



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 111

Répartition saisonnière des cas du lupus systémique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02 /07/2015
PAR

Mlle. **Hanane MOUHIB**

Née le 10 février 1989 à Khouribga
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Lupus systémique – Saison – Région de Marrakech.

JURY

Mr. **M. ZYANI**

Professeur de Médecine Interne

PRÉSIDENT

Mme **L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. **H. QACIF**

Professeur agrégé de médecine interne

Mr. **M. ZAHLANE**

Professeur agrégée de Médecine Interne

Mme. **L. BENJILALI**

Professeur agrégée de Médecine Interne

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَشْكُرَ لَهُ إِلَّا هُوَ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لَنَكُونُوا لَهُ شَاكِرِينَ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

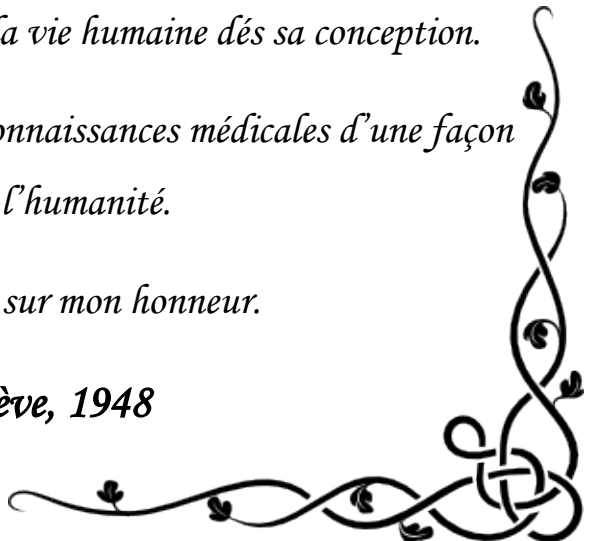
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire : Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie

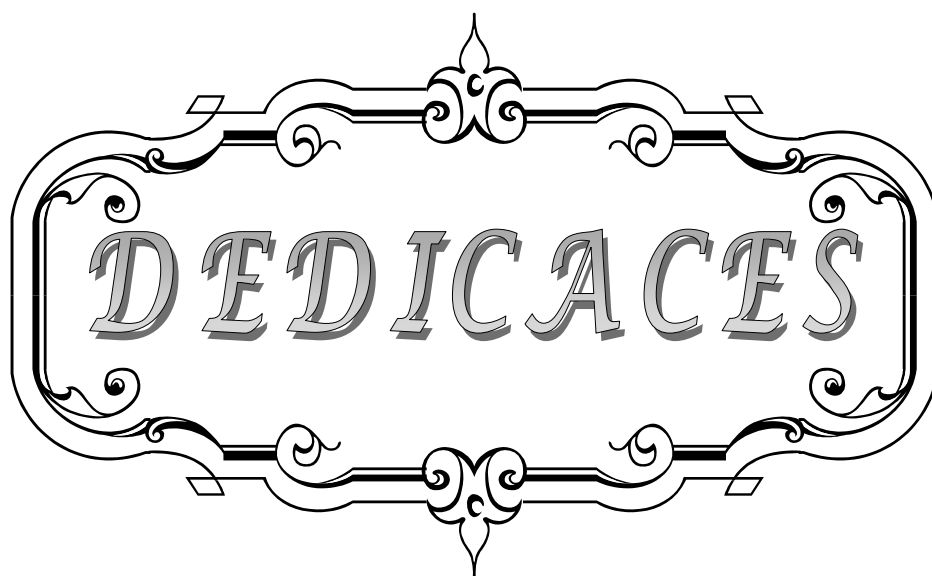
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOuat Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...
Aussi c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse...

A ALLAH
Tout puissant
Qui m'a inspirée
Qui m'a guidée dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère mère Fatna Elazibí
Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers
une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.
Ta noblesse et ta bonté sont sans limites. Je n'ai jamais manqué de
rien auprès de toi. Tu es et tu resteras irremplaçable dans ma vie. Je
te dois ce que je suis. Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout
au long de mon existence.
Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es
imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant,
préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie
afin que je puisse te combler de mon amour.

A mon très cher père Bouazza Mouhib
Je ne trouve pas non plus les mots pour décrire ce que je ressens
envers toi mon père aimable et serviable.
Tu es pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.
Je te dois ce que je suis. Puisse cette thèse symboliser le fruit de tes
longues années de sacrifice consenti pour mes études et mon
éducation.
Puisse Dieu, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleure
santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce
que je te dois.

A mes très chers frères et sœurs
Asma, Leïla, Zakaria et Ayoub
Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.

*Pour votre aide et votre soutien moral.
Pour tout ce que vous avez fait pour moi.
Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de
sang qui nous unissent.
Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation
que nous avons reçue.
Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie
et prospérité.*

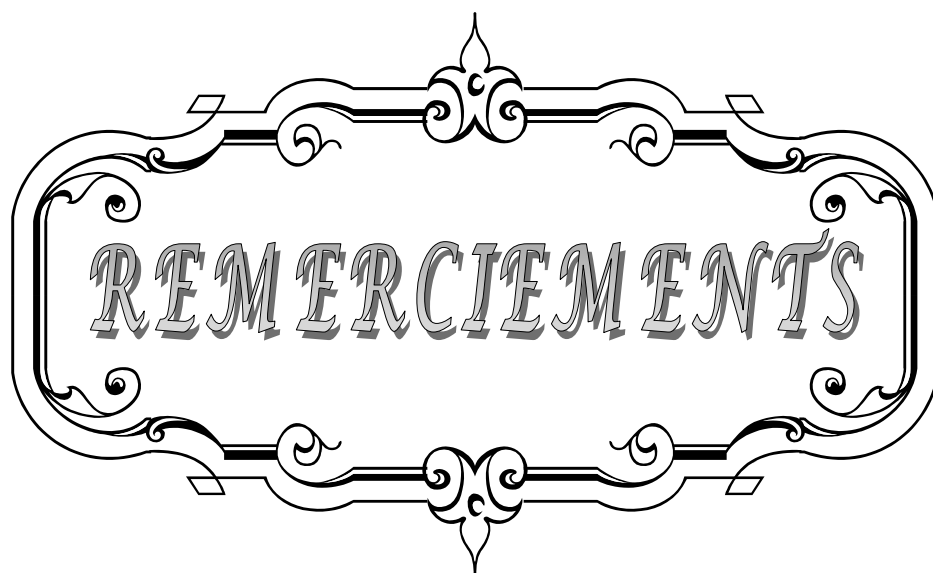
*A tous les membres de ma famille
En particulier mes tantes, mes oncles et mes cousins
J'aurais aimé vous rendre hommage un par un.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la
plus sincère.*

*A Mon TRES CHER Mohammed Amine Aízit
Nulle dédicace ne saurait t'exprimer ma grande reconnaissance et
mon admiration profonde. Je te remercie pour ton soutien, tes
encouragements et l'énergie positive que tu m'as inspirée.
Puisse dieu, tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te
procurer longue vie afin de réaliser tous tes rêves.*

*A ma très chère tante Rkia Ezzihari
En reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez
et pour la gratitude ainsi que
l'amour sincère que je vous porte. Que Dieu vous accorde santé,
longue vie et beaucoup de bonheur.*

*A mes très chères amies et sœurs : Najat Lasri, Siham Mouhdi,
Sakina Timouyas, Meryeme Timouyas et Yasmine Timouyas.*

*Vous savez que l'affection et l'amour que je vous porte sont sans
limite. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération pour
les sacrifices, l'amour et le soutien moral que vous avez consentis
pour mon bien être. Que ce travail soit un témoignage de mon
amour sincère. Restons unies et solidaires pour tout le reste de notre
vie.*



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Pr. L ESSAADOUNI

Chef De Service De Médecine Interne

Hôpital CHU Mohammed VI

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines qui me servent d'exemple. J'espère avoir mérité votre confiance. Ma reconnaissance sera éternelle.

Veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur M.ZYANI

Professeur de Médecine interne et chef Du Service de Médecine Interne

A l'Hôpital Militaire Avicenne

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence du jury de thèse. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marquées mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir bien voulu porter intérêt à ce travail.

Veuillez trouvez ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur H. QACIF

Professeur agrégé de médecine interne

A l'Hôpital Militaire Avicenne

Je vous remercie de m'avoir honorée par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous m'avez accueillie.

Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et respect.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
Professeur M. ZAHLANE
Professeur agrégée de Médecine Interne
A l'Hôpital CHU Mohammed VI*

Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous me faites l'honneur de juger ce modeste travail.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
Professeur L. BENJILALI
Professeur agrégée de Médecine Interne
A l'Hôpital CHU Mohammed VI*

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles m'ont beaucoup marquées. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

*A DR. FZ HAOUNOU RESIDENTE
AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE
A l'Hôpital CHU Mohammed VI*

Je vous suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.

*A MADAME MAJDA SECRETAIRE
AU SERVICE DE MEDECINE
INTERNE HOPITAL IBN TOFAIL*

Je vous remercie infiniment de m'avoir aidée dans la réalisation de ce travail. Votre aide était d'un grand apport.

Toujours sympathique, souriante, très serviable, vous m'avez vraiment facilité les choses. Je suis très reconnaissante et merci pour tout.

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.

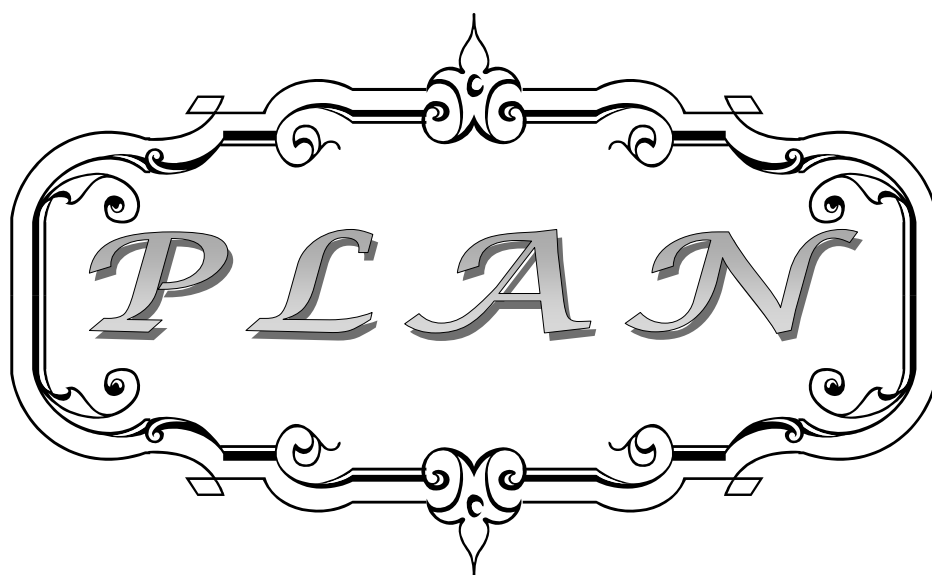
ABBREVIATIONS

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, italicized, all-caps serif font. The frame features a central vertical axis with symmetrical scrollwork extending horizontally to the left and right, and vertically upwards and downwards. The word "ABBREVIATIONS" is rendered in a light gray color with a subtle drop shadow effect.

Liste des abréviations:

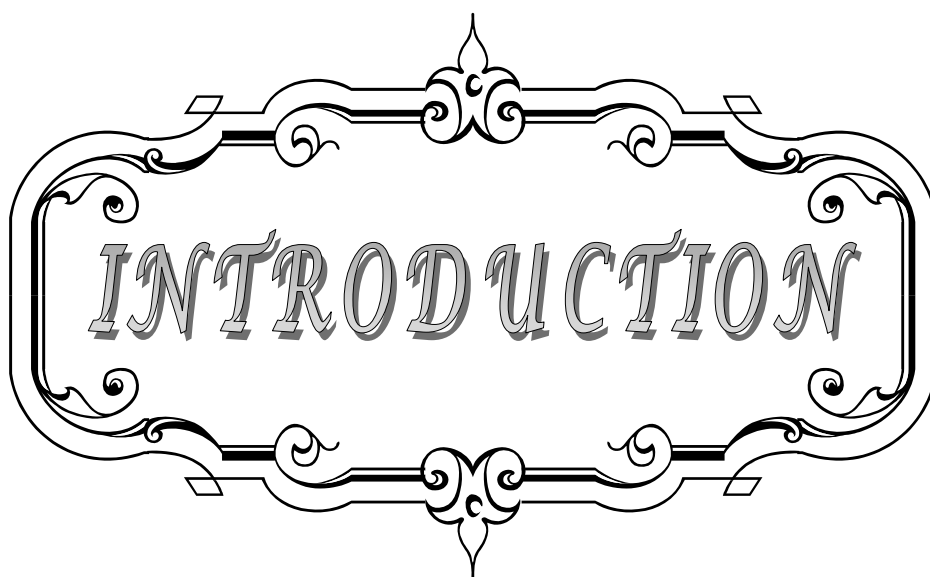
NFS	: numération formule sanguine
PBR	: ponction biopsie rénale
PR	: polyarthrite rhumatoïde
RAA	: rhumatisme articulaire aigu
RCH	: rectocolite hémorragique
RM	: rétrécissement mitral
RPM	: rupture prématurée des membranes
SAPL	: syndrome des antiphospholipides
SGS	: syndrome de Gougerot-Sjogren
SLAM	: Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	: Systemic Lupus erythematosus Disease Activity Index
SNC	: système nerveux central
SNP	: système nerveux périphérique
TCK	: temps de céphaline kaolin
VS	: vitesse de sédimentation
AAN	: anticorps antinucléaires
AC	: anticorps
ACR	: American College of Rheumatology
ADN	: acide désoxyribonucléique
AHM	: anémie hypochrome microcytaire
AINS	: anti inflammatoires non stéroïdiens
ANN	: anémie normochrome normocytaire
APS	: antipaludéens de synthèse
AVC	: accident vasculaire cérébral
AVK	: anti vitamine K
AZA	: azathioprine
BAFF	: B-cell Activating Factor of the tumor necrosis factor Family
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group
STING	: stimulator of interferon genes.
IFR3	: interferon regulatory factor3.
CP	: cyclophosphamide
CPA	: cellule présentatrice d'antigène
CPK	: créatines phosphokinases
CRP	: Protéine C Réactive
CTC	: corticoides
EBV	: Epstein Barr Virus

ECLAM	: European Consensus Lupus Assessment Measure
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
EPP	: électrophorèse des protéines plasmatiques
FC	: fausse couche
FSS	: Fatigue Severity Score
GN	: glomérulonéphrite
GMRP	: glomérulonéphrite rapidement progressive
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HTA	: hypertension artérielle
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFI	: immunofluorescence indirecte
IFN α	: interféron α
Ig	: immunoglobuline
IL	: interleukine
IRCT	: insuffisance rénale chronique terminale
IU	: infection urinaire
LB	: lymphocyte B
LEA	: lupus érythémateux aigu
LEC	: lupus érythémateux chronique
LES	: lupus érythémateux systémique
LT	: lymphocyte T
MAP	: menace d'accouchement prématuré
MMF	: mycophénolate mofétil
MP	: méthylprédnisolone
MTX	: méthotrexate



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Patients	4
1. Type de l'étude	4
2. Lieu et population de l'étude	4
II. Méthodes	5
1. Fiche d'exploitation : (Annexe1)	6
2. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI): (Annexe 2)	6
3. La température moyenne mensuelle : (Annexe 3)	6
4. Définitions	7
III. Méthodes statistiques	7
RESULTATS	8
I. Caractéristiques des patients	9
1. Sexe	9
2. Age	9
3. Antécédents	10
II. Caractéristiques du LES	11
1. Première manifestation	11
2. Caractéristiques de la poussée faisant objet de l'étude	12
3. Atteintes cliniques	13
4. Anomalies biologiques	18
5. Indice d'activité de la maladie	20
6. Traitement	21
7. Evolution	23
III. Répartition saisonnière des poussées	23
IV. Corrélations	27
DISCUSSION	29
I. Etude théorique	30
1. Historique	30
2. Définition et critères de classification	31
3. Physiopathologie	32
4. Epidémiologie	40
5. Diagnostic positif	41
6. Surveillance des patients atteints du LES	59
7. Formes cliniques	60
8. Evolution	65
9. Facteurs pronostiques	66
10. Traitement	67
11. Mesure de l'activité du lupus	73
II. Discussion de nos résultats	74
1. Caractéristiques des patients	75

2. Atteintes cliniques	77
3. Données biologiques	80
4. Traitements.....	81
5. Variations saisonnières des poussées lupiques.....	81
 CONCLUSION	 88
 ANNEXES	 90
 RESUMES	 96
 BIBLIOGRAPHIE	 100

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a stylized, serif font with a slight 3D effect.

INTRODUCTION

Le lupus systémique (LS) est une maladie d'origine immunologique dont les causes précises restent inconnues. La survenue d'un LS résulte d'un terrain génétique favorisant et de l'exposition à un environnement particulier. Les auto-anticorps antinucléaires sont présents chez pratiquement tous les patients. Plusieurs facteurs externes favorisent le développement du LS : les rayons ultra-violets, certains microbes (notamment le virus d'Epstein-Barr), certains médicaments, les estrogènes et la silice. Ces facteurs environnementaux ont fait l'objet de plusieurs études partout dans le monde, cependant aucune étude de ce genre n'a été réalisée en Afrique.

On ignore le mécanisme par lequel les rayons ultraviolets (UV) du soleil peuvent déclencher ou exacerber les symptômes des maladies auto-immunes tel le lupus érythémateux, ce même mécanisme peut impliquer le système immunitaire inné. En effet, des études récentes ont montré que l'exposition aux rayons UV peut entraîner une dénaturation de l'ADN génomique. Cette dénaturation et la mort cellulaire associée conduisent à la libération des auto-antigènes, qui sont repris par les macrophages pour initier la formation des auto-anticorps.

Ce mécanisme permet d'expliquer l'exacerbation des symptômes cutanés chez les patients lupiques après expositions au soleil.

Toutefois le rôle du soleil dans l'expression systémique de la maladie reste hypothétique et n'a fait l'objet d'aucune étude au Maroc jusqu'à ce jour. Notre travail constitue une façon indirecte d'apprécier cet effet, en étudiant l'influence des saisons sur la survenue de poussées du LES dans la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz.

PATIENTS ET METHODES

I. Patients

1. Type de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour lupus érythémateux disséminé, colligée au service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 4 ans allant de Janvier 2011 au mois de Décembre 2014, visant à analyser la distribution saisonnière du lupus érythémateux actif.

2. Lieu et population de l'étude

2-1 Caractéristiques de la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz

La région de Marrakech–Tensift–Alhaouz est l'une des 16 régions du Royaume. Elle est située dans le centre du pays à l'ouest et englobe une partie du Haut Atlas. Cette région s'étend sur une superficie de 31 160 km², ce qui représente 4,5% du territoire national. Elle est divisée en quatre provinces: Essaouira, El Kelâa des Sraghna, Alhaouz, Chichaoua et une préfecture ; celle de Marrakech chef-lieu de la région.

Le climat de la région se distingue par une variabilité apparente tant au point de vue température et humidité que du point de vue pluviométrie. Le caractère aride et semi-aride domine dans toute la région. Le subhumide apparaît seulement dans le Haut Atlas. La température est très variable: 80% du territoire régional présente une température moyenne d'environ 17,5°C.

La population de la région de Marrakech–Tensift–Alhaouz est estimée à 928 850 habitants selon le recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 2014.

2-2 Population cible

Notre étude concerne 94 cas colligés sur une période s'étalant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2014.

a. Critères d'inclusion :

- Patients suivis pour LES ayant au moins 4 critères de l'ACR 1997 (Tableau VIII).
- Patients ayant présenté une poussée lupique sur la période allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2014, hospitalisés au service de Médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech.
- Patients résidents dans la région de Marrakech–Tensift–Alhaouz.

b. Critères d'exclusion :

- Patients ne répondant pas aux critères de l'ACR 1997.
- Patients qui ne sont pas résidents à la région de Marrakech
- les hospitalisations subséquentes (planifiés ou non) ainsi que des visites en clinique externe ne sont pas prises en compte.
- les patients vus en ambulatoire.

2-3 Lieu de recrutement

Les données de notre étude ont été collectées à partir du Service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Méthodes

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux afin de remplir les fiches d'exploitation, tout en respectant la confidentialité des données.

Les outils utilisés au cours de l'étude sont :

1. Fiche d'exploitation : (Annexe1)

Elle comporte les rubriques suivantes :

- Les caractéristiques des malades.
- Les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des poussées lupiques.
- L'activité du LES au moment du diagnostic.
- Les modalités thérapeutiques.
- Le caractère évolutif de la maladie.

2. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI): (Annexe 2)

Edité en 1992, le SLEDAI mesure l'activité de la maladie au cours des 10 derniers jours.

C'est un index global comprenant 24 variables cliniques et biologiques. L'activité de la maladie peut s'étendre de 0 à 105. Les catégories suivantes d'activité ont été définies en se basant sur les points du SLEDAI :

- ✓ Aucune activité (SLEDAI=0),
- ✓ Activité bénigne (SLEDAI=1-5),
- ✓ Activité modérée (SLEDAI=6-10),
- ✓ Activité élevée (SLEDAI=11-19),
- ✓ Activité très élevée (SLEDAI > ou égale à 20).

3. La température moyenne mensuelle : (Annexe 3)

Les données climatiques utilisées dans notre étude, et qui sont représentées par la température moyenne mensuelle ont été fournies par la direction de météorologie nationale.

4. Définitions

- Poussée lupique : augmentation du SLEDAI de 3 unités.
- Rémission complète : lorsque l'indice du SLEDAI est égal à 0.
- Rémission partielle : diminution de l'indice du SLEDAI de 3 unités.
- Aggravation : augmentation de l'indice du SLEDAI de 3 unités au cours de la poussée.
- Lupus grave : présence d'au moins une atteinte viscérale ou de complications hématologiques à type d'anémie hémolytique ou de thrombopénie $< 50\,000\text{ mm}^3$.
- Saison modérée à chaude : température moyenne mensuelle $> 17,5^\circ\text{C}$ comprenant les mois de mars, avril, mai, juin, juillet, août et septembre.
- saison froide : température moyenne mensuelle $< 17,5^\circ\text{C}$ comprenant les mois d'octobre, novembre, décembre, janvier et février.

III. Méthodes statistiques

Pour la réalisation de notre étude, on a fait appel à deux méthodes :

- La méthode descriptive univariée utilisant des pourcentages et des moyennes.
- Le risque relatif RR.
- L'indice de corrélation pour étudier la relation entre la répartition annuelle des poussées lupiques et les variations de la température mensuelle durant toute la période de l'étude.

L'interprétation de l'indice de corrélation est présentée dans le tableau 1 :

Tableau I : Interprétation des valeurs de l'indice de corrélation.

Corrélation	Négative	Positive
Faible	de $-0,5$ à $0,0$	de $0,0$ à $0,5$
Forte	de $-1,0$ à $-0,5$	de $0,5$ à $1,0$

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EXCEL.
Un intervalle de confiance de 95% a été retenu.

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "RESULTATS" is written in a stylized, bold, serif font with a slight 3D effect.

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients

Nous avons recruté dans notre série 94 patients.

1. Sexe

Notre série comprend 79 femmes soit 84% de la population étudiée et 15 hommes soit 16% avec un sexe ratio femme/homme de 5,26.

