

agressifs. Son traitement ne fait pas l'objet d'un consensus. Un essai clinique est en cours au NIH comparant des corticostéroïdes administrés seuls (en traitement alterne un jour sur deux) à une combinaison de corticostéroïdes et de CYC IV (perfusions administrées tous les deux mois) ou de corticostéroïdes et de cyclosporine A. L'analyse préliminaire semble indiquer une supériorité des traitements combinés [111].

Nous faisons partie des équipes qui utilise le plus de CYC contrairement aux autres séries [18, 21, 24] avec le moins de traitement d'entretien par AZA. Ceci est dû principalement au manque de moyen de nos patients et au manque de couverture sociale.

Face à la découverte d'APL asymptomatiques, une prévention primaire à base d'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doit être proposée ; l'héparinisation préventive peut être proposée dans des situations à haut risque de thrombose veineuse notamment en fin de grossesse et dans le post-partum.

La prévention secondaire est assurée par les anti-vitamines K au long cours avec pour objectif un INR entre 3 et 3,5 dans les formes artérielles, entre 2,5 et 3 dans les formes veineuse. En cas de rechute sous AVK, l'aspirine est volontiers associée.

En cas de SAPL obstétrical, un traitement associant l'aspirine à dose antiagrégante et HBPM dont les doses varient en fonction des antécédents thrombotiques ou obstétricaux ± IgIV en cas d'échec [113].

G- Evolution et Facteurs pronostiques : [1, 8, 32, 34, 64, 92, 93]

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives, entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variées. Sur le plan évolutif, il est possible d'isoler deux types de formes cliniques de pronostic différent : les formes bénignes, cutanées ou articulaires, et les formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital.

Divers index d'évolutivité ont été proposés afin de chiffrer le degré d'évolutivité à un instant donné et d'aider au suivi et à la décision thérapeutique. Ces index sont donc utiles pour la pratique quotidienne car ils sont reproductibles et permettent de schématiser le profil évolutif d'un patient. À titre d'exemple, l'index SLEDAI bien corrélé aux autres index proposés (SLAM, BILAG, RIFLE ...et SLEDAI-K).

Un index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles a été proposé par le SLICC (*Systemic Lupus International Collaboratory Clinics*) (voir annexe7). Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients.

Depuis les années 70, la plupart des études européennes, aux Etats Unis, Canada et Amérique latine ont démontré une amélioration du pronostic du LES avec une survie à 5 ans supérieure à 90% et à 15-20 ans avoisinant 80%.

La mortalité du lupus était liée il y a 30 ans principalement à l'activité du lupus. De nos jours, les infections et l'athérosclérose représentent des causes importantes de morbi-mortalité à long terme.

Parmi les facteurs épidémiologiques intervenant dans le pronostic, les formes à début infantile ou chez l'adulte jeune seraient pour certains auteurs plus graves.

L'origine ethnique ainsi que les conditions socio-économiques sont pour Alarcon et al des facteurs de mauvais pronostic avec une forme plus sévère du lupus survenant chez les sujets d'origine hispanique ou noire vivant souvent dans des conditions économiques défavorisées par rapport aux sujets blancs de la même région des États-Unis.

Beaucoup moins contestable est l'influence du type d'atteinte viscérale sur le pronostic. Ainsi les taux de survie diffèrent selon qu'il existe ou non une atteinte rénale sévère : la survie à 10 ans est de 90 % en cas de lésions mésangiales, 70 % en cas de glomérulonéphrite segmentaire et focale, et 55 à 70 % en cas de glomérulonéphrite proliférative diffuse.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic des glomérulonéphrites prolifératives avec activité ont été identifiés et peuvent être classés en deux catégories : les facteurs sur lesquels on ne peut pas intervenir tels l'âge des patients au diagnostic, le sexe, leur origine ethnique ; et les facteurs qui doivent être corrigés par le praticien : le retard diagnostic, l'absence de rémission et la survenue de rechutes.

L'hypertension artérielle est de pronostic très défavorable.

Les atteintes du système nerveux central viennent également diminuer les taux de survie, qui chutent de 83 à 50 % dans l'expérience de certains auteurs.

D'une manière générale, le taux de survie à 10 ans est d'autant plus bas que le nombre de critères de l'ACR présents au moment du diagnostic est plus élevé.

Parmi les paramètres biologiques de pronostic défavorable, citons l'existence d'une créatininémie supérieure à 30 mg/L, une protéinurie abondante, un hémocrite inférieur à 30 %.

Les paramètres immunologiques tels que la persistance de taux élevés d'anticorps anti-ADN natif ou une chute persistante du complément ont peu d'influence sur le taux de survie.

Dans notre étude, la morbi-mortalité a été évaluée sur une période de moins de 7 ans. Les atteintes influençant la survie de nos patients sont l'atteinte rénale et l'atteinte neurologique.

Le SAPL est un marqueur pronostique péjoratif dans le LES, la survie cumulée à 15 ans n'est que 65 contre 90% en l'absence de SAPL.

Le score de l'index lésionnel séquellaire SLICC s'est avéré un bon facteur prédictif d'une évolution fatale lorsqu'il atteint deux unités ou plus 5 ans après le diagnostic.

Dans notre série, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés sont le sexe masculin, une atteinte rénale et particulièrement une glomérulonéphrite type IV ainsi qu'une atteinte neurologique avec convulsions ou vascularite cérébrale. L'association d'une atteinte rénale avec une atteinte respiratoire ou neurologique est prédictive d'un mauvais pronostic rénal.

Biologiquement, le seul paramètre à avoir été statistiquement associé à la mortalité du LES dans notre série est l'anémie hémolytique.

Notre revue de la littérature montre que la mortalité du lupus à court terme est liée essentiellement à l'activité de la maladie et aux infections.

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [115]. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires. Ces complications semblent être en rapport avec les complications viscérales graves de la maladie d'une part et à l'utilisation des corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs d'autre part. Ceci est en accord avec les résultats de notre série.

