



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 059

**Les manifestations biologiques du lupus :
Expérience du service de Médecine interne
de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/05/2021

PAR

Mr. Ayoub EL KADDOURI

Né le 22 Mars 1994 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Lupus - Immunologie - Inflammation-
Cytopénie - Anticorps antinucléaires

JURY

| | | |
|-----------|--|-------------------|
| M. | M. AIT AMEUR Professeur d'Hématologie | PRESIDENT |
| M. | S. KADDOURI Professeur agrégé de Médecine Interne | RAPPORTEUR |
| M. | Y. EL KAMOUNI Professeur agrégé de Microbiologie Virologie | JUGE |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'Hippocrate

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



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| ABKARI Imad | Traumato- orthopédie | FADILI Wafaa | Néphrologie |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation | FAKHIR Bouchra | Gynécologie- obstétrique |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chir maxillo faciale | FOURAJI Karima | Chirurgie pédiatrique |
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie- obstétrique | GHANNANE Houssine | Neurochirurgie |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | GHOUNDALE Omar | Urologie |
| ADALI Imane | Psychiatrie | HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale |
| ADMOU Brahim | Immunologie | HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie |
| AGHOUTANE El Mouhtadi | Chirurgie pédiatrique | HAROU Karam | Gynécologie- obstétrique |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie - réanimation | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie Biologique | JALAL Hicham | Radiologie |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique |
| AIT BENKADDOUR Yassir | Gynécologie- obstétrique | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie- réanimation |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | KHATOURI Ali | Cardiologie |
| AMAL Said | Dermatologie | KHOUCHANI Mouna | Radiothérapie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | KISSANI Najib | Neurologie |
| AMMAR Haddou | Oto-rhino- laryngologie | KRATI Khadija | Gastro- entérologie |
| AMRO Lamyae | Pneumo- phtisiologie | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |
| ARSALANE Lamiae | Microbiologie - Virologie | LAKMICHI Mohamed Amine | Urologie |
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie- obstétrique | LAOUAD Inass | Néphrologie |
| ATMANE El Mehdi | Radiologie | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie - générale |

| | | | |
|------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| BASRAOUI Dounia | Radiologie | MADHAR Si Mohamed | Traumato- orthopédie |
| BASSIR Ahlam | Gynécologie- obstétrique | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| BELKHOU Ahlam | Rhumatologie | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BEN DRISS Laila | Cardiologie | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| BENCHAMKHA Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| BENELKHAJAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie - générale | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie - réanimation |
| BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie - orthopédie | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie |
| BENJILALI Laila | Médecine interne | MOUFID Kamal | Urologie |
| BENZAROUEL Dounia | Cardiologie | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo- phtisiologie | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophtalmologie |
| BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie- obstétrique | MSOUGGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| BOUKHIRA Abderrahman | Biochimie - chimie | NAJEB Youssef | Traumato- orthopédie |
| BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio- vasculaire | NARJISS Youssef | Chirurgie générale |
| BOURRAHOUE Aicha | Pédiatrie | NEJMI Hicham | Anesthésie- réanimation |
| BOURROUS Monir | Pédiatrie | NIAMANE Radouane | Rhumatologie |
| BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie | OUALI IDRISSE Mariem | Radiologie |
| CHAFIK Rachid | Traumato- orthopédie | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| CHAKOUR Mohamed | Hématologie Biologique | QACIF Hassan | Médecine interne |
| CHELLAK Saliha | Biochimie- chimie | QAMOUSS Youssef | Anesthésie- réanimation |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie | RABBANI Khalid | Chirurgie générale |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | RADA Nouredine | Pédiatrie |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | RAIS Hanane | Anatomie pathologique |
| DRAISS Ghizlane | Pédiatrie | RAJI Abdelaziz | Oto-rhino- laryngologie |
| EL ADIB Ahmed Rhassane | Anesthésie- réanimation | ROCHDI Youssef | Oto-rhino laryngologie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation |
| EL BARNI Rachid | Chirurgie- générale | SAMLANI Zouhour | Gastro- entérologie |
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | SARF Ismail | Urologie |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chir maxillo faciale | SORAA Nabila | Microbiologie - Virologie |

| | | | |
|--------------------------|--|---------------------|------------------------------|
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie- obstétrique |
| EL HAOURY Hanane | Traumato- orthopédie | TASSI Noura | Maladies infectieuses |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | TAZI Mohamed Illias | Hématologie- clinique |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie | YOUNOUS Said | Anesthésie- réanimation |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie - virologie |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZIADI Amra | Anesthésie - réanimation |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | ZOUHAIR Said | Microbiologie |
| ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne | ZYANI Mohammed | Médecine interne |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|
| ABIR Badreddine | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale | EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie | FAKHRI Anass | Histologie- embryologie cytogénétique |
| ALJ Soumaya | Radiologie | IHBIBANE fatima | Maladies Infectieuses |
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | KADDOURI Said | Médecine interne |
| ARSALANE Adil | Chirurgie Thoracique | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| BELBACHIR Anass | Anatomie- pathologique | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale | MARGAD Omar | Traumatologie - orthopédie |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie -Réanimation | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto-rhino-laryngologie |
| BENALI Abdeslam | Psychiatrie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo- phtisiologie | NADER Youssef | Traumatologie - orthopédie |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| BSISS Mohamed Aziz | Biophysique | SAJIAI Hafsa | Pneumo- phtisiologie |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique |
| DAROUASSI Youssef | Oto-rhino - Laryngologie | SEDDIKI Rachid | Anesthésie - Réanimation |

| | | | |
|------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------------|
| EL AMRANI Moulay Driss | Anatomie | SERGHINI Issam | Anesthésie – Réanimation |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio- vasculaire | TOURABI Khalid | Chirurgie réparatrice et plastique |
| EL KAMOUNI Youssef | Microbiologie Virologie | ZARROUKI Youssef | Anesthésie – Réanimation |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgie générale | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|---------------------|---|------------------------|---|
| ABDELFTTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle | ELOUARDI Youssef | Anesthésie réanimation |
| ABDOU Abdessamad | Chiru Cardio-vasculaire | EL-QADIRY Rabi | Pédiatrie |
| ABOULMAKARIM Siham | Biochimie | ESSADI Ismail | Oncologie Médicale |
| ACHKOUN Abdessalam | Anatomie | FDIL Naima | Chimie de Coordination Bio- organique |
| AIT ERRAMI Adil | Gastro-entérologie | FENNANE Hicham | Chirurgie Thoracique |
| AKKA Rachid | Gastro - entérologie | HJHOUJI Farouk | Neurochirurgie |
| ALAOUI Hassan | Anesthésie – Réanimation | HAJJI Fouad | Urologie |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | HAMMI Salah Eddine | Médecine interne |
| ARROB Adil | Chirurgie réparatrice et plastique | Hammoune Nabil | Radiologie |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | HAMRI Asma | Chirurgie Générale |
| AZIZ Zakaria | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | JALLAL Hamid | Cardiologie |
| BAALLAL Hassan | Neurochirurgie | JANAH Hicham | Pneumo- phtisiologie |
| BABA Hicham | Chirurgie générale | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| BELARBI Marouane | Néphrologie | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie clinique |
| BELFQUIH Hatim | Neurochirurgie | LAHMINI Widad | Pédiatrie |
| BELGHMAIDI Sarah | Ophtalmologie | LALYA Issam | Radiothérapie |
| BELLASRI Salah | Radiologie | LAMRANI HANCH Asmae | Microbiologie-virologie |
| BENANTAR Lamia | Neurochirurgie | LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie | MAOUJOURD Omar | Néphrologie |
| BENZALIM Meriam | Radiologie | MEFTAH Azzelarab | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| BOUTAKIOUTE Badr | Radiologie | MILOUDI Mohcine | Microbiologie – Virologie |
| CHAHBI Zakaria | Maladies infectieuses | NASSIH Houda | Pédiatrie |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| CHETTATI Mariam | Néphrologie | OUMERZOUK Jawad | Neurologie |

| | | | |
|---------------------|---|------------------------|--|
| DAMI Abdallah | Médecine Légale | RAGGABI Amine | Neurologie |
| DARFAOUI Mouna | Radiothérapie | RAISSI Abderrahim | Hématologie clinique |
| DOUIREK Fouzia | Anesthésie- réanimation | REBAHI Houssam | Anesthésie – Réanimation |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto-rhino-laryngologie | RHARRASSI Isam | Anatomie-pathologique |
| EL AMIRI My Ahmed | Chimie de Coordination bio-organique | ROUKHSI Redouane | Radiologie |
| EL FADLI Mohammed | Oncologie médicale | SALLAHI Hicham | Traumatologie- orthopédie |
| EL FAKIRI Karima | Pédiatrie | SAYAGH Sanae | Hématologie |
| EL GAMRANI Younes | Gastro-entérologie | SBAAI Mohammed | Parasitologie-mycologie |
| EL HAKKOUNI Awatif | Parasitologie mycologie | SEBBANI Majda | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| EL HAMZAOUI Hamza | Anesthésie réanimation | SIRBOU Rachid | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| EL KHASSOUI Amine | Chirurgie pédiatrique | WARDA Karima | Microbiologie |
| ELATIQI Oumkeltoum | Chirurgie réparatrice et plastique | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie |
| ELBAZ Meriem | Pédiatrie | ZOUIZRA Zahira | Chirurgie Cardio- vasculaire |
| ELJAMILI Mohammed | Cardiologie | | |

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenu durant mon parcours.
C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse*



*Tout d'abord à Allah
Louange à Dieu, le tout puissant et miséricordieux qui m'a permis de voir
ce jour tant attendu.*

**اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا
ولك الحمد على كل الحال**

A ma très chère mère NAJAT MOKH

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude et mon infinie reconnaissance.

Pour l'ampleur des sacrifices que vous avez endurés pour pouvoir m'éduquer et pour mon bien être. Que DIEU tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

Merci d'être ce puit inépuisable d'amour, cet océan de tendresse. Merci pour ton temps, tes conseils et pour tous tes sacrifices. Merci pour tes prières et ta bénédiction. Tu étais toujours là à mes côtés pour me reconforter, soulager mes peines et partager mes joies. Puisse ce jour être l'exaucement de tes prières tant formulées. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu avais fondés en moi.

J'espère que vous trouverez dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

A MON TRÈS CHER PÈRE MOSTAPHA EL KADDOURI

Aucun mot ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel que je vous porte pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Ton honnêteté, ta droiture, ton ardeur au travail et tes grandes qualités humaines sont pour moi un exemple à suivre.

Tu as toujours eu les bons mots pour les bonnes situations, le sage de la famille, derrière ton aspect ferme se cache un cœur d'or

Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos espoirs et j'espère ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

*A mes chères sœurs Meryem et Hiba, et mon cher frère Abdessamad
Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce
travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus
affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

A la famille El Qaouch

*J'aurai aimé citer chacun de vous par son nom, mais même mille pages ne
sauraient suffire pour vous témoigner toute mon affection. J'espère que
vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus
chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte
à votre égard.*

*A mes amis Abdessalam Riad, Oussama El Masrioui, Chakib Braim, et
tous mes autres amis*

*Merci pour votre soutien .C'est grâce à vous que j'ai trouvé le courage de
continuer, C'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis.*

*A Professeur Abderrahman, Professeur El mania, Professeur Fanaoui, et
tous mes enseignants du primaire, collège, lycée, et de la faculté de
médecines et pharmacie de Marrakech*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de
même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma
formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant
vous procurer santé, bonheur et longue vie.*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR AIT AMEUR MUSTAPHA

Merci de m'avoir fait l'immense honneur de présider ma thèse de doctorat. Puisse notre génération et les générations à venir profiter de votre expérience, de vos connaissances, de votre savoir-faire, votre gentillesse et votre modestie exemplaire. Veuillez, cher maître accepter l'expression de mes sincères remerciements pour votre présence et votre dévouement en tant que Professeur, encadrant et chef de service.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

PROFESSEUR KADDOURI SAID

J'ai été honorée et fière de vous avoir comme rapporteur de thèse. Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré, et pour tous les efforts que vous avez fournis pour mener à bien ce travail. Vos compétences, votre bonté et votre modestie n'ont point d'égal. J'éprouve pour vous le plus grand respect et la plus profonde admiration. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma sincère reconnaissance.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
PROFESSEUR EL KAMOUNI YOUSSEF*

Nous vous remercions, cher professeur pour avoir accepté d'être présent pour juger ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime. Vous êtes un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma grande admiration et ma sincère gratitude.



TABLEAUX & FIGURES



Liste des tableaux :

| | |
|----------------------|--|
| Tableau I | : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge |
| Tableau II | : Répartition selon les motifs de d'admission |
| Tableau III | : Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=28) |
| Tableau IV | : Répartition des patients selon les Ac anti-ENA |
| Tableau V | : Répartition des manifestations dermatologiques chez les patients |
| Tableau VI | : Les résultats de la BGSA chez nos patients |
| Tableau VII | : Marqueurs ferriques selon les situations cliniques : anémie inflammatoire (AI), anémie ferriprive (AF) ou les deux |
| Tableau VIII | : Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries. |
| Tableau IX | : Répartition des patients selon l'âge dans différentes séries. |
| Tableau X | : Répartition des patients selon la fréquence d'anémie et le taux moyenne d'hémoglobine dans différentes séries. |
| Tableau XI | : Répartition des patients selon le type d'anémie dans différentes séries. |
| Tableau XII | : Répartition des patients selon la fréquence de la leucopénie dans différentes séries. |
| Tableau XIII | : Répartition des patients selon la fréquence de la neutropénie dans différentes séries. |
| Tableau XIV | : Répartition des patients selon la fréquence de la lymphopénie dans différentes séries. |
| Tableau XV | : Fréquence de la thrombopénie selon les séries |
| Tableau XVI | : Le bilan inflammatoire selon les différentes séries |
| Tableau XVII | : Pourcentage des anticorps anti nucléaire selon les différentes séries |
| Tableau XVIII | : Pourcentage des anticorps anti-antigènes nucléaire solubles selon les différentes séries |
| Tableau XIX | : Fréquence de l'hypocomplémentémie selon les séries |
| Tableau XX | : Fréquence de l'atteinte cutané-muqueuse selon les séries |
| Tableau XXI | : Fréquence de l'atteinte rhumatologique selon les séries |
| Tableau XXII | : Fréquence des différentes classes histologiques de NL selon les séries |
| Tableau XXIII | : Fréquence de l'atteinte neurologique selon les études |
| Tableau XXIV | : Fréquence de la poussée cardiaque selon les études |
| Tableau XXV | : Fréquence de la poussée pleuro-pulmonaire selon les études |
| Tableau XXVI | : Pourcentage des cas selon la thérapeutique administrée dans les différentes séries. |

Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition de nos patients selon le sexe.
- Figure 2** : Répartition du sexe selon les tranches d'âge
- Figure 3** : Répartition des patients selon le mode d'admission
- Figure 4** : Répartition des patients anémiques selon le taux d'hémoglobine
- Figure 5** : Répartition des patients avec anémie microcytaire
- Figure 6** : Répartition selon le type d'anémie
- Figure 7** : Répartition des différents types des cytopénies chez les patients
- Figure 8** : Répartition des cas selon l'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN
- Figure 9** : Répartition des manifestations générales
- Figure 10** : Répartition des résultats de la PBR selon le stade de la néphropathie lupique
- Figure 11** : x.Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877).
- Figure 12** : Cellule de Hargraves : ces deux polynucléaires neutrophiles phagocytent le noyau (flèche) dont des anticorps antinucléaires ont provoqué l'apoptose
- Figure 13** : le rôle de l'apoptose dans la pathogénie du lupus
- Figure 14** : Le rôle des lymphocytes T et B dans la pathogénie du lupus
- Figure 15** : le rôle des cytokines sur le développement des cellules T
- Figure 16** : Anémie inflammatoire : principales caractéristiques physiopathologiques
- Figure 17** : La physiopathologie du lupus
- Figure 18** : Fluorescence nucléaire homogène (Cellules HEp-2)
- Figure 19** : Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2
- Figure 20** : Érythème malarique en aile de papillon