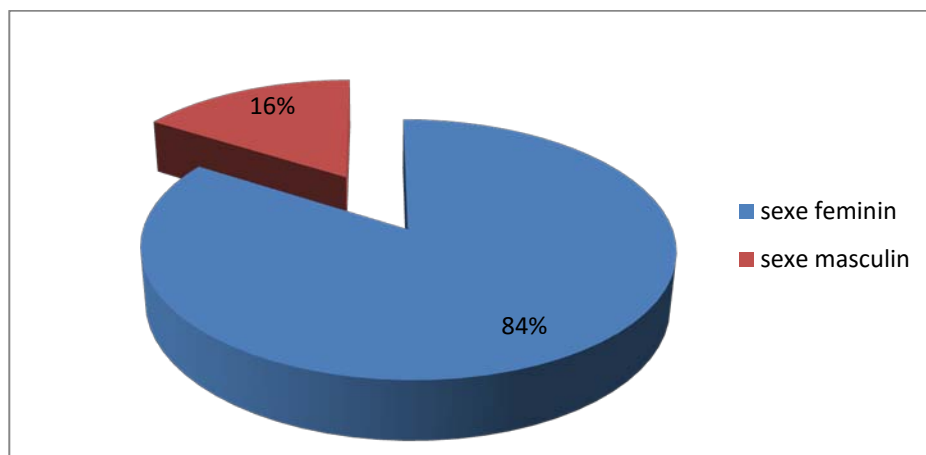


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Age

La moyenne d'âge des patients recrutés était de 36,76 ans avec des âges extrêmes de 15 à 76 ans.

Chez les femmes, la moyenne d'âge était de 36,73 ans avec des extrêmes de 15 à 76 ans, alors que chez les hommes, elle était de 36,93 ans avec des extrêmes de 17 à 67 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches d'âge. Dans 54% des cas, les patients étaient âgés entre 20 et 40 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Tranches d'âge	Nombre de patients	pourcentage
âge ≤ 20ans	6	6.38%
20 < âge ≤ 40ans	51	54.25%
40 < âge ≤ 60ans	28	29.78%
> 60ans	5	5.31%

3. Antécédents

3-1 Antécédents personnels

Dans notre série, 80 patients soit 85,10% de la population recrutée avaient des antécédents personnels dont les femmes représentent 91,25% (n=73) des cas.

L'étude de ces antécédents a révélé que 31.9% des femmes (n=30) avaient des fausses couches (FC).

Des antécédents cardiovasculaires sont présents chez 24,46% de nos patients (23 cas) dont 18 cas d'hypertension artérielle (78,26%), 1 cas de rhumatisme articulaire aigu (4,34%), 4 cas de thrombose veineuse des membres inférieurs (17,39%).

Le diabète type 2 est retrouvé chez 7 patients soit 7,44%. Les antécédents pleuro-pulmonaires sont retrouvés chez 10 patients soit 10,63% dont 7 cas de tuberculose pulmonaire traitée (70%) et 3 cas de patients suivis pour asthme (30%).

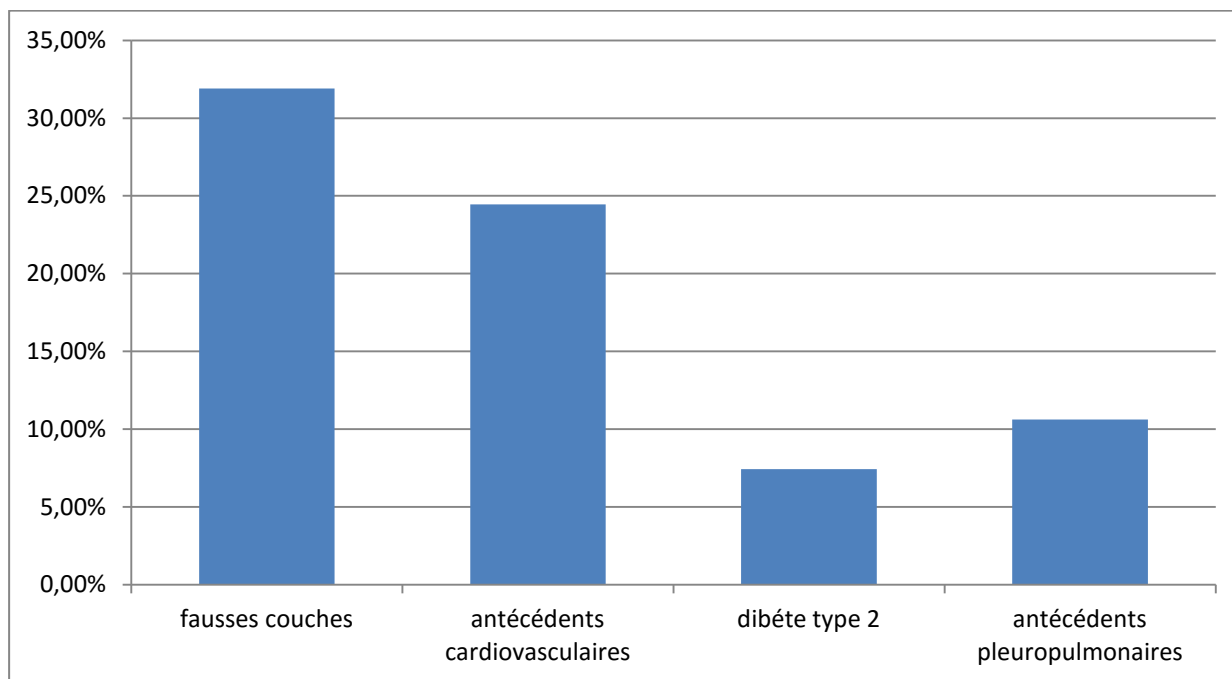


Figure 2: Répartition des principaux antécédents personnels

3-2 Antécédents familiaux

Grâce aux renseignements fournis par les dossiers médicaux, on a pu retrouver 19 cas de diabète type 2 chez les parents de premier degré (20.21%). Toutefois aucun cas de lupus familial n'a été rapporté dans la population étudiée.

II. Caractéristiques du LES

1. Première manifestation

Chez 72,34% de nos patients (n=68) le Lupus a été révélé par des arthralgies inflammatoires. Il s'agit de la manifestation la plus fréquente dans notre série. L'atteinte cutanée est retrouvée chez 22,34% des cas (n=21) dont 6 cas de photosensibilité (6,38%), 1 cas de lupus discoïde (1,06%), et 1 cas d'alopecie (1,06%). le reste des manifestations est reparti de la façon suivante :

L'arthrite dans (1,06%), convulsion dans (1,06%), pleurésie (1,06%), l'atteinte rénale chez 4,25% des cas, répartie en 1.06% de cas de syndrome œdémateux, syndrome néphrotique (1,06%), l'insuffisance rénale (1,06%), néphropathie lupique (1,06%).

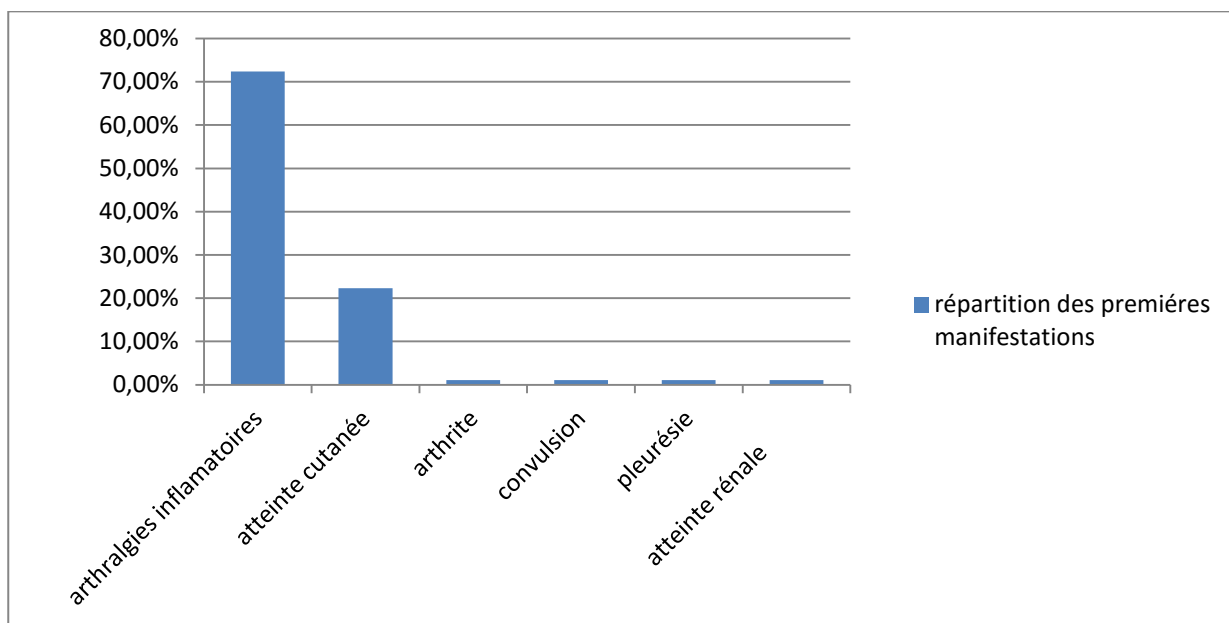


Figure 3 : Répartition des premières manifestations

2. Caractéristiques de la poussée faisant objet de l'étude

2-1 Délais de survenue de la poussée faisant objet de l'étude

Dans notre série on a pu relever le délai entre le diagnostic et la survenue de la poussée faisant objet de notre étude, qu'on a classé en 5 catégories : (tableau III)

Tableau III : Délai de survenue de la poussée

Délais de diagnostique	Nombre de patients	Pourcentage
≤5 mois	30	31.91%
5mois < durée≤12 mois	15	15.95%
12 mois< durée ≤24 mois	11	11.70%
24 mois <durée ≤36 mois	8	8.51%
> 36 mois	30	31.91%

3. Atteintes cliniques

3-1 Atteintes cutané-muqueuses

Les poussées cutané-muqueuse concernent 73,40% de nos patients (n=69). Il s'agit de l'atteinte la plus fréquente dans notre série.

Pour faciliter l'analyse des manifestations de cette atteinte, on les a classées en 3 groupes :

- ✓ Les lésions lupiques.
- ✓ Les lésions vasculaires.
- ✓ Les lésions non lupiques et non vasculaires.

a. Les lésions lupiques

Les lésions lupiques sont représentées par l'érythème en vespertilio, la Photosensibilité et le lupus discoïde.

Tableau IV : Répartition des lésions lupiques

Lésions lupiques	Nombre de patients	Pourcentage
Erythème en vespertilio	44	63,76%
Photosensibilité	50	72,46%
Lupus discoïde	6	8,6%

b. Les lésions vasculaires

Dans notre série, les lésions vasculaires sont représentées par le syndrome de Raynaud et le purpura vasculaire, que nous avons présenté dans la figure 4.

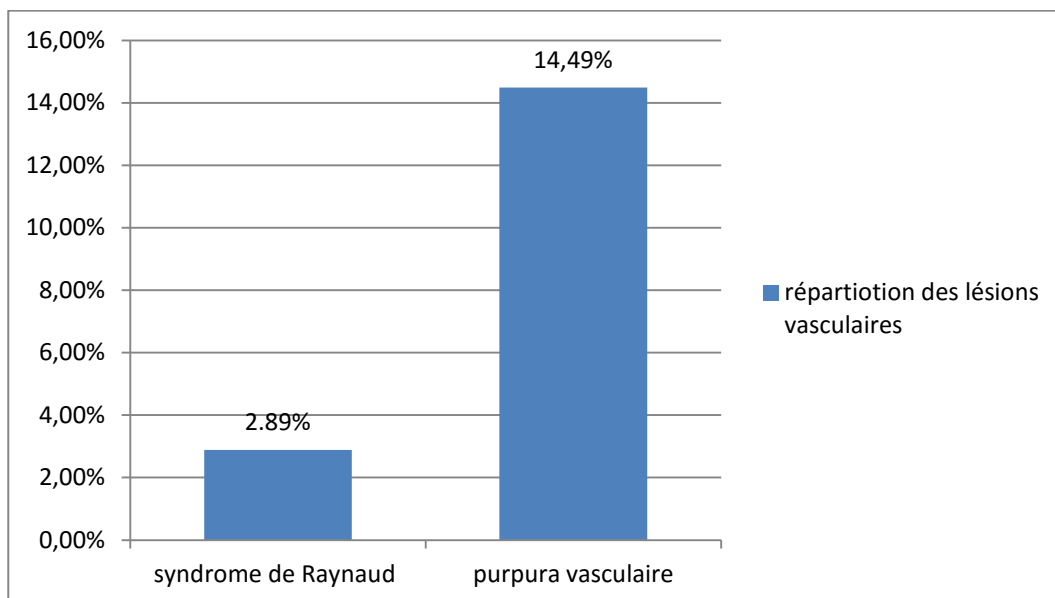


Figure 4 : Répartition des lésions vasculaires

c. Les lésions non lupiques et non vasculaires

Cette catégorie est représentée dans notre série par l'alopecie qui est retrouvée chez 57,97% (n=44) et les ulcérations buccopharyngées qui sont retrouvées chez 28,98% des cas.

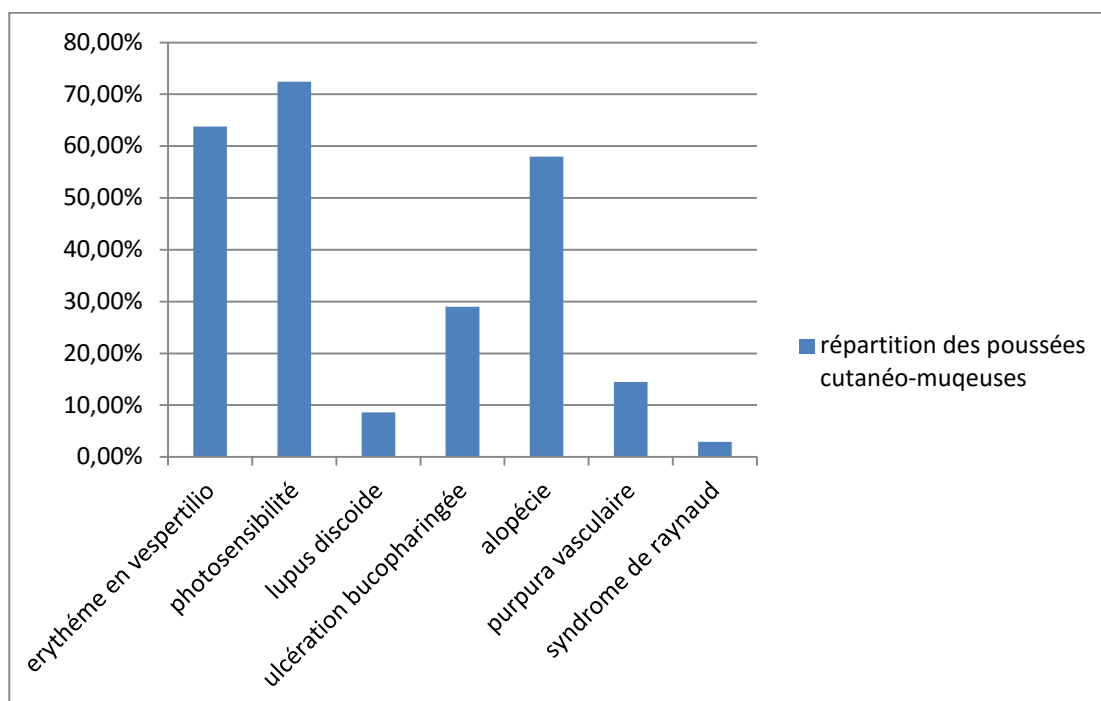


Figure 5 : Répartition des atteintes cutané-muqueuses

3-2 Poussées rhumatologiques

Les poussées rhumatologiques sont présentes chez 82,97% des malades (n= 78), avec une prédominance féminine à raison de 80,76% (n=63).

Les polyarthralgies sont retrouvées chez 76 patients soit 98,71 %, elles sont de type inflammatoire et touchent les grosses, moyennes et petites articulations.

Les arthrites sont notées chez 11,63% des patients (n=9) avec une localisation essentiellement périphérique.

L'association d'arthrite et de polyarthralgies inflammatoires est retrouvée chez 10,25% des patients (n=8).

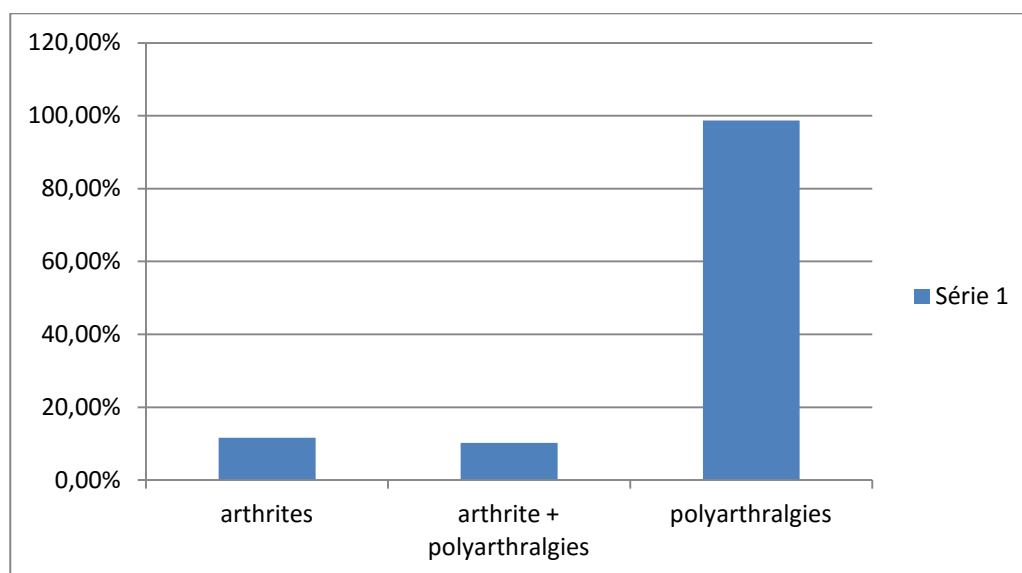


Figure 6 : Répartition des poussées rhumatologiques

3-3 Poussée cardiaque

Dans notre série, cette poussée concerne 19 patients soit 20,21% de la population étudiée.

La péricardite est l'atteinte cardiaque la plus fréquente dans cette étude, elle représente 89,47% de l'ensemble des atteintes cardiaques, suivie de la myocardite 10,52%. Aucun cas d'endocardite n'est retrouvé

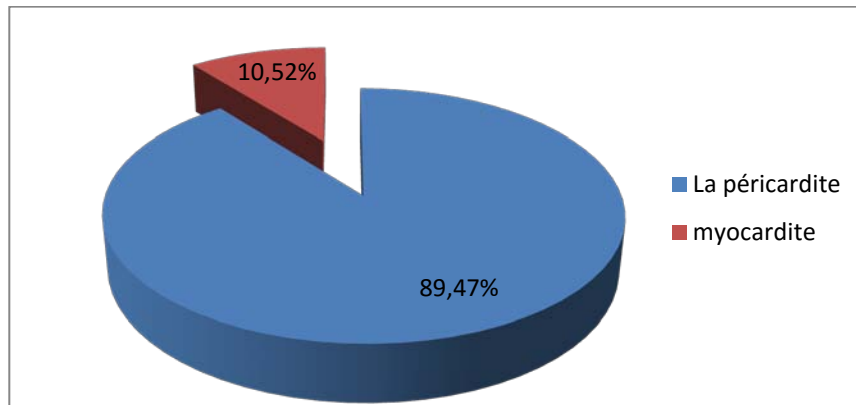


Figure 7 : Répartition des poussées cardiaques

3-4 Poussées pleuro-pulmonaires:

Dans notre étude 21,27% des patients (n=20) ont présenté une poussée respiratoire représentée dans 100% des cas par une pleurésie. 7 ponctions du liquide pleural ont été réalisées chez nos patients et étaient en faveur d'un liquide exsudatif dans 5 cas.

3-5 Poussée rénale

Dans notre série 52,12% (n=49) ont présenté une poussée rénale avec une prédominance féminine à raison de 81,63% de l'ensemble des patients ayant présenté cette atteinte.

Pour faciliter l'analyse des différentes manifestations rénales nous les avons abordées selon 3 paramètres :

- Protéinurie permanente $>0,5\text{g/j}$, avec ou sans anomalies du sédiment urinaire : présente chez 95,91% (n=74)
- Créatininémie $>120\mu\text{mol/l}$, inexpiquée : présente chez 59,18% des cas (n=29)
- Classe de néphropathie : de l'ensemble des poussées rénales, la PBR était réalisée chez 71,42% des patients (n=35), elle a révélé une néphropathie glomérulaire classée type II de l'OMS dans 9 cas (25,71%), type III dans 11 cas (31,42%), type IV dans 11 cas (31,42%), type V dans 1 cas (2,85%), et type VI dans 3 cas (8,75%).

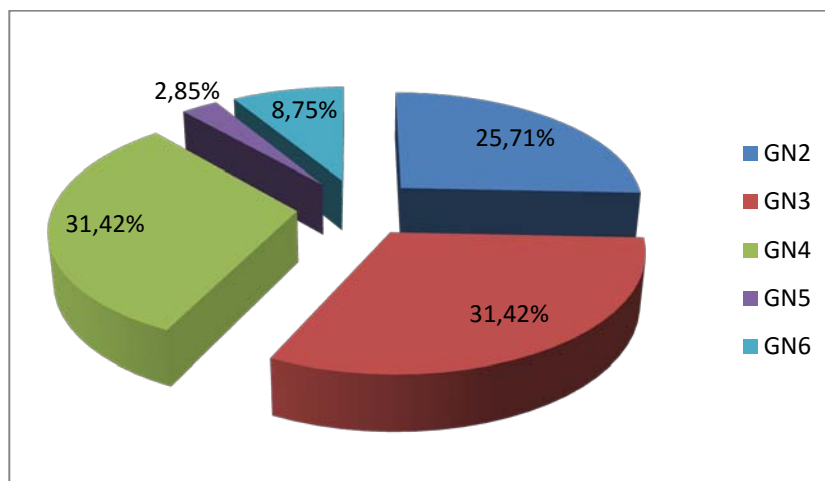


Figure 8 : Répartition des résultats de la PBR

3-6 Poussée neuropsychiatrique

21 de nos patients ont présenté une poussée neurologique soit 22,30% des cas.

Les atteintes du système nerveux central (SNC) étaient par ordre de fréquence :

- Les crises comitiales sont notées dans 38,09% des cas (n=8).
- Les désordres psychiques notamment un syndrome confusionnel est observé dans 4,76% des cas (n=1).

Les poussées par atteinte du système nerveux périphérique (SNP) ont été observées chez 14 malades soit 66,66% des cas.

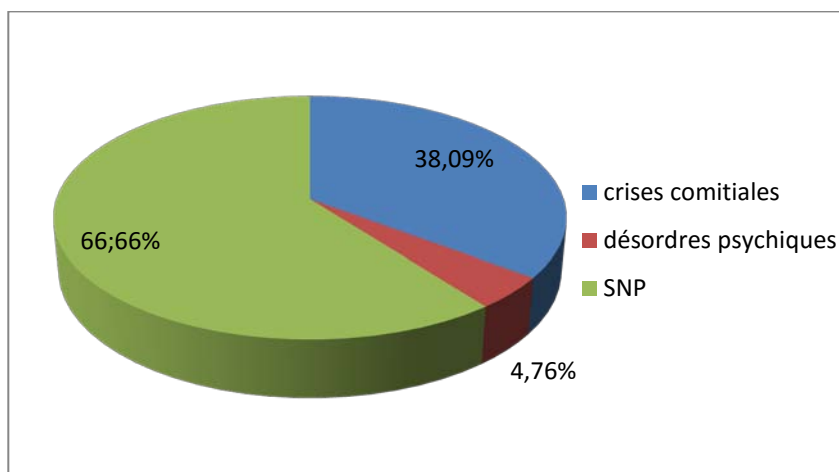


Figure 9 : Répartition des poussées neurologiques

3-7 Poussée vasculaire

Elle concerne 1,06% (n=1) de la population étudiée. Il s'agit d'une thrombose veineuse intéressant les membres inférieurs.