Les publications de Cervera et al [116], Swaak et al [114], ainsi que le suivi de l'euro-lupus cohorte [53] trouvent un pic tardif de mortalité lié aux complications iatrogènes, septiques mais surtout à une augmentation de la prévalence des accidents cardiovasculaires et thrombotiques ainsi que des cancers chez les patients lupiques à partir de 5 ans d'évolution de la maladie environ.

Le suivi d'une cohorte internationale de 9547 patients suivis de 1958 à 2001 montre une diminution de la mortalité dans le LES durant les trois dernières décennies due à une diminution des décès d'origine septique et par insuffisance rénale, mais la mortalité d'origine cardiovasculaire est en discrète augmentation [117]. Dans cette même étude a été retrouvé une augmentation du risque de développer un lymphome non hodgkinien chez ces patients lupiques.

L'augmentation du risque cardiovasculaire observé au cours du LES pourrait être secondaire à une plus grande prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels au cours du LES [119]. Les perturbations immunologiques et le syndrome inflammatoire pourraient augmenter aussi de façon indirecte le risque cardiovasculaire en induisant une dyslipidémie et une résistance à l'insuline [118].

H- Perspectives d'avenir : [94, 103, 127,128, 137]

Les effets indésirables des corticoïdes et des immunosuppresseurs ont justifié la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques plus spécifiques fondées sur une réflexion immunologique et liées à l'identification de cibles impliquées dans la physiopathologie du LES.

1- Les inhibiteurs du lymphocyte B (LB):

Du fait du rôle majeur des LB dans la pathogénie des maladies auto-immunes, leur inactivation par des inhibiteurs spécifiques a été envisagée.

Anticorps anti-CD20 : le Rituximab RTX est un anticorps humanisé monoclonal obtenu par génie génétique et dirigé contre les lymphocytes B. Le RTX a modifié radicalement la prise en charge des hémopathies lymphoïdes B. Son utilisation dans les maladies auto-immunes est en expansion. Sa tolérance est généralement bonne. Bien que les données de la littérature concernant l'utilisation du RTX soient très parcellaires, le recours au RTX dans le traitement de la néphropathie réfractaire semble prometteur.

En effet, l'association du RTX au traitement immunosuppresseurs à base de CYC et de corticoïdes chez les patients ayant une néphropathie lupique résistante au CYC et au MMF entraîne une amélioration des paramètres rénaux.

D'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 ainsi que d'autres anticorps dirigés contre d'autres cibles du lymphocyte B, CD22 et CD52 sont en cours d'essai.

2- Les inhibiteurs de la costimulation:

Les cellules présentatrices de l'antigène APC expriment différentes molécules de co-stimulation qui interagissent avec des molécules à la surface des lymphocytes T (LT). Ces co-stimuli sont nécessaires à l'activation des LT et constituent de ce fait des cibles privilégiées. Plusieurs thérapeutiques sont en cours d'étude : anti-CD40 ligand, CTLA-4-Ig (abatacept)

3- Les immunomodulateurs cytokiniques : permettant d'inhiber des cytokines clés du lupus : interleukine-10, interféron α , interleukine-6 et TNF. Ces nouveaux traitements sont en cours de développement chez l'homme.

Les premières greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du LES ont été réalisées en 1997, mais les données restent limitées. Dans la plus grande série de 15 adultes porteurs de LES sévère réfractaires, une autogreffe déplétée en lymphocytes T a permis une diminution du score globale d'activité de la maladie chez tous les patients en vie avec 3 ans de recul. Cependant, on note 2 décès dont un lié à une rechute, et une morbidité élevée. Cette thérapeutique ne doit donc être discutée qu'en dernier recours.

VII- Recommendations:

La comparaison du profil d'atteinte de nos patients avec les grandes séries de la littérature met en évidence la sévérité de la maladie au sein de notre population rejoignant les atteintes rapportées chez les noirs africains et les hispaniques d'Amérique du nord. Ceci soulève le problème de l'application des résultats des essais cliniques et études menées en Europe sur une population caucasienne dont le Lupus est moins sévère à nos malades maghrébins.

Notre étude a été limitée par divers problèmes et limites :

- Perte de dossiers à cause de problèmes d'archivage.
- Manque de moyen des patients et problème de couverture sociale avec bilans incomplets.
- Patients perdus de vue.

Nos recommandations principales :

- Palier au problème d'archivage des dossiers par la mise en place d'un registre (en cours).
- Des études prospectives pour mieux apprécier la gravité de la maladie chez nos patients et de ce fait adapter les protocoles thérapeutiques à notre profil de malades.
- Une prise en charge unifiée de nos patients.
- La mise en place des bilans immunologiques au CHU.

La diversité des atteintes viscérales du LES requière une prise en charge pluridisciplinaire autour de l'interniste afin de constituer une porte d'entrée unique vers un réseau de compétences multidisciplinaires.

Le diagnostic de lupus ou de certaines atteintes viscérales aurait pu être évoqué plus tôt chez plusieurs de nos patients.

VIII- Conclusion :

Initialement limitée à des descriptions dermatologiques, le lupus érythémateux systémique est aujourd'hui considéré comme l'archétype de la maladie auto-immune non spécifique d'organe avec un tableau clinique très polymorphe.

Le lupus est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps en particulier les AAN et les anti-ADN. Ces auto-AC dirigés contre un antigène ubiquitaire explique l'atteinte multi-systémique observée au cours du LES.

L'évolution dans la compréhension de la physiopathologie du lupus permet de nouveaux espoirs dans le traitement de cette maladie.

Notre étude a porté sur les cas de lupus colligés au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès sur une période de janvier 2003 à septembre 2009. Nous avons recherché les différentes associations entre les manifestations de la maladie et nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature.

Nos résultats confirment la prédominance féminine du lupus, l'âge jeune des patients au début de la maladie.