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

| | |
|--------------|--|
| AAN | : Anticorps antinucléaire |
| Ac | : Anticorps |
| ACR | : Collège Américain de Rhumatologie |
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| ADP | : Adénopathie |
| Ag | : Antigène |
| AHAI | : Anémie hémolytique autoimmune |
| AHAic | : Anémie hémolytique autoimmune à anticorps chauds |
| AHM | : Anémie hypochrome microcytaire |
| AI | : Anémie inflammatoire |
| AINS | : anti-inflammatoire non stéroïdien |
| ANN | : Anémie normochrome normocytaire |
| aPL | : Antiphospholipides |
| APS | : Antipaludéens de synthèse |
| AZA | : Azathioprine |
| CIVD | : Coagulation intra vasculaire disséminée |
| CRP | : Protéine C réactive |
| CYC | : Cyclophosphamide |
| EPP | : Electrophorèse des protéines plasmatiques |
| ENA | : Extractable nuclear antigen |
| GN | : Glomérulonéphrite |
| Hb | : Hémoglobine |
| HTA | : Hypertension artérielle |
| Ig | : Immunoglobuline |
| IV | : Intraveineux |
| LES | : lupus érythémateux systémique |
| MMF | : Mycophénolate de mofétil |
| MP | : Méthylprédnisolone |

| | |
|-------------|--|
| MTX | : Méthotrexate |
| PBR | : Ponction biopsie rénale |
| PTI | : Purpura thrombopénique immunologique |
| PTT | : Purpura thrombopénique thrombotique |
| RAA | : Rhumatisme articulaire aigu |
| SAM | : Syndrome d'activation macrophagique |
| SAPL | : Syndrome des antiphospholipides |
| SE | : Syndrome d'Evans |
| TCA | : Temps de Céphaline activée |
| TBK | : TUBERCULOSE |
| VS | : Vitesse de sédimentation |



PLAN



| | |
|--|------------|
| INTRODUCTION | 1 |
| PATIENTS ET METHODES | 4 |
| I. Type d'étude | 5 |
| 1. Lieu de l'étude | 5 |
| 2. Population cible | 5 |
| II. Méthodologie | 5 |
| 1. Les données sociodémographiques | 6 |
| 2. Données cliniques | 6 |
| 3. Données para-cliniques | 6 |
| III. Saisie des données et analyse statistique | 7 |
| IV. Considérations éthiques | 7 |
| RESULTATS | 8 |
| I. Caractéristiques sociodémographiques | 9 |
| 1. Sexe | 9 |
| 2. Age | 9 |
| 3. Les antécédents pathologiques | 10 |
| II. L'étude clinique | 11 |
| 1. L'admission de nos patients | 11 |
| 2. Les manifestations biologiques | 12 |
| 3. Les autres manifestations du lupus | 17 |
| 4. Traitement et évolution | 22 |
| DISCUSSION | 24 |
| I. Etude théorique | 25 |
| 1. Définition | 25 |
| 2. Historique | 25 |
| 3. Données épidémiologiques | 27 |
| 4. Physiopathologie | 28 |
| 5. Les manifestations biologiques | 47 |
| 6. Les autres manifestations du lupus | 58 |
| 7. Traitement | 61 |
| II. Discussion de nos résultats | 66 |
| 1. Données épidémiologiques | 66 |
| 2. Les manifestations biologiques | 67 |
| 3. Les autres manifestations du lupus | 77 |
| 4. Traitement et évolution | 82 |
| CONCLUSION | 84 |
| ANNEXES | 86 |
| RESUMES | 96 |
| BIBLIOGRAPHIE | 103 |



INTRODUCTION



Le lupus érythémateux est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif.[1]

La survenue d'un LES nécessite la présence d'une prédisposition génétique et l'exposition à un environnement particulier, des facteurs immunologiques et hormonales. [2]

Le Lupus est une affection relativement rare mais il existe des variations importantes selon le sexe et l'origine ethnique. Le LES affecte préférentiellement les femmes (le sex-ratio étant de neuf femmes pour un homme), jeunes (20-40ans) en âge de procréer. Sa prévalence se situe, selon les études, entre 7 et 159 cas pour 100000 habitants. Il revêt un caractère familial dans 5 à 10% des cas [3].

Il s'agit d'une pathologie à expression systémique dont le mode de présentation clinique est très polymorphe, et l'évolution spontanée est caractérisée par des poussées entre coupées de remissions de durée et de qualité variables .


Le groupement des principales manifestations cliniques permet de distinguer les formes dites bénignes, principalement cutané-articulaires et séreuses (pleuropéricardite), et les formes graves, viscérales, rénales, neurologiques centrales, hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique) et thrombotiques [4].

La biologie lupique s'est rapidement développée avec la découverte des anticorps (Ac) antinucléaires(AAN) puis anti-ADN natif, anti-ENA (extractable nuclear antigen) ou antigènes nucléaires solubles, anti phospholipides et anti nucléosome-restreints. Ainsi, à côté des anomalies biologiques non spécifiques (hématologiques et inflammatoires), il existe des véritables marqueurs immunologiques spécifiques de l'affection souvent utiles au clinicien pour confirmer le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES).[5]


La classification de référence du LES est celle de l'American College of Rheumatology (Annexe I). Elle permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques. Plus récemment, une nouvelle classification a été proposée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Annexe II).

Le diagnostic du lupus repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La participation biologique pour étayer le diagnostic du lupus systémique est très importante, les critères biologiques représentent plus de la moitié des critères de la classification SLICC (9/17 critères) .

L'objectif de notre travail est d'analyser les caractéristiques biologiques, des patients lupiques pris en charge au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech pendant la durée de 10 ans, du Aout 2010 au Aout 2019 et de les comparer avec différentes séries existantes .



PATIENS ET METHODES



I. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective descriptive, sur une période de 10 ans, allant du Aout 2010 au Aout 2019 au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.

1. Lieu de l'étude

Les patients de l'étude ont été pris en charge et suivi au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech .

2. Population cible

2.1. Critères d'inclusion :

Patients atteints de Lupus ayant au moins 4 critères de l'ACR 1997 ;

Patients ayant bénéficié d'un bilan biologique.

2.2. Critères d'exclusion :

Patients ne répondant pas aux critères de l'ACR 1997 ;

Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable ;

II. Méthodologie

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe I) mentionnant les paramètres suivants :

1. Les données sociodémographiques

- Age à l'hospitalisation
- Sexe
- Origine
- Situation familiale

2. Données cliniques

- Antécédents personnels et familiaux de maladie lupique, ou autre pathologie rhumatismale ou auto-immune.
- Caractéristiques cliniques des patients

3. Données para-cliniques

3.1. Bilan biologique général :

✓ *Bilan inflammatoire :*

- VS
- CRP
- Electrophorèse des protéines

✓ *Hémogramme :*

✓ *Bilan rénal :*

- Urée et créatinine
- Protéinurie de 24h
- Compte d'Addis

✓ *Bilan immunologique :*

- Anticorps antinucléaires (AAN) ;
- Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-ADN (natif), anti-nucléosomes et anti histones;

- Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-ENA): anti-Sm, anti-RNP, anti-SSa , anti-SSb, J01, Scl70.
- Ac antiphospholipides ;
- Fractions C3 et C4 du complément sérique ;
- Facteur Rhumatoïde.
- Autres

3.2. Imagerie

3.3. L'histologie cutanée et rénal

III. Saisie des données et analyse statistique

Par les logiciels Word 2007 et Excel 2007

IV. Considérations éthiques

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.



RESULTATS



I. Caractéristiques sociodémographiques

1. Sexe

Notre série comprend 51 patients, dont 41 de sexe féminin (80,39%) et 10 de sexe masculin (19,60%), avec un sexe ratio femme/homme de 4,1.

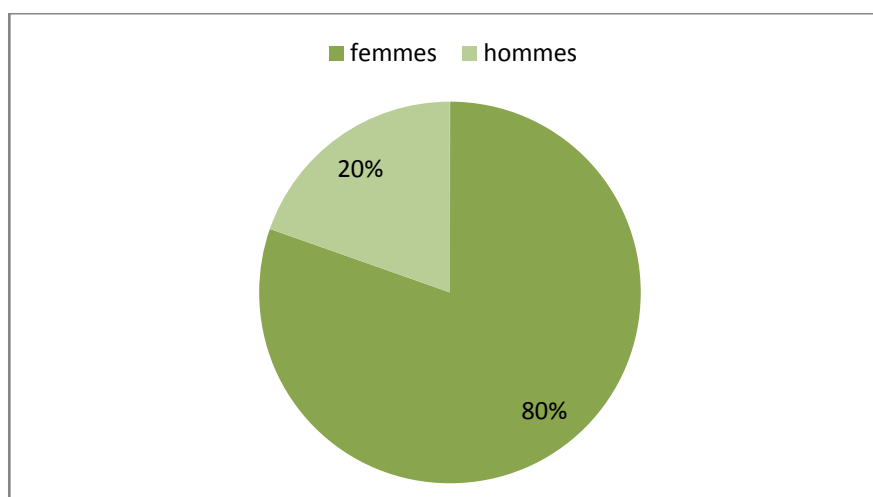


Figure 1: Répartition de nos patients selon le sexe.

2. Age

L'âge moyen de nos patients lors de leur première hospitalisation était de 37,76 ans, avec des extrêmes allant de 15 ans à 89 ans.

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

| Tranche d'âge | Nombre de cas | Hommes | Femmes | Pourcentage |
|---------------|---------------|--------|--------|-------------|
| 10ans 19ans | 5 | 1 | 4 | 9,8% |
| 20ans 29ans | 15 | 3 | 12 | 29,41% |
| 30ans 39ans | 10 | 1 | 9 | 19,60% |
| 40ans 49ans | 11 | 1 | 10 | 21,56% |
| >50ans | 10 | 4 | 6 | 19,60% |

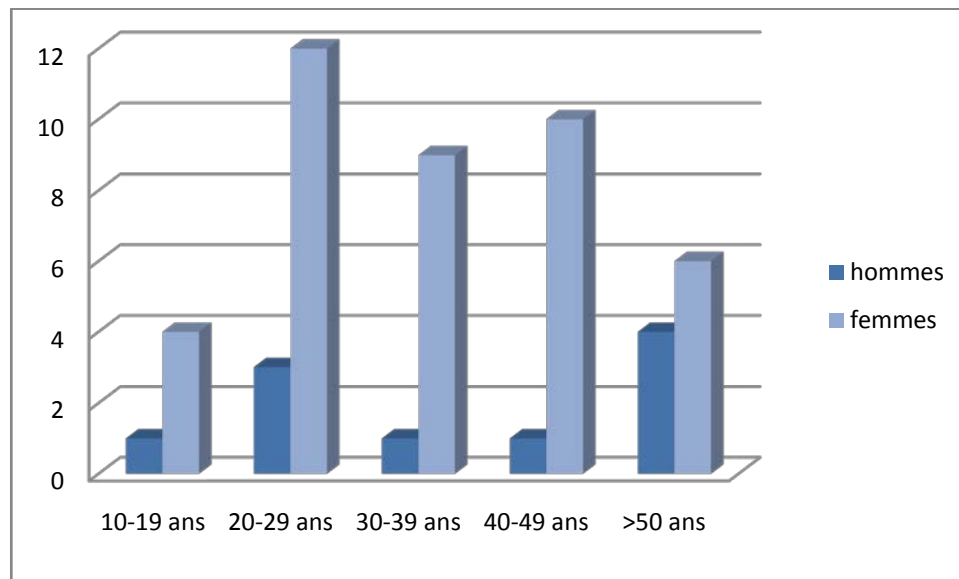


Figure 2: Répartition du sexe selon les tranches d'âge

3. Les antécédents pathologiques :

45,09 % (23cas) de nos patients avait des antécédents pathologiques :

- Hypertension artérielle (**HTA**) chez 15,68% des patients (n=8).
- Tuberculose (**TBK**) dans 5,88% des cas traité avant le diagnostic de LES (n=3).
- Rhumatisme articulaire aigu (**RAA**) traité chez 1,96% des cas (n=1).
- **Dysthyroïdie** chez 3,92% des cas (n=2).
- **Diabète type 2** chez 7,84% des cas (n=4).
- **Fausse couche** chez 3,92% des femmes (n=2).
- **Appendicectomie** chez 1,96% des cas (n=1).
- **Cholécystectomie** chez 7,84% des cas (n=4).
- **Méningite bactérienne** traitée chez 1,96% des cas (n=1).
- **Rectocolite hémorragique** chez 1,96% des cas (n=1)

II. L'étude clinique :

1. L'admission de nos patients

1.1. Délai de consultation :

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 9 mois et demi avec des délais extrêmes allant de 10 jours à 8 ans.

1.2. Mode d'admission :

La majorité de nos patient, soit 61% des cas ont été admis en médecine interne par le biais de la consultation, 23% par le biais des urgences, et 16% ont été référé par un autre service.

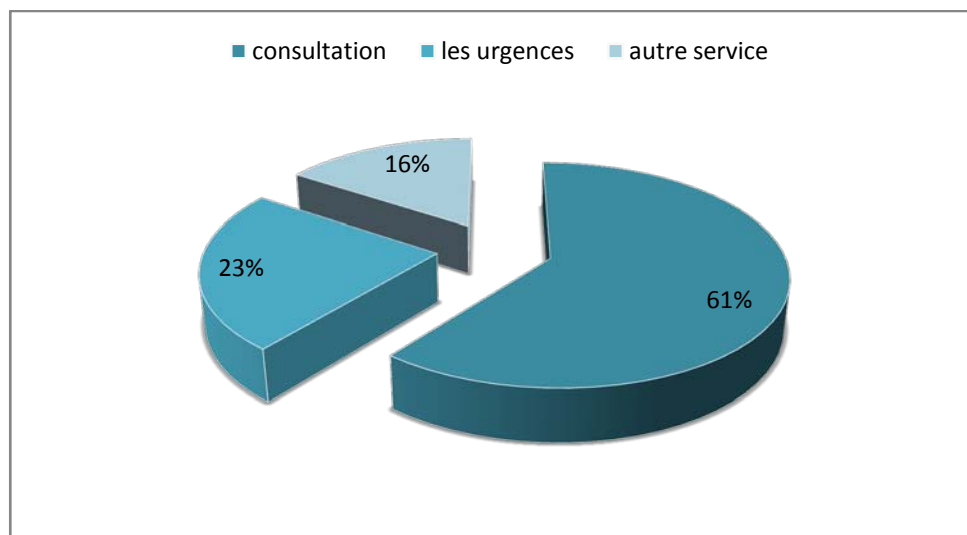


Figure 3: Répartition des patients selon le mode d'admission

1.3. Motif d'admission :

Les motifs d'admission des patients sont aussi variables et nombreux que les atteintes observées au cours du lupus avec en tête de file les signes généraux qui représentent 66,66%, suivie par les Arthralgies ou arthrites qui représentent 64,70%, les manifestations cutanés à 43,13%, les manifestations hématologiques (anémie, thrombopénie) à 21,56%, péricardite dans 7,84% des cas, protéinurie dans 11,76% des cas, et pleurésie dans 5,88% des cas (Tableau II)

Tableau II : Répartition selon les motifs de d'admission

| Motif d'admission | Nombre de cas | Pourcentage |
|---|---------------|-------------|
| Manifestations générales (AEG ou Fièvre) | 34 | 66,66 % |
| Arthralgies ou arthrites | 33 | 64,70 % |
| Manifestations cutanés | 22 | 43,13 % |
| Manifestations hématologiques(anémie, thrombopénie) | 11 | 21,56 % |
| Péricardite | 4 | 7,84% |
| Protéinurie | 6 | 11,76% |
| Pleurésie | 3 | 5,88% |

2. Les manifestations biologiques:

2.1. Atteinte hématologique

L'anémie est retrouvée chez 86,27% des patients (n=44).