4. Anomalies biologiques

4-1 Atteinte hématologique

Les perturbations de la numération formule sanguine (NFS) sont observées chez 76,59% de la population étudiée (n=72).

L'anémie hémolytique constitue l'anomalie la plus fréquente dans notre série, touchant 73,61% des cas (n=53).

Les autres anomalies hématologies sont représentées par ordre de fréquence par la lymphopénie présente dans 64% (n=50) des poussées, suivie de la thrombopénie 38,88% (n=28) et la leucopénie 26,38% (n= 19).

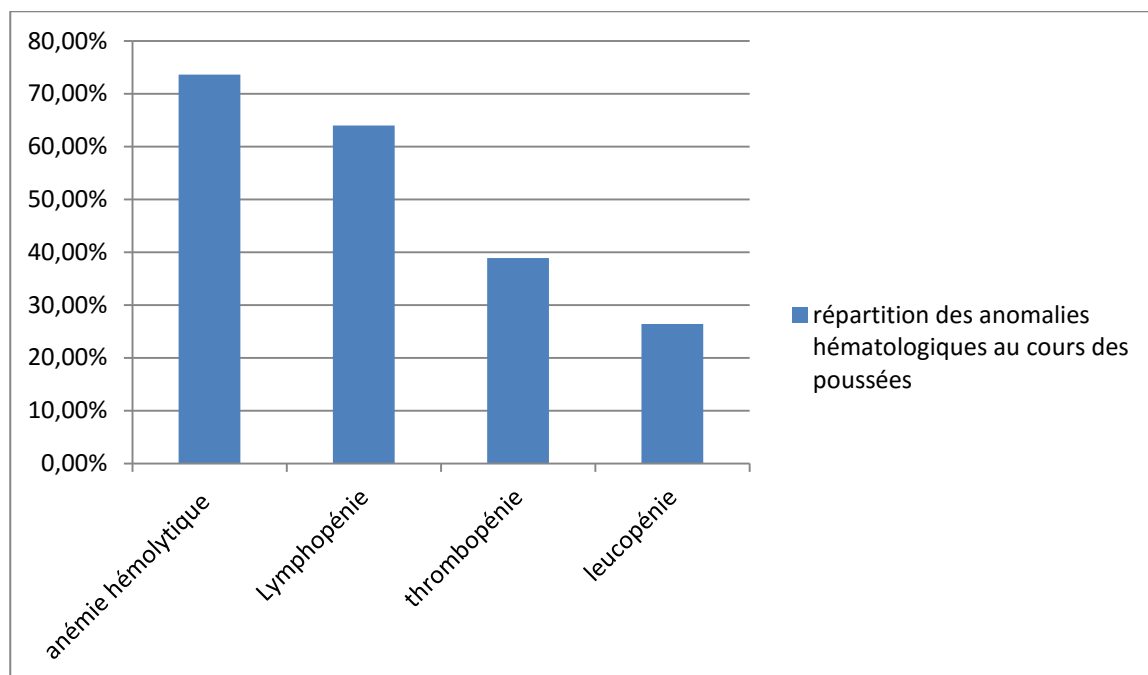


Figure 10 : Répartition des anomalies hématologiques au cours des poussées

4-2 Syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) ont été demandées chez tous nos malades. L'analyse de ces 2 paramètres a montré une élévation de la VS supérieure à 65 mm à la première heure dans 64,89% des cas (n=61), alors que la CRP était positive dans 51,06% des cas (n=48) avec une moyenne de 35,75mg/l et des extrêmes allant de 8mg/l à 343mg/l.

L'analyse du complément sérique a montré une hypocomplémentémie C₃ chez 5 patients soit 5,31% de l'ensemble de notre série, alors qu'il était normal dans 46,80% (n=44) et non fait chez 45 patients soit 47,87%. L'hypocomplémentémie C₄ est retrouvé dans 7,44% des cas (n=7), alors qu'il était normal dans 46,80% (n=44) et non fait chez 43 patients soit 45,74%.

Tableau V : Répartition des résultats du bilan inflammatoire

Paramètres biologiques	Résultats	Pourcentages
Vitesse de sédimentation VS	Elevée	64,89%
	Normale	35,11%
Protéine c réactive CRP	Positive	51,06%
	Négative	48,94%
C3	Hypocomplémentémie	5,31%
	Normale	46,80%
C4	Hypocomplémentémie	7,44%
	Normale	46,80%

4-3 Profil immunologique

La recherche des AAN était positive chez 94 patients soit 100% de la population étudiée.

Chez 87 patients soit 92,55% des cas, les anti-DNA natifs étaient positifs, alors que les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles étaient détectés dans 95,57% des cas (n=56) , dont 71,42% (n=40) pour les anti-sm , 64,28% (n=36) pour les anti-Ssa , 46,42% (n=26) pour les anti-Ssb et 26,78% pour les U1-Sn RNP (n=15).

Les antiphospholipides ont été positifs chez 26,59% des patients (n=25), dont 80% (n=20) pour les anticardiolipines et 60% (n=15) pour les anti β_2 GP1.

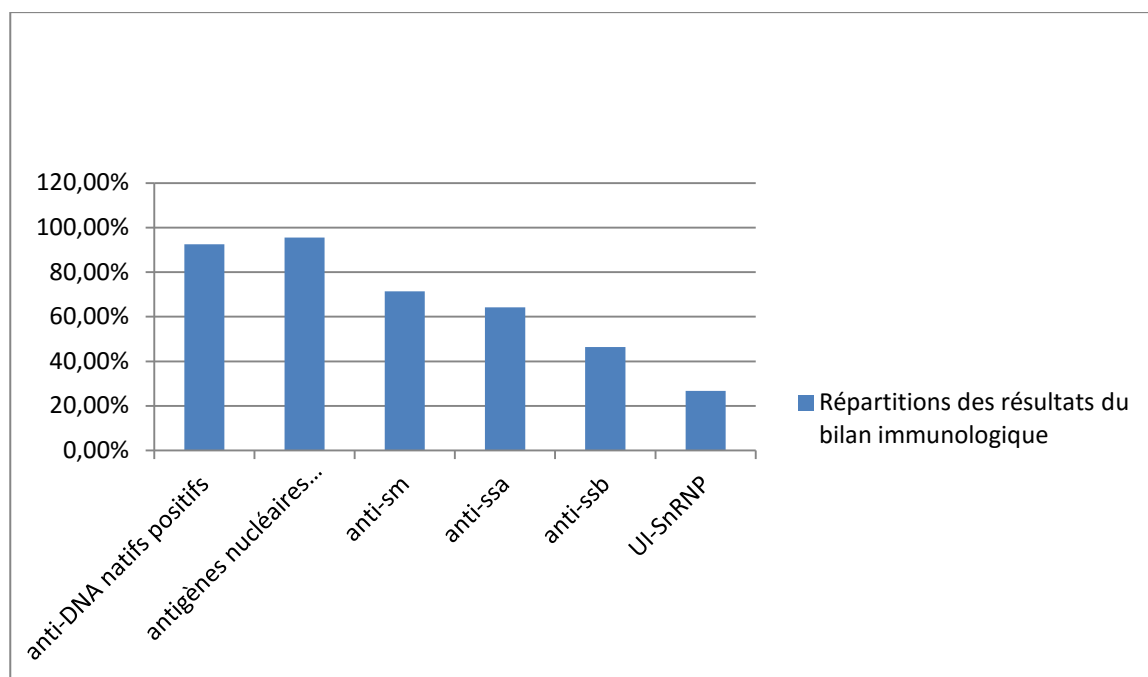


Figure 11 : Répartition des résultats du bilan immunologique

5. Indice d'activité de la maladie

Nous avons calculé le score d'activité de la maladie SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) chez tous nos patients au moment de la poussée.

La moyenne de cet indice chez notre population était de 20,84 avec des extrêmes de 4 et 52.

En se basant sur les points du SLEDAI, nous rapportons l'activité de la maladie chez nos patients selon 4 catégories représentées dans la figure 12 :

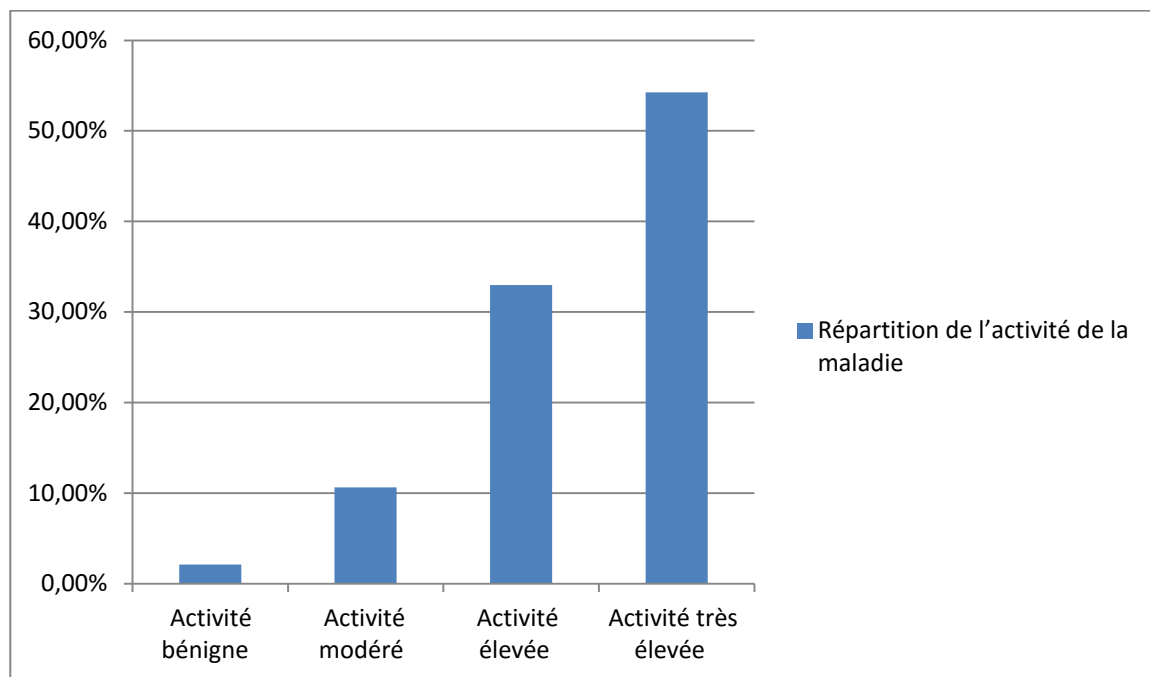


Figure 12 : Répartition de l'activité de la maladie

6. Traitement

Le traitement du LES dans notre série avait fait appel à la corticothérapie systémique chez 92 patients soit 97,87% de la population étudiée.

Le traitement immunosuppresseur a été administré chez 45,74% des malades (n=43), dont 95,34% des cas (n=41) ayant reçu du cyclophosphamide avec relais par l'azathioprine chez 1 patient soit 2,32% des cas, nous rapportons également 1 cas soit 2,32% traité par l'azathioprine en première intention, alors que le mycophénolatemofétil (MMF) n'a été prescrit chez aucun de nos patients.

Les indications du traitement immunosuppresseur sont rapportées dans la figure suivante :

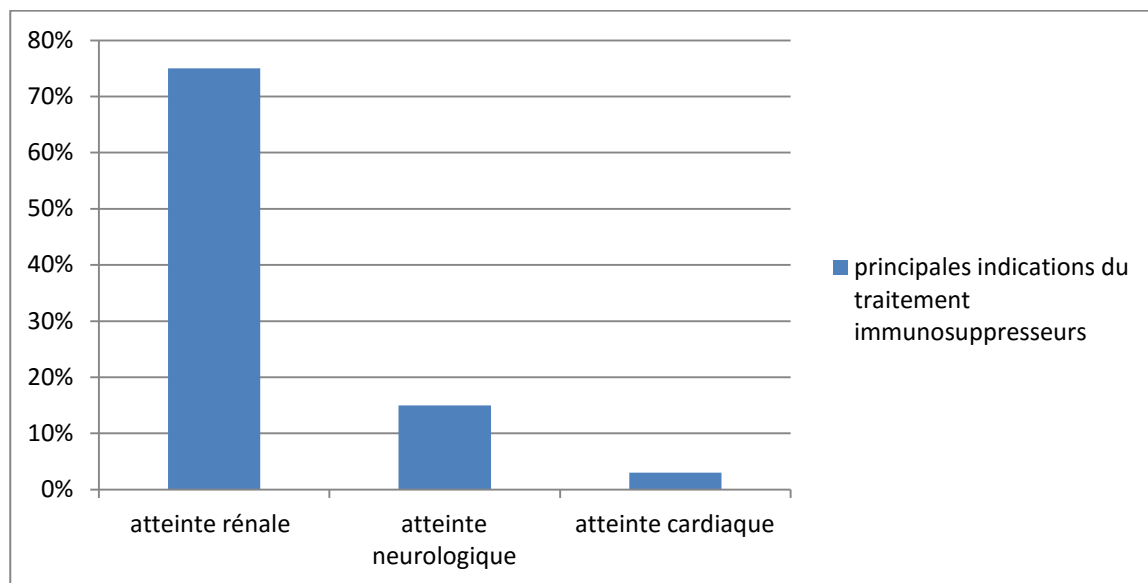


Figure 13 : Principales indications du traitement immunosuppresseurs

Un traitement par les antipaludéens de synthèse (APS) a été instauré chez 65,45% de nos patients.

Un traitement symptomatique a été prescrit chez 36,17% (n=34), dont 58,82% (n=20) de cas ayant reçu des antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez 38,23% (n=13) et des anticoagulants chez 2,94% des cas (n=1).

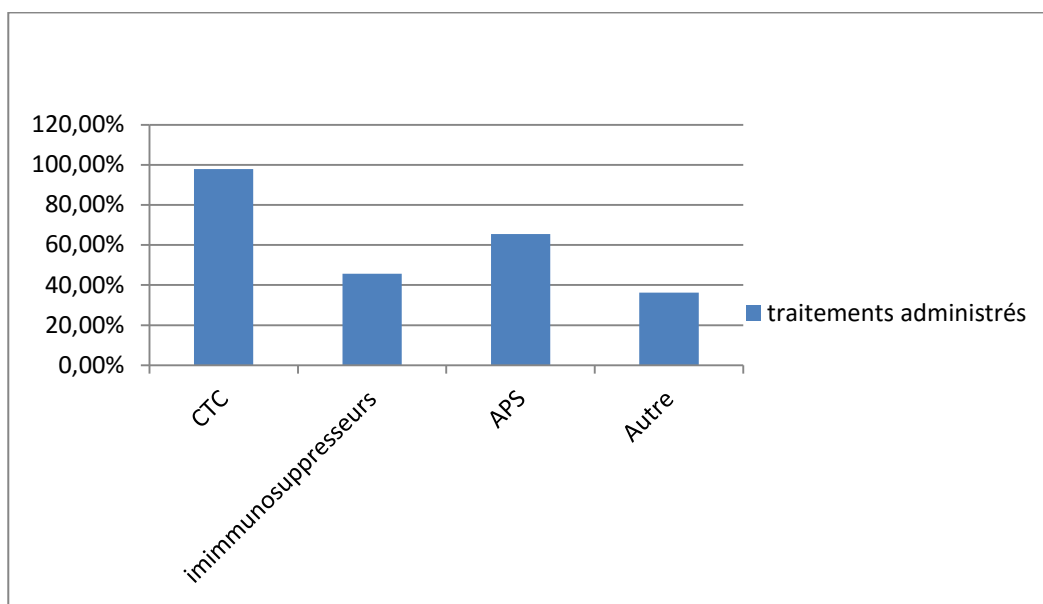


Figure 14 : répartition des traitements administrés chez nos patients

7. Evolution

Dans notre série, nous rapportons l'évolution de nos malades de Janvier 2011 à Décembre 2014.

Nous avons observé une rémission complète chez 41% des malades (n=43,61), une rémission partielle notée chez 40,42% des cas (n=38) et une aggravation observée chez 15 malades soit 15,95% dont un décès par choc septique.

III. Répartition saisonnière des poussées

Nous avons calculé la moyenne mensuelle des poussées chez nos patients, que nous avons détaillés dans la figure 15 :

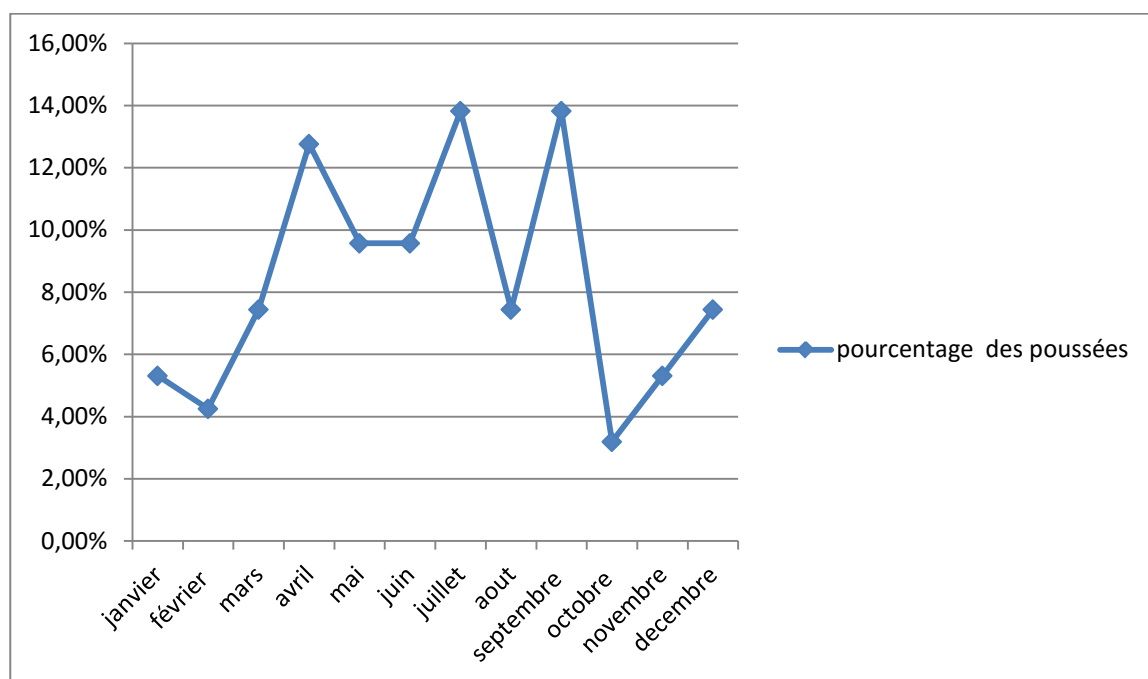


Figure 15 : distribution mensuelle des poussées

Les paramètres météorologiques (température moyenne mensuelle) utilisées dans notre étude étaient comparables sur les 4 ans, ce qui nous a permis de calculer la moyenne mensuelle de température sur les 4 années de notre étude, que nous avons présenté sur la figure 16 :

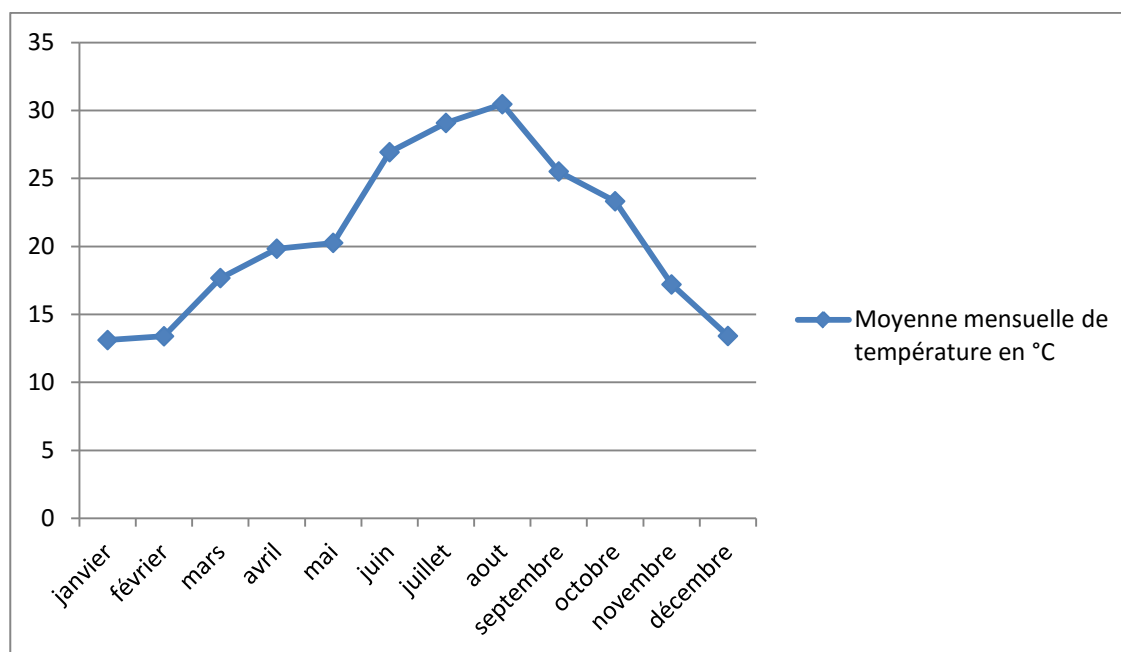


Figure 16 : Moyenne mensuelle de température en °C

La distribution mensuelle des poussées fait apparaître une période de recrudescence des poussées lupiques comprise entre mars et septembre. En effet au cours de cette période le pourcentage de patients atteints de LES actifs par rapport au nombre total de patient était de 74.42% ce qui est nettement plus élevé que dans les autres périodes, en particulier la période entre Janvier et Mars 9.56%.

La confrontation de la répartition mensuelle des poussées et des données climatiques montre que le pourcentage des poussées était nettement plus élevés au cours de la saison modérée à chaude à raison de 74,42% , surtout entre juillet et septembre où le pourcentage était de 35,08% par rapport au reste de l'année.

Parmi les 94 malades de notre série on dénombre 89,36% (n=84) cas de lupus grave et 10,63% (n=10) cas de lupus bénin à expression exclusivement rhumatologique, associée parfois

à une atteinte cutanée. Nous nous sommes intéressés à l'étude de la répartition saisonnière des poussées en fonction de leur gravité qui a montré un nombre nettement plus élevé des poussées graves au cours de la saison modérée à chaude, en effet 65% de ces poussées se situaient dans la période allant de mars à septembre.

De l'ensemble des poussées enregistrées, nous avons relevées 58,51% poussées viscérales au cours de la période chaude et 30,85% au cours de la période froide, nous avons calculé le risque relatif (RR) qui est égale à 1,89, on en déduit que le risque d'avoir une poussée viscérale est 1,89 fois plus élevé dans la saison chaude que dans la saison froide.

En revanche notre étude ne trouve pas de répartition annuelle préférentielle des atteintes cutanéomuqueuses et articulaires, en effet durant la période froide les atteintes cutanées et articulaires étaient respectivement de 79,16% et 83,33%. Alors que de l'ensemble des poussées observées durant la période chaude, on a relevé 71,42% des cas d'atteinte cutanée et 82,85% des cas d'atteinte articulaire.

Nous nous sommes également intéressés à l'étude de la répartition mensuelle du SLEDAI, qui montre que 71,64% (n=48) des cas ayant une activité élevée à très élevée se situaient dans la période modérée à chaude allant de mars à septembre.

Sur le plan biologique, l'étude de la répartition mensuelle des atteintes hématologiques, montre que les perturbations hématologiques au cours des poussées, sont plus importantes durant la période modérée à chaude. (Tableau VI)

Tableau VI: répartition mensuelle des atteintes hématologiques

mois	nombre de patients avec atteinte hématologique	moyenne température
janvier	3	13,11
février	2	13,39
mars	7	17,67
avril	7	19,83
mai	7	20,26
juin	5	26,93
juillet	12	29,08
août	6	30,46
septembre	11	25,51
octobre	3	23,32
novembre	3	17,2
décembre	6	13,41

Cette répartition a été noté également pour les résultats du bilan immunologique, en effet les perturbations immunologiques au cours des poussées, sont plus importantes durant la période modérée à chaude (tableau VII).