Nous avons retrouvé plusieurs associations significatives entre les différentes manifestations du LES notamment l'association entre l'atteinte dermatologique et l'atteinte rhumatologique, entre l'atteinte rénale et l'atteinte neurologique et entre l'atteinte respiratoire et l'atteinte cardiovasculaire.

Nos patients ont plus d'atteintes sévères du lupus que les caucasiens, rejoignant le profil d'atteinte des patients d'origines afro-américaine et hispanique et de ce fait nécessitent un recours plus fréquent à un traitement agressif. En effet, nous avons comme particularité une fréquence élevée d'atteinte rénale et atteinte neurologique.

Nous rapportons dans notre série également la présence de manifestations rares du LES telles que l'hémorragie intra-alvéolaire, la myocardite et la pneumonie lupique.

Nous soulignons ainsi le polymorphisme de cette maladie nécessitant une collaboration entre les différents services de médecine avec une prise en charge pluridisciplinaire centrée autour de l'interniste.

IX - Résumés:

RESUME

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune, d'étiopathogénie complexe, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission et touchant avec prédilection la jeune population féminine.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de janvier 2003 à septembre 2009 et dont le but est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, immunologique et thérapeutique des patients du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès ainsi que les facteurs de mauvais pronostic.

Cette série a comporté 77 cas dont 70 femmes et 7 hommes avec un sexe ratio femme/homme de 10. L'âge moyen de nos patients à l'entrée en maladie lupique était de 31 ans.

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (90,9%), le rash malaire (54,5%) et la néphropathie glomérulaire (46,8%) où prédominent les classes IV et III. L'atteinte du système nerveux était retrouvée dans 16,9% des cas et était significativement associée à l'atteinte rénale. Les signes généraux comme la fièvre et l'asthénie étaient significativement liés à la thrombose vasculaire. Le rash malaire était significativement associé à l'arthrite et à la GN type III. L'arthrite quant à elle était associée à la péricardite et à la pleurésie et l'atteinte respiratoire était associée à l'atteinte rénale. L'atteinte oculaire était plus fréquente en cas de présence de cylindres urinaires.

Sur le plan biologique, la lymphopénie est retrouvée dans 58,4% des cas, la thrombopénie dans 23,4% des cas et l'anémie hémolytique dans 5,2% des cas. Sur le plan immunologique, les AAN, les AC anti-ADN et les AC anti-Sm sont positifs dans respectivement 93, 61 et 60% des cas.

L'anémie hémolytique était statistiquement associée aux convulsions, et la thrombopénie était statistiquement associée à l'atteinte oculaire.

Sur le plan thérapeutique, 75% de nos patients ont reçu une corticothérapie systémique et 32% ont été mis sous traitement immunosuppresseur. Avec un recul de 4 ans à 2 mois, nous avons obtenu une rémission complète chez 48% des patients et nous déplorons 5 décès.

Le sexe masculin, une glomérulonéphrite de type IV, les convulsions ainsi qu'une anémie hémolytique ont été retrouvés comme étant des facteurs de mauvais pronostic chez nos patients.

Notre série confirme le polymorphisme des manifestations du lupus et la prédominance féminine. La sévérité de la maladie chez nos patients rejoint le profil d'atteinte et la gravité retrouvés chez les afro-américains et les hispaniques.

Summary:

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease, of a complex patho-aetiology and a great clinical polymorphism.

This is a retrospective study conducted in the department of internal medicine that aims to describe and precise the epidemiological, clinical and immunological profile of SLE in our department.

Seventy seven cases were included (70 women, 7 men). The most frequent clinical manifestations were: joint damage (90,9%), malar rash (54,4%) and glomerular nephropathy (46,8%) dominated by WHO classes III and IV. Neurological features were found in 16,9% of the cases. The abnormal laboratory findings were lymphopenia (58,4%), thrombocytopenia (23,4%) and haemolytic anaemia (5,2%). Antinuclear antibodies, anti-DNA and anti-Sm were at 93%, 61% and 60% respectively.

Seventy five percent of our patients were treated by steroids, and 32% were put under immunosuppressive drugs.

We achieved a complete remission in 48% of the cases and lost 5 patients.

The severity of the SLE in our study joints the Afro-American and Hispanic profiles.

ملخص

الذئبة الحمامية الجهازية من أمراض المناعة الذاتية التي تهم بالخصوص المرأة الشابة.

هذه دراسة استعادية بخصوص 77 حالة مسجلة بمصلحة الطب الداخلي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

شملت هذه القائمة 70 امرأة و 7 رجال يناهز معدل أعمارهم 31 سنة.

سجلنا إصابة المفاصل في 90,9% من الحالات و الطفح الجلدي في 54,4% من الحالات وإصابة الكلية في 46,8% من الحالات و التي تهيمن عليها الأنواع III و IV.

تمت إصابة الجهاز العصبي في 16,9% من الحالات.

تم العثور على انخفاض في عدد اللمفاويات في 58,4% من الحالات, انخفاض في عدد الصفائح في 23,4% من الحالات و على فقر الدم الانحلالي في 5,2% من الحالات.

تم وضع 75 من مرضانا تحت العلاج بالستيروئيدات و 32 منهم تحت علاج مزيل للمناعة.

لقد تمكنا من الحصول على شفاء كلي في 48 من الحالات و سجلنا 5 وفيات.

X- Annexes :

Critères diagnostiques du LES

- 1) Erythème malaire
 - 2) Lupus discoïde
 - 3) Photosensibilité
 - 4) Ulcérations orales
 - 5) Arthrite non déformante
 - 6) Pleurésie ou péricardite
 - 7) Protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires
 - 8) Convulsions ou psychose
 - 9) Atteinte hématologique :
 - a. anémie hémolytique ou
 - b. leucopénie (< 4000/mm³ à deux occasions au moins) ou
 - c. lymphopénie (< 1500/mm³ à deux occasions au moins) ou
 - d. thrombopénie (< 100 000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse
 - 10) Anomalies immunologiques :
 - a. anticorps anti-ADN natif ou
 - b. anticorps anti-Sm ou
 - c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
 - 11) Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicaments inducteurs)
-

Le diagnostic de lupus est posé devant la présence de 4 critères présents de manière simultanée ou consécutive avec une spécificité et une sensibilité de 96%.