Elle est observée chez 90,24% des femmes (n= 37) et 70% des hommes (n= 7).

Le taux moyen d'hémoglobine Hb disponible chez les patients anémiques est de 9,92 g/dl avec des extrêmes de 5,6 à 12 g/dl.

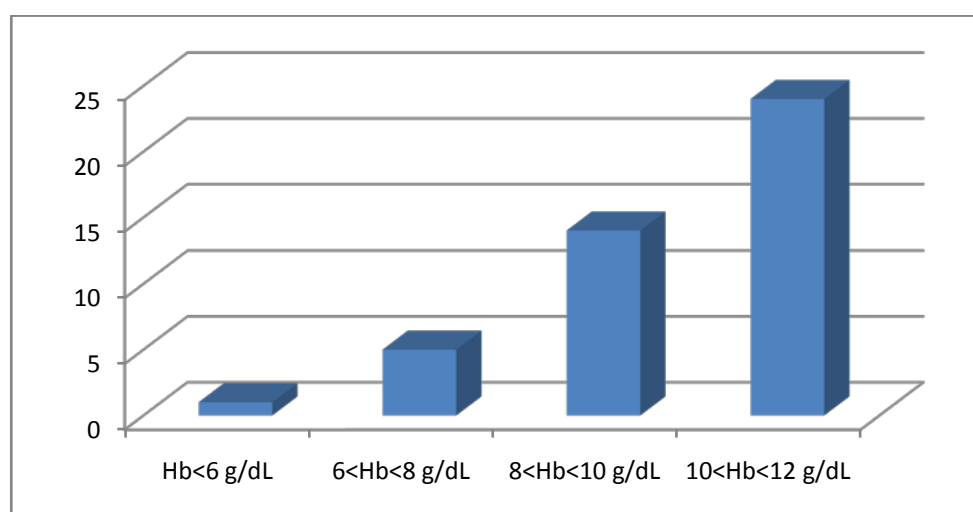


Figure 4: Répartition des patients anémiques selon le taux d'hémoglobine

Dans 61% des cas, il s'agit d'une anémie microcytaire (n=27).

Cette anémie était inflammatoire dans 59,25 % des cas (n=16), et ferriprive dans 37,03% des cas (n=10).

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été effectuée chez 3 patients, elle a été normale dans 2 cas, et en faveur d'une thalassémie hétérozygote chez 1 homme (3,7% des cas).

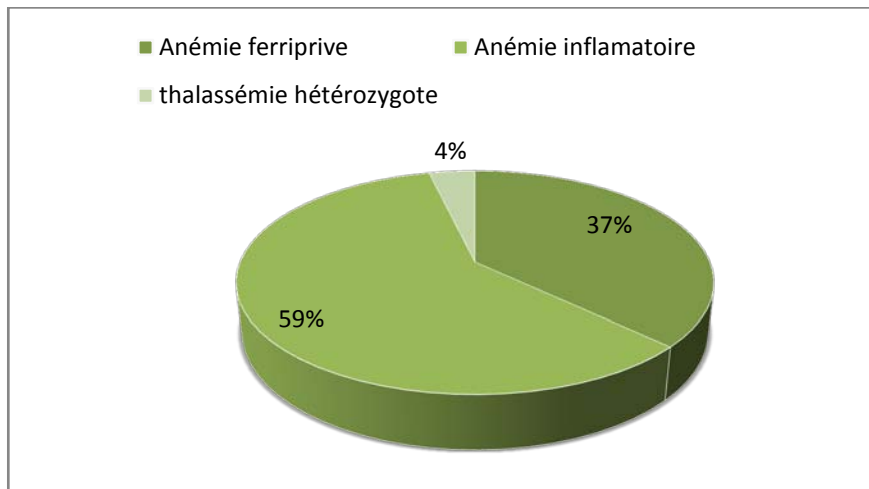


Figure 5: Répartition des patients avec anémie microcytaire

Dans 39% des cas (n=17), (16 femmes et 1 homme), il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire **ANN**.

Elle a été régénérative dans 18,18% des cas (n=8), et arégénérative dans 20,45% des cas (n=9).

l'insuffisance rénale était retenue comme étiologie dans 20,45% des cas (n=9), le mécanisme hémolytique auto-immun était retenue dans 18,18% des cas (n=8).

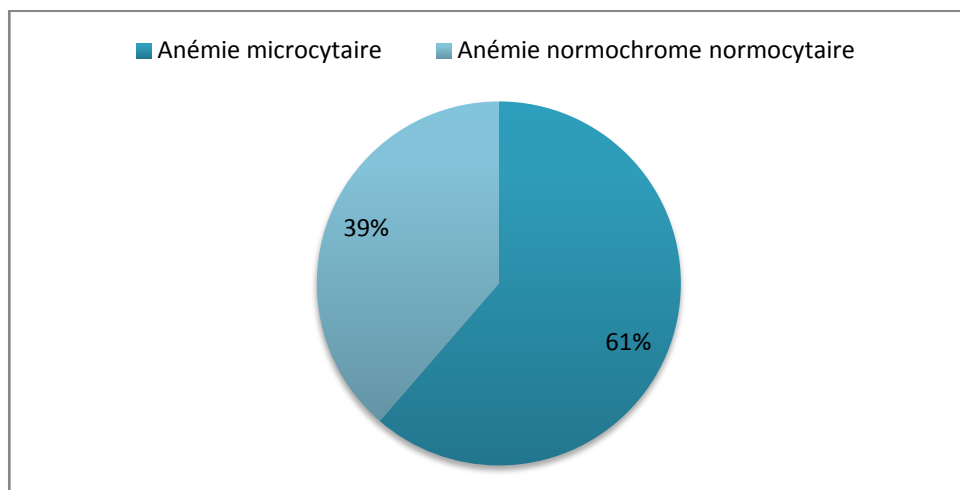


Figure 6: Répartition selon le type d'anémie

La leucopénie concerne 13,72% (n= 7) des cas, 6 femmes et un homme, elle est observée chez 14,63% des femmes et 10% des hommes. La profondeur de la leucopénie varie de 1600/mm³ à 3860/mm³ avec une moyenne de 2940,42/mm³.

La neutropénie concerne 13,72% (n= 7) des cas, 6 femmes et un homme, elle est observée chez 14,63% des femmes et 10% des hommes. La profondeur de la neutropénie varie de 420/mm³ à 1460/mm³ avec une moyenne de 952,16/mm³.

La lymphopénie est présente chez 60,78% de nos patients (n= 31). Elle est retrouvée chez 63,41% des femmes (n= 26) et 50% des hommes (n= 5). La profondeur de la lymphopénie varie de 342/mm³ à 1450/mm³ avec une moyenne de 852,62/mm³.

La thrombopénie est retrouvée dans 31,37% des cas (n= 16), chez 29,26% des femmes (n=12), et chez 40% des hommes (n=4). La profondeur de la thrombopénie varie de 39000/mm³ à 141000/mm³ avec moyenne de 91687/mm³.

La bicytopénie a été retrouvée chez 37,25% des cas (n=19), [Anémie avec thrombopénie dans 1,96% des cas (n=1), anémie avec leucopénie 7,84% des cas (n=4), anémie avec lymphopénie 27,45% des cas (n=14)].

Pancytopénie a été retrouvée chez 25,49% des cas (n=13).

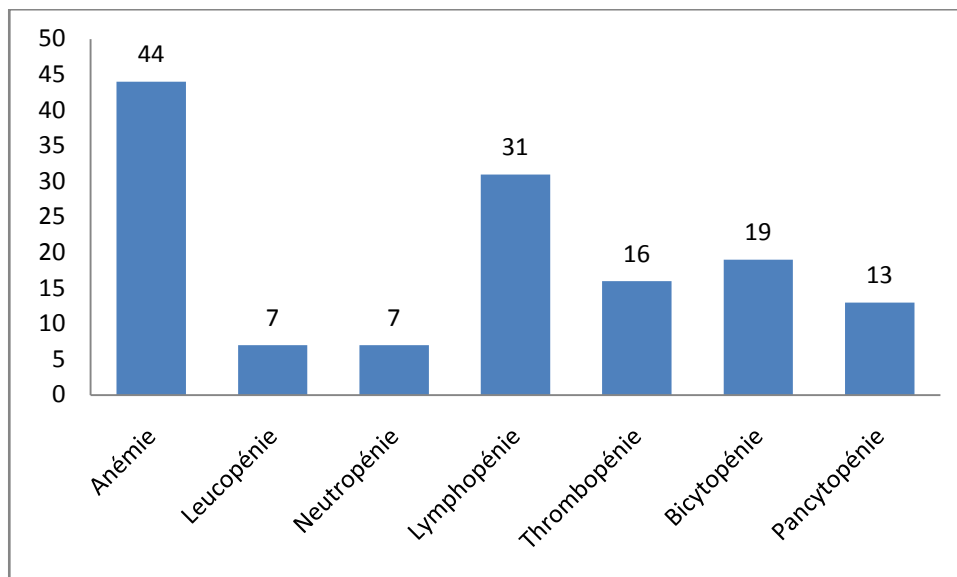


Figure 7 : Répartition des différents types des cytopénies chez les patients

2.2. Les troubles de l'hémostase

Le bilan d'hémostase a été réalisé chez tous les patients

Le TCA était allongé chez 17,64% des cas (n=9).

La recherche d'anticoagulant lupique était positive chez 88,8% des cas (n=8).

Dans 11,1% des cas (n=1), l'allongement du TCA était associé à une diminution du TP, ce patient était sous AVK pour thrombose veineuse profonde.

2.3. Le bilan inflammatoire

Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation (**VS**) chez 66,66% des cas (n=34). Elle varie de 13 mm/h à 133 mm/h avec une moyenne de 61,46 mm/h. Elle est revenue à la normale chez les patients en rémission. La persistance de cette élévation est observée chez les patients avec une hypergammaglobulinémie. Elle a été élevée seule sans association avec l'augmentation de la CRP dans 32,35% des cas (n=11).

La protéine C réactive (**CRP**) pratiquée chez tous les patients était positive chez 45,09% des cas (n=23). Elle varie de 6 mg/l à 269 mg/l avec une moyenne de 54,34 mg/l. Elle a été légèrement élevée dans 21,73% des cas (n=5), et modérément élevée chez 10 patients ayant une atteinte pleuropericardique (43,47%), et très élevée chez 8 patients ayant un contexte infectieux (34,78%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques **EPP** était pratiquée chez 28 patients. On a trouvé une hypoalbuminémie chez 18 cas (64,28%), une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 20 cas (71,42%), une hyper-alpha 2 globulinémie dans 14 cas (50%), une hyper-alpha 1 globulinémie chez 42,85% des cas (n=12), une hypo-beta 1 globulinémie dans 7,14% des cas (n=2), une hyper-beta 1 globulinémie dans 35,71% des cas (n=10), une hyper-beta 2 globulinémie dans 14,28% des cas (n=4), et il était normal chez 2 cas (7,14%). (Tableau III)

Tableau III: Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=28)

| Résultats | Nombre de cas | Pourcentage |
|-----------------------------------|---------------|-------------|
| Hypo albuminémie | 18 | 64,28% |
| Hypergammaglobulinémie polyclonal | 20 | 71,42% |
| Hyper-alpha2 globulinémie | 14 | 50% |
| Hyper-alpha1 globulinémie | 12 | 42,85% |
| Hypo-beta 1 globulinémie | 2 | 7,14% |
| Hyper-beta 1 globulinémie | 10 | 35,71% |
| Hyper-beta 2 globulinémie | 4 | 14,28% |
| Normal | 2 | 7,14% |

2.4. Le bilan immunologique

La recherche d'anticorps antinucléaires **AAN** a été faite chez tous nos patients, elle a été positive chez 94,11% des cas (n=48).

L'aspect en immunofluorescence indirecte **IFID** des AAN est précisé sur 27 dossiers .

L'aspect **moucheté** était retrouvé chez 70,37% des cas (n=19), l'aspect **homogène** chez 18,51% des cas (n=5), et l'aspect **mixte** chez 11,11% des cas (n=3).

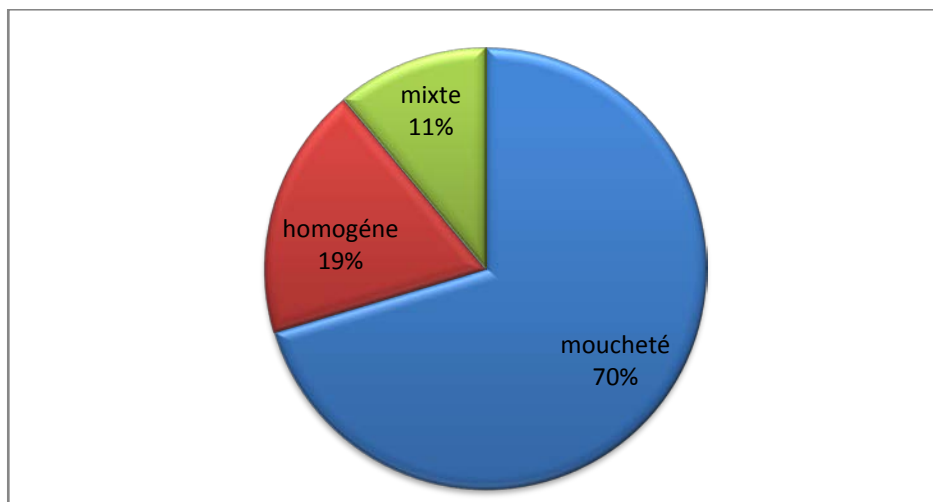


Figure 8 : Répartition des cas selon l'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN

Les anticorps **anti-ADN natifs** étaient positifs chez 64,70% des cas (n=33) .

La recherche des anticorps anti-antigènes nucléaire solubles (**Ac anti-ENA**) a été faite chez tous nos patients, les résultats sont transcrits dans le tableau suivant :

Tableau IV : Répartition des patients selon les Ac anti-ENA

| Ac anti-ENA | Nombre de cas | Pourcentage |
|-----------------|---------------|-------------|
| Ac anti SSa | 24 | 47,05% |
| Ac anti SSb | 10 | 19,60% |
| Ac anti-Sm | 11 | 21,56% |
| Ac anti RNP | 12 | 23,52% |
| Ac anti histone | 2 | 3,92% |
| Anti nucléosome | 2 | 3,92% |

La recherche d'anticorps anti phospholipides :

Une fausse sérologie syphilitique (TPHA négatif, VDRL positif) associée a un TCA allongé dans 1 cas, la recherche des Ac anti cardiolipines était positive chez ce patient.

La recherche d'anticorps anticardiolipine type IgG est revenue positive chez 9,8% des cas (n=5), et type IgM chez 3,92% des cas (n=2).