Tableau VII : répartition mensuelle des résultats du bilan immunologique

mois	nombre de patients avec bilan immunologique positif	moyenne température
janvier	5	13,11
février	4	13,39
mars	7	17,67
avril	12	19,83
mai	9	20,26
juin	9	26,93
juillet	13	29,08
août	7	30,46
septembre	13	25,51
octobre	3	23,32
novembre	5	17,2
décembre	7	13,41

IV. Corrélations

Nous avons corrélé les valeurs relevées de température ainsi que le nombre de patients admis chaque mois sur toute la période de l'étude, l'indice de corrélation dépassant 0.5 ce qui montre qu'on a une forte corrélation entre la hausse de température et l'augmentation des cas de poussées lupiques. (Figure 17)

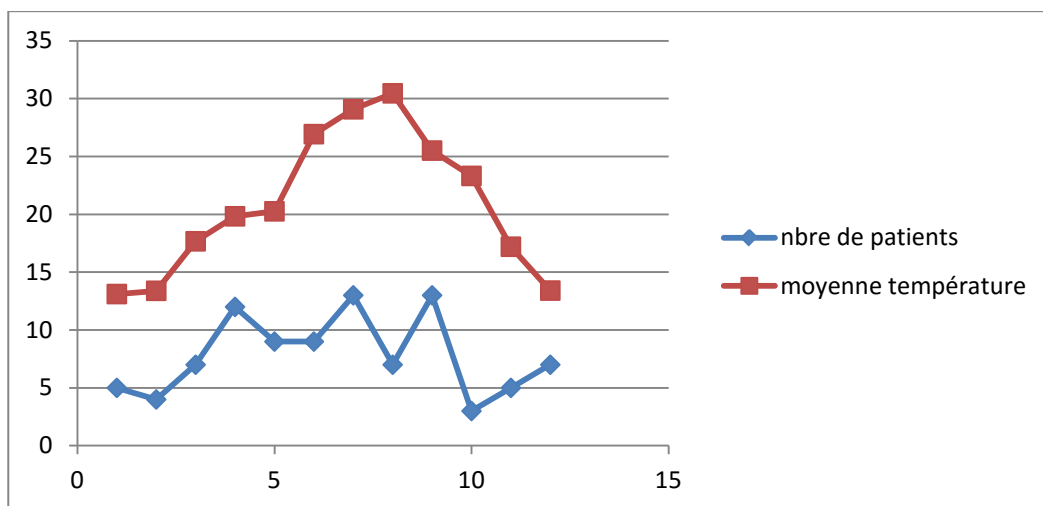


Figure 17 : variation mensuelle de la température moyenne et du nombre des poussées

Indice de corrélation calculé:	0,507526915
---------------------------------------	--------------------

Sur le plan biologique nous avons corrélé la distribution chronologique des perturbations hématologiques avec la température moyenne mensuelle sur une période de 4 ans (2011–2014). Nous constatons une corrélation forte (indice de corrélation = 0,555). (Figure 18)

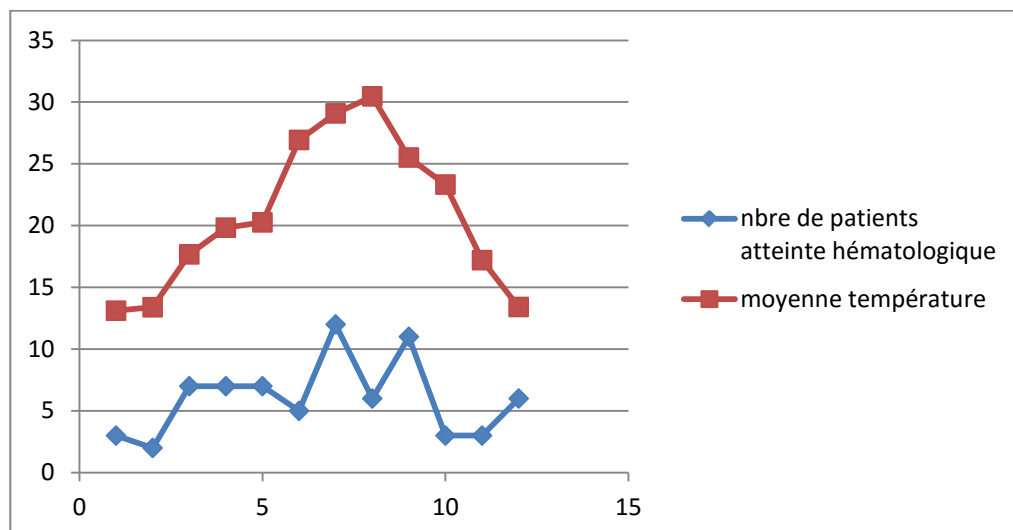


Figure 18 : variation mensuelle des atteintes hématologiques et de la température moyenne

indice de corrélation:	0,555571285
------------------------	-------------

La distribution des perturbations du bilan immunologique a été fortement corrélée aux variations de la température moyenne mensuelle (indice de corrélation = 0,5075). (Figure 19)

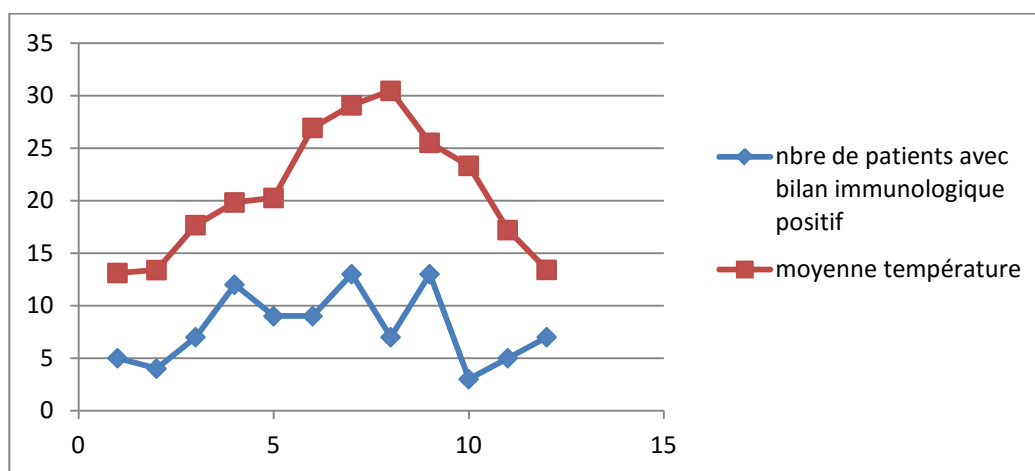


Figure 19 : variations mensuelles des perturbations du bilan immunologique et de la température moyenne

indice de corrélation:	0,507526915
------------------------	-------------

DISCUSSION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word "DISCUSSION" in a stylized, italicized serif font.

I. Etude théorique

1. Historique

Lupus a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples [1]. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Biett qui introduisit le terme « érythème centrifuge », et par son élève Cazenave, qui créa le terme de « lupus érythémateux » en 1851, et distingua les deux formes, discoïde et disséminé.

Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. La description des formes systémiques ou « lupoviscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre.

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932. L'aspect des glomérules en wireloop est mentionné pour la première fois par Baehr en 1935.

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto-anticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection. [2]

Au cours des années suivantes, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie, notamment grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 60. Polak et Pirani établissent les corrélations anatomocliniques au cours des néphropathies lupiques, au cours des années 1959-1964.

L'amélioration des critères de qualité de vie des patients a été permise durant les années 90 grâce à un meilleur contrôle par des traitements antibiotiques, diurétiques et immunosuppresseurs.

Cependant les causes du LED demeurent toujours inconnues au début du XXIe siècle.

2. Définition et critères de classification

La définition purement clinique de la maladie lupique est impossible, vu le polymorphisme de ses modes de présentation. D'autre part, la spécificité des anticorps anti-ADN est de 95% à 98% et leur sensibilité ne dépasse pas 70%, donc une définition purement immunologique serait absurde [3,4].

Le diagnostic de lupus est retenu alors sur des critères de classification de la maladie, définis par l'association des rhumatologues américains (ACR) à partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées.

Les 11 critères figurant au (tableau VIII) ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques. Ainsi, l'item 10 a été modifié en supprimant les cellules LE et le critère fausse sérologie syphilitique a été remplacé par présence d'anticorps antiphospholipides mis en évidence par :

- ✓ un taux sérique élevé d'immunoglobulines G ou M anticardiolipine.
- ✓ présence d'un anticoagulant circulant.
- ✓ une sérologie syphilitique faussement positive depuis 6 mois ou plus, confirmée par un test d'immobilisation de *Treponema pallidum* ou un test de fluorescence antitreponémique absorbé.

Ces critères sont trop souvent utilisés par les cliniciens, non pour classer, mais pour poser un diagnostic de maladie lupique.

La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de LES. [5, 6,7]

Tableau VIII : Critères de l'ACR modifiés en 1997 du lupus érythémateux systémique [5]

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie $> 0,5 \text{ g j}^{-1}$ ou $> +++$ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
a. anémie hémolytique ou
b. leucopénie ($< 4\,000 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
c. lymphopénie ($< 1\,500 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
d. thrombopénie ($< 100\,000 \text{ mm}^{-3}$) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique :
a. anticorps anti-ADN natif ou
b. anticorps anti-Sm ou
c. taux sérique élevé d'Ig G ou Ig 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 médicament inducteur).

3. Physiopathologie

L'étiologie de la maladie lupique reste inconnue, mais fait probablement intervenir des interactions complexes entre différents facteurs hormonaux, d'environnement et génétiques.

3-1 Immunopathologie

L'auto-immunité du LES évoque plusieurs pistes :

a. Apoptose : source d'auto-antigènes

Les différentes études sur la physiopathologie du lupus ont démontré un dysfonctionnement de la clairance des cellules apoptotiques par les cellules dendritiques (macrophages). Les raisons de cette anomalie de clairance sont variées et restent toujours incomplètement élucidées, mais le déficit congénital en certaines fractions du complément (C2, C4, C1q) est le plus rapporté.

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). [8,9]

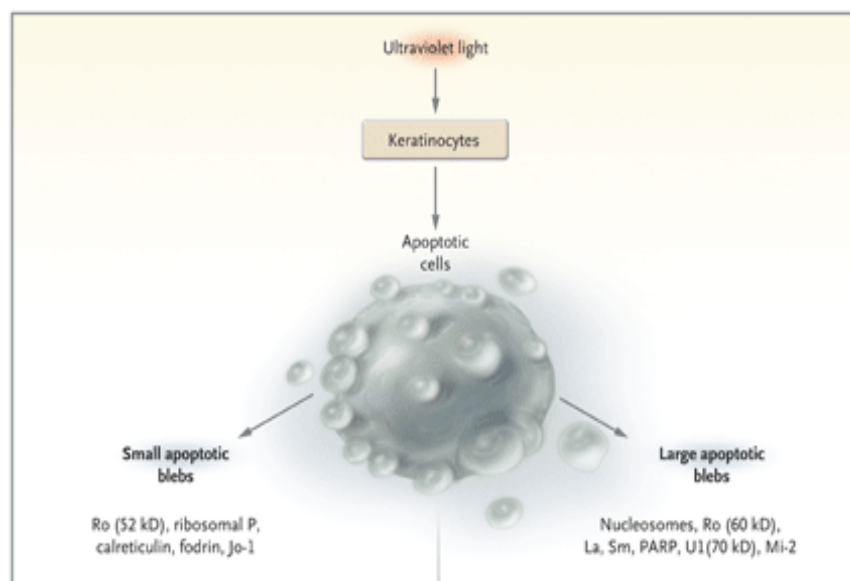


Figure 20 : Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV. Les différents constituants des petits et grands corps apoptotiques sont illustrés. PARP signifie poly-ADP-ribose polymérase

b. Auto-anticorps

L'afflux des auto-antigènes, résultant du défaut d'élimination des débris cellulaires générés lors de l'apoptose, entraîne une activation anormale des cellules dendritiques et surtout une production importante d'auto-anticorps par les lymphocytes B (LB) stimulés de façon excessive.

Les AC anti-nucléaires (AAN) sont les anticorps les plus caractéristiques de la maladie lupique. Les anti-ADNdb (double brin) et les anti-Sm en sont spécifiques. Le titre des AC Anti-ADN varie en fonction de l'activité de la maladie, par contre celui des AC anti-Sm reste généralement constant.

Les auto-anticorps libérés forment avec les auto-antigènes des complexes immuns. Cette liaison induit une réaction inflammatoire locale, ainsi qu'une activation du système du complément.

Reste à savoir si ces complexes immuns sont formés *in situ* ou s'ils sont générés dans la circulation, avant leur déposition intra tissulaires. [9]

c. Rôle des cellules dendritiques CD et de l'interféron α

Les monocytes sont incapables d'initier une réponse immunitaire primaire sauf s'ils sont différenciés en cellules dendritiques CD. Il a été démontré que l'interféron α (IFN α) est le facteur induisant la différenciation des monocytes en CD.

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.

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 LB et défavoriser la sécrétion d'autoanticorps. [12]

d. 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.

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, la perturbation de l'environnement cytokinique et la rupture des mécanismes de la tolérance du soi.

En outre, il a été mis en évidence 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.

De nombreux travaux ont confirmé l'augmentation de l'expression du CD40 et du CD40L sur les LB et les lymphocytes T CD4+ chez les patients lupiques en poussée. Ceci favorise l'expansion, la sélection et la différenciation aberrante de plasmocytes sécrétant des autoanticorps.

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). C'est une molécule soluble qui se lie exclusivement aux LB. Elle est essentielle pour la maturation des LB, la formation des centres germinatifs et favorise la survie des clones B autoréactifs dans les centres germinatifs et de ce fait induit un état auto-immun. [8, 9, 18, 10]

e. 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+ et une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec sécrétion, par ces clones autoréactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6 (cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB). Il

existe aussi une hyposécrétion d'IL12 qui joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale.

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. [8,9]

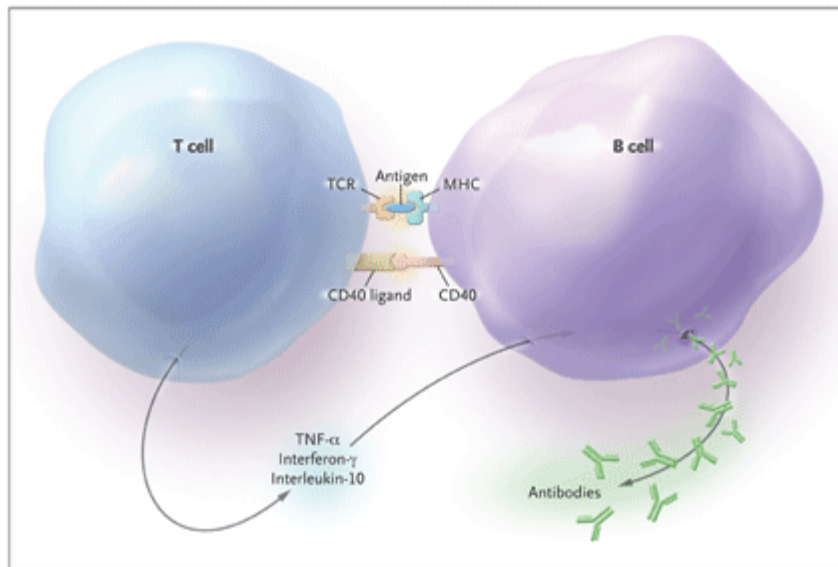


Figure 21 : Interaction LT et LB : Le lymphocyte B faisant office de cellule présentatrice d'antigène avec costimulation par l'interaction CD40-CD40L. Cette interaction stimule le LT entraînant la production d'un grand nombre de cytokines dont certaines agissent sur les LB entraînant la production d'AC.

f. 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. [12]

g. 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 composants précoces du complément ont un rôle protecteur dans la maladie lupique.

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 et dans la clairance des complexes immuns. [8,9]

3-2 Facteurs génétiques

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES. La prévalence de la maladie est variable selon l'origine ethnique des malades, avec une plus grande fréquence chez les non caucasiens que chez les caucasiens.

La prévalence du lupus est également plus élevée chez un apparenté du 1er degré d'un patient lupique avec un risque environ 20 fois supérieur à celui de la population générale. Le taux de concordance, chez les jumeaux dizygotes est d'environ 3 à 10 %, et il augmente entre 24 et 58% pour les jumeaux homozygotes.

Ces arguments sont en faveur d'un mode de transmission complexe de la maladie lupique, faisant intervenir des interactions avec un nombre variable de gènes.

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, (phénotypes), comme les atteintes rénales, cutanées ou la présence d'autoanticorps [15,16]. 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 faible. Plusieurs facteurs génétiques vont être impliqués dans différentes étapes de la réaction 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. À 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. [11]

3-3 Facteurs environnementaux

a. rôles des rayons ultraviolets

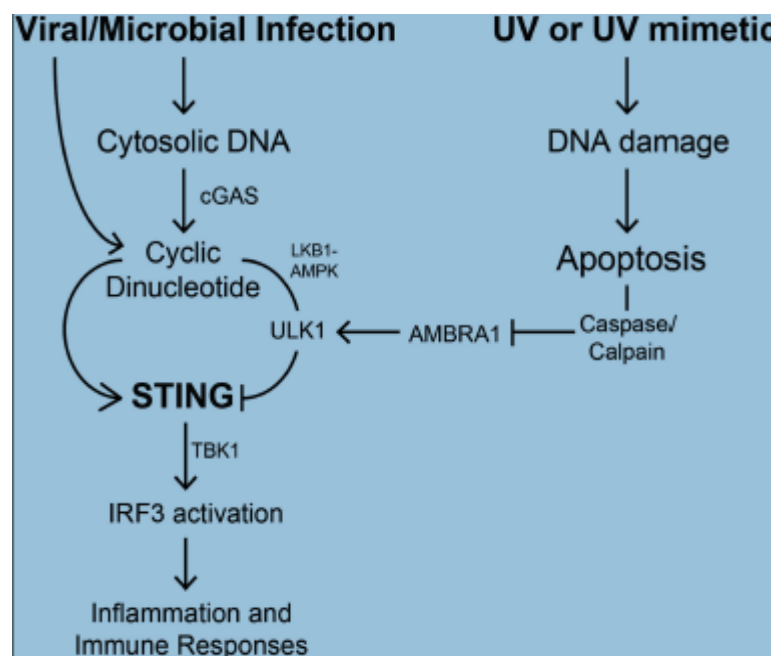


Figure 22 : Le rôle des rayons UV dans la modulation de l'activation de la protéine STING– IRF3.

Les symptômes d'un grand nombre de maladie auto-immunes, y compris le LES sont favorisés ou aggravés par l'exposition aux rayons ultraviolets, qui endommagent l'ADN génomique et d'autres biomolécules cellulaires [18]. Cette dénaturation et la mort cellulaire associée conduisent à la libération des auto-antigènes comprenant l'ADN et d'autres protéines nucléaires, qui sont repris par les macrophages pour initier la formation des auto-anticorps.

L'ADN des cellules qui meurent ainsi que l'ADN des virus et des pathogènes microbiens, sont connus d'être de forts immunostimulants qui peuvent s'accumuler dans les cytosol des cellules infectées et activer une cascade de transduction de signaux intracellulaires, produisant ainsi divers modulateurs du système immunitaire et des cytokines pro-inflammatoires. [19,20]

Cette voie dépend d'une protéine connue sous le nom de STING (simulator interferon genes) [21,22] qui ne répond pas à l'ADN directement mais au cycle dinucléotide 2, 3 -c GAMP, cette dernière est produite par la stimulation de l'enzyme cGAS par l'ADN cytosolique. [21,22]

La liaison de la protéine STING au dinucléotide 2, 3-c GAMP, provoque un changement dans la protéine STING [23,24] pour la phosphorylation et l'activation de l'IRF3 (interferon regulator factor3) par l'enzyme TBK1 kinase [24]. Cette phosphorylation permet à l'IRF3 de fonctionner comme un facteur de transcription pour une variété de gènes cibles, notamment les interférons de type I, les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs pro-apoptotiques [25,26].

L'influence des UV sur la réponse immunitaire implique une fonction anormale de l'ADN et des autres constituants cellulaires, qui sont libérés des cellules mortes et ensuite repris par les macrophages et d'autres cellules immunitaires. [27,28]

Plusieurs études se sont intéressées au mécanisme par lequel les UV stimulent la protéine STING pour activer la transcription du facteur IRF3.

En effet, l'ADN cytosolique ou dinucléotides cycliques se posent dans les cellules après une infection virale et simulent la protéine STING permettant la phosphorylation et l'activation de l'IRF3 par TBK1. Ces mêmes stimuli activent également la régulation négative qui permet au ULK1 de phosphoryler et inactiver STING afin de contrôler la réponse immunitaire. [29,30]

Une étude récente a montré qu'un haut niveau de rayons UV entraîne une saturation des capacités de réparation de l'ADN, perturbant ainsi la régulation négative par la destruction de l'ULK1, le résultat de cette dérégulation est une augmentation de l'activité de la protéine STING et donc le développement de la réponse inflammatoire et des lésions tissulaires. [31]

b. médicaments inducteurs du lupus

Les médicaments inducteurs les mieux connus sont la procainamide, l'hydralazine et la quinidine. Ces médicaments par les biais de liaisons d'amines aromatiques avec les antigènes du soi, ou les UV, par l'intermédiaire d'une stimulation de l'apoptose des kératinocytes, pourraient conduire à l'exposition anormale de certains antigènes, et en particulier, certains antigènes nucléaires, comme les nucléosomes. Ces antigènes pourraient ainsi être reconnus par des auto-anticorps, chez un patient dont les mécanismes de régulation de la réaction immunitaire sont diminués.

3-4 Facteurs hormonaux

Le lupus prédomine chez la femme en âge de procréer, avec un sex-ratio de neuf femmes pour un homme avant la ménopause.

Des poussées lupiques peuvent survenir avec la prise d'œstrogènes, la grossesse, ou les inducteurs de l'ovulation.

Une augmentation du taux de 17β estradiol et une diminution de la testostérone plasmatique ont été observées chez les femmes lupiques.

Un taux élevé d'œstrogène est susceptible de jouer un rôle dans la réaction immunitaire, en stimulant la réponse immunitaire humorale et production d'anticorps. [13]

La prolactine également semble jouer un rôle dans le lupus. En effet une augmentation des taux sériques de la prolactine libre s'est révélée être associée à l'activité lupique chez certains patients.

4. Epidémiologie

Le LES touche 9 femmes pour 1 homme. L'âge de début se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies. Le diagnostic étant souvent décalé de 5 à 10 ans. [15]

La prévalence du LES varie mondialement de 17 à 70% par 100 000. Elle est 2 à 5 fois plus importante chez les sujets noirs vivant aux Etats-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez les sujets blancs. La maladie est 3 fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens. [15,16]

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12%. Elle est plus élevée, atteignant 30% dans les familles où le propositus atteint de LES est de sexe masculin. [14]

Les études de jumeaux ont démontré un taux de concordance de 24 à 65 % pour les jumeaux monozygotes contre 2 à 9 % chez les jumeaux dizygotes. [17]

5. Diagnostic positif

5-1 Les signes généraux

Les signes généraux témoignent habituellement de l'évolutivité et de l'activité de la maladie. Ils peuvent représenter les symptômes initiaux de cette affection et précèdent souvent une poussée viscérale. [27]

La fièvre est le symptôme le plus fréquent (50 à 80 % des cas) et invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain. Elle fait d'ailleurs partie du score de SLEDAI. [27]

L'asthénie, quantifiable par le score FSS (fatigue severity score), s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes. Elle n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus, ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée à des manifestations de fibromyalgie et de dépression. La perception de l'asthénie dans le LES est d'origine multifactorielle dépendant de facteurs psychosociaux ainsi que de l'indice d'activité de la maladie. [32]

Malgré qu'il ne soit pas toujours précisé dans les publications, l'amaigrissement est fréquemment observé au cours du LES.