Annexe 2 : Fiche d'exploitation :

Fiche d'exploitation

N° d'ordre :

Lupus Erythémateux Systémique

Identité :

Nom : Prénom :
Sexe : homme femme Age :
Origine : Adresse actuelle :
Profession : Mutualiste : oui non
Statut matrimonial : marié célibataire divorcé veuf

Antécédents :

- 1) *Personnels* : Tuberculose HTA Diabète
- Gynécologiques : Gestes :
 - Parité :
 - Avortements à répétition : oui non
 - Prise médicamenteuse : non oui, préciser :
 - autres :
- 2) *Familiaux* : antécédent de lupus : oui non non précisé
- autre maladie auto immune : non oui :

Motif de consultation :

- 1) Délai de consultation :
- 2) Mode d'admission en MI : urgences consultation autre service :
- 3) Manifestation révélatrice : manif. Générale : non oui
- atteinte spécifique d'organe : non oui, préciser :
 dermato articulaire séreux neurologique rénale
 - autres :

Manifestations cliniques :

▪ TA = ▪ T° = ▪ FR = ▪ FC =

1) *Signes généraux* : oui non

asthénie amaigrissement fièvre

2) *Manifestations dermatologiques* : oui non

- Lésions spécifiques de lupus : oui non
- érythème en vespertilio lésions psoriasiformes disséminées
- lésions érosives des muqueuses photosensibilité
- lésions annulaires disséminées lupus érythémateux discoïde
- Lésions cutanées vasculaires : oui non
- phénomène de Raynaud autres :
- livédo
- purpura
- Autres :

.. alopecie .. lésions bulleuses

3) Manifestations rhumatologiques : .. *oui* .. *non*

- 1) polyarthralgies : .. oui .. non
2) myalgie : .. oui .. non:
3) arthrite : .. oui .. non

→ Localisation :

.. métacarpiophalangiennes .. InterPhalangiennes Proximales .. carpe
.. Genoux .. chevilles .. autres :

4) autres :.....

4) Manifestations rénales : .. *oui* .. *non*

- .. œdèmes
.. signes neurosensoriels d'HTA
.. hématurie

5) Manifestations neurologiques : .. *oui* .. *non*

- .. crises comitiales
.. manifestations centrales déficitaires :
.. syndrome méningé
.. neuropathies périphériques
.. troubles psychiques :
→ .. troubles de l'humeur
.. syndrome confusionnel
.. bouffée délirante aiguë

autres :.....

6) Manifestations cardiovasculaires : .. *oui* .. *non*

- .. palpitations .. syncope .. lipothymie
.. signes d'ICD .. signes d'ICG .. signes d'IC globale

autres :.....

7) Manifestations respiratoires : .. *oui* .. *non*

- .. toux .. hémoptysie .. dyspnée
.. syndrome d'épanchement pleural liquidien

autres :.....

8) Manifestations hématologiques : .. *oui* .. *non*

- .. syndrome anémique .. syndrome hémorragique

9) Autres :

- .. ADP .. HMG .. douleurs abdominales
.. xérophtalmie .. xérostomie .. atteinte oculaire

autres :.....

Para-clinique :

1) Syndrome inflammatoire :

- VS : .. normale .. augmentée
○ Taux de fibrinogène : .. normal .. augmenté .. non précisé
○ EPP : .. normal .. hyper alpha2 globulinémie .. autre :

- TDM thoracique : normale pathologique, avec:.....
.....
- ponction pleurale : si faite, nature du liquide de ponction :.....
- autres :.....

7) Atteinte cardiaque :

- ECG : normal anormal, préciser :.....
.....
- échographie cardiaque :
 - normale
 - épanchement péricardique
 - FES diminuée
 - endocardite de Liebman sacks
 - autres :.....
.....
- enzymes cardiaques augmentées : non oui, préciser lesquelles :.....

8) Atteinte neurologique :

- ponction lombaire :.....
- TDM cérébrale :.....
.....
- angio-IRM cérébrale:.....
.....
- autres :.....

9) Autres atteintes :

- biopsie cutanée :.....
- BGSA :.....
- échographie abdominale :.....
- autres :.....

10) Bilan infectieux :

- sérologies :Ag HBs : positif négatif
- HVC : positif négatif
- HIV : positif négatif
- TPHA : positif négatif
- VDRL : positif négatif
- recherche de BK dans les crachats : positif négatif
- ECBU : stérile infection urinaire
- hématies cylindres
- autres :.....

11) Autres :

- glycémie : normale augmentée
- fonction hépatique : normale perturbée

Critères de l'ACR objectifs :

====> nombre de critères réunis :

Degré d'activité de la maladie : indice de SLEDAI :

Score SLEDAI :

Décision thérapeutique :

- 1) Traitement proposé :
- .. antipaludéens de synthèse
 - .. AINS
 - .. antiagrégants plaquettaires
 - .. corticothérapie par VO avec traitement adjuvant
Schéma :
 - .. bolus de MP puis relais par corticothérapie par VO avec traitement adjuvant
Schéma :

 - .. immunosuppresseurs en traitement initial :
 - .. cyclophosphamide, schéma :
 - .. azathioprine, schéma :
 - .. nouvelles thérapeutiques : MMF
anti CD20
 - .. contraception proposée :
- 2) Résultats :
- .. Rémission complète
 - .. Rémission partielle
 - .. aggravation

Suivi du patient :

- contrôle de la maladie : .. oui .. non
- rechute: .. non .. oui, avec :
 - .. même tropisme
 - .. nouvelles atteintes, préciser :
 - traitement mis en route :