La recherche d'anticorps anti beta2 glycoprotéine 1 type IgG est revenue positive chez 5,88% des cas (n=3), et type IgM chez 1,96% des cas (n=1).

Les anticorps anticardiolipine et anti beta2 glycoprotéine1 était associés dans 7,84% des cas (n=4).

Les anticorps anticardiolipine et anti beta2 glycoprotéine1 et l'anticoagulant circulant lupique, était associés dans 3,92% des cas (n=2).

Une consommation du complément **C3** et **C4** est observée dans 29,41% des cas (n=15), dans un contexte de **néphropathie lupique** .

Une hypocomplémentémie **CH50** est observée dans 1 cas.

Le facteur rhumatoïde **FR** était positif dans 13,72% des cas (n=7).

La recherche du **cryoglobuline** était positive dans un seul cas.

3. Les autres manifestations du lupus :

3.1. Les signes généraux :

La fièvre est présente au moment du diagnostic chez 31,37% des patients (n=16). Elle est retrouvée chez 26,82% des femmes (n=11) contre 50% des hommes (n=5).

L'amaigrissement est rapporté chez 37,25% des patients (n=19) et concerne 34,14% des femmes (n=14) et 50% des hommes (n=5).

L'asthénie est rapportée chez 39,21% des patients (n=20). Elle est présente 36,58% (n=15) des femmes et 50% des hommes (n=5).

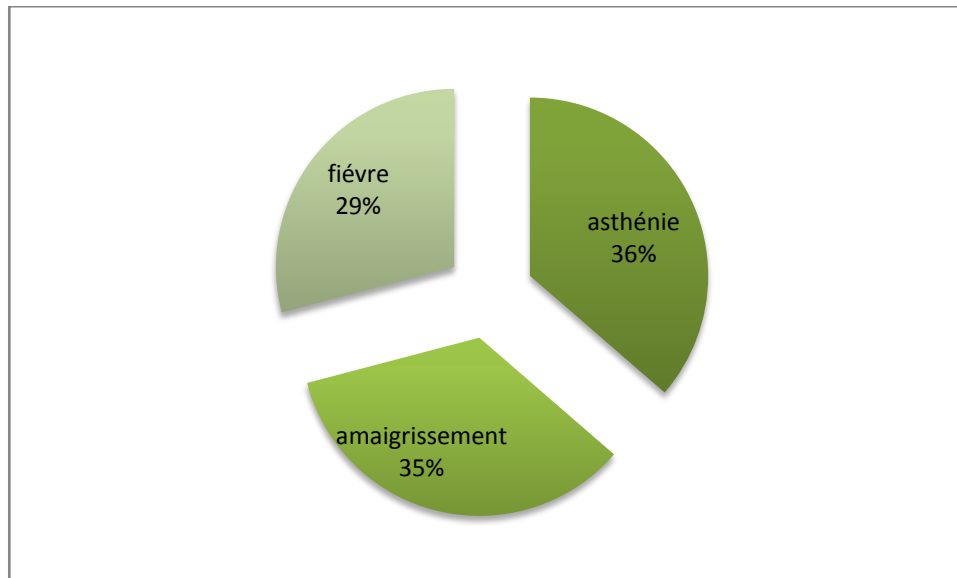


Figure 9 : Répartition des manifestations générales

3.2. Atteinte rhumatologique

L'atteinte rhumatologique représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série. Elle est présente chez 80,39 % des cas (n=41) touchant 78,04 % des femmes (n=32) et 90 % des hommes (n=9).

Les polyarthralgies de type inflammatoire sont les manifestations dominantes puisqu'ils sont retrouvés chez 100% des cas, touchant les grosses et les petites articulations (genou, hanche, coude, main). L'arthrite est présente dans 31,70 % des cas intéressant essentiellement les petites articulations . Les myalgies sont rapportées chez 14,63 % des cas.

Au plan paraclinique, le facteur rhumatoïde a été recherché chez 29 patients (56,86%), est revenu positif dans (n=7) (24,13%). Les anticorps anti peptides cycliques citrullinés étaient positifs dans 1 cas .

Une échographie articulaire a objectivé une synovite du poignet gauche chez 1 cas.

3.3. Atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanée était présente chez 72,54% (n=37) de nos patients, revêtant 3 aspects cliniques :

- lésions lupiques : n=35(94,59%)
- lésions vasculaires : n= 6 (16,21 %)
- Autres lésions: n= 20(54,05%)

Tableau V : Répartition des manifestations dermatologiques chez les patients

| Manifestations cutanéomuqueuses | | Nombre de patients | pourcentage |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------|
| Lésions lupiques | Erythème malaire | 22 | 59,45% |
| | Ulcérations des muqueuses | 12 | 32,43% |
| | Lupus discoïde | 8 | 21,62% |
| | lupus annulaire disséminées | 7 | 18,91% |
| | photosensibilité | 20 | 54,05% |
| Lésions vasculaires | Syndrome de Raynaud | 4 | 10,81% |
| | Livedo | 4 | 10,81% |
| Autres | Alopécie | 18 | 48,64% |
| | Syndrome sec | 12 | 32,43% |

Trois (n=3) de nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée. Les résultats anatomopathologiques ont confirmé le diagnostic de lupus.

3.4. Atteinte rénale

L'atteinte rénale a été retrouvée chez 54,9% des cas (n=28), avec des œdèmes dans 25,49% des cas (n=13), une HTA dans 11,76% des cas (n=6), et une hématurie macroscopique dans 3,92% des cas (n=2).

Le bilan rénal a été demandé chez tous les patients. Il était perturbé chez 19,6% des cas (n=10) avec des DFG qui varient entre 6,4 et 54 ml/min/1,73m² avec une moyenne de 29,07 ml/min/1,73m².

Sur le plan paraclinique, la protéinurie >0.5g/24h était positive chez 39,21% des cas(n=20), la leucocyturie sans germes dans 9,8% des cas (n=5), l'hématurie dans 11,76% des cas (n=6), et l'infection urinaire dans 15,68% (n=8).

La PBR, réalisée chez 39,21% des cas (n=20), a révélé une néphropathie glomérulaire de type 1 dans 5% des cas (n=1), de type 2 dans 15% des cas (n=3), de type 3 dans 50% des cas (n=10), de type 4 dans 20% des cas (n=4), type 5 dans 10% des cas (n=2), selon la classification de l'OMS

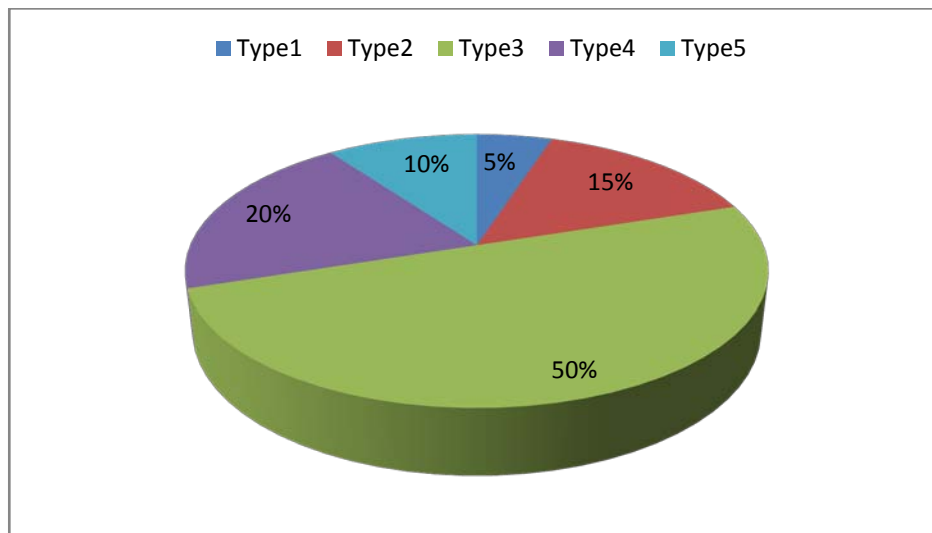


Figure 10 : Répartition des résultats de la PBR selon le stade de la néphropathie lupique

3.5. L'atteinte cardiovasculaire :

Elle est présente chez 37,25% des cas (n=19).

La péricardite était présente dans 19,60% des cas (n=10).

L'insuffisance cardiaque globale chez 5,88% des cas (n=3).

L'insuffisance cardiaque droite chez 1,96% des cas (n=1).

La thrombose veineuse profonde chez 7,84% des cas (n=4), dont 2 cas ont été compliqué par embolie pulmonaire 3,92%.

Un trouble de rythme type block auriculo-ventriculaire de type 1 **BAV 1** chez 1,96% des cas (n=1).

3.6. L'atteinte neuropsychiatrique :

En ce qui concerne l'atteinte neuropsychique, elle est retrouvée chez 4 cas soit 7,84% des cas. Le premier cas avait un accès psychotique aigue , l'IRM réalisé chez le patient a montré des

atteintes de démyélinisation avec une étude du LCR normal. Le deuxième cas a présenté un syndrome confusionnel associé à des troubles de l'humeur avec un IRM normal. Le troisième cas avait un syndrome dépressif. Le quatrième cas a présenté des manifestations centrales déficitaires, associé à une parapésie, et un syndrome parkinsonien, la TDM cérébrale a objectivé une atrophie cortico-sous corticale.

3.7. L'atteinte pleuropulmonaire :

Elle est retrouvée chez 27,45% de nos patients (n=14).

Elle se manifeste **cliniquement** par la dyspnée dans 21,56% des cas (n=11), la douleur thoracique dans 3,92% des cas (n=2), la toux dans 3,92% des cas (n=2), et l'hémoptysie dans 1,96% des cas (n=1).

La **Radiographie thoracique** a objectivé une pleurésie dans 19,60% des cas (n=10), une pneumonie dans 3,92% des cas (n=2), et un syndrome interstitiel dans 1,96% des cas (n=1).

La **TDM thoracique** a objectivé un épanchement pleural associé à des adénopathies médiastinales en rapport avec la tuberculose dans 1 cas, et une infiltration intraparenchymateuse interstitielle diffuse dans 1 cas.

3.8. Le syndrome des antiphospholipides :

Notre série comprend 5 cas de SAPL secondaire, avec 2 cas de thrombose veineuse profonde, 2 cas de thrombose veineuse profonde compliqués d'embolie pulmonaire, et 1 cas de fausse couche.

3.9. Lupus associé au syndrome de Gougerot-Sjögren:

Un syndrome de Gougerot-Sjögren associé a été diagnostiqué chez 11 cas (21,56%).

Le diagnostic a reposé sur l'association d'un syndrome sec et la présence des anticorps anti SSA dans (2 cas), et sur l'association d'un syndrome sec et une biopsie des glandes salivaires accessoires BGSA classé supérieur ou égale au grade 3 dans (9 cas).

Tableau VI : Les résultats de la BGSA chez nos patients

| Le grade | Le nombre des cas | Le pourcentage |
|--------------------------------|-------------------|----------------|
| Scialadénite chronique grade3 | 5 | 9,80% |
| Scialadénite chronique grade 4 | 4 | 7,84% |

4. Traitement et évolution :

Le traitement du LES était basé d'une part sur des moyens non médicamenteux entre autres l'éducation thérapeutique, les moyens physiques et les mesures hygiéno-diététiques et d'autre part sur des traitements pharmacologiques. Une protection solaire était prescrite chez tous nos malades.

Les mesures hygiéno-diététiques étaient focalisées essentiellement sur l'activité physique en dehors des poussées, régime alimentaire hypocalorique et hypo sodique. Les contraceptifs oraux à type micro-progestatifs étaient prescrits chez tous nos malades nécessitant un moyen de contraception. (n=31).

Le traitement de LES avait fait appel à la corticothérapie systémique dans 82,35% des cas (n=42) . Celle-ci était initiée par des bolus de Méthylprédnisolone dans 50,98% des cas (n=26), en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive .

Les antipaludéens de synthèse étaient prescrits chez tous nos patients. Complicé de rétinotoxicité chez une seul femme.

L'acide mycophénolique (mycophénolate mofétil MMF) a été prescrit chez 17,64% des cas (n=9) .

Le cyclophosphamide a été prescrit chez 17,64% des cas (n=9) cas , en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive dans 15,68% des cas et une atteinte neurologique dans 1 cas. Le traitement d'entretien était ensuite assuré par l'Azathioprine (AZA) dans 2 cas, et le MMF dans les autres cas.

La méthotrexate MTX a été prescrite dans 4 cas(9,8%) pour des arthralgies résistantes au traitement conventionnel.

On a trouvé 8 cas d'anémie hémolytique auto immune, qui ont été traités et bien évolué sous corticotherapie à la dose de 1 mg/kg/jour.

16 cas de thrombopénie dont la plus profonde était à 39000/mm³, ont bien répan due au traitement par corticothérapie utilisé pour d'autre indication. Aucun entre eux n'a nécessité la transfusion de culot plaquettaires. Une supplémentation en fer est prescrite chez les patients avec anémie ferriprive.

L'évolution des manifestations hématologiques est généralement favorable sous traitement conventionnel.



DISCUSSION



I. Etude théorique

1. Définition

Le lupus érythémateux est une maladie chronique, qui résulte d'un dérèglement multifactoriel du système immunitaire et qui illustre parfaitement le concept de maladie auto-immune systémique. Affection aux symptômes multiples, elle se déclare le plus souvent par des manifestations cutanées ou articulaires, mais elle peut toucher n'importe quel organe. Par la complexité de son diagnostic et de son traitement, le lupus érythémateux est une maladie parfois grave dont le diagnostic et la prise en charge font appel à un grand nombre de spécialités médicales : dermatologie, rhumatologie, médecine interne, néphrologie, hématologie, pédiatrie, biologie médicale, mais aussi parfois pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie [1].

2. Historique

Jusqu'à la fin du 19^e siècle, le terme de lupus servait à désigner diverses affections ulcéreuses de la peau dont les marques font penser à des morsures de loup. Il est vraisemblable que celles-ci furent reconnues dès l'Antiquité mais décrites sous des dénominations très diverses. La première mention se trouve consignée dans la Bible de Moïse sous l'appellation de Tsara'ath, une atteinte grave ulcéreuse de la peau. Une seconde affection évoquée dans le Lévitique est le Sapa'hat correspondant à des dartres cutanées. Hippocrate, en 400 av. J.- C., parle des maladies de la peau sous des dénominations très diverses. Le terme d'Herpes esthiomenos est donné aux éruptions qui s'étendent (Herpes) et qui rongent (esthiomenos). Aurelius Celse (ii^e siècle apr. J.- C.) inclut l'Herpes qui ronge la peau dans sa description du Therioma où l'on trouve indiqués les principaux caractères du lupus, érythème et nécrose. Claude Galien utilise le nom d'Herpes ulcerus pour désigner les ulcérations superficielles de la peau. Paul d'Égine décrit, sous le nom de Formica, les mêmes maladies dont il admet deux espèces, Formica miliaris et Formica corrosiva[5]

Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877) , lors d'une conférence le 4 juin 1851, après avoir présenté quatre malades atteints de la même affection, rappelle surtout l'attention sur le fait que « cette maladie, que Bielt avait signalée le premier sous le nom d'érythème centrifuge, est une variété de lupus » (le lupus des dermatologues est une forme de tuberculose cutanée). Il propose d'appeler cette variété « lupus érythémateux ». C'est Cazenave qui a ainsi introduit cette nouvelle notion sémantique, qui existe désormais dans la littérature. Hebra le reconnaît en 1860 en écrivant dans son manuel « Der Lupus erythematodes, eine ebenfalls erst in letzter Zeit von Cazenave und von mir genauer präcisierte... » (le lupus érythémateux, une maladie de la peau décrite récemment avec précision par Cazenave et moi-même...)[6]



Figure 11 : x.Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877).[6]

Moriz Kaposi (1837-1902) était le premier physicien a reconnaitre plus profondément le LES dans son article publié en 1872 (Des symptômes constitutionnels dangereux peuvent être associés intimement avec le processus en question « lupus érythémateux »).La suite de l'histoire est mieux connue : description des multiples manifestations viscérales de la maladie systémique, découverte des cellules dites LE en 1948 et du « facteur de Haserick » en 1949, qui ont donné au LES ses premiers critères biologiques, démonstration de la présence d'anticorps antinucléaires et de leurs diverses spécificités antigéniques. En 1954 ,Miescher et Fauconnet ont observé que

l'absorption du sérum lupique avec nuclei a empêché son capacité pour induire le phénomène des cellules LE. Deux autres marqueurs immunologiques ont été identifié en 1950 : la sérologie faux positif du syphilis, et le test d'immunofluorescent.