5-2 Les manifestations cutanées

De nombreuses manifestations dermatologiques sont observées au cours du lupus. Elles sont schématiquement classées en 3 groupes :

- ✓ Les lésions lupiques avec atteinte histologique de la jonction dermoépidermique.
- ✓ Les lésions vasculaires.
- ✓ Les lésions non lupiques et non vasculaires.

a. **Les lésions lupiques :**

Le diagnostic de lésion lupique repose, en fait, sur un faisceau d'arguments prenant en compte l'aspect clinique des lésions dermatologiques, leur topographie, leur évolution, l'aspect histologique, les résultats de l'immunofluorescence cutanée directe et le contexte clinique et immunologique.

Les lésions lupiques principalement observées au cours du LES sont des lésions de lupus érythémateux aigu (LEA). Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares. [1, 34, 35].

➤ **Lupus érythémateux aigu** : Il concerne quasi exclusivement la femme en période d'activité génitale. Il est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux ou squameux, voire papuleux.

Dans la forme localisée, le LEA est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou et dans la zone du décolleté (figure 23). Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires (figure 24).



Figure 23 : Lupus aigu du décolleté



Figure 24 : Erythème du dos des mains respectant les articulations

Les lésions buccales du LEA sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte buccale.

Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice, mais peuvent laisser une hyperpigmentation séquellaire chez le sujet noir. [1, 34, 35]

➤ **Lupus érythémateux subaigu** : il atteint préférentiellement les femmes (70 %) d'origine caucasienne (85 %), surtout dans leur cinquième décennie. Cliniquement, le lupus subaigu se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant, soit vers :

- ✓ **Une forme annulaire** : les lésions ont des contours polycycliques à bordure érythématosquameuse ou vésiculocroûteuse, avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies.
- ✓ **Une forme psoriasiforme** : les lésions sont papulosquameuses, psoriasiformes ou pityriasiformes, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative.

Ces lésions prédominent sur les zones exposées, sur le décolleté, le haut du dos (figure25) et les membres supérieurs sans atteinte des membres inférieurs. La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle, mais avec des troubles pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation) et des télangiectasies séquellaires. [1, 34, 35]



Figure 25: Lupus subaigu du tronc

➤ **Lupus érythémateux chronique (LEC)** : Quatre formes cliniques se rencontrent dans ce type de lupus qui, également, concerne plus fréquemment les femmes (60%) entre 20 et 40 ans.

La plus fréquente est le lupus discoïde suivi du lupus tumidus, du lupus à type d'engelure et de la panniculite lupique isolée.

Le lupus discoïde réalise des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires : un érythème à limites nettes, des squames épaisses et une atrophie cicatricielle. Les lésions souvent multiples et symétriques prédominent au visage (figure 26), prenant parfois une disposition en aile de papillon. Elles peuvent atteindre le cuir chevelu en donnant une pseudopelade, avec parfois une extension des lésions aux membres supérieurs et au tronc dans la forme disséminée. L'atteinte des régions palmoplantaires est invalidante pour son caractère érosif avec retentissement fonctionnel. [1, 34, 35]



Figure 26 : Lupus discoïde de la joue

Le lupus tumidus réalise un ou des placards saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge-violacée, non squameux à bord net, œdémateux sans squames, localisés au visage. L'évolution est favorable sans atrophie (figure 27). [1]



Figure 27 : Lupus tumidus [9]

Le lupus à type d'engelure est à distribution acrale (nez, doigts et orteils). Il est aggravé avec le froid et se manifeste par des lésions violacées douloureuses des extrémités avec ulcérations (figure 28). [35]



Figure 28 : Lupus engelure des pulpes des doigts

La panniculite lupique ou lupus profundus comprend des nodules ou des plaques infiltrées des zones riches en graisses. Ces placards ou nodules évoluent vers l'atrophie cicatricielle aux zones suivantes : cuisses, fesses, tiers supérieur des bras et joues (boules de Bichat). [1]

b. Les lésions vasculaires :

Les lésions vasculaires sont principalement observées dans le LES. En dehors du syndrome de Raynaud et des œdèmes angioneurotiques, elles sont secondaires à une atteinte inflammatoire (vasculite) ou thrombotique des vaisseaux cutanés. [1]

➤ **Syndrome de Raynaud** : il est présent chez 15 à 45% des malades. Le syndrome de Raynaud peut précéder de longue date l'apparition du LES. Il ne justifie que rarement un traitement spécifique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée. [34]

➤ **Livedo** : il est significativement associé à la présence d'APL, à l'atteinte cardiaque et aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales. Le livedo est habituellement diffus, non infiltré, à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou ramifié) (figure 29). Il est localisé sur les membres et surtout le tronc. La biopsie cutanée, sur les mailles ou entre les mailles, est d'intérêt limité. [1]

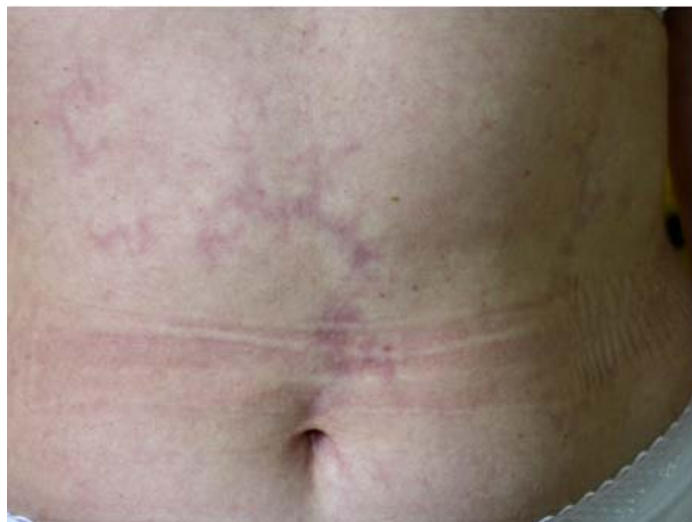


Figure 29 : Livedo ramifié de l'abdomen

➤ **Purpura** : il peut témoigner d'une vasculite ou de lésions thrombotiques : plus les lésions sont nécrotiques, plus le risque de thrombose est important (justifiant la recherche d'APL). [34]

➤ **Ulcères de jambes** : Des ulcères de jambes sont observés chez environ 3% des malades ayant un LES. Ils imposent de pratiquer un doppler artériel et veineux des membres inférieurs, ainsi qu'une biopsie des bords pour en comprendre le mécanisme : vascularite ou plus souvent thrombose profonde ou superficielle. Leur fréquence est, en effet, incontestablement plus élevée en présence d'anticorps antiphospholipides, allant de 5 à 39%. [1]

➤ **Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales** : La survenue brutale d'hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales sur plusieurs doigts au cours d'un LES témoigne le plus souvent d'un événement important systémique tel qu'une thrombose profonde ou une poussée lupique. [35]

➤ **Nécroses cutanées extensives** : Leur début est volontiers brutal avec un purpura nécrotique, laissant rapidement place à une plaque escharrotique noirâtre bordée d'un liseré purpurique témoignant de l'évolutivité. Elles sont localisées sur les membres, le visage (joues, nez, oreilles) ou les fesses et peuvent s'intégrer dans le syndrome catastrophique des antiphospholipides. La biopsie de la bordure purpurique objective aisément des thromboses multiples. [1]

c. Les Lésions non lupiques non vasculaires :

Les manifestations dermatologiques non lupiques non vasculaires forment un groupe hétéroclite. Certaines sont fréquentes telle l'alopecie, alors que d'autres sont rares, comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose amicrobienne. [1]

➤ **Alopecie** : Dans le LES, il ne s'agit pas d'une alopecie cicatricielle secondaire à des lésions lupiques, mais d'une chute diffuse des cheveux (effluvium télogène) contemporaine des poussées ou survenant 3 mois après, pouvant donner un cuir chevelu clairsemé s'améliorant progressivement après traitement. Ailleurs, les cheveux sont fins et fragiles, facilement cassés. [35]

➤ **Lupus bulleux** : il se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculobulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine et disparaissant sans cicatrice ni grain de milium. [1]

5-3 Manifestations rhumatologiques :

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur 10. [2]

a. Arthralgies et arthrites :

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives et résistent volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent souvent de myalgies.

Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic. Leur évolution est soit aiguë, soit subaiguë ou plus rarement chronique, réalisant trois aspects principaux :

- une synovite non destructrice et non déformante.
- une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5 % des cas) sans destruction radiologique.
- une atteinte déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde, appelées parfois « rhupus ». [11, 12, 27]

b. Ténosynovites et ruptures tendineuses :

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% des patients. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une fois sur deux. [27]

c. Ostéonécroses aseptiques :

Leur fréquence moyenne est de 10%, mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. Leur date de découverte est variable, en moyenne deux ans après le début reconnu du lupus. Les os les plus souvent touchés sont : l'extrémité supérieure du fémur, les

condyles fémoraux et les plateaux tibiaux. La bilatéralité est fréquente ainsi que les atteintes multiples. Le rôle favorisant des fortes doses de glucocorticoïdes est souligné par tous les auteurs. [32,33]

d. Atteinte musculaire :

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est plus rare, mais dans ce cas l'évolution peut être indiscernable d'une myosite primitive.

L'histologie est celle d'une myosite interstitielle. [36]

5-4 Manifestations rénales

Dominées par les atteintes glomérulaires, elles constituent la deuxième cause de mortalité de LES. La fréquence exacte de l'atteinte rénale, appréciée par l'existence d'une protéinurie franche, varie entre 40 et 60% dans les différentes séries [41]. Les atteintes glomérulaires surviennent habituellement au cours des premières années d'évolution, mais dans un tiers des cas, elles sont plus tardives. Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique :

- Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique : Il s'agit souvent de signes peu bruyants, découverts lors d'un bilan systématique ou lors d'une poussée extrarénale du lupus.
- Le syndrome néphrotique avec un syndrome œdémateux ou épisode thromboembolique révélateur.
- Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). [40]
- L'analyse de la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous-types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement. La classification histologique des GN lupiques, faisant l'objet de multiples conférences de consensus, distingue des catégories différentes (figure 30). [40]

Classe I : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe II : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe III : moins de 50 % des glomérules sont atteints :
• Classe III (A) : lésions actives ;
• Classe III (C) : lésions chroniques ;
• Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques.
Classe IV : plus de 50 % des glomérules sont atteints :
• Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives ;
• Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques ;
• Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques ;
• Classe IV-G (A) : lésions globales actives ;
• Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques ;
• Classe IV-G (A/C) : lésions globales actives et chroniques.
Classe V : glomérulonéphrite extramembraneuse.
Classe VI : glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits).

Figure 30 : Classification ISN/RPS 2006 des glomérulonéphrites lupiques

D'autres lésions sont parfois retrouvées, en particulier des thrombi vasculaires, des aspects de glomérulite ischémique devant faire rechercher un syndrome des anticorps antiphospholipides associé. Exceptionnellement, on trouve une néphropathie interstitielle isolée avec dépôts d'Ig sur les basales tubulaires. [33]

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale, avec un taux de survie à 10 ans de 70% environ pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses, 80% pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales et 80% pour les glomérulonéphrites extramembraneuses [40]. Outre l'image histologique, plusieurs paramètres indépendants sont de fâcheux pronostic : le sexe mâle, l'origine ethnique noire ou hispanique, l'âge de début inférieur à 24 ans, un syndrome néphrotique réfractaire, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), ainsi que certains aspects histologiques (présence de croissants sur plus de 50%des glomérules, index de chronicité élevé). [42]

Au stade d'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse chronique donne de bons résultats et l'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent, mais non constamment, à ce stade permettant un sevrage thérapeutique. [33]

5-5 Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neuropsychiatriques (NP) du LES sont souvent sévères et posent fréquemment un problème diagnostique ainsi que thérapeutique. Le spectre de ces manifestations est beaucoup plus large que les deux aspects cliniques retenus dans les critères de classification de l'ACR 1982. [43,44]

a. Les atteintes neurologiques :

Elles constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40%.

Les crises comitiales surviennent dans environ 15% des cas, pouvant affecter tous les types et répondent favorablement aux thérapeutiques anticonvulsivantes et aux corticoïdes. Les déficits moteurs centraux sont dominés par les atteintes hémisphériques, plus rarement atteintes du tronc cérébral ou de la moelle, réalisant un tableau de myélite transverse isolée ou associée à une névrite optique. Les autres modes d'expression neurologique sont dominés par les céphalées et les migraines, accompagnant souvent une exacerbation de la maladie mais devant faire rechercher une thrombose d'un sinus longitudinal ou transverse.

Les autres manifestations centrales sont plus rares, telles la chorée et les atteintes des noyaux des nerfs crâniens. Citons encore les syndromes méningés avec une méningite à liquide clair aseptique (1 à 5 %), les atteintes des nerfs crâniens où domine l'atteinte du nerf optique, plus rarement l'atteinte des nerfs oculomoteurs.

Les neuropathies périphériques des membres sont beaucoup plus rares, qu'elles soient sensitives pures ou sensitivomotrices. [33, 43]

b. Les manifestations psychiatriques :

Elles posent le problème de leur origine proprement lupique. Leur fréquence varie entre 40 et 50%. Elles peuvent être classées en trois catégories :

- les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique et volontiers associées à une atteinte paroxystique ou déficitaire neurologique.
- les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire une toxicité médicamenteuse (corticothérapie).
- les manifestations fonctionnelles névrotiques en rapport avec la personnalité du patient.

Les modes de présentation principaux sont par ordre de fréquence décroissante : les états dépressifs, l'insomnie, la labilité émotionnelle, les états d'excitation, l'anxiété, les troubles cognitifs, les hallucinations, la confusion mentale et la désorientation. [43, 45]

5-6 Manifestations cardiaques

Elles peuvent toucher les 3 tuniques du cœur, ainsi que les coronaires.

- La péricardite est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas, échographique dans 40% des cas. Exceptionnellement, elle se révèle par une tamponnade. [46]
- L'atteinte myocardique spécifique est habituellement sans traduction clinique.
- Dépistée par l'échographie, elle se complique parfois d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'un trouble du rythme. Sa fréquence ne dépasse pas 5 %. Elle devra être distinguée d'une myocardite toxique induite par les APS. [33, 46]
- L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse de Libman-Sacks. Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive. Elle est souvent associée au SAPL. Une greffe oslérienne est possible. [46, 47]

- L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. Elle est généralement secondaire à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée et/ou un SAPL. [46,47]

5-7 Manifestations vasculaires

- L'hypertension artérielle (HTA) est rapportée chez 15 à 70% des malades, soit satellite d'une insuffisance rénale, soit favorisée par une corticothérapie.
- Le syndrome de Raynaud est présent dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale.
- Les thromboses veineuses ou artérielles sont fréquentes quand le LES s'accompagne d'un SAPL. Les thromboses veineuses touchent tous les territoires dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux. Le risque embolique est élevé. Les artères de petit, moyen et gros calibre peuvent être concernées (AVC, nécroses cutanées). [33, 34]

5-8 Manifestations respiratoires

L'atteinte pleurale uni ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50% des malades. Elle est récidivante dans 10% des cas et révélatrice dans 2 à 3% des cas. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse.

Les localisations parenchymateuses peuvent revêtir plusieurs tableaux : la plus bruyante, la pneumonie lupique non infectieuse, présente dans 2 à 10% des cas. La plus grave est le tableau d'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë. Les Plus fréquentes sont les simples anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires. La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique n'est observée que dans 3 à 10% des cas. L'hypertension artérielle pulmonaire est rare mais de très mauvais pronostic. Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies

infectieuses, virales ou bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires qui surviennent dans 10 à 30% des cas. [48, 49]

5-9 Manifestations digestives et hépatiques

Les nausées et les vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50%). Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfie d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite. L'atteinte hépatique est classiquement rare avec une hépatomégalie dans 10 à 30% des cas et un ictère dans 3% des cas, souvent lié à une hémolyse. [50]

5-10 Données biologiques

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus :

- intérêt diagnostique puisque trois critères sur onze leur sont consacrés.
- intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif d'un grand secours pour le clinicien. [33]

a. Atteinte hématologique

L'anémie est notée chez 25 à 50% des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire (normochrome normocytaire). L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément, est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie sera une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie autoimmune ou une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

La leucopénie est notée dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe dans 10 à 50% des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique avec test de Dixon positif. Elle est rarement très profonde, exposant à des accidents hémorragiques. Elle peut s'associer à une anémie hémolytique avec test de Coombs positif (syndrome d'Evans). La thrombopénie est plus souvent modérée, entre 50000 et 100 000/mm³, volontiers associée à un SAPL avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. [33, 51]

b. Troubles de l'hémostase

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ 20% et se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin (TCK) ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT). [33]

c. Syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation (VS) est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique. [34]

La protéine C réactive (CRP) s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, 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-alpha 2-globulinémie (30% des cas), soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps. [33]

d. Anomalies immunologiques

d-1 Autoanticorps

– Dépistés par IFI sur frottis cellulaire (souche humaine HEp-2), les AAN constituent un marqueur biologique quasi constant (98%) du LES. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 sont considérés positifs. Le titre est habituellement élevé (1 000e ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des Ac antinucléoprotéines, anti-ADN natif ou dénaturé et antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des Ac spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1-RNP, Sm, plus rarement SSB et pour certains substrats anti SSA. [27,46, 47]

– Les Ac anti-ADN natif sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs mais 86% des lupus rénaux actifs). Ils sont recherchés soit par IFI, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes ELISA permettant de caractériser les Ac d'isotypes IgG, IgM, voire IgA. [47]

– Les Ac antihistones sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit. Les dosages ELISA remplacent progressivement les méthodes d'IFI. Le contraste entre la présence d'Ac antihistones à titre élevé et l'absence d'Ac anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [53]

– Les Ac spécifiques d'antigènes nucléaires solubles sont dépistés par les méthodes de double diffusion. Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

- ✓ Les anti U1-RNP, également présents au cours des connectivites mixtes, sont observés dans 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'Ac anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénin sans atteinte rénale grave. [54]
- ✓ Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus. Ils sont très inconstants (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs). [53]

- ✓ Les Ac anti-SSA (Ro) sont présents dans 30% des lupus spontanés. Leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques : le lupus séronégatif sans AAN et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus cutané subaigu, les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C₂ et C₄ surtout) et le lupus cutané néonatal. [53]
- ✓ Les Ac anti-SSB sont rares dans le lupus (10%) et constituent habituellement un marqueur d'un SGS associé. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit dans les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital. [53]
- Les Ac antiribosomes se dépistent par IFI sur cellules HEp-2 ou par une double diffusion [33]. Ils s'observent dans 10 à 20% des lupus, et pour certains auteurs, ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique. [55]
- Les Ac antiphospholipides : Trois méthodes principales permettent leur dépistage : les tests syphilitiques, les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et les méthodes ELISA permettant un dosage direct des Ac anticardiolipines. Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum. La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10% des lupiques, l'anticoagulant circulant chez 20% et les Ac anticardiolipines chez 30 à 40% des cas. Ces anticorps, lorsqu'ils persistent à titre significatif, sont fréquemment associés aux manifestations cliniques groupées sous le terme de SAPL. [53]
- Les facteurs rhumatoïdes : Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. [33]
- Les Ac anti C1q : Ils reconnaissent la partie « collagène-like » de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C₃ et du CH50) [33]. Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est

beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère. [56]

d-2 Complément sérique

Le dosage du complément total et des fractions C₃ et C₄ fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60% des malades 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. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale et s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. [33, 53]

6. Surveillance des patients atteints du LES

Il n'y a pas, à notre connaissance, de recommandation sur le rythme de surveillance clinique et biologique. Elle doit être adaptée à la forme clinique, à la sévérité et à l'activité de la maladie. L'intervalle entre les consultations peut varier de 1 à 6 mois. Il faut savoir être disponible entre les consultations programmées : les patients atteints de LES doivent disposer d'un numéro de téléphone permettant de joindre rapidement le médecin spécialiste. La surveillance concerne le LES lui-même et les comorbidités.

L'interrogatoire et l'examen physique doivent rechercher systématiquement :

- Asthénie, fièvre.
- Signe évocateur d'une infection.
- Douleurs articulaires inflammatoires (dérouillage matinal, échelle visuelle analogique), synovites, myalgies.
- Eruption cutanée (visage, tronc, membres), vascularite, alopecie, ulcération buccale.
- Une HTA, une anomalie cardiopulmonaire.

La surveillance biologique du LES doit comporter : Hémogramme, VS, CRP, créatininémie, urée, ionogramme, fractions C₃ et C₄ du complément, dosage des Ac anti-DNA natif (le dosage des autres auto-anticorps ne doit pas être systématique), protéinurie des 24 heures, sédiment urinaire ou ECBU. [33]

La recherche et la prise en charge des comorbidités, notamment les complications infectieuses et cardiovasculaires, sont fondamentales car elles constituent une cause importante de décès. Il faut inclure aux examens biologiques systématiques la recherche d'un diabète (glycémie) et d'une dyslipidémie (triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL). De même, il faut rechercher une ostéoporose, une coronaropathie et les complications de la corticothérapie au long cours (syndrome cushingoïde, ostéonécrose aseptique). Le risque de cancer solide est augmenté par 2,24 notamment les cancers du poumon, hépatobiliaire et de l'utérus, celui du lymphome non Hodgkinien est augmenté par 11,6. [33]

7. Formes cliniques

7-1 Lupus à début pédiatrique

Le lupus est rare chez l'enfant puisque seuls 10 à 17% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans. Le sexe-ratio est alors de 7 femmes pour 3 hommes environ. Le diagnostic est souvent retardé à cet âge devant un début en général viscéral : rénal, neurologique ou hématologique. Ces formes semblent volontiers plus graves que celles de l'adulte au moment du diagnostic, avec plus d'atteintes rénales (85 à 90%) et plus d'atteintes neurologiques et se prolongent volontiers à l'âge adulte. Les taux de survie du lupus pédiatrique sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état est de gravité égale. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C₂ ou en C₄, plus rarement en C1q. [57, 58]

7-2 Lupus chez le sujet de plus de 50 ans

Il représente environ 10% des cas. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec cinq femmes pour un homme. Les manifestations générales et la

polyarthrite dominant l'expression clinique, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune. Les pleuropéricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. Il existe souvent un SGS associé et sur le plan immunologique, des Ac anti-SSa et anti-SSB contrastant avec des taux bas d'Ac anti-ADN natif. Le risque d'athérome compliqué est plus élevé chez les patients âgés, mais le score de lésions irréversibles (Index Systemic Lupus International Collaboratory Clinics [SLICC]) ne semble pas différent chez ces sujets. L'index d'activité SLEDAI est souvent plus bas chez les sujets âgés. [33, 59]

7-3 Lupus et grossesse

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus et inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse. [33]

La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post-partum, voire pour certains auteurs, dès le premier trimestre [33]. Le LES expose au risque d'hypertension artérielle gravidique (HTAG) avec éventuellement une toxémie gravidique, surtout en cas de néphropathie préexistante et aussi au risque de syndrome HELLP caractérisé par une hémolyse, une augmentation des transaminases et une thrombopénie. Les deux complications peuvent être associées dans le cadre d'un SAPL [63, 64]

La première complication obstétricale est liée au SAPL : la mort fœtale in utéro et les fausses couches spontanées. Ceci est la conséquence des thromboses placentaires liées aux APL.