-
- complications liées au traitement : .. non .. oui, type :
- perdu de vue : .. oui .. non
- décès : .. non .. oui, cause :

Annexe 3 : Indice d'activité SLEDAI [1]

Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif
1. système nerveux	1. Convulsions 2. Psychose 3. Syndrome organique 4. Œil (rétine, nerf optique) 5. Nerfs crâniens 6. Céphalées 7. AVC	8
2. Vasculaire	1. Vascularite	8
3. Rein	1. Cylindres 2. Hématurie 3. Protéinurie 4. Pyurie	4
4. Locomoteur	1. Arthrite 2. Myosite	4
5. Peau	1. Rash malaire récent 2. Alopécie 3. Ulcères muqueux	2
6. Sèrite	1. Pleurésie 2. Péricardite	2
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie 2. Elévation des anti-ADN	2
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie 2. Leucopénie	1 1
9. Signes généraux	1. Fièvre	1
Score SLEDAI maximum		107

Annexe 4 : Classification 2004 des néphropathies lupiques [125]

Classe	Nom
I	GNL mésangiale minime
	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
II	GNL mésangio-proliférative
	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
III	GNL focale
	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux
IV	GNL diffuse
	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant ≥ 50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50 % des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire
V	GNL extra-membraneuse
	Dépôts immuns de localisation extra-membraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo ou extra-capillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
VI	GNL scléreuse
	Plus de 90 % de glomérules sont détruits, complètement scléreux

GNL : glomérulonéphrite lupique

Annexe 5 : Syndromes neuropsychiatriques du LES définis par le collège américain de rhumatologie [66]

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1. Méningite aseptique	13. Polyradiculonevrite
2. Maladie cérébro-vasculaire	démyélinisante inflammatoire aiguë
3. Syndrome démyélinisant	(syndrome de Guillain-Barré)
4. Céphalées	14. Atteinte du système nerveux autonome
5. Mouvements anormaux (Chorée)	15. Mononeuropathies simples ou complexes
6. Myélite	16. Myasthénie
7. Convulsions	17. atteinte des nerfs crâniens
8. Confusion	18. Plexopathie
9. Anxiété	19. Polynevrite
10. Dysfonction cognitive	
11. Trouble de l'humeur	
12. Psychose	

Annexe 6 : Principaux médicaments inducteurs de Lupus [1] :

DCI	Nom commercial
Hydralazine	NC
Procaïnamide	NC
Acébutol	Sectral®
D-pénicillamine	Trovolol®
Quinidine	Longacor® Cardioquine®
Isoniazide	Rimifon®
Chlorpromazine	Largactil®
Sulfasalazine et mésalazine	Salazopyrine® et Pentasa®
Carbamazépine	Tégrétol®
Ethosuximide	Zarontin®
Triméthadione	Triméthadione®
Minocycline	Minocyne®
Interféron alfa	Roféron®
Etanercept	Enbrel®
Infliximab	Rémicade®
Hydrochlorothiazide	Esidrex®
Ticlopidine	Ticlid®
Phénytoïne	Dilantin®
Valpromide	Dépamide
Lamotrigine	Lamictal®
Acide valproïque	Valproate de sodium®

NC, non commercialisé

Annexe 7 : SLICC (Index lésionnel séquellaire du Collège américain de rhumatologie).

Item	Score	
<i>Manifestations ophtalmologiques (même unilatérales)</i>		
Cataracte	0	1
Lésion rétinienne ou atrophie optique	0	1
<i>Manifestations neuropsychiatriques</i>		
Troubles cognitifs (troubles de mémoire ou difficulté pour calculer), troubles de la concentration, troubles du langage parlé ou écrit, diminution des performances	0	1
OU		
Etat psychotique majeur	0	1
Comitialité nécessitant un traitement depuis au moins 6 mois	0	1
Accident vasculaire cérébral (score = 2 si plus d'un AVC)	0	1 2
Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes (sauf neuropathie optique)	0	1
Myélite transverse	0	1
<i>Manifestations rénales</i>		
Débit de filtration glomérulaire calculé ou estimé < 50%	0	1
Protéinurie des 24 heures > 3,5 g	0	1
OU		
Insuffisance rénale terminale (indépendamment d'un traitement par dialyse ou transplantation)		3
<i>Manifestations pleuro-pulmonaires</i>		
HTAP (hypertrophie ventriculaire droite ou éclat de B2)	0	1
Fibrose pulmonaire (examen clinique et radiographie pulmonaire)	0	1
Opacités rétractiles des bases (dysfonctionnement diaphragmatique, poumon rétractile)	0	1
Fibrose pleurale (radiographie pulmonaire)	0	1
Embolie pulmonaire (radiographie)	0	1
OU		
Résection pulmonaire (cause non néoplasique)	0	1
<i>Manifestations cardiovasculaires</i>		
Angor ou pontage aorto-coronarien	0	1
Infarctus du myocarde (score = 2 si plus d'un infarctus)	0	1 2
Cardiomyopathie (dysfonction ventriculaire)	0	1
Valvulopathie (souffle diastolique ou systolique > 3/6)	0	1
Péricardite évoluant depuis plus de 6 mois ou ayant nécessité un drainage chirurgical	0	1

Manifestations vasculaires périphériques

Claudication artérielle depuis au moins 6 mois	0	1	
Perte mineure de substance (pulpe digitale)	0	1	
Perte importante de substance (amputation digitale ou d'un membre) (score = 2 si plus d'une amputation)	0	1	2
thrombose veineuse avec œdèmes, ulcères	0	1	
ou			
Stase veineuse	0	1	

Manifestations digestives

Infarctus ou résection digestive (au-dessous du duodénum) ou splénectomie, hépatectomie, cholécystectomie (score = 2 si plus d'une résection)	0	1	2
Artérite mésentérique	0	1	
Sténose digestive OU chirurgie du tractus digestif supérieur	0	1	
Insuffisance pancréatique nécessitant un traitement substitutif exocrine ou présence de pseudokystes	0	1	