En 1954 c'était la première fois que le lupus induit par les médicament a été décrit avec l'antihypertenseur (l'hydralazine). La découverte de l'atteinte rénal a été faite à l'école de médecine d'Otago en 1959.

En 1971 la première classification des critères du LES nécessitant 4 de 14 critères, qui ont été révisés plus tard en 1982 par le collège américain des rhumatologues.[7,8,9,10]

3. Données épidémiologiques

Le lupus érythémateux systémique est une maladie distribuée autour du monde, elle survient chez le deux genres et a travers les races et les groupes d'âges ; cependant, les taux élevés sont observés chez les adultes, les femmes et chez les non caucasiens[11,12]. Elle est décrite plus sévère au sein de certains groupes ethniques, tels que les noirs afro-américains ou les hispaniques, pour des raisons possiblement génétiques et socio-économiques[13,14].

Il est plus fréquent chez les femmes , en particulier les femmes en âge de procréation, avec un sexe ratio femme: homme de 8-15:1 . en pré-puberté et chez les sujets âgés, le sexe ratio est 2-8:1[13].

On utilisant les critères ACR (1982 ou 1997), l'incidence aux États-Unis est estimée à 7,3 pour 100 000, et en Europe elle est estimée à 1,9 pour 100 000 (1,49-2,31), à 4 pour 100 000 (2,4-5,7) en Angleterre et jusqu'à 4,8 pour 100 000 en Suède .[15]

Cependant la prévalence est entre 6.5 à 178.0 pour 100,000.[13]

Le rôle du terrain génétique dans le développement du LES apparaît important et 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.[15]

Le taux d'atteinte chez l'enfant est très diminué par rapport au taux d'atteint chez l'adulte.

Le taux de survie a augmenté de 50% en 1950 a 95% en 2000.[13]

4. Physiopathologie

4.1. Généralités :

La découverte de la cellule LE (Lupus erythematosus) par Hargraves en 1948 a créé la condition nécessaire à l'unification d'un certain nombre de situations pathologiques sous la dénomination de lupus érythémateux systémique. L'identification ultérieure de la nature du facteur sérique responsable de la formation de la cellule LE a permis de découvrir les liens privilégiés qui existaient entre le lupus et la présence d'une auto-immunité antinucléaire. La découverte des anticorps antinucléaires puis, en 1957, des anticorps anti-ADN en tant que marqueurs du lupus, a été suivie au début des années 60 par la description du premier modèle de lupus chez les souris femelles hybrides de première génération [16].

Bien qu'il n'existe aucune preuve formelle chez l'homme, une littérature sans cesse croissante dans des modèles animaux montre que le matériel apoptotique constitue le réservoir d'auto antigènes dans le LES[17]. Le système immunitaire inné et adaptatif sont impliqués, les interactions entre auto antigènes, cellules dendritiques, lymphocytes B et lymphocytes T aboutissant à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme.[18] La réaction auto-immune sera ensuite entretenue par divers mécanismes[19].

Les anticorps (Ac) antinucléaires, sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers signes cliniques. Leur apparition tend à suivre une voie prévisible, avec une accumulation des anticorps spécifiques pendant que les patients restent asymptomatiques.[20]

Plusieurs stratégies thérapeutiques qui ciblent notamment les lymphocytes B et différentes cytokines sont en développement et pourraient éviter certains des effets secondaires induits par les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés.[2]

4.2. Immunopathologie :

a. Un dénominateur commun : les anticorps antinucléaires

Les auto-anticorps sont les témoins de phénomènes d'auto-immunisation physiologique ou pathologique. Dans certaines maladies auto-immunes, ils sont d'excellents marqueurs diagnostiques, parfois pronostiques et même des acteurs pathogènes, mais leur existence n'est pas toujours synonyme de maladie auto-immune, ils peuvent être dus à des infections chroniques[21], induit par des médicaments (antihypertenseurs, les antiépileptiques...)[22], ou dus à un processus tumoral.[23]

Les anticorps antinucléaires dans le LES peuvent être divisés en deux types on se base sur les propriétés biochimiques des molécules [24]. Le premier type comporte les anticorps anti ADN et les composants nucléosomal apparentés comme les histones .[25] Le deuxième type des anticorps antinucléaires comporte les anticorps anti protéine de liaison de l'ARN. Ces anticorps sont aussi connus sous le nom d'anticorps anti antigènes nucléaires extractibles/solubles (Sm, RNP, Ro et La) . Ainsi, les deux types d'anticorps anti nucléaires se relaient avec les complexes de protéines avec l'ADN ou l'ARN.[26]

Pendant que les anticorps anti composant nucléosomal et les anticorps anti protéine de liaison de l'ARN peuvent être pathologiques, déterminer leur rôle dans la maladie peut être difficile et dépend des manifestations de la maladie, du type de l'expression de l'anticorps, ou de la méthode utilisé pour leur mesure.[26]

La possibilité de déterminer la relation entre un anticorps antinucléaire et les manifestations de la maladie, dépend aussi de la possibilité de faire des mesures quantitatives des anticorps pendant les manifestations. Les niveaux des anticorps anti ADN sont aussi inclus comme critère d'activité dans le (SLEDAI) .[27]

Le manque d'une relation claire entre les différents type d'anticorps anti ADN et l'activité de la maladie a deux explications : l'évaluation peu fréquente après le diagnostic, ou l'évaluation qualitative au lieu de la quantitative.[26]

Les auto-anticorps caractéristiques et spécifiques du LS ont une haute affinité pour l'ADN natif. Ils sont d'isotype G et comportent de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une activation lymphocytaire B sous influence d'un antigène (Ag) et de lymphocytes T. D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac antiplaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac antiC1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti-actinine). Les Ac antiphospholipides et anti-b2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires.[28]

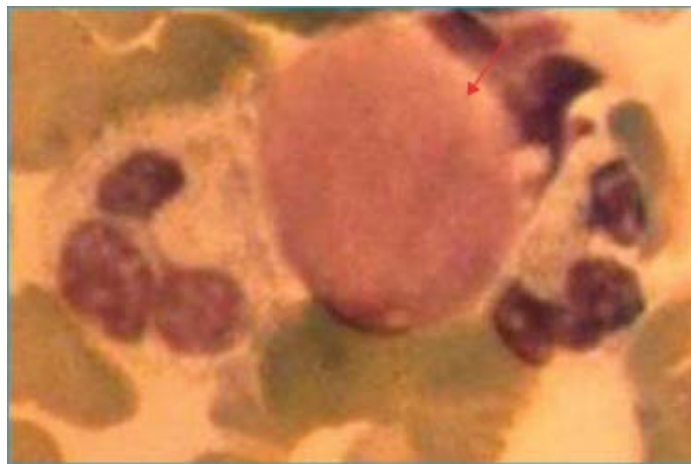


Figure 12 : Cellule de Hargraves : ces deux polynucléaires neutrophiles phagocytent le noyau (flèche) dont des anticorps antinucléaires ont provoqué l'apoptose[29]

b. L'apoptose dans la pathogénie du lupus érythémateux systémique

Il y a deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose. la nécrose est un mort cellulaire accidentel dû a un événement aigu(mécanique, physique, chimique) .[30]

L'apoptose est un mort cellulaire programmé qui suit les caractéristiques biochimiques et morphologiques, elle est induite soit par des facteurs intrinsèques ou extrinsèques, les cellules morts sont nettoyées par un système phagocytaire efficace.[31]

Normalement, le système phagocytaire détruit rapidement les cellules apoptotiques avant qu'ils libèrent leur produits modifiés. Dans le cas du LES le processus apoptotique et/ou le nettoyage du produit de l'apoptose peut être perturbée[32], cela va être exposé au system immunitaire, et reconnue comme étranger et dangereux.[33]

Par conséquent, l'apoptose est le processus clé dans l'étiologie du lupus érythémateux systémique. La diminution de la clairance des corps apoptotiques peut être responsable du développement de l'auto-immunité par la provocation de l'intolérance au niveau de tissu. En outre, la phagocytose des cellules apoptotiques peut aboutir à une réponse pro-inflammatoire en présence des anticorps. Cela peut soutenir les conditions inflammatoires et la pathologie trouvée dans le lupus.[34]

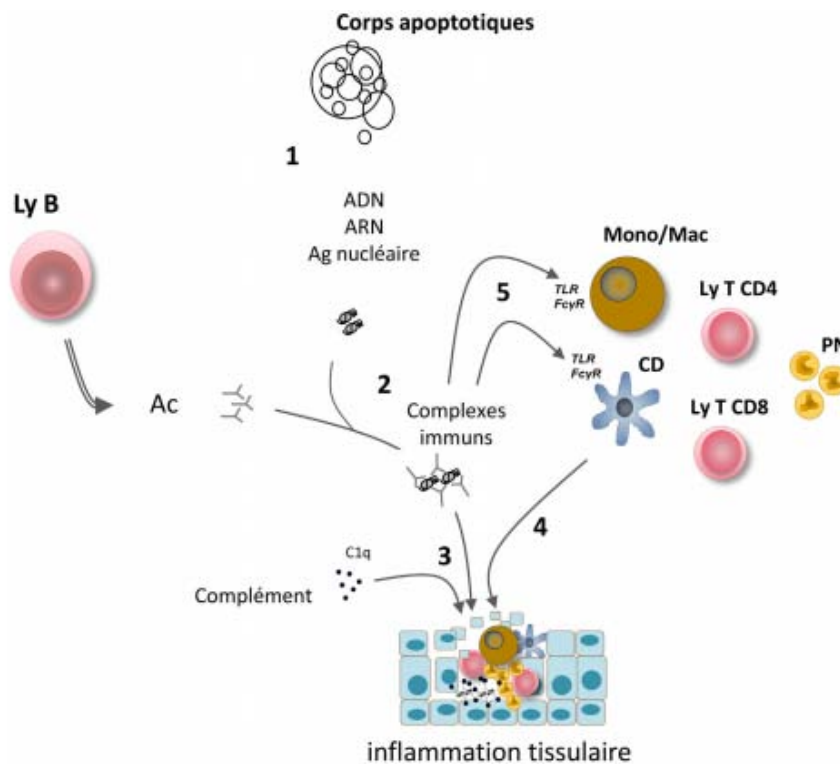


Figure 13 : le rôle de l'apoptose dans la pathogénie du lupus[34]

c. Le rôle central des lymphocytes B

Les lymphocytes B occupent une place à part dans le système immunitaire et dans la physiopathologie de la maladie, puisqu'en plus de sécréter les anticorps, ces cellules sont capables de jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes, elles sont donc capables d'influer sur la maladie selon des mécanismes dépendants des anticorps mais également selon d'autres mécanismes comme leur capacité de sécréter des cytokines ou de réguler d'autres cellules.[17]

Les lymphocytes B des patients lupiques ont une capacité augmentée de sécréter des anticorps (classique hypergammaglobulinémie polyclonale rencontrée chez les patients affectés de LES).[35]

L'existence de signaux qui favorisent l'activation et la différenciation des lymphocytes B, aboutit à l'augmentation des plasmocytes et des plasmablastes. Les anticorps au cours du LES peuvent avoir comme cible : ADN, ARN, histones, nucléosomes. Ces auto anticorps sont en même temps importants pour le diagnostic et en même temps ils sont responsables de certaines des manifestations cliniques [36,37]

Les causes de l'hyperactivation des lymphocytes B sont multiples. L'excès d'auto-Ag initie l'activation des lymphocytes B, mais pour que l'activation soit optimale, les lymphocytes B doivent recevoir des stimulations supplémentaires. Ces stimulations sont présentes en excès dans le lupus et, en conséquence, les lymphocytes B sont constamment exposés à la pression de facteurs induisant leur activation et leur différenciation en cellules productrices d'Ac. Ces facteurs de co-stimulation sont apportés par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires ainsi que :

- le ligand de CD40, soluble ou membranaire.
- les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des lymphocytes B : BlyS (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGFb, IFNa, IL-6, IL-17, IL-21 ;
- les TLR7 et 9[28]

Les complexes immuns contenant des anticorps antiribonucléoprotéine peuvent activer les cellules dendritiques de type plasmocytoïde pour leur faire sécréter des interférons de type I. La stimulation des lymphocytes B par des complexes immuns contenant de l'ADN induit la sécrétion d'auto anticorps anti nucléosome via un mécanisme dépendant du BCR (B-Cell-Receptor) et de TLR 9 [38,39]. La reproduction de ce processus est reproduit par CpG ADN [39].

La baisse d'expression des récepteurs inhibiteurs Fc gamma IIB qui aboutit a un seuil d'activation des lymphocytes B bas[40], Et le nombre important des lymphocytes B autoréactifs ayant échappé aux mécanismes de tolérance, vont faciliter l'activation des lymphocytes B[41].

La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion des auto-Ac. Les lymphocytes B sont également des cellules présentatrices d'Ag, beaucoup moins efficaces que les cellules dendritiques, mais beaucoup plus nombreuses. Ils sécrètent différentes cytokines et chimiokines telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNF et les lymphotoxines et . Leur déplétion in vivo chez l'animal prévient le développement du lupus. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies[28].

d. Les lymphocytes T contrôlent la réaction auto-immune

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LES. L'existence de lymphocytes T autoréactifs dans le LES a été rapportée à plusieurs reprises. Les lymphocytes T ont plusieurs autres particularités dans le LES : les lymphocytes T CD4 et CD8 du LES ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active ; ils infiltrent les tissus et sont résistant à l'anergie et à l'apoptose[28].

Les lymphocytes T CD4+ : Les lymphocytes T des patients lupiques sont activés comme en témoigne l'augmentation d'expression à leur surface du HLA-DR et sont capables de favoriser la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B. Malgré cette hyperactivation, ces lymphocytes se caractérisent par une réponse déficiente pour de nouveaux antigènes ou bien lors de réponses mémoires[17].