La seconde complication, beaucoup plus rare (< 2%), est le bloc auriculo-ventriculaire congénital, qui s'intègre dans le cadre du lupus néonatal secondaire au passage placentaire des Ac anti-Ro/SS-A et/ou anti-La/SS-B. La bradycardie inaugurale est détectable entre la 18ème et la 37ème semaine de gestation, nécessitant une surveillance échographique entre la 18ème et la 24ème semaine de gestation chez les patientes porteuses de ces Ac. En dehors de ces complications graves, le LES s'accompagne d'un taux élevé de prématurité dont les facteurs de risque sont l'activité de la maladie, l'atteinte rénale et l'HTA. [63]

L'évolution du couple mère-fœtus sera d'autant meilleure que la grossesse a été préparée et prise en charge correctement. Une grossesse ne doit pas être autorisée s'il existe

une poussée sévère évolutive (rénale, cérébrale, cardiovasculaire), une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/mn), une HTA sévère non contrôlée, une atteinte cardiopulmonaire sévère ou un antécédent de thrombose cérébrale. Il est primordial de rechercher préalablement des APL, des anti-SSa et anti-SSb. Au cours de la grossesse, les consultations avec l'interniste seront effectuées tous les mois et la patiente doit être prise en charge par un obstétricien spécialisé, travaillant de concert avec l'interniste. En plus de la surveillance habituelle, il faut doser l'uricémie (pré-éclampsie) et les transaminases (syndrome HELPP). [63]

Le risque de retentissement maternel de la grossesse chez une lupique non stabilisée impose une contraception efficace. Celle-ci fait appel en priorité aux progestatifs de synthèse, notamment minidosés, voire aux antiandrogènes. En aucun cas, on n'utilisera de composés oestrogéniques, à plus forte raison s'il existe un SAPL [65]. Les méthodes physiques restent une solution pour les intolérances ou contre-indications aux progestatifs.

7-4 Lupus et SAPL

Ces formes sont caractérisées par la fréquence des accidents de thrombose veineuse et/ou artérielle, des avortements et des morts in utero répétés et des manifestations hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique avec test de Coombs positif).

Biologiquement, on retrouve un ou plusieurs des APL suivants :

- fausse sérologie syphilitique.
- anticoagulant de type antiprothrombinase.
- Ac anticardiolipine de type IgG ou IgM à titre élevé, persistant à plusieurs dosages.

Ce syndrome peut être inaugural en absence d'autres critères cliniques ou immunologiques de lupus. On parle alors de SAPL primaire. Le suivi longitudinal à long terme de ces malades a montré que moins de 3% d'entre eux évoluaient vers un LES classique après plusieurs années. [68]

7-5 Lupus masculin

Environ 10% des sujets atteints de lupus sont de sexe masculin, plus chez l'enfant et après 55 ans. La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. Il existe une prévalence augmentée des atteintes neurologiques, de l'atteinte rénale et de la thrombopénie. Les manifestations arthritiques seraient plus rares. Dans les séries anciennes, le pronostic du lupus masculin était plus favorable que celui du lupus féminin. Dans les séries les plus récentes, il est identique dans les deux sexes, hormis le risque coronarien qui est plus élevé chez l'homme lupique. [60, 33]

7-6 Lupus et groupes ethniques

La prévalence du lupus est plus élevée chez les femmes de race noire ou asiatique. Les sujets d'origine noire, asiatiques ou hispaniques présentent plus souvent une atteinte rénale sévère et résistante au traitement. En termes de mortalité ou de survie à 10 ans, les principales études concluent à une survie diminuée chez les sujets de race noire. Cette surmortalité est d'origine discutée : pour certains auteurs, il s'agit d'une influence génétique du groupe ethnique.

Pour d'autres, elle est liée à des facteurs socioéconomiques, les patients éduqués et plus fortunés consultant plus précocement et bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique plus précoce que les sujets d'origine socioéconomique plus défavorisée. [61, 62]

7-7 Lupus et déficit congénital en complément

Certains déficits congénitaux en facteurs du complément prédisposent à une maladie lupique. Le déficit le plus fréquemment observé au cours du lupus est le déficit congénital en C₂, puis viennent les déficits en C₄, C1r et C1s. Les principales caractéristiques de ces lupus sont les suivantes : un début souvent précoce durant la première ou deuxième décennie, une fréquence élevée d'atteintes lupiques familiales et d'infections bactériennes à répétition, une atteinte cutanée floride très habituelle et une atteinte rénale grave exceptionnelle. Sur le plan biologique, les AAN sont présents à des taux faibles et les Ac anti-ADN natif peuvent être absents. [33]

7-8 Lupus induit

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, il représente environ 10% des cas. [33]

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires : les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit et réversibles à l'arrêt du traitement. [66]

Les produits les plus fréquemment responsables du lupus induit en France sont : l'acébutolol, les dérivés quinidiniques, la D-pénicillamine, la sulfasalazine et moins fréquemment l'isoniazide. [66]

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un sexe-ratio de 1 et un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants. [67]

Cliniquement, il s'agit habituellement de lupus cutané ou articulaire avec signes généraux. L'épanchement pleural et les manifestations parenchymateuses sont fréquents, sauf dans le lupus induit par l'hydralazine et par l'isoniazide. L'atteinte rénale est rare, ainsi que celle du système nerveux central (exception faite du lupus induit par les anticonvulsivants). Le bilan immunologique est caractérisé par la présence d'AAN d'aspect homogène à titre élevé, associés à des cellules LE et des Ac antihistones. Les Ac anti-ADN natif sont classiquement absents ou à des taux faibles. La présence d'une hypocomplémentémie et d'APL est fréquente dans les lupus induits par la quinidine et la chlorpromazine. [67]

A l'arrêt du produit inducteur, les signes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois, parfois aidés par l'adjonction de corticoïdes et les signes biologiques régressent. [66]

A côté des produits inducteurs médicamenteux, d'autres substances sont susceptibles d'induire une symptomatologie clinique lupique : signalons les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique, les teintures capillaires et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou alpha-alpha contenant de la L-canavanine. [66]

7-9 Formes intriquées ou associées

La coexistence d'un LES et d'un SGS est fréquente. L'association simultanée ou successive d'un LES et d'une autre connectivite soulève parfois des problèmes nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, associe : un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'AAN (fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP).

Avec le temps, cette symptomatologie reste inchangée chez certains patients, alors que chez d'autres des manifestations spécifiques d'une connectivite définie apparaissent (lupus, sclérodermie, PR, dermatomyosite).

8. Evolution

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variées. Les rémissions spontanées surviennent habituellement dans les formes cutanées ou articulaires, beaucoup plus rarement en cas d'atteinte rénale, cardiaque ou neurologique. [33]

En théorie, la poussée est définie par l'aggravation du score d'activité, par rapport aux valeurs antérieures, selon un des index d'activité validés. Mais le seuil d'aggravation, en terme de score, qui permet de définir une poussée n'est ni précisé, ni validé. [70]

A l'origine des poussées ultérieures, on recherchera un épisode infectieux, une prise médicamenteuse (par exemple œstroprogestatifs, antibiotiques comportant un cycle aromatique, sels d'or), une exposition aux rayonnements UV, plus rarement une grossesse survenant sur un lupus non stabilisé. [33]

Sur le plan évolutif, il est possible d'isoler deux types de formes cliniques : les formes bénignes, cutanées ou articulaires et les formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital. L'évolution des formes graves peut être schématisée de la façon suivante : 30% gardent une maladie grave, 45% voient leur maladie stabilisée, 10% sont dans un état de guérison apparente et 15% environ vont décéder après un délai moyen de 6 ans. Pour les

formes bénignes, 60% des patients sont dans un état considéré comme proche de la guérison ou stabilisés par une petite corticothérapie et environ 10% des patients, considérés initialement comme bénins, sont cependant décédés 8 ans après le début de la maladie. Il s'agit dans la plupart des cas d'un décès sans rapport direct avec le lupus. [69]

Il est en fait impossible de schématiser le devenir de la maladie puisque 20% des formes jugées bénignes initialement vont brutalement évoluer vers une forme grave et 50% des formes initialement graves vont évoluer favorablement. [69]

9. Facteurs pronostiques

Le pronostic de la maladie lupique, évalué en termes de taux de survie à 5 ou 10 ans, laisse espérer, toutes formes confondues, un taux de survie à 5 ans de 85 à 95%, à 10 ans de 80 à 85% et à 20 ans de 70%. [72]

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on cite tout d'abord : le sexe masculin, le début infantile ou après l'âge de 50 ans et l'origine hispanique ou noire avec des conditions socioéconomiques défavorisées. [33]

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 GN segmentaire et focale et 55 à 70% en cas de GN proliférative diffuse. L'HTA est de pronostic très défavorable. Les atteintes du SNC viennent également diminuer les taux de survie. [71]

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. [71]

Parmi les paramètres biologiques de pronostic défavorable, citons l'existence d'une créatininémie supérieure à 30 mg l⁻¹, une protéinurie abondante et un hémocrite inférieur à 30%.

Les paramètres immunologiques tels que la persistance de taux élevés d'Ac anti-ADN natif ou une chute persistante du complément ont peu d'influence sur le taux de survie. [71]

L'analyse de la mortalité fait ressortir en premier les complications infectieuses, l'IRC et les complications cérébrales et cérébrovasculaires. Les courbes de mortalité ont souvent un caractère bimodal, avec un pic précoce dans les premières années du diagnostic du fait de complications directement liées au lupus et un pic plus tardif lié aux complications iatrogènes, septiques et surtout ischémiques. [72]

10. Traitement

La thérapeutique du LES reste encore largement empirique. Il existe en effet très peu d'essais thérapeutiques contrôlés démontrant de façon claire la supériorité d'un protocole thérapeutique par rapport à un autre. La définition de critères d'activité de la maladie constitue un progrès indéniable dans l'appréciation objective de l'efficacité d'un traitement.

Les objectifs du traitement sont de deux ordres :

- traitement à court terme d'une ou plusieurs manifestations de la maladie qui nécessite des mesures thérapeutiques d'urgence.
- traitement à long terme qui vise à prolonger la durée et la qualité de vie des patients. [33]

10-1 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. [75]

- ✓ La nécessité d'une hygiène de vie : la mise sous corticothérapie nécessite un régime alimentaire particulier nécessitant une consultation spécialisée.
- ✓ L'exercice physique progressif apporte un bénéfice aussi bien physique que psychique et doit être encouragé.
- ✓ 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 œstroprogestatifs 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. [76]
- ✓ La nécessité de la planification d'une grossesse : une grossesse peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins 6 mois.
- ✓ 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 chez les femmes en rémission. [76]
- ✓ L'importance de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires.
- ✓ 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). [73]
- ✓ La nécessité de la prévention des complications osseuses de la corticothérapie générale.

Elle 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 minimale de corticothérapie efficace. [73]

- ✓ 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. [73]

10-2 Traitements locaux

Il s'agit des thérapeutiques locales dermatologiques et rhumatologiques.

a. Thérapeutiques dermatologiques :

- La photoprotection concerne les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique dont l'exacerbation après exposition solaire est notée chez 70% d'entre eux. La première règle est d'éviter toute exposition solaire excessive. Lorsque cette éviction solaire est impossible, une photoprotection sur les zones exposées est indispensable.
- Les dermocorticoïdes sont surtout indiqués lorsqu'il s'agit de plaques discoïdes peu nombreuses, de préférence non cicatricielles. Le plus souvent il s'agit d'un traitement d'appoint en association avec les traitements généraux. [70]

b. Thérapeutiques rhumatologiques :

- Les infiltrations articulaires sont à réserver aux échecs du traitement général par les AINS ou les corticoïdes, en particulier devant une monoarthrite chronique après s'être assuré de l'absence d'étiologie infectieuse.
- Les synoviorthèses isotopiques constituent un traitement local de deuxième intention, applicables aux grosses et petites articulations chez des femmes ménopausées.
- La chirurgie orthopédique s'adresse essentiellement aux ostéonécroses aseptiques. [70]

10-3 Traitements généraux

a. Salicylés et AINS :

L'acide acétylsalicylique, par son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, s'adresse aux formes mineures de la maladie lupique. Les propriétés antiagrégantes de l'aspirine à faible dose (100 à 500 mg par jour) sont utilisées également en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL. Les AINS sont indiqués pour traiter les manifestations articulaires en association avec les APS. [70]

b. APS :

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profonds, aux signes généraux et aux manifestations articulaires [78]. L'amélioration des signes cutanés est en général significative après 4 semaines avec régression complète en 8 à 12 semaines. Ce traitement diminue la fréquence et la sévérité des poussées de LES selon une étude prospective publiée en 1991 [77]. Les APS ont des propriétés antithrombotiques et sont un appoint intéressant en cas de SAPL ou d'athérome accéléré. Seules deux amino-4-quinoléines sont disponibles en France : l'hydroxychloroquine (Plaquénil® comprimé à 200 mg) et la chloroquine (Nivaquine® comprimé à 100 mg). Les posologies maximales journalières sont respectivement de 3,5 mg kg⁻¹ j⁻¹ pour la chloroquine et 7 mg kg⁻¹ j⁻¹ pour l'hydroxychloroquine. [78]

La surveillance ophtalmologique du traitement par les APS se fait comme suit :

- l'examen ophtalmologique avec fond d'œil (bilan de référence) : surveillance annuelle après 5 ans.
- Le champ visuel central automatisé (bilan de référence) : surveillance annuelle après 5 ans.
- ERG multifocal ou clichés du fond d'œil en autofluorescence ou OCT_SD (si possible) : surveillance annuelle après 5 ans. [103]

Récemment, il a été démontré que les APS 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. [80]

c. Glucocorticoïdes :

Le principe général est de n'utiliser la corticothérapie dans les formes bénignes qu'en cas d'échec des AINS et des APS, en évitant de dépasser 15 à 20 mg j⁻¹ de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif. Les prises fractionnées, deux fois par jour, sont mieux adaptées aux manifestations articulaires. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹ de prednisone, parfois précédée d'une utilisation parentérale sous la forme d'assauts de méthylprédnisolone (MP). [70]

d. Immunosuppresseurs :

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif : obtenir un meilleur contrôle de la maladie lupique résistante aux glucocorticoïdes seuls et permettre une épargne stéroïdienne chez les patients corticodépendants ou cortico-intolérants. Les menaces infectieuses à court terme et oncogènes à long terme, ainsi que le risque de stérilité les font limiter aux atteintes viscérales graves, en particulier rénales et neurologiques centrales. [33]

– Le cyclophosphamide (CP) : ou Endoxan Asta® a été utilisé per os à des doses variant entre 1 et 4 mg kg⁻¹ j⁻¹. Depuis 1986, on préfère utiliser des assauts mensuels par voie intraveineuse (IV). La posologie mensuelle du CP par IV varie selon les auteurs de 0,6 à 1 g m⁻² de surface corporelle ou 15 mg kg⁻¹ de poids. À la suite de l'étude randomisée de Boumpas et al. [82] du National Institute of Health (NIH), portant sur des atteintes rénales graves du lupus, le schéma prévu est mensuel durant 6 mois, puis trimestriel durant 2 ans, associé initialement à une corticothérapie par la prednisone à la posologie de 0,5 mg kg⁻¹ j⁻¹ pendant 4 semaines, avec initialement des bolus de 1 g de MP (IV) les trois premiers jours s'il s'agit d'une atteinte rénale sévère. Toutes formes confondues, un tel protocole thérapeutique permet d'obtenir 50 à 60% de résultats favorables sans perdre de vue deux limites de la méthode : les rechutes à l'arrêt

et les effets secondaires. Parmi ces effets, citons les risques infectieux et de stérilité. Celle-ci est habituellement transitoire, du moins chez la femme jeune, la fertilité redevenant normale après l'arrêt des assauts intraveineux de CP. [79, 81]

– Mofétil (Cellcept®) : le mycophénolate s'utilise per os à la posologie de 2 g j⁻¹ (à atteindre progressivement). Comparé au CP oral, le mofétil en première intention, associé aux corticoïdes, permet d'obtenir le même taux de rémission complète en cas de GN proliférative sans insuffisance rénale. Le taux de rechute est comparable dans les deux groupes à 12 mois. La meilleure tolérance du mycophénolate plaide pour une utilisation de ce produit en première intention à la place du CP ou du moins à un relais précoce du CP par le mycophénolate, qui servira ensuite de traitement d'entretien au-delà de la première année du traitement. [83]

– L'azathioprine (Imurel®) : est certainement moins efficace sur les manifestations rénales glomérulaires que le CP. Il s'utilise per os à la dose initiale de 2 à 4 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹ en relais du CP. Il semblerait également utile en cas de corticodépendance ou de cortico-intolérance pour contrôler les manifestations extrarénales du lupus. [83]

– Le méthotrexate (MTX) : a fait l'objet de plusieurs études. La dose initiale préconisée est de 7,5 à 10 mg une fois par semaine selon le même schéma thérapeutique que celui proposé dans la PR. Les quelques études publiées font état de résultats satisfaisants dans les manifestations myositiques ou articulaires lupiques avec souvent un échappement ou une rechute à l'arrêt. À 15–20 mg semaine⁻¹, le MTX est également actif sur les signes cutanés. [70]

– La ciclosporine : est parfois efficace à la posologie de 5 mg kg⁻¹ j⁻¹ sur les manifestations rénales du lupus au prix d'une fréquente HTA et surtout d'une rechute à l'arrêt du traitement. [70]

– L'immunosuppression biologique par les Ac monoclonaux anti lymphocytes B, anti CD20 (rituximab), anti-BLys, anti-IL10, anti-CD40L, le CTLA4 Ig, ainsi que l'autogreffe de cellules souches CD35 circulantes après très forte dose de CP. Elle est en cours d'évaluation. [70]

e. Autres :

– Les immunoglobulines intraveineuses : A hautes doses (2 g kg⁻¹ cure⁻¹) sur 2 à 4 jours de suite, elles ont été proposées pour traiter certaines thrombopénies rebelles aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs, ainsi que certains avortements ou morts fœtales in utero répétés liés à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipine, après échec de l'Aspirine® à faible dose et de l'héparine à dose anticoagulante. [70]

– La thalidomide : a une activité exclusivement limitée aux lésions cutanées ayant résisté aux APS. [70]

– La dapson (Disulone®) : est efficace lorsque les lésions cutanées ont un aspect urticarien et surtout dans les formes cutanées bulleuses ou associées à des ulcérations buccales. [70]

– Les rétinoïdes : (étrétinate, isotrétinoïde, acitrétine) semblent particulièrement intéressants dans les formes cutanées résistantes aux traitements classiques, sur les variétés hyperkératosiques, verruqueuses ou hypertrophiques ou en cas d'atteinte palmoplantaire. [70]

– Antiagrégants, anticoagulants : L'aspirine à faible dose (100 à 500 mg j⁻¹) est utilisée pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires chez les sujets lupiques ayant un anticoagulant circulant ou des APL de façon préventive en cas de grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées à dose curative à la phase aiguë des accidents thrombotiques, veineux ou artériels, y compris en cas d'accidents vasculaires cérébraux non hémorragiques. Elles doivent être suivies d'un relais par les antivitamines K (AVK) et la prévention des récives passe par un traitement définitif par les AVK. L'héparine au long cours a été également proposée dans le traitement des avortements répétés associés aux antiphospholipides n'ayant pas répondu à l'aspirine à dose antiagrégante. La posologie préconisée est de 5 à 18 000 unités en sous-cutané deux fois par jour.

Elle est actuellement souvent remplacée par une HBPM à dose préventive forte s'il n'y a pas d'antécédents thrombotiques, sinon à dose curative. [70]

11. Mesure de l'activité du lupus

L'évaluation de l'activité du LES reste une question difficile. Plusieurs index d'activité ont été proposés, les plus utilisés étant le SLEDAI, le BILAG (British Isles Lupus Assessment group), l'ECLAM (European Consensus Lupus Assessment Measure) et le SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) [84].

Le but des index est d'évaluer l'activité de la maladie, d'une part en pratique quotidienne pour les décisions thérapeutiques et d'autre part en recherche clinique pour évaluer l'efficacité des traitements [66].

Tous ces index ont été validés et ils ont une excellente fiabilité [74].

II. Discussion de nos résultats

Le lupus érythémateux systémique est une maladie d'étiologie multifactorielle, qui affecte plusieurs systèmes du corps. Plusieurs études ont montré l'influence des variations saisonnières sur l'activité des maladies auto-immunes, telle la polyarthrite rhumatoïde, en effet Felming et al. [14] ont rapporté une incidence plus élevée durant l'hiver (novembre –février) et Patberg et al. [37] ont noté une exacerbation de la douleur durant les mois d'été.

D'autres études ont montré l'existence d'une variation saisonnière de l'activité de la granulomatose de Wegener [79,88], et une modification saisonnière du fonctionnement du système immunitaire et endocrinien [89,90].

Le système immunitaire qui joue un rôle important dans la pathogenèse du LES peut être influencé par les saisons de l'année, Boctor et al. [89] ont constaté que la réponse des lymphocytes blastogéniques aux mitogènes était plus prononcée au cours de l'été que pendant l'hiver. En conséquent, van Rood et al. [90] ont décrit la variation mensuelle dans plusieurs fonctions immunologiques tel le pourcentage de CD₃ et CD₇ des lymphocytes et une réponse proliférative des lymphocytes à des mitogènes. MacMurray et al. [91] ont décrit la variation saisonnière dans la fonction corticosurrénalienne avec une plus grande sécrétion glucocorticoïde

en hiver qu'en été, cette variation peut affecter le système immunitaire surtout la fonction des cellules T suppressors entraînant une augmentation de l'activité des cellules B au cours de l'hiver.

Collier et al. [92] ont rapporté une variation saisonnière dans le niveau des anticorps anti DNA natifs, qui ont été plus élevés durant les mois d'hiver " novembre janvier " atteignant un sommet en décembre ils ont également trouvé une corrélation entre les niveaux des anti DNA natifs et l'incidence de l'infection au virus parainfluenzae.

L'exposition aux rayons ultraviolets endommage l'ADN génomique et d'autres biomolécules cellulaires [18]. Cette dénaturation et la mort cellulaire associée conduisent à la libération des auto-antigènes comprenant l'ADN et d'autres protéines nucléaires, qui sont repris par les macrophages pour initier la formation des auto-anticorps. D'autre part, Une étude récente a montré qu'un haut niveau de rayons UV entraîne une saturation des capacités de réparation de l'ADN. La dénaturation de l'ADN provoque une réponse inflammatoire et des lésions tissulaires, en augmentant l'activité d'une protéine nommée STING. Cette protéine permet la phosphorylation de l'IRF3 lui permettant de fonctionner comme un facteur de transcription pour une variété de gènes cibles, notamment les interférons de type I, les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs pro-apoptotiques [25, 26,31].

1. Caractéristiques des patients

1-1 Le sexe

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Dans notre série les femmes représentent 84% de l'ensemble de la population étudiée, avec un sexe ratio femme/homme de 5,26.

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés à Marseille au sud de la France [95] et en chine [96] avec respectivement 85% et 88,59% de femmes.

D'autres études ont montré des taux plus élevés par rapport aux nôtres, en effet les femmes représentaient 90,15% à Anhui en Chine [97], 94% à Leiden Pays-Bas [98], 93,94% à

Reims au Nord de la France [99], en Israël le pourcentage était de 95% dans une étude menée par Krausse et al. [100] et 90,5% dans une autre étude menée par Amit et al. [101].

On retrouve une prédominance féminine moins importante en Finlande (63%) [102].

Tableau IX: Répartition des patients selon le sexe

	Pourcentage des femmes	Pourcentage des hommes	Nombre total de patients
Marseille sud de la France [95]	85%	15%	41
Zhanjiang en Chine [96]	88,59%	11,41%	640
Anhui en Chine [97]	90,15%	9,85%	2 802
Leiden Pays-Bas [98]	94%	6%	48
Reims nord de la France [99]	93,94%	6,06%	66
Tel Aviv [100]	95%	5%	42
Tel Aviv [101]	90,5%	9,5%	105
Finlande [102]	63%	37%	33
Hong Kong [85]	92,34%	7,66%	222
Hong Kong [86]	92.3%	7,7%	2 102
Tromso, Norvège [87]	95,24%	4,76%	21
Notre étude	84%	16%	94

1-2 L'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 36,76 ans avec des extrêmes allant de 15 à 76 ans. Ce constat est semblable à celui rapporté par Laurent Chiche et al. [95], en effet dans cette étude qui a intéressé 42 patients, la moyenne d'âge était de 36,7 ans avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans.