Manifestations rhumatologiques

Atrophie ou faiblesse musculaire	0	1	
Arthrite déformante ou érosive (comprenant les déformations réductibles ; ostéonécroses exclues)	0	1	
Ostéonécroses (score = 2 si plus d'une ostéonécrose)	0	1	2
Ostéomyélite	0	1	
Rupture tendineuse	0	1	

Manifestations cutanées

Alopécie	0	1	
Cicatrices cutanées extensives ou panniculite ailleurs que sur le scalp ou les pulpes des doigts	0	1	
Aménorrhée secondaire précoce avant 40 ans	0	1	
Diabète (lié ou non au traitement)	0	1	
Néoplasie (sans tenir compte des dysplasies) (score = 2 si plus d'un cancer)	0	1	2

XI- Références :

1. O. Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.
2. A.S. Korganow ; T. Martin ; J.L. Pasquali. Lupus Erythémateux Systémique. Faculté de Médecine ULP Strasbourg France Année 2002 http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/imunopathologie/lupus_ery_mateux.pdf
3. Francès C, Bécherel PA et Piette JC. Manifestations dermatologiques du Lupus. EMC-Dermatologie, 98-495-A-10, 2000, 13p.
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725
5. Bernadette Saint-Marcoux, Michel de Brandt. Syndrome de Gougerot Sjögren : critères de classification, lymphomes et traitements. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 737-744.
6. E. Hachulla ; D. Launay. Sclérodermie systémique. EMC- Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 479-500.
7. P. Chérin ; I. Marie. Les nouveaux critères diagnostiques et d'évaluation des polymyosites et dermatomyosites. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 361-367.
8. Guillermo J. Pons-Estel, Graciela S. Alarcon, Lacie Scofield, Leslie Reinlib, Glinda S. Cooper. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, In Press, Corrected Proof, Available online 10 January 2009
9. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G, Silman A. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *British Journal of Rheumatology* 1990; 29: 185-187
10. Iseki K, Miyasato F, Oura T, Uehara H, Nishime K, Fukiyama K. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1994;2: 547-54
11. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*, 1999 Jan; 42(1): 46-50
12. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region on Norway. *Journal of Rheumatology* 2001; 28: 539-546.
13. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 2002; 11(8): 528-32.
14. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003 (12); 860-865
15. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomis impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6 (2): 96-104
16. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16 (5): 847-858.

17. Meyer O. Lupus systémique chez les non-Caucasiens. *La Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 : 801-8
18. Al-Arfaj AS, Al-Balla SR, Al-Dalaan AN, Al-Saleh SS, Bahabri SA, Moussa MM, Kekeit MA. Prevalence of systemic lupus erythematosus in central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2002 Jan; 23 (1): 87-9
19. Malaviya AN, Singh RR, Singh YN, Kapoor SK, Kumar A. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*, 1993 Apr; 2(2): 115-8.
20. CC Mok, CS Lau. Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* (2003) 12; 717-722.
21. B. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 786-774.
22. M. M. Ka, B. Diouf, M. Mbengue, A. Kane, B. Wade, S. Diallo, T. M. Diop. Evolutive aspects of systemic lupus erythematosus in Dakar. Apropos of 30 cases. *Bull Soc Pathol Exot.* 1998; 91 (4): 306-8
23. MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* (2008) 17; 221-227
24. MA Rabbani, HB Habib, M. Islam, B. Ahmad, S. Majid, W. Saeed, SMA Shah, A. Ahmad. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus* (2009) 18; 848-855.
25. Imad Uthman, Fuad Nasr, Kassem Kassak and Abdul-Fattah Masri. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus* (1999) 8; 713-715.
26. H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, A. Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc, 166 observations. <http://www.stmi.org.tn/docs/Lupus%20au%20maghreb.htm>
27. S. Othmani, D. Louzir. Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive. *La revue de médecine interne* 23 (2002) 983-990
28. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938-946
29. GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8, 197-209
30. A. Zonana-Nacach, JM Roseman, G. McGwin, Jr, AW Friedman, BA Baethge, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* (2000) 9; 101-109

31. LM Vila, AM Mayor, AH Valentin, M Garcia-Soberal, S Vila. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (1999) 8; 279-286
32. Cervera Ricard. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180- 186.
33. J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* (2008) 17: 62-66.
34. GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey-Goldman, RP Kimberly. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* (2002) 11; 95-101
35. Mohammed Tikly. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (2008) 22: 643-655.
36. T Heller, M Ahmed, A Siddiqi, C Wallrauch, S Bahlas. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus* (2007) 16: 908-914.
37. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311-317.
38. Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology* 2008;47:311-314
39. A. Bensman, T. Ulinski. Atteinte rénale dans maladies systémiques. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 596-603
40. S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, H. Hedri, F. ElYounsi, T. Ben Abdallah, A. Kheder, H. Ben Maiz. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8-12
41. MH Houman, M Smiiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* (2004) 13, 204-211
42. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of Lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* (2009) May ;18 (3) : 220-225.
43. SM. Korbet, MM. Schwartz, J. Evans, EJ. Lewis. Severe Lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* (2007)18: 244-254
44. Panchal L, Divata S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in Systemic lupus erythematosus: An autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med* (2006) Vol 52 Issue 1: 5-10.
45. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2009 Jul; 62 (7): 584-92.