L'accumulation augmentée des lymphocytes T mémoires résulte de l'activation de la transduction de PI3K/AKT/mTOR, permettant la résistance a l'apoptose[42], en addition il ya une déviation vers la production des lymphocytes T Helper 17(TH17), avec une régulation négative des (TH1), cytokines(Treg), INF gamma, et des TGF b, et une régulation positive des IL-6 IL-17, et des cytokines (TH17).[43]

Les lymphocytes T CD8⁺ : Il contrôlent l'infection, la malignité, et l'immunité autoreactive par la libération de protéines cytotoxiques, en cas de LES, les fonctions de cytotoxicité sont affaiblies ce qui mène à l'augmentation de l'auto-immunité et des risques infectieux .[44]

Chez des patients affectés de neurolupus et ayant des lésions diffuses de la substance blanche, il existe une expansion de lymphocytes T autoréactifs dirigés contre différentes protéines de la myéline. Cette population de lymphocytes T spécifiques n'est pas retrouvée chez des patients indemnes de toute lésion neurologique et cette population disparaît après le traitement par immunosuppresseurs. Des cellules dendritiques obtenues à partir de la différenciation de monocytes normaux en présence de sérum de patients actifs ont la capacité unique d'activer des lymphocytes T allogéniques et de reproduire le phénotype des lymphocytes de ceux observés chez les malades.[17]

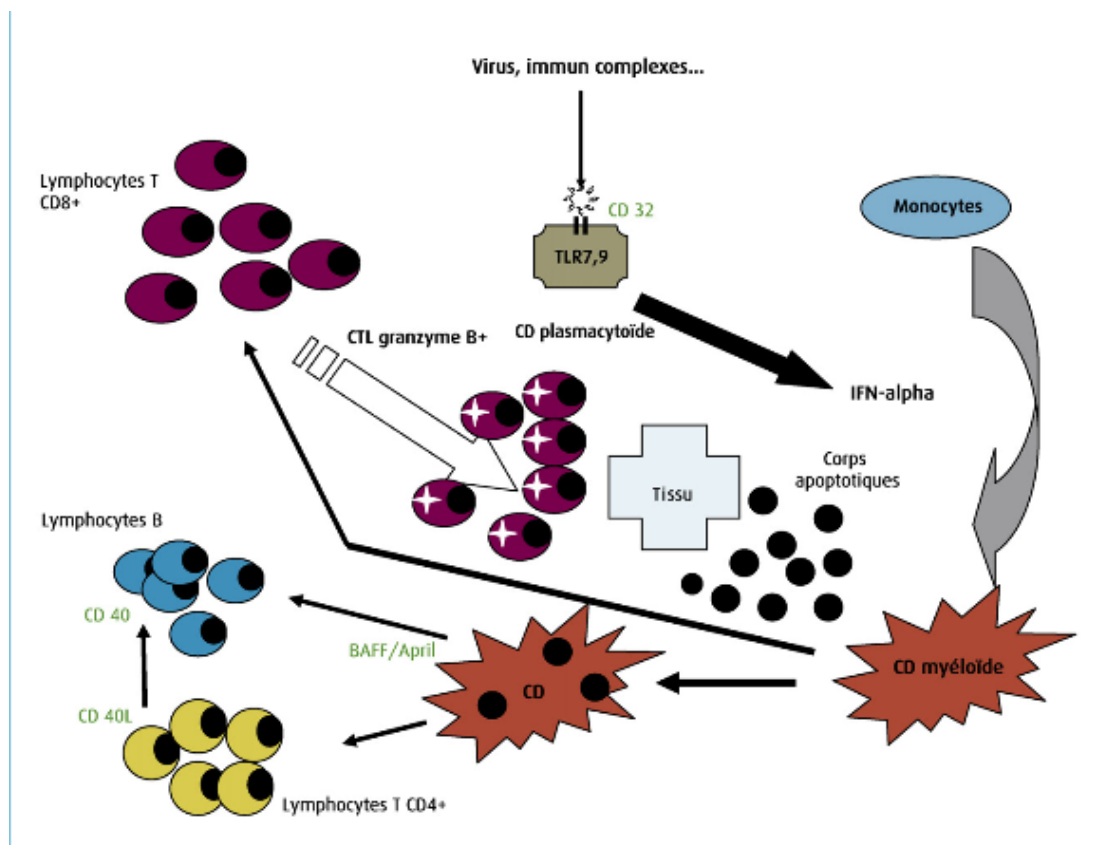


Figure 14 :Le rôle des lymphocytes T et B dans la pathogénie du lupus[17]

e. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques constituent une famille de cellules d'origine médullaire spécialisées dans la présentation antigénique. Elles exercent un rôle de sentinelle dans les organes non lymphoïdes. In vitro, on peut induire, en présence d'un mélange de cytokines, la différenciation des cellules dendritiques à partir de progéniteurs hématopoïétiques CD34+ ou de précurseurs monocytaires sanguins. Le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), le tumor necrosis factor α (TNF- α) et l'interleukine-4 (IL-4) en sont des régulateurs clés.[45]

Les cellules dendritiques sont importantes pour la régulation de l'immunité et de la tolérance. Dans le LES, les monocytes fonctionnent comme des cellules présentatrices d'antigène, ils sont capables de se différencier en cellules dendritiques et de capturer des antigènes des cellules mortes pour les présenter aux lymphocytes T CD4+. La capacité de différencier les monocytes en cellules dendritiques est corrélée avec l'activité de la maladie et dépend des actions de INF- α [46]. Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9. Les CD participent également à l'activation des lymphocytes B[28].

CD11c, CD123+, et les cellules dendritiques plasmocytoides sont à l'origine de la production de l'INF- α . [46]

Plusieurs équipes ont publié des résultats allant dans le même sens: chez les patients affectés de LES, l'anomalie la plus significative se caractérise par l'augmentation de l'expression des gènes régulés par l'IFN- α . Ainsi l'IFN- α apparaît une cible immunothérapeutique intéressante, d'ailleurs le blocage de cette cytokine constitue une alternative thérapeutique dans les modèles animaux.[17]

f. Le rôle des cytokines

Les cytokines sont typiquement groupées pour leurs fonctions en T helper (Th)1, Th2, et Th17. En générale, la production excessive des cytokines Th2 favorise l'hyperactivité et la réponse humorale des cellules B, alors que l'hyperactivité et l'inflammation des cellules T s'associe fréquemment avec l'excès des cytokines Th1 et Th17.[47]

Certaines cytokines sont clés dans la physiopathologie du LES. Il s'agit en particulier des IFN- α , IFN- γ et, de l'IL-10, de BlyS et CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont, ou ont été, la cible de biothérapies.[28].

Les interférons (INF) ont plusieurs effets sur l'immunité. Initialement étaient identifiés pour leurs propriétés antivirales, ils affectent plusieurs fonctions immunitaires (la prolifération cellulaire, la prolifération et la survie des lymphocytes B et T, cellules NK...). Les interférons peuvent influencer la pathogénèse du LES, soit directement (on agit sur les cellules immunitaires), ou indirectement .[47]

Les données connues sur les effets immunologiques de l'IFN- α permettent d'évoquer la responsabilité des cytokines dans la genèse de nombreuses anomalies biologiques constatées chez les patients lupiques, comme par exemple : l'activité présentatrice d'antigènes des monocytes, les réponses humorales et cellulaires exagérées, la lymphopénie et le déséquilibre du réseau des cytokines et des chimiokines. De plus, par ses propriétés pro-apoptotiques directes, l'IFN- α augmenterait la présence d'auto-antigènes, favorisant la rupture de tolérance contre l'ADN. L'action de l'IFN- α n'est évidemment pas limitée au système immunitaire. En effet, l'IFN- α pourrait également avoir une action pathogène directe sur les tissus cibles en dégradant les ARN, en diminuant les synthèses protéiques, en perturbant les fonctions mitochondriales et en induisant l'apoptose. Certaines manifestations neuropsychiatriques de la maladie pourraient éventuellement s'expliquer par ces mécanismes.[48]

L'IFN- γ a un rôle physiopathologique très proche de celui de l'IFN- α , l'efficacité clinique des anticorps monoclonaux neutralisant l'IFN- α ou l'IFN- γ a été testée dans plusieurs essais thérapeutiques dont les conclusions ne sont pour l'instant pas connues.[28]

BlyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui peut se fixer sur trois récepteurs (TACI, BCMA et BAFF-R). BlyS a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes. Les modèles murins transgéniques et les données dans le lupus humain ont clairement montré que BlyS jouait un rôle important dans la pathogénèse du lupus [28]

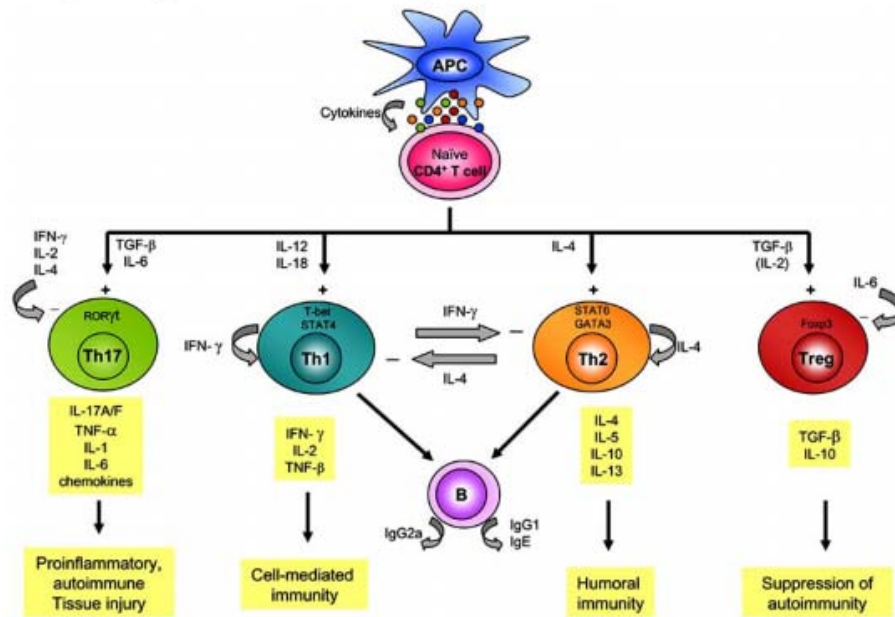


Figure 15 : le rôle des cytokines sur le développement des cellules T [47]

g. L'activation du complément dans le LES

Le complément est activé souvent chez les patients avec LES. Les dépôts de C3, C4, et les protéines associés au complément peuvent être facilement détectés à la biopsie des tissus inflammés des patients avec LES. L'activité du complément et la voie classique est généralement réduite en relation avec l'activité de la maladie et augmente suite au traitement. La cause initiale de l'activation du complément en LES est la formation de niveaux augmentés des complexes immuns (IC), qui vont activer le complément par la voie classique [49].

La relation entre les déficits en complément et LES peut être expliquée par plusieurs mécanismes, comme la diminution de l'élimination des cellules apoptotiques, des changements dans la régulation des cytokines ou l'induction anormale de la tolérance. Aussi pendant le LES, le complément est activé en augmentant le déficit du à la consommation. Le complément participe aussi à la réaction inflammatoire pendant la maladie en provoquant plus d'endommagement tissulaire [50,51].

4.3. La physiopathologie de l'atteinte hématologique

a. L'anémie

Les types d'anémie au cours du lupus sont essentiellement, l'anémie inflammatoire, l'anémie ferriprive, et l'anémie hémolytique auto-immune (AHA).

a.1. L'anémie inflammatoire

L'anémie inflammatoire (AI) qualifiée par les anglo-saxons d'anémie des maladies chroniques (anemia of chronic disease[ACD]) se rencontre dans de nombreuses situations cliniques, dont le point commun est l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique. L'inflammation représente chez l'adulte la seconde cause d'anémie après la carence en fer. Les cytokines inflammatoires, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1 et IL-6 ont un impact sur l'érythropoïèse à trois niveaux :

- Une toxicité directe sur les phases précoces de l'érythropoïèse ;
- Une production insuffisante d'érythropoïétine ;
- Un déficit en fer disponible pour l'érythropoïèse.[52]

La découverte de l'hepcidine a permis de relier l'inflammation et la perturbation du métabolisme du fer et offre ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques.

- Conséquences directes des cytokines inflammatoires sur l'hématopoïèse précoce ou sur érythropoïèse :
 - ❖ **L'hématopoïèse précoce** : par l'inhibition de la prolifération des progéniteurs murins et la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches par le TNF- α et le TGF- β . Le TNF- α , l'IFN- γ , et le TGF- β activent de façon synergique l'apoptose des cellules CD34+ humaines via le système Fas/Fas ligand. En dehors de l'apoptose, le TNF- α peut induire un état de sénescence cellulaire qui participe à l'inhibition de la croissance .
 - ❖ **Érythropoïèse** : Le TNF- α et l'IFN- γ inhibent la formation des colonies érythroïdes in vitro. La prolifération des burst forming unit-erythroid (BFU-E) et des colony forming

unit-érythroïde(CFU-E) est inhibée par le système Fas/Fas-ligand. De plus les cellules érythroïdes immatures expriment plusieurs récepteurs de mort cellulaire. Les ligands (TNF-, Fas-ligand, TRAIL) de ces récepteurs de mort cellulaire produits par les érythroblastes matures et les cellules inflammatoires exercent un rétrocontrôle sur le développement des érythroblastes moins matures. Le TGF-peut agir par un autre mécanisme sur la différenciation érythroïde en inhibant l'activité de la télomérase. Les modèles animaux ont montré que l'exposition au TNF-induit une anémie modérée et que l'érythropoïèse peut être rétablie lorsqu'un traitement par érythropoïétine est conduit. De plus, au cours de l'inflammation, l'anémie est corrélée à l'augmentation des cytokines inflammatoires.[52]

- Inhibition de la production d'érythropoïétine et perturbation de la voie de signalisation : Les cytokines pro-inflammatoires inhibent la synthèse des ARN messagers de l'érythropoïétine et conduisent à un taux insuffisant d'érythropoïétine sérique au cours du LES . L'augmentation de la synthèse des Suppressor Of Cytokine Signaling/Cytokine Inducible SH2 protein (SOCS/CIS) participe aussi à la résistance à l'érythropoïétine en altérant la voie de signalisation de celle-ci.[52,53]
- Modification de l'homéostasie du fer :L'hepcidine est un peptide antimicrobien composé de 20 à 25 acides aminés, qui représente le lien entre inflammation et métabolisme du fer.

L'hepcidine semble exercer un rôle direct sur l'érythropoïèse. L'hepcidine inhibe l'absorption intestinale du fer ainsi que la libération du fer stocké par les macrophages en se liant à la ferroportine ce qui conduit à sa dégradation . La séquestration du fer provoque une baisse du fer sérique et un déficit en fer pour l'érythropoïèse d'où l'apparition d'une anémie qui partage les caractéristiques sémiologiques de l'anémie ferriprive.

L'IL-6 et non l'IL-1 ou TNF-a, induit la synthèse hépatique de l'hepcidine qui est à l'inverse inhibée par l'anémie et l'hypoxie . Le taux sérique de l'hepcidine n'a pas été

mesuré au cours du lupus, mais il a été signalé qu'un taux élevé d'IL-6 serait corrélé à l'anémie, suggérant ainsi un lien probable de l'anémie au cours du lupus avec l'hepcidine [52,53].