Les résultats de l'étude menée par Hai-Feng Pan [97] à Anhui en chine s'approchent également de nos résultats. La moyenne d'âge dans cette étude était de 37,7 ans avec des extrêmes allant de 10 à 69 ans.

Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté une moyenne d'âge plus jeune. En Chine [96] la moyenne d'âge était de 28,8 ans avec des extrêmes allant de 5 à 69 ans. À Reims au nord de la France l'étude menée par Léone et al. [99] a rapporté une moyenne d'âge de 33,7 ans.

Tableau X : Répartition des patients selon l'âge

	La moyenne d'âge
Marseille sud de la France [95]	36,7 ans
La Chine [96]	28,8 ans
Anhui en Chine [97]	37,7 ans
Leiden Pays-Bas [98]	42,1 ans
Reims nord de la France [99]	33,7 ans
Israël [100]	45,3 ans
Israël [101]	42,6 ans
Finlande [102]	47 ans
Hong Kong [85]	31,1 ans
Hong Kong [86]	47,9 ans
Tromsø, Norvège [87]	46,7 ans
Notre étude	36,76 ans

2. Atteintes cliniques :

2-1 Atteinte cutanéomuqueuse :

L'atteinte cutanéomuqueuse est présente chez 73,40% de nos malades.

A Marseille au sud de la France [95], on note cette atteinte dans 51,2% des cas. Ce même constat a été signalé à Tel Aviv en Israël [100]. A Reims au nord de la France [99], l'atteinte cutanéomuqueuse ne concerne que 46,1% des patients. Alors qu'en Finlande [102] cette atteinte est de 48,07%.

Tableau XI : Fréquence des manifestations cutanées selon différentes études.

Les études	Pourcentage de l'atteinte cutanée
Marseille au sud de la France [95]	51,2%
Tel Aviv en Israël [100]	54,7%
Reims nord de la France [99]	46,1%
Finlande [102]	48,07%
Notre étude	73,40%

2-2 Poussées articulaires :

Cette atteinte concerne 82,97% de nos patients, alors qu'elle est moins fréquente à Reims au nord de la France [99] (39,39%).

L'atteinte articulaire est retrouvée chez 51,21% des cas à Marseille au sud de la France [95] et dans 58,5% à Hong Kong [85].

Tableau XII : Fréquence des manifestations articulaires selon les séries

Les séries	Pourcentage de l'atteinte articulaire
Marseille au sud de la France [95]	51,21%
Reims nord de la France [99]	39,39%
Hong Kong [85]	58,5%
Notre étude	82,97%

2-3 Poussées cardiaques :

Dans notre étude, la fréquence de cette atteinte est de 20,21% de la population étudiée, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite en Finlande [102].

À Marseille [95] et à Reims au nord de la France [99], la poussée cardiaque est notée chez 12,1% des cas.

A Hong Kong [85], nous rapportons une fréquence plus importante par rapport à la nôtre, en effet dans cette étude 30,63% des cas ont présenté une poussée cardiaque.

Tableau XIII : Fréquence de la poussée cardiaque selon les études

Les études	Pourcentage des poussées cardiaques
Marseille [95]	12,1%
Reims au nord de la France [99]	12,1%
Hong Kong [85]	30,63%
Finlande [102]	23,07%
Notre étude	20,21%

2-4 Poussées pulmonaires :

Concernant l'atteinte pleuro-pulmonaire, nous rapportons dans notre série une fréquence de 21,27%. Notre résultat est proche de l'étude menée en Finlande [102], dans cette étude 23,07% des patients ont présenté une poussée pleuro-pulmonaire.

La fréquence de cette atteinte est identique à Reims au nord de la France [99] et à Tel Aviv en Israël [101].

La poussée pleuro-pulmonaire pour SZETO et al. [85] est plus fréquente que la nôtre et touche 30,63%.

Tableau XIV : Fréquence des poussées pleuro-pulmonaire selon les séries

Les études	Pourcentage des poussées pleuro-pulmonaires
Marseille [95]	12,1%
Reims au nord de la France [99]	12,1%
Tel Aviv en Israël [100]	12,1%
Hong Kong [85]	30,63%
Finlande [102]	23,07%

2-5 Poussées rénales

L'atteinte rénale est notée chez 52,12% de nos malades ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite à Hong Kong [85]. Il existe dans notre série une similitude dans la répartition des classes histologiques avec les différentes séries où les formes prolifératives diffuses prédominent.

Dans l'étude réalisée à Marseille [95] l'atteinte rénale est présente chez 60,97% avec une NG type IV dans 61,5%.

En israel, cette atteinte concerne 19,04% dans l'étude faite Krause et al. [100], et 13,3 % dans l'étude menée par Amit et al. [101].

A Reims au nord de la France [99] la poussée rénale est présente chez 10,6% des cas, alors qu'en Finlande cette atteinte concerne 21,15% [102].

2-6 Poussées neurologiques

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique concerne 22,30% des patients ce qui rejoint les résultats de l'étude menée à Reims au nord de la France [99].

Cette atteinte est moins fréquente à Marseille au sud de la France [95] et touche 2,43% des cas.

Au pays bas [98], la poussée neuropsychiatrique est plus importante avec une fréquence de 100%. Alors qu'elle ne représente que 19,2% des cas en Finlande [102].

3. Données biologiques

3-1 Atteinte hématologique

Dans notre étude les perturbations du bilan hématologique sont notées chez 76,59%.

L'anémie hémolytique constitue l'anomalie la plus fréquente dans notre série, touchant 73,61% des cas (n=53). Les autres anomalies hématologies sont représentées par ordre de fréquence par la lymphopénie qui est présente dans 64% (n=50) des poussées, suivie de la thrombopénie 38,88% (n=28) et la leucopénie 26,38% (n= 19).

A Reims au nord de la France [99] les perturbations du bilan hématologique sont notées chez 33,3% des cas, dans cette étude la thrombopénie représente l'atteinte la plus fréquente (68,1%) suivie de l'anémie hémolytique qui est retrouvée dans 31,8% des cas.

A Hong Kong [85] les anomalies hématologiques sont présentes chez 55,8% des cas, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite en Finlande [102].

A Tel Aviv en Israël, Amit et al. [101] rapportent moins d'anomalies hématologiques, qui ne sont retrouvées que chez 35,2% des cas.

3-2 Bilan immunologique

Dans notre étude la recherche des AAN était positive chez 94 patients soit 100% de la population étudiée.

Chez 87 patients soit 92,55% des cas, les anti-DNA natifs étaient positifs, alors que les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles étaient détectés dans 95,57% des cas (n=56) , dont 71,42% (n=40) pour les anti-sm , 64,28% (n=36) pour les anti-Ssa , 46,42% (n=26) pour les anti-Ssb et 26,78% pour les U1-Sn RNP (n=15).

Les antiphospholipides sont positifs chez 26,59% des patients (n=25), dont 80% (n=20) pour les anticardiolipines et 60% (n=15) pour les anti β_2 GPI.

A Marseille [95] les anti-DNA sont positifs chez 78.04% des cas contre une fréquence moins élevée de 20% en Israël [101]. En Finlande [102], ils sont notés chez 30,7% des cas.

A Reims au nord de la France [99], les antiphospholipides sont positifs chez 27,2% des cas, alors qu'en Finlande [102] leur fréquence ne dépasse pas 3,84%.

4. Traitements

Dans la série de Marseille [95], les CTC sont administrés chez 56% des cas et les immunosuppresseurs 24,3% des cas. A Tel Aviv [100], 74% des patients ont reçu une corticothérapie et 3% ont reçu des immunosuppresseurs.

En Finlande [102] les CTC ont été instaurés dans 55% des cas et les immunosuppresseurs dans 20% des cas, alors que dans notre série on a eu recours à la CTC dans 97,87% des cas et aux immunosuppresseurs dans 45,74% des cas.

Les APS ont été instaurés dans 34,1% des cas à Marseille [95] alors que dans notre série 65,45% des patients ont reçu ce traitement.

5. Variations saisonnières des poussées lupiques

Dans notre étude, nous avons étudié la possibilité d'une influence de la saison sur la survenue des poussées lupiques chez les patients vivant dans la région de Marrakech Tansift Elhaouz. Tout d'abord, nous avons observé une variation saisonnière claire dans la répartition annuelle des poussées. En effet, dans notre série 74,42 % des poussées se situent dans la

période modérée à chaude (mars à septembre), nous avons également noté que 71,64% des cas de lupus à activité élevée à très élevée se situaient dans la même période .

De l'ensemble des poussées enregistrées, nous avons relevées 58,51% poussées viscérales au cours de la période chaude et 30,85% au cours de la période froide, et le risque relatif de développer une poussée lupique viscérale au cours de la période chaude était de 1,89.

Nous avons souligné une forte corrélation entre la survenue des poussées et les variations (augmentation de la température moyenne mensuelle).

En revanche notre étude ne trouve pas de répartition annuelle préférentielle des atteintes cutanéomuqueuses et articulaires, en effet durant la période froide les atteintes cutanées et articulaires étaient respectivement de 79,16% et 83,33%, alors que de l'ensemble des poussées observées durant la période chaude on a relevé 71,42% de cas d'atteinte cutanée et 82,85% de cas d'atteinte articulaire. Cette différence s'explique probablement par la discrétion le plus souvent de l'atteinte cutanée chez nos patients dont le recrutement se fait essentiellement par l'expression systémique de la maladie.

À ce jour, la plupart des études menées sur ce sujet ont également rapporté une tendance saisonnière des poussées, mais souvent avec des différences vu les particularités climatiques de chaque région. (Tableau XV)

Tableau XV : Caractéristiques des principales études cliniques de l'influence de la saison ou des paramètres climatiques sur les poussées du LES

Auteurs	Régions	Climat	Température °C	Nombre de patients	Durée de l'étude
Laurent Chiche et al [95]	Marseille sud de la France	Méditerranéen	3min ; 31max	41	2 ans
Hua-Feng Liu et al [96]	Chine	subtropical	29,1 moyenne max	640	9 ans
Yang et al. [97]	Anhui en chine	Tempéré et subtropical	2min ; 28max	2802	9 ans
Steup-Beekman et al. [98]	Leiden, Pays-Bas	Océanique	0 min ; 21 max	48	14 ans
Leone et al. [99]	Reims, Nord France	Semi-océanique	-3 min ; 25max	66	12 ans
Krause [100]	Israël	subtropical	5min ; 31max	42	1 an
Amit et al. [101]	Israël	Subtropical	5min ; 31max	105	4 ans
Hasan et al. [102]	Tampere, Finlande	Nordique	-40min ; 29max	33	1 an
Szeto [85]	Hong Kong	Subtropical	8 min ; 34 max	222	10 ans
Haga [87]	Tromso, Norvège	Subarctique	-17min ; 17max	21	1 an
Notre étude	Marrakech	Semi-aride	11,5min ; 32,65max	94	4 ans

Nos résultats s'approchent de ceux de l'étude menée par Laurent Chiche et al. [95] au sud de la France, qui ont constaté un nombre de poussées lupiques graves nettement plus élevé en printemps. Puis, ils ont pu mettre en évidence une corrélation entre la survenue des poussées et les variations (augmentation) des paramètres climatiques (température mensuelle moyenne et la durée d'ensoleillement).

Une autre étude avec des constations assez proches, en dépit de la différence climatique a été menée en Finlande par Hasan et al. [102] qui a trouvé une aggravation de la maladie pendant la saison ensoleillée, principalement l'atteinte non cutanée. Cette aggravation n'est pas corrélée à la photosensibilité des patients. L'activation de la maladie a commencé au printemps

sans aucune aggravation en été. Ces données et celles de notre étude suggèrent que la première exposition au soleil (au printemps) peut avoir plus d'effet sur la survenue de la poussée que l'exposition plus intense au cours de l'été.

Notre étude ainsi que celles de Laurent Chiche et al. [95] et de Hasan et al. [102] montrent que l'influence de la saison concerne également les patients avec des poussées viscérales. Ce qui est en contradiction avec de précédents travaux d'Amit et al. [101] et Haga et al. [87] qui n'ont démontré aucune tendance saisonnière des manifestations du LES autres que la photosensibilité, respectivement en Israël et dans les régions subarctiques (Norvège), Là où il n'y a pas de soleil en hiver contrairement à 24 h de soleil par jour en été.

En outre, dans les Pays-Bas, Steup-Beekman et al. [98] n'ont pas trouvé une influence de la saisonnalité concernant les malades avec des poussées neuropsychiatriques. À l'inverse, dans aux USA, Schlesinger et al. [93] ont trouvé un plus grand nombre de patients avec insuffisance rénale classe V au printemps par rapport à l'été et l'automne. En Chine, Stetzo et al. [85] ont aussi constaté une variation saisonnière de l'incidence des poussées non cutanées, particulièrement marquée par la néphropathie lupique classe V, avec un pic d'incidence en décembre et janvier.

Les écarts entre les quelques études publiées abordant la question de la saisonnalité dans le LES ont probablement beaucoup d'explications. Nous devons d'abord considérer les différences dans la méthodologie et dans la population des patients souffrant de lupus, parce qu'ils expliquent probablement la plupart des différences entre les études menées dans certains pays. Dans une précédente étude française, en contradiction avec nos résultats Léone et al. [99] ont rétrospectivement observé que 69,5 % des poussées sévères (viscérales) sont survenues pendant la période post-estivale (août à janvier), dont 83 % avec participation cutanée. Ils ont également observé que les patients avec des poussées articulaires ou cutanées ne présentaient pas une variation saisonnière, ce qui rejoint les résultats de notre présente étude. En Israël, et en contradiction avec les résultats d'Amit et al. [101], Krause et al. [100], à l'aide d'un questionnaire téléphonique, ont constaté une tendance à l'aggravation des manifestations viscérales pendant

l'hiver (notamment articulaires), ainsi que les hospitalisations liées au LES. Ils ont suggéré que l'accumulation de rayonnements ultraviolets peut causer des exacerbations du LES plusieurs mois après l'exposition prolongée à la lumière du soleil de l'été, rejoignant l'hypothèse des poussées "post-estivales" de Leone et al. [99]. Contrairement à ces deux études, nous n'avons pas inclus les patients ambulatoires. En effet, beaucoup de malades avec des formes bénignes ne consultent pas leur médecin au moment de la poussée. Cela peut être un biais de sélection qui pourrait expliquer que dans les études y compris Leone et al. [99] nous observons surtout une tendance post-estivale des poussées.

Enfin, pour expliquer les différences entre les études menées dans différents endroits (tableau XVI), il faut évidemment prendre en considération les différences climatiques. Pourtant, très peu d'études susmentionnées comprenaient des paramètres climatiques dans leur analyse.

Tableau XVI : Résultats des principales études cliniques de l'influence de la saison ou des paramètres climatiques sur les poussées du LES

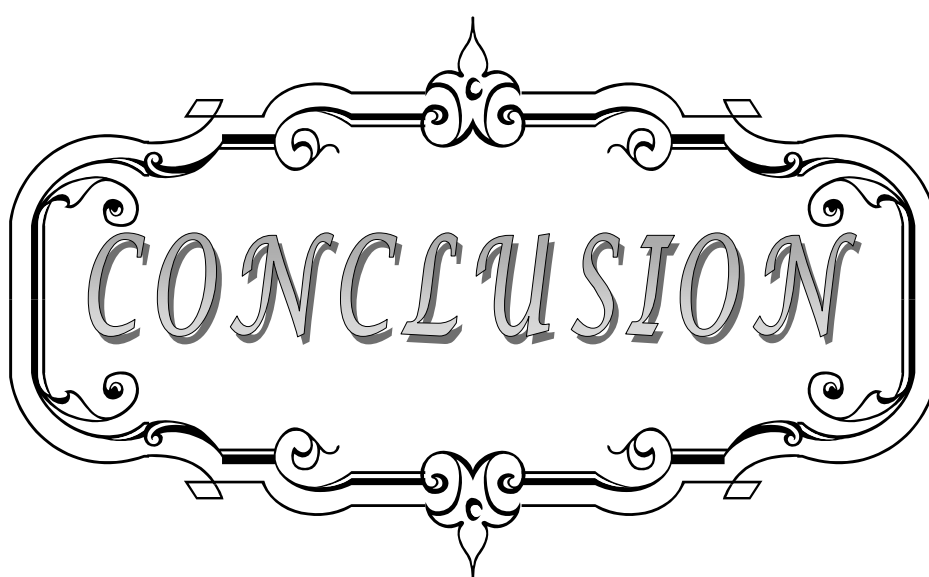
Auteurs	Type de poussée	Saison	Corrélation avec les paramètres météorologiques
Laurent Chiche et al. [95]	Sévères	Printemps	Augmentation de T°min, T°max et la durée d'ensoleillement mensuelle
Hua-Feng Liu et al. [96]	Toutes les poussées	Hiver	Diminution de la température moyenne mensuelle
Yang et al. [97]	Toutes les poussées hospitalisées	Printemps et hiver	La durée d'ensoleillement, les précipitations, la vitesse du vent
Steup-Beekman et al. [98]	Neuropsychiatriques	Aucunes	Aucune corrélation
Leone et al. [99]	52 poussées sévères et 14 modérées	Post-estivale (août à janvier)	Durée moyenne d'ensoleillement du trimestre précédent
Krause [100]	Toutes les poussées	Hiver	Aucune corrélation
Amit et al. [101]	Toutes les poussées	Eté	Aucune corrélation
Hasan et al. [102]	Toutes les poussées	Printemps	Aucune corrélation
Szeto [85]	Poussées non cutanées	Hiver	La température moyenne mensuelle
Haga [87]	Poussées modérées	Printemps et été	Aucune corrélation
Notre étude	Poussées viscérales	Saison modérée à chaude (mars à septembre)	Forte corrélation avec l'augmentation de la température moyenne mensuelle

En Chine, un travail récent de To et al. [86] a confirmé les résultats obtenus par Stetzo et al. [85] : les poussées rénales sont survenues plus fréquemment à partir de janvier jusqu'à mars et ont été corrélées avec une température plus faible, l'humidité et l'intensité de la lumière UV, tandis que le total mensuel de la durée d'ensoleillement était associé positivement avec les poussées cutanées. Dans leur étude, Léone et al. [99] ont observé une corrélation entre le

nombre de poussées viscérales et le nombre moyen d'heures d'ensoleillement au cours du trimestre précédent.

Nous avons également souligné dans notre étude une forte corrélation entre la survenue des poussées viscérales et les variations (augmentation de la température moyenne mensuelle).

Notre étude présente toutefois quelques limites. Tout d'abord, nous n'avons pas inclus les lupiques hospitalisés dans d'autres services ou d'autres structures hospitalières au cours de la période d'étude. Aussi, nous n'étions pas au courant du niveau d'éducation des patients concernant la photoprotection. En effet, une étude prospective menée dans Puerto Rico a montré que les patients qui utilisaient régulièrement un écran solaire avaient significativement de plus faibles atteintes rénales, de thrombocytopénie et hospitalisations que d'autres [94].

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. Inside the frame, the word "CONCLUSION" is written in a stylized, serif font with a slight 3D effect.

CONCLUSION

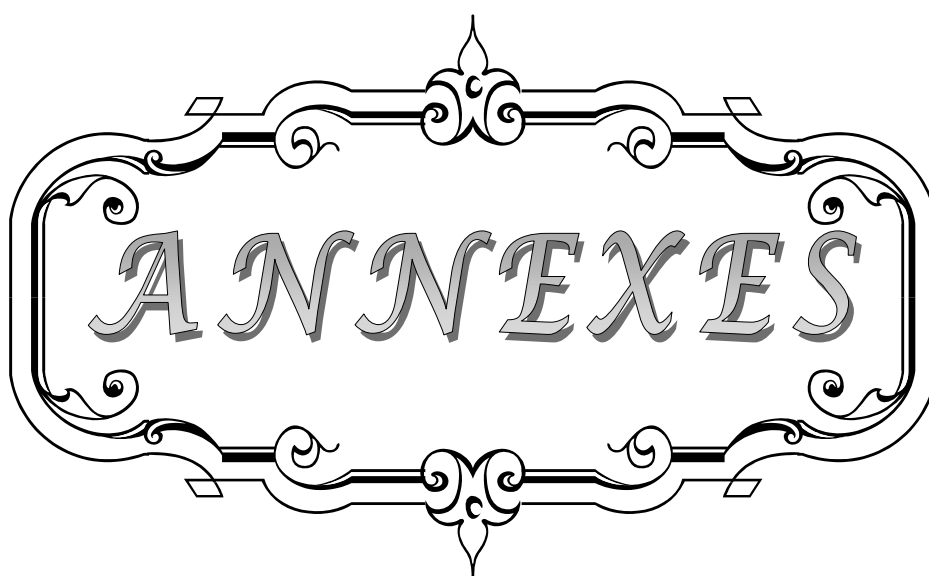
Notre travail trouve une augmentation significative du nombre des poussées viscérales chez les patients vivant dans la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz durant la période modérée à chaude allant de mars à septembre et leur corrélation avec l'augmentation de la température. En revanche notre étude ne trouve pas de répartition annuelle préférentielle des atteintes cutané-muqueuses et articulaires.

Les paramètres immunologiques et hématologiques étaient d'avantage plus perturbés durant la période modérée à chaude ce qui témoigne de la gravité des poussées au cours de cette période .

Notre travail constitue un argument indirect en faveur du rôle du soleil dans l'expression systémique du lupus.

Ces résultats ont des implications directes dans la pratique clinique. En effet, nos constatations nous incitent à améliorer nos recommandations pour les patients afin de renforcer les mesures de protection contre le soleil à partir du début du printemps. Ainsi nous espérons que notre étude et les études précédentes, constitueront un argument pour convaincre les médecins de l'importance de l'éviction du soleil chez tous les patients lupiques indépendamment de leur photosensibilité.

Notre travail constitue le premier pas dans la compréhension des facteurs environnementaux influençant l'activité de cette connectivité au Maroc et nécessite la réalisation d'autres travaux dans d'autres régions du pays, pour avoir une idée plus globale sur les particularités climatiques du LES dans notre pays.