46. A. Chibane, S. Benkhedda, K. Merad. Les manifestations cardiaques du Lupus érythémateux systémique. *Rev Méd Interne* 2003 ; 24 Suppl 1 p :68s.
47. O. Ben Abdallah , F. Ben Fredj Ismail , S. Toumi , B. Mrad , H. Mhiri , C. Laouani Kechrid. Les manifestations cardiaques au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Méd Interne* 30 (2009) S90.
48. WG Law, BY Thong, TY Lain, KO Kong, HH Chng. Acute lupus myocarditis: Clinical features and outcome of an oriental case series. *Lupus* (2005) 14; 827-831.
49. M. Apte, G. McGwin Jr, LM. Vila, RA. Kaslow, GS. Alarcon , JD. Reveille. Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2008;47:362-367
50. H. Gaied , S. Barbouch , F. Ben Hamida , H. Kaaroud , M. Ounissi , R. Goucha , H. Ben Maiz , A. Kheder. Hémorragie intra-alvéolaire au cours du lupus. A propos de trois observations. *La Revue de médecine interne* 29S (2008) S364
51. C. Picard, A. Parrot, C. Mayaud, J. Cadranel. Les hémorragies intra-alvéolaires de l'adulte d'origine auto-immune. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 3S61-3S73
52. Thumboo J, Uramoto K, O'Fallen WM, Fong KY, Boey ML, Feng PH, Thio ST, Gabriel SE, Chng HH, Howe HS, Koh WH, Leong KH, Leong KP. A comparative study of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota, and Chinese in Singapore, from 1980 to 1992. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec; 45(6): 494-500.
53. R Cervera, MA Khamashta,GRV Hughes. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* (2009) 18: 869-874
54. BL Man and CC Mok. Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus* (2005) 14, 822-826
55. S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, U Saarialho-Kere. Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337-347.
56. M. Moudatir , D. Ettaldi , D. Baha , F.Z. Alauoi , S. Benamour. Atteinte neurologique périphérique au cours du lupus érythémateux systémique : 10 cas. *La Revue de médecine interne* 29S (2008) p S364
57. F. Cotton, J. Bouffard-Vercelli, M. Hermier, J. Tebib, D.Vital Durand,V.A. Tran Minh, H. Rousset. Apport de l'IRM cérébrale dans une série de 58 cas de malade lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques. *La revue de Médecine interne* 25 (2004) 8-15
58. R Ramsey-Goldman, GS Alarcón, G McGwin, M Petri, LM Vilá, JC Edberg2, JD Reveille, RP Kimberly. Time to seizure occurrence and damage in PROFILE, a multi-ethnic systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* (2008) 17: 177-184.
59. Alice Berezné, Wafaa Bono, Loïc Guillevin, Luc Mouthon. Orientation diagnostique devant une lymphopénie. *La Presse Médicale*, Volume 35, Issue 5, Part 2, May 2006, Pages 895-902

60. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, Inês LP, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:103-7
61. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al. Lesson from 'Euro-Lupus Cohort'. *Ann Med Interne* 2002; 153: 530-536.
62. LB Tucker, AG Uribe, M Fernández, LM Vilá, G McGwin, M Apte, BJ Fessler, HMBastian, JD Reveille, GS Alarcón. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* (2008) 17: 314-322.
63. Amoura Z, Boddaert J, Le Thi Huong D, Chalumeau N, Wechsler B, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001 ; 10 Suppl. 1 : 77
64. E.R. Soriano, I.J. Catoggio, C.D. Santos, P.M. Imamura, A. Alvarellos, V. Saurit, S. Jacobelli. SLE in the elderly : a distinct subgroup? *Lupus* 2001 ; 10 Suppl. 1 : 83
65. Z. Tazi Mezalek. Conférence internationale sur le lupus érythémateux disséminé, Barcelone, 24-28 mars 200. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 107-115
66. Alessandra Bruns, Olivier Meyer. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. *Revue du Rhumatisme* 73 (2006) 1293-1300
67. Joëlle Goetz. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 134-141
68. CA Hitchon, CA Peschken. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2007) 16, 186-194
69. I. Ghedira, W. Sakly, M. Jeddi. Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique: à propos de 128 cas. *Pathol Biol* 2002 ; 50 :18-24
70. Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus : 1,584 cases. *Rheumatol Int.* 2009 Sep;29(11):1323-6
71. AS Al Arfaj, N Khalil. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* (2009) 18, 465-473
72. F Abutiban, K Mekkaddam, E Ameen, M Moussa, K Alsaied. Comparison between familial and sporadic systemic lupus erythematosus in Kuwaiti patients. *Lupus* (2009) 18; 86-91
73. N. Kaddour, M. Frigui, S. Marzouk, M. Snoussi, I. Ayadi, Y. Ben Salah, A. Ouled Moktar, D. Hsairi, Z. Bahloul. Lupus familial: étude de sept familles. *Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx* (2008) S 84.
74. M. Michel, C. Johanet, O. Meyer, C. Francès, F. Wittke, C. Michel, S. Arfi, E. Tournier-Lasserre, JC Piette. Familial lupus erythematosus : clinical and immunological features of 125 multiplex families. *Lupus* 2001 ; 10 Suppl. 1 :40

75. S. Koskenmies, E. Widen, J. Kere, H. Julkunen. Familial systemic lupus in Finland. *Lupus* 2001 ; 10 Suppl. 1 :12
76. Takeshi Hisada; Tamotsu Ishizuka; Yoshio Tomizawa; Yasuki Iwasaki; Tadayoshi Kawata; Kunio Dobashi and Masatomo Mori, "Crazy paving" Appearance in Systemic Lupus Erythematosus . *Intern. Med.* 45: 29-30, 2006
77. B. Godeau. Lupus et syndrome des antiphospholipides: actualités thérapeutiques. *Réanimation* 15 (2006) 245-252.
78. E. Hachulla, L. Darnige, J. Arvieux. Syndrome des antiphospholipides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Hématologie*, 13-022-C-10, 2007.
79. A. Somogyi, O. Bletry. Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. *Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001*, pp : 11_32.
80. Jerrold S Levine, D. Ware Branch, Joyce Rauch. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* (2002) 10: 752-763
81. E. Daugas, D. Nochy, Du LTH, JC Piette, H. Beaufils, V. Caudwell, J. Bariety, G. Hill. The antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus: a superadded renal threatening disease. *Lupus* 2001; 10 suppl. 1:14
82. Cervera et al. « Euro-phospholipid » project : comparaison between antiphospholipid syndrome APS associated to SLE and primary APS in a cohort of 1000 patients. *Lupus* 2001; 10 Suppl. 1:66
83. Yuki Tsuruta, Keiko Uchida, Mitsuyo Itabashi, Wako Yumura, Kosaku Nitta. Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Inter Med* 48: 1875-1880, 2009
84. C. Masson, T. Couchouron, M. Audran. Lupus induits. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 168-175
85. Item n° 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 132, Issue 10, Supplement 1, October 2005, Pages 98-107
86. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette. Lupus et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 29, Issue 9, September 2008, Pages 725-730
87. D. Le Thi Huong, Z. Amoura, P. Duhaut, A. Sbai, N. Costedoat and B. Wechsler et al., Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients, *J Rheumatol* 29 (2002), pp. 2571-2576
88. Michel De Bandt. Lupus et grossesse. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 554-562
89. K. Manger, L. Wildt, J.R. Kalden and B. Manger, Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO study, *Autoimmun Rev* 5 (2006), pp. 269-272