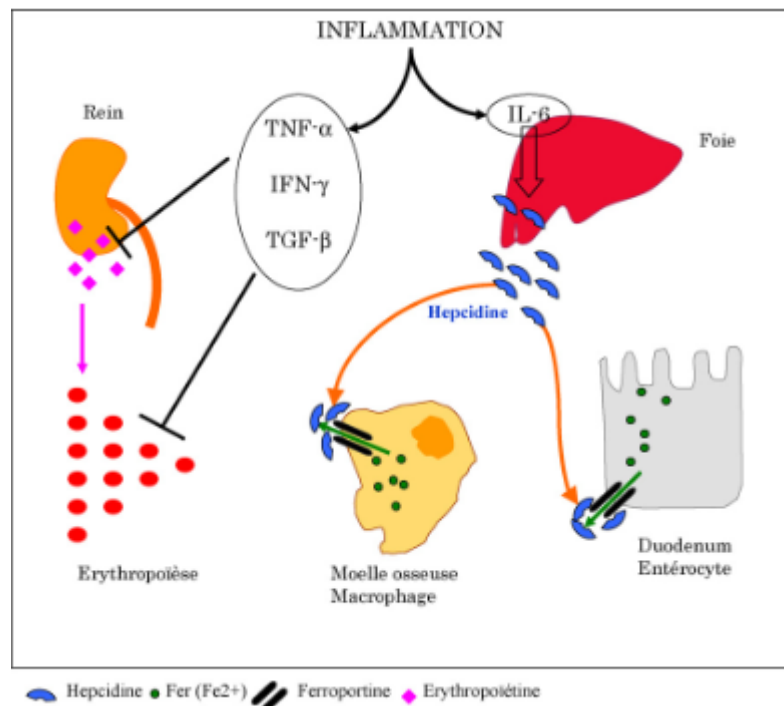


Figure 16 : Anémie inflammatoire : principales caractéristiques physiopathologiques[52]

a.2. L'anémie ferriprive

La quantité totale de fer de l'organisme est de l'ordre de 3 à 4 g, répartis entre : l'hémoglobine à 65 %, les réserves hépatiques à 25 %, la myoglobine et les cytochromes à 10 %. Environ 3 mg sont liés à la transferrine. Les pertes physiologiques sont de l'ordre de 1 mg par jour pour les hommes et les femmes ménopausées, et d'au moins 2 mg pour les femmes en âge de procréer. La diminution des réserves en fer de l'organisme retentit sur l'érythropoïèse par défaut d'hémoglobinisation des érythroblastes, s'exprimant par une microcytose puis une anémie de constitution progressive. Elle est fréquente chez les patients lupiques, et elle est souvent secondaire aux ménorragies et aux hémorragies gastro intestinaux dues à la prise des AINS, l'aspirine, et aux anticoagulants.[54,55]

L'anémie inflammatoire et l'anémie par carence en fer peuvent être associés . [53]

a.3. Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

L' anémie hémolytique auto-immune(AHAI) fait partie des anémies hémolytiques acquises d'origine extra corpusculaire. Elle est liée à la présence d'auto anticorps dirigés contre un ou plusieurs composants ou antigènes de la surface des globules rouges (GR).

Le caractère pathogène des auto anticorps anti hématies est bien documenté, en particulier dans les AHAI à anticorps« chauds » (AHAIc), sur la base notamment des arguments suivants :

- lorsqu'un patient atteint d'une AHAIc est transfusé à l'aide de concentrés érythrocytaires dont les hématies sont dépourvues des antigènes cibles reconnus par les auto anticorps, les hématies transfusées ont une durée de vie normale;
- des cas d'hémolyse néonatale liée au transfert transplacentaire des auto anticorps de type IgG d'origine maternelle ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères atteintes d'AHAIc;
- il existe à l'échelon individuel une corrélation inverse entre le nombre d'anticorps fixés à la surface des hématies et la demi-vie des hématies sensibilisées.

Les mécanismes qui entraînent au cours des AHAI la lyse prématurée des hématies sensibilisées sont relativement bien établis : ils impliquent la phagocytose via la fixation des auto anticorps de type IgG aux récepteurs du Fcc et/ou la formation d'un complexe anticorps/antigène entraînant l'activation de la voie classique du complément.

En revanche, ceux qui concourent à la rupture de tolérance et à la production d'auto anticorps restent en grande partie méconnus. L'étude des modèles de souris NZB et NZB/NZW, souris qui peuvent développer une AHAI, a mis en évidence un déséquilibre de la balance Th1/Th2 avec production accrue d'interleukine (IL)10 susceptible de favoriser la production d'auto anticorps.

Dans un modèle murin expérimental d'AHAI induite, le rôle pivot des lymphocytes CD4+CD25+ régulateurs dans le contrôle de l'AHAI a été mis en avant. Chez l'homme, parmi les mécanismes pouvant favoriser l'émergence d'une AHAI, un défaut d'apoptose des lymphocytes T

autoréactifs a été suggéré. Des cas d'AHAI isolées ou s'intégrant dans un syndrome d'Evans peuvent compliquer, voire révéler, chez l'enfant un syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS, autoimmune Lymphoproliferative syndrome), affection génétique liée à une résistance des lymphocytes T à l'apoptose dépendante de Fas.

La production d'auto anticorps anti érythrocytaires peut également être favorisée chez l'homme par des infections virales, via plusieurs mécanismes possibles : activation polyclonal B, mimétisme moléculaire, changement de conformation de certains épitopes. [56]

b. Troubles leucocytaires

b.1. La neutropénie

Peut être primaire ou secondaire, la neutropénie peut être dû aux anticorps anti neutrophiles, apoptose, séquestration périphérique, ou l'inhibition de la moelle osseuse. La cible exacte des auto anticorps n'est pas encore connue, et ces patients développent le plus souvent une thrombopénie et une anémie hémolytique simultanément.

La neutropénie sévère est liée à la présence d'IgG dans les myélocytes et les pré myélocytes comme cellules matures.

Les patient avec neutropénie modérée ont des IgG seulement au niveau des neutrophiles et des métamyélocytes .

Chez les patients lupiques, on note une diminution des cellules précurseurs des granulocytes.

Le taux des neutrophile est inversement corrélé avec la capacité de liaison de C3 chez les patients lupiques. Ces donnée suggèrent la possibilité d'activation du complément par les anticorps anti neutrophiles.

Les anti corps anti SSa sont associés à un taux diminuée de neutrophiles, et sont capable de fixe le complément sur la surface des neutrophiles.[57]

b.2. La lymphopénie

La lymphopénie au cours du LES contribue, de manière indépendante de la neutropénie, à la leucopénie globale observée chez ces patients.

Elle peut toucher les lymphocytes B (LyB), mais elle concerne principalement les lymphocytes T (LyT), et notamment les CD4+.

Des auto-anticorps lymphocytotoxiques (ALC) d'isotype IgM ont été observés dès 1975 dans le LES . Leur présence était associée à une lymphopénie par cytotoxicité médiée par la voie classique du complément . Depuis, il a été démontré que l'isotype IgG est celui le plus impliqué, conduisant à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Les antigènes reconnus à la surface des LyT sont très variés, incluant de façon non exhaustive le CD4 , le CD45 , le CMH I/II , les glycophospholipides, et la protéine p ribosomale . Les IgG ALC sont associés à la présence d'une lymphopénie dans le LES sont significativement plus fréquents dans le LES comparativement aux autres rhumatismes inflammatoires et ne sont pas observés chez les sujets sains.

Comparativement aux témoins sains et aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des études in vitro ont démontré dans le LES une accélération de l'apoptose des lymphocytes T , inversement corrélée aux taux de LyT circulants , et indépendante des traitements immunosuppresseurs reçus.

Les mécanismes proposés pour expliquer cet excès d'apoptose lymphocytaire sont multiples.

Sha et al. ont montré une association de excès d'apoptose des LyT avec une diminution significative des concentrations intracellulaires de glutathion, un puissant antioxydant naturel, suggérant ainsi une sensibilité accrue des LyT aux espèces réactives de l'oxygène.

Un mécanisme plus documenté est celui de l'hyper-expression constitutive de la protéine Fas, à la surface des LyT naïfs et mémoires, qui est inversement corrélée aux taux de LyT CD4+ circulants. Toutefois, cette hyper-expression n'est pas spécifique du LES, étant aussi observée dans les connectivites indifférenciées, la granulomatose avec polyangéite, l'artérite de Takayasu

et la périartérite noueuse. Cette hyper-expression pourrait être à l'inverse physiologique et bénéfique, en permettant de limiter, par apoptose, la prolifération des cellules auto-réactives.

D'autre part, l'excès de Fas soluble est corrélé à l'apoptose des LyT dans le LES .

Cette molécule, issue à la fois d'un épissage alternatif et du clivage de la forme entière de Fas lors de l'apoptose, est capable de lier la partie extracellulaire de Fas et d'entraîner son hétéro-oligomérisation, indépendamment de la liaison à Fas Ligand. Ceci conduit l'activation du signal d'apoptose médiée par Fas, libérant en retour du Fas soluble et amplifiant ainsi le phénomène d'apoptose de manière paracrine.

La molécule de Co-stimulation CD28 semble aussi impliquée. Il a été montré dans le LES un déficit sélectif en LyT CD4+ et CD8+ exprimant le CD28, en lien avec une apoptose accélérée de ces cellules et non à un défaut de prolifération et/ou d'activation . L'hypothèse avancée serait l'hyper-expression de CTLA-4 spécifiquement à la surface des LyT CD28+ qui, de manière antigène dépendante et en coopération avec une activation soutenue du récepteur T (TCR) peut avoir un rôle pro-apoptotique, visant à empêcher l'expansion des LyT activés potentiellement autoréactifs.

Le mécanisme de mort cellulaire passive (neglect-apoptosis) est une voie apoptotique médiée par une hyperperméabilité mitochondriale en lien avec la perte des signaux de survie. Silva et al. ont montré un excès de mort lymphocytaire passive dans le LES, significativement plus important chez les patients avec manifestations neuropsychiatriques et notamment ceux avec anticorps antiphospholipides et/ou anti-Ro/SSA . Ainsi, dans le LES, les lymphocytes pourraient avoir une plus grande dépendance aux signaux de survie, et la mort cellulaire passive constituerait un mécanisme additionnel de lymphopénie induite par apoptose, en conjonction de certains auto-anticorps circulants.

Enfin, des études ont montré que la lymphopénie au cours du LES était associée à des profils distincts d'auto-anticorps, principalement de type anti-Ro/SSA (52 kD) ou anti-RNP (70 ou 68 kD). Le mécanisme supposé serait la pénétration in vivo dans les LyT/LyB de ces auto-anticorps, suivie d'un blocage du cycle cellulaire en phase G0/G1 entraînant l'apoptose de ces cellules.[58]

c. La thrombopénie

La thrombopénie est une manifestation fréquente du LES, elle est bénigne dans la majorité des cas.

Elle est dû a 3 mécanismes : la diminution de la production au niveau de la moelle osseuse, la séquestration splénique, ou la destruction accélérée. La cause la plus commune c'est la destruction plaquettaire périphérique par les anticorps antiplaquettaire.[57]

Sa physiopathologie au cours du lupus est dû à des auto-anticorps qui visent les plaquettes, ce qui abouti a leur phagocytose au niveau splénique.

Les auto anticorps antiplaquettaires sont présents chez presque 60% des patients lupiques, la majorité sont des IgG(60%) et 23% des IgM. On aussi au cours du lupus, la présence des auto anti corps qui visent les glycoprotéines IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) et les glycoprotéines de la membrane plaquettaire (allab3integrin). Dans certains cas d'autres auto-anticorps sont identifiés (anticorps anti phospholipides, anticorps anti TPO(thrombopoietin). [57,58]

La présence des anticorps anti plaquettaires n'abouti pas toujours à la thrombopénie, l'activation du complément et une maladie lupique active sont des autres facteurs de la thrombopénie.

Les patients lupiques qui ont une thrombopénie sont le plus souvent positive au anticoagulant lupique, et un taux élevée des anti corps anticardiolipines type IgM est associé a un rôle potentiel des anticorps antiphospholipides dans sa physiopathologie. Lopez-Soto et al. a relié la thrombopénie avec la présence des anti corps anticardiolipines, antiphosphatidiques, antiphosphoserine, anti-phosphoinositol et anticoagulant lupique. Par ailleurs, la présence des anti corps anticardiolipines était en faveur de l'augmentation du risque de la survenue de la thrombopénie à quadruple.

La thrombopénie au cours du lupus, peut être associé a la purpura thrombotique thrombopénique, qui est dû au déficit en ADAMTS13 en association avec des facteurs génétiques et environnementaux. Son déficit aboutit a la persistance des multimers ultralarges du facteur de VonWillebrand et par conséquent la formation des thrombus plaquettaires microvasculaires.

L'association entre la PTT et AAN, Ac anti ADN natif, et Ac Anti-Ro est un facteur de risque de développement de lupus ultérieurement. [57]

d. le syndrome d'activation macrophagique.

Il est caractérisé par l'augmentation de l'activation et la prolifération des macrophages et des lymphocytes T bénignes, associée à une sécrétion accrue des cytokines pro inflammatoires. Il est classé en SAM primaire, ou secondaire à un contexte de malignité, auto-immunité, infection, prise médicamenteuse, ou à une réaction d'hypersensibilité. Sa physiopathologie reste inconnue. En cas de lupus, les auto anticorps et les complexes immuns sensibilisent les cellules de la moelle osseuse pour se transformer en macrophages, ce qui engage une phagocytose incontrôlable, et les cytokines dérivées des LT (IL-1, IL-6, INF-g, TNF α) renforcent cette activation inappropriée. Chez les patients lupiques, l'orage cytokinique peut être le résultat d'une activation primaire incontrôlée des LT.[57,59]

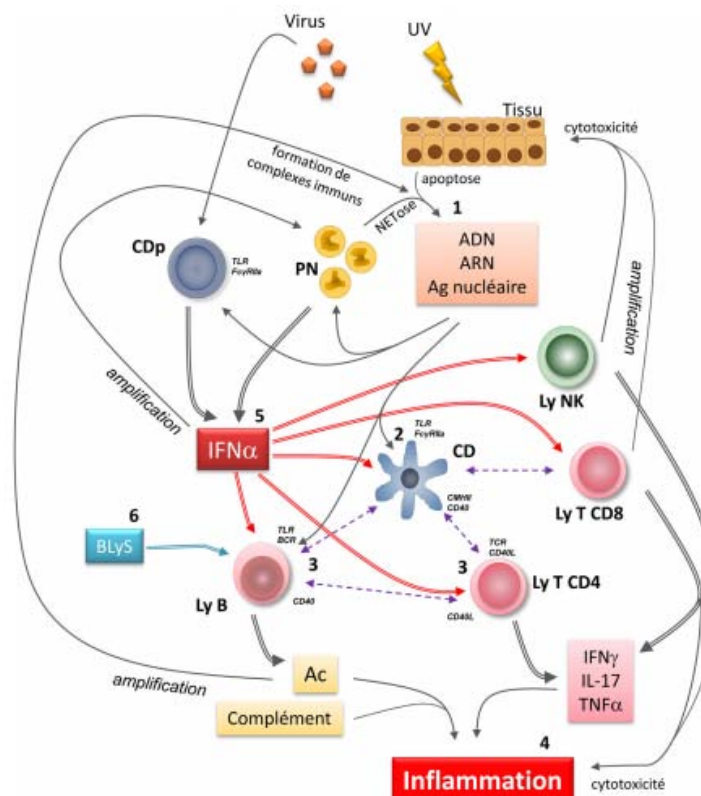


Figure 17 : La physiopathologie du lupus [28]

5. Les manifestations biologiques

5.1. L'atteinte hématologique

L'atteinte hématologique est fréquente au cours du lupus érythémateux systémique pouvant parfois engager le pronostic vital.[60]

a. **L'anémie**

L'anémie est notée chez 25 à 50 % des patients[61], elle se définit par un taux inférieur à 12g/dl chez la femme et inférieur à 13.5g/dl chez l'homme[62], elle peut être d'origine immunologique ou non immunologique[57].

Les types d'anémie au cours du lupus sont essentiellement, l'anémie inflammatoire, l'anémie ferriprive, et l'anémie hémolytique auto-immune (AHA).

a.1. L'anémie inflammatoire

C'est la plus fréquente des anémies, elle est responsable de 1/3 des cas[63], elle est souvent microcytaire avec une ferritinémie normale ou élevée et un myélogramme normal. Si une analyse de moelle osseuse était pratiquée, la coloration de Perls montrerait une diminution des sidéroblastes.