Annexe 1

Fiche d'exploitation du lupus systémique

IDENTITE

Nom prénom.....
Age..... Sexe :.....
N°..... Service :.....
Date d'admission

ANTÉCÉDENTS :

- Personnels :
 - photosensibilité
 - Fausse couche
 - HTA
 - RAA
 - Thrombose veineuse
 - Diabète
 - Antécédents pleuro-pulmonaires
- Familiaux :
 - diabète
 - Lupus familial

Mode de début :

- Date de début :
- Première manifestation :
 - arthralgies inflammatoires
 - Atteinte cutanée : type
 - Autres

Date de diagnostic :

Manifestations cutanée muqueuses

- érythème en vespertilio
- lupus discoïde
- photosensibilité
- ulcérations buccopharyngées
- alopécie

- purpura vasculaire
- syndrome de Raynaud

Manifestations articulaires:

- arthrite non érosive
- polyarthralgies inflammatoires

Atteinte cardiaque:

- péricardite
- endocardite
- myocardite

Atteinte pulmonaire :

- pleurésie
- autres

Atteinte rénale :

- protéinurie permanente > 0,5 g/j, avec ou sans anomalies du sédiment urinaire ;
- créatininémie > 120 $\mu\text{mol/l}$, inexpliquée ;
- classe de néphropathie

Atteinte neurologique :

- crise comitiale en l'absence d'une cause métabolique
- psychose : type
- neuropathie périphérique clinique ou documentée par un EMG;

Atteinte vasculaire :

- thrombose vasculaire : veineuse ou artérielle documentée

Atteinte hématologique :

- thrombopénie
- anémie hémolytique
- leucopénie
- lymphopénie

Bilan biologique:

VS :
CRP :
C3 : C4 :

Bilan immunologique :

- anticorps antinucléaires
- anti-ADN natifs
- anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :
 - incluant Ro (SSA)
 - La (SSB)
 - U1-Sn RNP
 - anti- Sm
- anticorps phospholipides :
 - anticardiolipine
 - anti β 2GP1

Traitement

- APS
- Corticothérapie
- Immunosuppresseur :
 - cyclophosphamide
 - Azathioprine
 - MMF
- Autres :
 - Antalgiques
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Anticoagulant

Évolution

- rémission complète
- rémission partielle
- aggravation
- décès : cause

SLEDAI au moment de la poussée :

Annexe 2:

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI):

Organe / système	Manifestations	Index relatif	Score maximum
1-système nerveux	1. Convulsion 2. Psychose 3. Atteinte cérébrale 4. Troubles visuels 5. nerfs crâniens 6. céphalées 7. AVC	8	$8 \times 7 = 56$
2-vasculaire	Vascularite	8	$8 \times 1 = 8$
3-rein	1. Cylindre 2. Hématurie 3. Protéinurie 4. Pyurie	4	$4 \times 4 = 16$
4-locomoteur	1. Arthrites 2. Myosites	4	$4 \times 2 = 8$
5- peau	1. Rash malaire récent 2. Alopécie 3. Ulcère muqueux	2	$2 \times 3 = 6$
6-sérites	1. Pleurésie 2. Péricardite	2	$2 \times 2 = 4$
7- anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie 2. Elévation des Anti-DNA	2	$2 \times 2 = 4$
8- anomalies hématologiques	1. Thrombopénie 2. Leucopénie	1	$1 \times 2 = 2$
9- signes généraux	1. Fièvre	1	$1 \times 1 = 1$

Annexe 3 :

TEMPERATURE MOYENNE MENSUELLE EN DEGRES ET DIXIEMES

ROYAUME DU MAROC

Ministère Délégué du Ministère de l'Energie
Des Mines, de l'Eau et de l'Environnement
Chargé de l'Eau.
DIRECTION DE LA METEOROLOGIE NATIONALE



المملكة المغربية
الوزارة المنتدبة لدى وزير
الطاقة و المعادن والماء والبيئة
المكلفة بالماء
مديرية الارصاد الجوية الوطنية

STATION : MARRAKECH

LATITUDE : 31°37' N

LONGITUDE : 08°02' W

ALTITUDE : 463,5m

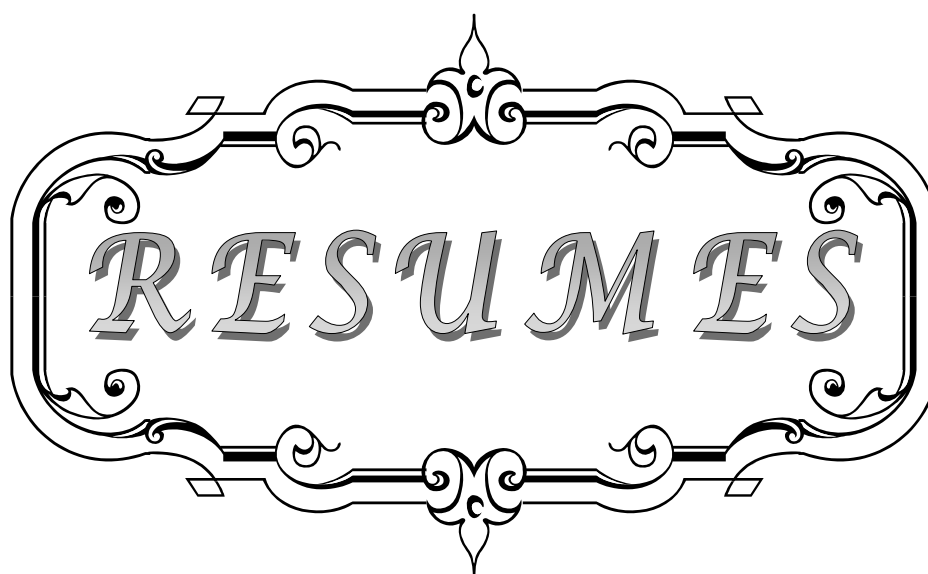
CLIENT : MOUHIB HANANE

PERIODE : 2011 à 2014

TEMPERATURE MOYENNE MENSUELLE EN DEGRES ET DIXIEMES

Année	JANV	FEV	MARS	AVRIL	MAI	JUIN	JUIL	AOUT	SEPT	OCT	NOV	DEC
2011	14,17	13,80	15,99	20,83	22,75	28,69	28,54	28,98	26,10	23,60	16,83	13,82
2012	12,27	11,50	18,58	16,67	24,69	28,22	30,93	32,65	26,46	22,72	17,14	13,09
2013	13,06	14,57	17,57	20,57	21,15	25,78	29,49	31,07	24,29	22,39	17,68	13,69
2014	12,95	13,68	16,53	21,24	12,46	25,05	27,35	29,14	25,19	24,58	17,16	13,02

/ : indique donnée manquante



RESUME

L'exposition à la lumière du soleil est l'un des facteurs environnementaux en cause dans la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé, nous avons étudié la possibilité d'une influence de la saison sur la survenue des poussées lupiques cutanées et non cutanées dans la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz. Nous avons examiné rétrospectivement les données biologiques et cliniques de tous les patients lupiques hospitalisés pour une poussée de la maladie au cours d'une période de quatre ans au service de médecine interne du CHU MOHAMMED VI de Marrakech et recueilli des données météorologiques correspondantes à partir de la direction de météorologie nationale à Casablanca. *Quatre-vingt-quatorze* patients d'un âge moyen de 36,76 ans, ont été inclus. Nous avons trouvé une variation saisonnière claire du nombre de poussées viscérales chez les patients vivant dans la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz avec 74,42% poussées au cours de la période modérée à chaude (mars à septembre). Il y avait une forte corrélation entre la survenue de la poussée et l'augmentation de la température moyenne mensuelle. Cette corrélation concerne également les perturbations des bilans hématologiques et immunologiques. Nous avons confirmé une variation saisonnière des poussées lupiques chez les patients vivant dans la région de Marrakech-Tensift-Alhaouz. Une prédominance des poussées au cours de la période allant de mars à septembre en corrélation avec l'augmentation de la température moyenne mensuelle.

ABSTRACT

Exposure to sunlight is one of the environmental factors involved in the pathogenesis of SLE, we studied the possibility of influence of the season on the occurrence of cutaneous and non-cutaneous lupus flares in the region of Marrakech-Tensift-Alhaouz. We retrospectively examined biological and clinical data of all patients hospitalized for a lupus flare during a period of four years at the service of Internal Medicine CHU MOHAMMED VI Marrakech and collected the corresponding meteorological data from the direction of meteorology in Casablanca. Ninety-four patients, with an average age of 36.76 years, were included. We found a clear seasonal variation in the number of visceral attacks in patients living in the region of Marrakech-Tensift Alhaouz with 74.42% of flares in the moderate to warm period (March to September) .we found a strong correlation between the apparition of flares and the increase in the monthly average temperature. This correlation concern also the disturbances of hematological and immunological assessments. We have confirmed the seasonal variation of lupus flares in patients living in the region of Marrakech-Tensift-Alhaouz. A predominance of flares during the period from March to September correlated with the increase of the monthly average temperature.

ملخص

يعد التعرض لأشعة الشمس عاملاً من العوامل المسببة لداء الذئبة الحمامية الجهازية. بناءً عليه قمنا بدراسة إمكانية تأثير تغيرات البيئة و المحيط، باعتبارها مسببة لهذا الداء، حيث درسنا تأثير تغير فصول السنة على نشاط الداء و حدوثه، وذلك في منطقة مراكش تانسيفت الحوز. حيث قمنا بدراسة استعادية للمعطيات البيولوجية و السريرية للمرضى المصابين بداء الذئبة الحمامية الجهازية نزلاء قسم الطب الداخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش وذلك على امتداد أربع سنوات. كما أضفنا إلى البيانات السابقة بيانات الأرصاد الجوية من المديرية الوطنية للأرصاد الجوية بالدار البيضاء. وقد تبين لنا، اعتماداً على تتبع أربع و تسعين مريضاً متوسط أعمارهم 36،76، أن المتغير الفصلي الممتد ما بين شهري مارس و شتنبر يزيد من عدد النوبات الباطنية بالنسبة للمرضى القاطنين في منطقة مراكش تانسيفت الحوز، حيث تأكد أن نسبة 74,42% من النوبات حدثت في هذه الفترة. و لذلك فالصلة قوية بين حدوث نوبات المرض و ارتفاع متوسط الحرارة الشهرية. هذا الترابط هم أيضاً اضطرابات في تحليل تعداد الدم و اختبارات الاجسام المضادة. وبذلك خلصنا أن المتغير الفصلي، خاصة ارتفاع درجة الحرارة، من بين العوامل وراء ظهور نشاط لداء الذئبة الحمامية الجهازية لدى المرضى ساكنة مراكش تانسيفت الحوز.

BIBLIOGRAPHIE

1. **C. Francès a, *, S. Barète a, b, J.-C. Piette b**
Manifestations dermatologiques du lupus.
La Revue de médecine interne 29 (2008) 701–709.
2. **Meyer O, Kahn MF.**
Lupus érythémateux systémique.
Paris: Flammarion–Médecine Sciences: 2000; 131–368.
3. **Lahita RG.**
Systemic lupus erythematosus.
New York: Academic Press, 1999.
4. **Wallace DJ, Hahn BH.**
Dubois' lupus erythematosus.
Philadelphia: Lippincott–Williams and Wilkins, 2002.
5. **Hochberg MC.**
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.
6. **Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP.**
Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies, A comparison with the American College of Rheumatology criteria.
Lupus 2003; 12: 468–470.
7. **Schett G, Steiner G, Smolen JS.**
Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation.
Arthritis Rheum 1998; 41: 1446–1455.
8. **A. Rahman, D.A. Isenberg.**
Systemic Lupus Erythematosus: mechanisms of disease.
N Engl J Med 2008; 358: 929–39.
9. **C C Mok, C S Lau.**
Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol 2003; 56:481–490.
10. **E. Haddad.**
Lupus érythémateux disséminé: nouvelles approches physiopathologiques, nouveaux Traitements.
Archives de pédiatrie 11 (2004) 512–514.

11. **Aleth Perdriger.**
Génétique du lupus et environnement.
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 120–125.
12. **Patrick Blanco, Jean–Luc Pellegrin, Jean–François Moreau, Jean–François Viallard.**
Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.
Presse Med. 2007 ; 36 :825–34.
13. **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.
14. **Fleming A, Crown JM, Corbett M.**
Early rheumatoid Disease.
Ann Rheum Dis 1976; 35; 375.
15. **Petri M.**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 847–858.
16. **Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A.**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northern Spanish population: gender and age influence on immunological features.
Lupus 2003; 12: 860–865.
17. **Alain Saraux *, Sandrine Jousse, Anne Roudaut, Valérie Devauchelle**
Épidémiologie du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117–119.
18. **Barbhaiya, M., and Costenbader, K. H.**
Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus.
Lupus 2014 23, 588–595
19. **O'Neill, L. A.**
Immunology. Sensing the dark side of DNA.
Science 2013 339, 763–764
20. **Cai, X., Chiu, Y. H., and Chen, Z. J.**
The cGAS–cGAMP–STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Mol. Cell* (2014) 54, 289–296

21. **Ishikawa, H., and Barber, G. N.**
STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling.
Nature (2008) 455, 674–678
22. **Zhong, B., Yang, Y., Li, S., Wang, Y. Y., Li, Y., Diao, F., Lei, C., He, X., Zhang, L., Tien, P., and Shu, H. B.**
The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation.
Immunity (2008) 29, 538–550
23. **Gao, P., Ascano, M., Zillinger, T., Wang, W., Dai, P., Serganov, A. A., Gaffney, B. L., Shuman, S., Jones, R. A. et al.**
Structure–function analysis of STING activation by c[G(2_,5_)pA(3_,5_)p] and targeting by antiviral DMXAA .
Cell (2013) 154, 748–762
24. **Huang, Y. H., Liu, X. Y., Du, X. X., Jiang, Z. F., and Su, X. D.**
The structural basis for the sensing and binding of cyclic di-GMP by STING.
Nat. Struct. Mol. Biol. (2012) 19, 728–730
25. **Stetson, D. B., and Medzhitov, R.**
Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response.
Immunity (2006) 24,93–103
26. **Goubau, D., Romieu-Mourez, R., Solis, M., Hernandez, E., Mesplède, T., Lin, R., Leaman, D., and Hiscott, J.**
Transcriptional re-programming of primary macrophages reveals distinct apoptotic and anti-tumoral functions of IRF-3 and IRF-7.
Eur. J. Immunol. (2009) 39, 527–540
27. **Bijl, M., and Kallenberg, C. G.**
Ultraviolet light and cutaneous lupus.
Lupus 15, (2006) 724–727
28. **Kuhn, A., Herrmann, M., Kleber, S., Beckmann-Welle, M., Fehsel, K et al.**
Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation.
Arthritis Rheum. (2006) 54, 939–950
29. **Jin, L., Hill, K. K., Filak, H et al.**
MPYS is required for IFN response factor 3 activation and type I IFN production in the response of cultured phagocytes to bacterial second messengers cyclic-di-AMP and cyclic-di-GMP.
J. Immunol. (2011)187, 2595–2601

30. **Konno, H., Konno, K., and Barber, G. N.**
Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling.
Cell (2013)155, 688–698
31. **Kemp.M , Laura A. Lindsey–Boltz et al.**
UV Light Potentiates STING (Stimulator of Interferon Genes)– dependent Innate Immune Signaling through Deregulation of ULK1 (Unc51–like Kinase 1)
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 290, NO. 19, pp. 2015.
32. **Wang B, Gladman DD, Urowitz MB.**
Fatigue in lupus is not correlated with disease activity.
J Rheumatol 1998 ; 25 : 892–895.
33. **O. Meyer.**
Lupus érythémateux systémique.
EMC– Appareil locomoteur 2004:1–22 [Article 14–244–A–10].
34. **CEDEF 1,2.**
Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides.
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F103–F112.
35. **S Barete, O Chosidow, C Francès.**
Lupus érythémateux.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2–0716, 2003, 6 p.
36. **Garton MJ, Isenberg DA.**
Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases.
Br J Rheumatol 1997; 36: 1067–1074.
37. **Patberg WR, Nienhuis RLF, Vergina F.**
Relation between meteorological factors and pain in rheumatoid arthritis in a marine climate.
J Rheumatol 1985; 12:711–5.
38. **Gladman DD, Chaudry–Ahluwalia V, Ibanez D, Bogoch E, Urowitz MB.**
Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus Erythematosus.
J Rheumatol 2001; 28: 1116–2229.

39. **Mont MA, Jones LC.**
Management of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus.
Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 279–308.
40. **Alexandre Karras.**
Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. 2012; 41: 260–266.
41. **S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida.**
Néphropathie lupique : à propos de 211 cas.
La revue de médecine interne 26 (2005) 8–12.
42. **Howie AJ, Turhan N, Adu D.**
Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis.
Q J Med 2003; 96: 411–420.
43. **Alessandra Bruns, Olivier Meyer.**
Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé.
Revue du Rhumatisme. Volume 73, Issue 12, December 2006, Pages 1293–1300.
44. **The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.**
Arthritis Rheum., 42 (1999), pp. 599–608.
45. **HAY EM, BLACK D, HUDDY A.**
Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1992; 35: 411–416.
46. **Jain D, Halushka MK.**
Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol. 2009 Jul; 62 (7): 584–92.
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. **CHERIN P, DELFRAISSY JF, BLETRY O, DORMONT J, GODEAU P.**
Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique.
Rev Med Interne 1991; 12: 355–362.

49. **HAAS C, LOWENSTEIN W, CAILLAT P, DURAND H.**
L'hypertension artérielle pulmonaire au cours du lupus érythémateux disséminé.
Ann Med Interne 1990; 141: 340–344.
50. **Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA.**
A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.
Rheumatol 1999; 38: 917–932.
51. **NOSSENT JC, SWAAK AJG.**
Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus.
Q J M 1991 ; 80 : 605–612.
52. **Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines.**
Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing.
Arthritis Rheum 2002; 47: 434–444.
53. **HILLIQUIN P, WEILL BJ.**
Diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé.
Ann Med Interne 1991; 142: 515–520.
54. **REICHLIN M, VAN VENROOIJ WJ.**
Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis.
Clin Exp Immunol 1991; 83: 286–290.
55. **Johanet C, Andre C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al.**
Signification clinique des anticorps antiribosomes.
Rev Med Interne 2000; 21: 510–516.
56. **Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli JA.**
Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients.
Arthritis Rheum 1999; 42: 187–188.
57. **Kleingitelman M, Reiff A, Silverman ED.**
Systemic lupus erythematosus in childhood.
Rheumatic Dis Clin North Am 2002; 28: 561–577.

58. **B Bader–Meuniera , P Quartierb, G Deschênesc, P Cochatd, E Haddade,I Koné–Pautf, T Leblancg, A.M Prieurb, R Salomonh, C Bodemeri, M Lévyj.**
Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant.
Archives de Pédiatrie, Volume 10, Issue 2, February 2003, Pages 147–157.
59. **Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL, Massot C, Ninet J, et al.**
Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans.
Rev Med Interne 2003; 24: 288–294.
60. **Aranow C, Del Guidice J, Barland P, Weinstein A.**
Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women: a case–control study.
J Rheumatol 2002; 29: 1674–1677.
61. **Uribe AG, Alarcon GS.**
Ethnic disparities in patients with systemic lupus erythematosus.
Curr Rheumatol Rep 2003; 5: 364–369.
62. **Meyer O.**
Lupus systémique chez les non–Caucasiens.
Rev Rhum Mal Osteoartic 2002 ; 69 : 801–808.
63. **De Bandt M.**
Lupus et grossesse.
Rev Rhum 2005; 72:554–62.
64. **Le Thi Thuong D, Tieulé N, Costtedoat N.**
The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women.
Ann Rheum Dis 2005; 64:273–8.
65. **Petri M.**
Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy.
Lupus 2001; 10: 222–226.
66. **Masson C, Couchouron T, Audran M.**
Lupus induits.
Rev Rhum 2005;72 : 168–75.

67. **Meyer O.**
Lupus érythémateux disséminé et lupus induit .In : T Bardin, P Orcel. Traité de thérapeutique rhumatologique. 2° édition.
Flammarion Médecine Sciences, Paris, 2007:453–469.
68. **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.**
Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Arthritis Rheum 2002; 46: 1019–1027.
69. **Breban M, Meyer O, Bourgeois P, Palazzo E, Kahn MF.**
The actual survival rate in systemic lupus erythematosus: study of a 1976 cohort.
Clin Rheumatol 1991; 10: 283–288.
70. **Pertuiset E.**
Prise en charge du lupus érythémateux systémique.
Le rhumatologue 2008;65:16–23.
71. **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.
Medicine 2003; 82: 299–308.
72. **Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J.**
Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I.Causes of death.
J Rheumatol 1995; 22: 1259–1264.
73. **Hachulla E, Moranne O, Lioté F.**
Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives.
Rev Rhum 2005; 72:537–45.
74. **Raynauld JP, Bloch D, Freis J.**
Seasonal variation in the onset of Wegener’s granulomatosis, polyarteritis nodosa and giant-cell arthritis.
J Rheumatol 1993; 20: 1524–16.
75. **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.

- 76. Pétri M.**
Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy.
Lupus 2001; 10: 222–6.
- 77. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.**
A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic Lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.
N Engl J Med 1991;324:150–4.
- 78. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS .**
Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus.
Lancet 2007;369:1257–8.
- 79. 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: 2121–2131.
- 80. 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.
- 81. Sanni G, Khamashta MA.**
Low-dose pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric lupus.
Lupus 2003; 12: 1–2.
- 82. Boumpas DT, Austin 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: 741–745.
- 83. 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: 971–980.
- 84. Wang C, Mayo NE, Fortin PR.**
The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2001; 28:525–532.

85. **Szeto CC, Mok HY, Chow KM, Lee TC, Leung JY, Li EK, et al.**
Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong.
J Rheumatol 2008;35:1031-7.
86. **To, Chi H, Mok CC, Ho LY, Yu C.**
Seasonal variation in the incidence of disease flares in systemic lupus erythematosus: relationship with weather parameters and ultraviolet light intensity.
The 2009 ACR/ARHP Scientific Meeting, Philadelphia, PA; 2009.
87. **Haga Hj, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L.**
Seasonal variation in activity of systemic lupus erythematosus in subarctic region.
Lupus 1999; 8: 269-73.
88. **Carruthers DM, Watts RA, Symmons DPM, Scott DGI.**
Wegeners granulomatosis , Increased incidence or in-creased recognition.
Br J Rheumatol 1996; 53: 142-5.
89. **Boctor FN, Charney RA, Cooper EL.**
Seasonal differences in the rhythmicity of human male and female lymphocytic blastogenic responses.
Immunol Invest 1989;18:775-84.
90. **Van Rood Y, Goulmy E, Blockland E, Pool J, Van Rood J, Van Houwelingen H.**
Month related variability in immunological test results; implication for immunological follow up studies.
Clin Exp Immunol 1991; 86: 349-54
91. **MacMurray JP, Barker JP, Armstrong JD, Bozzetti LP, Kuhn IN.**
Circannual changes in immune function.
Life Sci 1983; 32: 2363 - 70.
92. **Collier DH, Levin MJ.**
Significantly abnormal anti-double stranded DNA (anti-DNA) levels have seasonal variations.
Arthritis Rheum 1987; 30:29:S87.
93. **Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV.**
Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring.
J Rheumatol 2005;32:1053-7.

94. **Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, Rodríguez SI, Reyes ML, Acosta E, et al.**
Association of sunlight exposure and photoprotection measures with clinical outcome in systemic lupus erythematosus.
P R Health Sci J 1999; 18:89-94.
95. **Chiche L , Jourde N, Ulmann C, Mancini J, Darque A et al.**
Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France.
European Journal of Internal Medicine 23 (2012) 250-254.
96. **Hua-Li Zh, Shi-Chao, De-Shen T, Dong L, Hua-Feng L.**
Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors.
CLINICS 2011; 66(6):1009-1013
97. **Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al.**
Seasonal distribution of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors.
Rheumatol Int (2012) 32:2393-2399.
98. **Steup-Beekman GM, Gahrman BM, Steens SC, van Buchem MA, Huizinga TW.**
Seasonal variation of primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2006;33:1913-4.
99. **Léone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al.**
Influence of seasons on risk of flare-up of systemic lupus: retrospective study of 66 patients.
Rev Med Interne 1997;18:286-91.
100. **Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A.**
Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease.
Scand J Rheumatol 1997;26:435-9.
101. **Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysesbeek AJ.**
Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus.
Br J Rheumatol 1997;36:449-52.
102. **Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M.**
Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study.
Ann Rheum Dis 2004;63:1498-500.

103. Marmor MF et al.

Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy.

Ophtalmology 2011;118:415_22.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلق.

وأن أحفظَ للنّاسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَفْيَةً مِمَّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 111

سنة 2015

التوزيع الفصلي لحالات الذئبة الحمامية الجهازية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015 / 07/02

من طرف

الآنسة **حنان محب**

المزدادة بتاريخ 10 فبراير 1989 بخريبكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الذئبة الحمامية - الفصل - منطقة مراكش.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد **م. زياني**

أستاذ في الطب الباطني

السيدة **ل. السعدوني**

أستاذة في الطب الباطني

السيد **ح. قاصف**

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة **م. زحلان**

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

السيدة **ل. بن جلالي**

أستاذة مبرزة في الطب الباطني