90. Charles K Li, David A Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Medicine*, Volume 34, Issue 11, November 2006, Pages 445-452
91. D. Alcaix, P. Bourgeois. Connectivites mixtes. *EMC- Appareil locomoteur (1994) [14-244-B-10]*
92. E. Daugas. Traitement des glomérulonephrites lupiques prolifératives. Evolution des idées et situation en 2008. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 29, Issue 9, September 2008, Pages 710-717
93. G. Ruiz-Irastorza; MV Egurbide; J. Ugalde; C. Aguirre. High Impact of Antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004; 164:77-82.
94. B. Bader-Meunier, M. Willems. Session: Maladies systémiques avec atteinte rénale. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 596-603
95. J. Sibilia. Le traitement du lupus érythémateux systémique en 2006. *Revue du rhumatisme* 73 (2006) 977-984.
96. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 849-57
97. Pétri M. Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001;10: 222-6.
98. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr. TA, Jansen- McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-15.
99. Isley WL. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in the prevention of CHD: how low should we go? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8: 289-97.
100. Coban C, Ishii KJ, Kawai T, Hemmi H, Sato S, Uematsu S. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. *J Exp Med* 2005; 201:19-25.
101. Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 :1492-502.
102. M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost. Athérome et lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 1235-1239
103. L. Francis, A. Perl. Pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin. Pharmacother.* (2009) 10(9):1481-1494
104. Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340:741-5.

105. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-31.
106. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-84.
107. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-28.
108. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70:732-42.
109. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80.
110. Ginzler EM, Appel GB, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide in the Aspreva Lupus management study (ALMS) : efficacy by racial group. *ACR* 2007; 56: 4308
111. Balow JE, Austin HA 3rd. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*, 2003, 23, 386-391.
112. Z Szekanecz¹, Y Shoenfeld. Lupus and cardiovascular disease: the fact. *Lupus* (2006) 15, 3-10
113. Dersken RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1028-1039
114. AJG Swaak, HG van den Brink, RJT Smennk et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 1999; 38: 953-958.
115. M. Jallouli, M. Frigui, S. Marzouka, I. Mâaloul, N. Kaddour, Z. Bahloul. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique: étude de 146 patients. *La Revue de Médecine Interne* (2008) 29 ; 8 :626-631
116. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299-308.
117. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2550-7.
118. M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost. Athérome et lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 1235-1239

119. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3159-67.
120. DP D'Cruz, FA Houssiau. The Euro-Lupus Nephritis Trial: the development of the sequential treatment protocol. *Lupus* (2009) 18, 875-877.
121. A. Tincani, L. Andreoli, C. Chighizola, PL Meroni. The interplay between the antiphospholipid syndrome and SLE. *Autoimmunity*, 42: 4, 257-259.
122. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA. Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus: is the whole greater than the sum of its parts? *Rheum Dis Clin North Am* 2005 (31) 2: 255-272.
123. C. Francès, S. Barete, N. Ayoub, JC Piette. Classification des lésions dermatologiques du lupus. *Ann. Med. Interne* (2003) 154, n° 1, pp. 33-44
124. B. Bader-Meunier, P. Quartier, G. Deschênes, P. Cochat, E. Haddad, I. Koné-Paut, T. Leblanc, A.M. Prieur, R. Salomon, C. Bodemer, M. Lévy. Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Archives de pédiatrie* 10 (2003) 147-157
125. A. Karras, F. Martinez. Rein et lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162-167
126. S. Agoumi, B. Himdi, K. Abidi, A. Zeggwagh, R. Abouqal. Pancréatite aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux aigu disséminé. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 799-802
127. Z. Amoura, J. Haroche, JC. Piette. Lupus systémique : les traitements du futur. *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 718-724
128. A. Rahman, D.A. Isenberg. Systemic Lupus Erythematosus: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
129. O. Meyer. Critères de classification: mode d'emploi pour le diagnostic de lupus systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 142-149
130. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey L, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.
131. C C Mok, C S Lau. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
132. E. Haddad. Lupus érythémateux disséminé: nouvelles approches physiopathologiques, nouveaux traitements? *Archives de pédiatrie* 11 (2004) 512-514.
133. Aleth Perdriger. Génétique du lupus et environnement. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 120-125.
134. Patrick Blanco, Jean-Luc Pellegrin, Jean-François Moreau, Jean-François Viillard. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. *Presse Med.* 2007 ; 36 :825-34.

135. S. Ketari, O. Cherif, F. Boussema, S. Kochbati, B. Ben Dhaou, L. Rokbani. Rôle des oestrogènes dans le lupus érythémateux systémique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 783-790.
136. Bens G. Photosensibilité du lupus érythémateux. *Rev Med Interne* (2009), doi:10.1016/j.revmed.2009.01.021
137. CC Mok. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Sem Arthritis Rheum* (2006) 36: 71-81