Une baisse du fer sérique et de la capacité totale de fixation du fer est présente. La transferrine est normale ou diminuée ainsi que le coefficient de saturation de la transferrine qui est abaissé. Les réserves en fer sont élevées comme en témoigne la ferritine dont le niveau est normal ou augmenté (à la réserve que la ferritine est aussi un marqueur inflammatoire). Un taux bas de récepteur soluble de la transferrine caractérise aussi ce type d'anémie.[52]

Un taux normal ou augmenté de ferritine exclut l'anémie par carence en fer qui a les mêmes caractéristiques sémiologiques à l'hémogramme. L'AI et l'anémie par carence en fer peuvent être combinées. Le récepteur soluble de la transferrine est alors un marqueur utile qui n'est pas influencé par l'inflammation et qui augmente dans le cadre de la carence martiale.

Le rapport récepteur soluble/logarithme de la ferritine permet d'orienter entre ces deux types d'anémie (Tableau 6):

- une valeur basse inférieure à 1 est en faveur de l'AI ;
- une valeur haute supérieure à 2 en faveur de la carence martiale ou de l'association des deux causes. .[52]

Tableau VII : Marqueurs ferriques selon les situations cliniques : anémie inflammatoire (AI), anémie ferriprive (AF) ou les deux.[52]

| Biomarqueurs | AI | AF | AI+AF |
|--------------------------------------|--------|----|--------|
| Fer sérique | ↓ | ↓ | ↓ |
| Transferrine | N or ↓ | ↑ | ↓ |
| Saturation de la transferrine | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ferritine | N or ↑ | ↓ | N or ↓ |
| Récepteur soluble de la transferrine | N | ↑ | N or ↑ |
| Ratio RsTf/log (ferritine) | <1 | >2 | >2 |

RsTf: récepteur soluble de la transferrine ; N: normal.

a.2. L'anémie par déficit en fer

Représente le 1/3 des anémies au cours du lupus[63], elle est souvent secondaire aux ménorragies et aux hémorragies gastro intestinaux dues a la prise des AINS et des corticostéroïdes utilisés pour traiter le LES[64].

Les manifestations cliniques induites par la carence martiale sont extrêmement polymorphes : pâleur cutanéomuqueuse, érythème palmaire, déformations unguéales, fatigue, dyspnée, vertiges, céphalées, tachycardie, alopecie, glossite atrophique, dysphagie, diminution des fonctions cognitives, troubles de la concentration.

De très nombreux tests ont été proposés comme méthode diagnostic de la carence martiale, avec des seuils parfois variables en fonction des populations. Les biomarqueurs étudiés permettent d'analyser les stocks en fer en fonction des compartiments où celui-ci est présent : compartiments cellulaires (taux d'hémoglobine, microcytose, taux de réticulocytes, taux d'érythrocytes hypochromes, contenu en hémoglobine des réticulocytes. . .), compartiments de stockage (ferritinémie, myélogramme), et compartiment de transport (saturation de la

transferrine, récepteur soluble de la transferrine, ratio récepteur soluble de la transferrine/ferritine). En pratique clinique, les marqueurs disponibles les plus performants sont la ferritinémie pour le fer de stockage, le coefficient de saturation de la transferrine pour le fer de transport, et le taux d'hémoglobine pour le fer cellulaire.

Même s'il y existe de nombreuses discussions et discordances entre les sociétés savantes concernant les seuils optimaux à utiliser pour ces différents biomarqueurs, il apparaît d'après une revue récente de la littérature que des seuils à 100 g/L pour la ferritinémie et à 20 % pour le coefficient de saturation de la transferrine permettent de définir correctement une carence martiale. La formule biologique sera différente en fonction du type de carence : carence martiale absolue (ferritinémie basse, coefficient de saturation de la transferrine bas), carence martiale fonctionnelle (ferritinémie normale ou haute, mais coefficient de saturation de la transferrine bas).

Ces concepts de carence martiale absolue et carence martiale fonctionnelle sont très importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'utilisation raisonnée des biomarqueurs diagnostiques . [55]

a.3. L'anémie hémolytique auto immune

L'anémie hémolytique auto immune (AHAI) endommage les globules rouges par le biais des anticorps anti érythrocytes[65], elle est plus fréquente chez la population pédiatrique[66].

Elle peut être la première manifestation, ou bien apparait plusieurs années avant le diagnostic du LES. Elle peut être aussi primaire ou secondaire, l'AHAII secondaire disparaît avec la correction de la cause sous jacente. [62]

Les anticorps anti érythrocytes sont principalement de type chaud IgG. Les anticorps anti phospholipides s'associent avec l'anémie hémolytique coombs positive en cas de lupus. Les anticorps anti Cardiolipines IgG et IgM, et le déficit acquis en CD55 et CD59 est plus commun chez les patients lupiques qui présentent une AHAI.[67]

L'AHAII peut être diagnostiquée par étapes, premièrement il faut établir l'anémie comme hémolytique, biologiquement par le dosage des marqueurs de l'hémolyse(haptoglobine, LDH,

bilirubine indirecte), et prouver la présence de la réticulocytose par frottis sanguin, puis déterminer quel type d'auto-immunité anti érythrocytes est responsable de l'hémolyse en utilisant le test anti globuline directe, et finalement il faut définir l'anticorps responsable de l'hémolyse. [67]

AHAI chaude et AHAI froide sont basés sur le degré de température optimal pour la réactivité de l'antigène-anticorps. Ces critères vont aider à poser le diagnostic de l'AHAI chez les patients atteints de LES. [67]

Cliniquement, l'AHAI s'associe souvent à des péricardites, et des néphrites.[57]

L'AHAI, peut s'associer aussi dans le cadre du syndrome d'Evans(SE), d'une façon simultanée ou décalée dans le temps, d'une thrombopénie auto-immune et/ou d'une neutropénie auto-immune (NAI). Par analogie avec les AHAI et le PTI (purpura thrombopénique idiopathique), et contrairement à une idée répandue dans la littérature, la définition du SE ne doit pas préjuger nécessairement de son caractère «idiopathique». Il s'agit en effet d'une association particulièrement rare de plusieurs cytopénies auto-immunes, dont l'incidence exacte n'est pas connue (0,3 à 2 % des PTI/AHAI de l'adulte). Le SE peut survenir à tout âge, de façon isolée (SE «idiopathique») ou en association à une autre maladie auto-immune (lupus systémique [LS] surtout), un déficit immunitaire de type commun variable ou encore un lymphome malin non hodgkinien (LMNH).[68]

b. La leucopénie

Elle peut être due à des neutrophiles et/ou des lymphocytes.

b.1. La neutropénie

Peut être primaire ou secondaire, la neutropénie peut être due aux anticorps anti neutrophiles, apoptose, séquestration périphérique, ou l'inhibition de la moelle osseuse.[57]

La neutropénie isolée sans lymphopénie est plus rare. Elle s'observe cependant chez 50 % des patients lupiques durant l'évolution.[61]

Souvent définie par un taux de neutrophiles $< 1000/mm^3$, la neutropénie est associée à un risque accru d'infections.

L'existence des auto-anticorps anti neutrophiles IgG, les anticorps anti Ro(SSA) a été corrélé avec la neutropénie chez les patients lupiques.[67]

b.2. La lymphopénie

La lymphopénie est très commune dans le LES, 75% des patients lupiques présente une lymphopénie, et 18% parmi eux vont la représenter en cas de réactivation.[68]

Tous les sous types des lymphocytes B et T peuvent être affectés, avec une prédominance chez les LT en particulier les LT CD4+. Les lymphocytes B naïfs (CD19+/CD27-) sont plus affectés que les LB mémoire (CD19+/CD27+).[67]

La présence de la lymphopénie peut être cliniquement asymptomatique, ou bien s'associe avec un risque accru d'infections et/ou un LES active. Les données à-propos du risque augmenté d'infections dû à la lymphopénie sont controversées par l'utilisation des immunosuppresseurs et par l'ethnicité. Une étude faite au Pays-Bas en 1991 chez les patients lupiques, n'a montrée aucun effet de lymphopénie sur leur mortalité, par contre la maladie lupique chez la population Indienne, a été marquée par des infections sévères dû à la lymphopénie.[67]

Les principales caractéristiques associées à une lymphopénie étaient une atteinte rénale, la survenue de sérites, la présence d'une leucopénie, d'une thrombopénie, d'anticorps anti-ADN double brin, d'anti-SSA, de même qu'une lymphopénie au diagnostic de LES ou précédant celui-ci[69,58].

c. La thrombopénie

La thrombopénie est une manifestation fréquente du LES, elle est bénigne dans la majorité des cas.

Elle est dû à 3 mécanismes : la diminution de la production au niveau de la moelle osseuse, la séquestration splénique, ou la destruction accélérée. La cause la plus commune c'est la destruction plaquettaire périphérique par les anticorps antiplaquettaire.[57]

La thrombopénie ($< 100 \times 10^3 / \text{mm}^3$) a été signalé dans 20 à 40% des patient avec LES, elle est habituellement attribué a un mécanisme auto-immune. Elle peut être la première manifestation du lupus chez 16% des patients des mois ou des années avant le diagnostic. Elle peut aussi être la complication des agents thérapeutiques (azathioprine, methotrexate, ou rarement l'hydroxychloroquine). Elle est associée a un mauvais pronostic et une mortalité élevée chez les patients lupiques. Sa présence est aussi liée a des désordres neuropsychiatriques, à l'atteinte rénal, à l'anémie hémolytique, et au syndrome des antiphospholipides.[70]

La thrombopénie auto-immune chez les patients lupiques a 3 formes : aigue, chronique, et la purpura thrombopénique idiopathique. La forme aigue est dû a l'exacerbation du LES, elle est habituellement sévère ($< 25 \times 10^3 / \text{mm}^3$), et peut être associée a un risque hémorragique augmenté, elle régresse généralement sous corticothérapie et quand le LES est contrôlé.

La forme chronique est plus commun et cause moins de symptômes (son taux varie généralement entre 75 et $125 \times 10^3 / \text{mm}^3$), elle n'est pas relative a l'activité du lupus et répond moins au corticoïdes.

La purpura thrombopénique idiopathique (ou immunologique) peut précéder le diagnostic dans 3 à 16%, et peut survenir jusqu'à 10 ans avant le diagnostic.[57]

La thrombopénie au cours du lupus peut être associe a une purpura thrombotique thrombopénique PTT qui a été décrite la première fois en 1924 par moskowitz. Elle caractérisé par le passage pathologique des thrombus plaquettaires dans la microcirculation de plusieurs organes. Elle est compliquée typiquement par l'anémie hémolytique micro angiopathique, la thrombopénie, et la défaillance viscérale . son incidence chez les patients lupiques est estimé de 2 à 3%, surtout chez les patient avec une activité lupique sévère et une insuffisance rénale.

Cliniquement la PTT incluse une thrombopénie sévère ($< 50000 / \text{mm}^3$), une anémie hémolytique microangiopathique, la fièvre, insuffisance rénale, et le dysfonctionnement neurologique.

Chez la population pédiatrique, une PTT primaire peut évoluer vers un LES, d'où l'importance d'un suivie clinico-biologique après une première épisode de PTT, spécialement si les Anti-Ro ou les Anti ADN natifs était présent lors de cette première épisode.

Chez les patients lupiques la PTT est souvent sévère et nécessite un plus de temps pour une rémission complète que la forme idiopathique.[57]

d. Le syndrome d'activation macrophagique SAM

Le SAM se manifeste biologiquement par une pancytopénie associée à une hyperferritinémie, associée à des anticorps anti ADN, une VS et CRP diminués, une hypocomplémentémie, et une augmentation des triglycérides. Cliniquement, il se caractérise par une fièvre élevée, perte de poids, arthrite, péricardite, érythème, myocardite, néphrite, splénomégalie, hépatomégalie, et une lymphadenopathie.[57]

5.2. les 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 diluée, temps de venin de vipère Russell diluée (dRVVT) non corrigé par l'addition volume à volume d'un plasma témoin que l'on peut sensibiliser par une incubation préalable à 37 °C. L'antiprothrombinase est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides, et en particulier les thromboses veineuses.[61]

5.3. le syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation 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. La protéine C réactive (CRP) s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α_2 -globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome

néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.[61].

5.4. Les anomalies immunologiques

a. Les auto-anticorps

a.1. Les anticorps anti nucléaires (AAN)

Dans le LES, la présence des AAN est quasi constante, le titre des Ac est significatif ($> 1/160$), généralement élevé. La présence d'AAN n'est cependant pas spécifique de cette maladie: des AAN peuvent être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organe, dans certaines infections, dans les cancers et même chez les sujets sains ou âgés ; dans ces deux derniers cas, les titres d'AAN sont faibles ($< 1/320$). Ainsi, dans le LES, tout l'intérêt de la recherche des AAN par IFID est « probablement de pouvoir éliminer l'hypothèse d'un LES quand la réaction est négative.[4]

Si la présence des AAN est nécessaire au diagnostic de LES, elle n'est cependant pas suffisante, tout résultat positif nécessite l'identification de la cible ou des cibles antigéniques. Dans le LES, la fluorescence du noyau est le plus souvent homogène avec un marquage des chromosomes dans les cellules en mitose, témoin de la présence d'Ac anti chromatine sériques . La chromatine étant composée d'ADN et de protéines (histones et autres), la recherche d'Ac anti-ADN et anti nucléosome restreints s'impose, ces Ac constituant des marqueurs du LES. La présence d'une fluorescence homogène impose également la recherche d'Ac anti-ENA, la fluorescence mouchetée correspondant à la présence d'Ac anti-ENA pouvant être masquée par le marquage homogène du noyau : les Ac anti-ENA de spécificité anti-Ro sont retrouvés chez près d'un tiers des patients souffrant de LES, les anti-Sm et PCNA (proliferating cell nuclear antigen) sont spécifiques du LES. Au total, la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 constitue le test de dépistage de choix des AAN en cas de suspicion clinique de LES.[4]

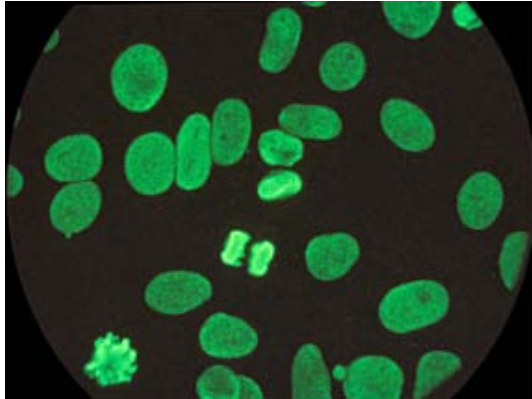


Figure 18 : Fluorescence nucléaire homogène (Cellules HEp-2)[4].

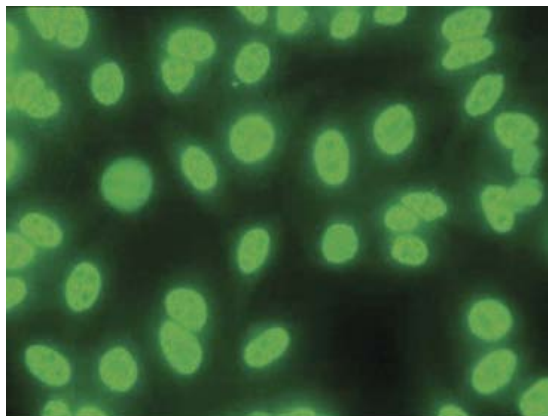


Figure 19 : Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2[61].

a.2. Les Ac anti-ADN natif

De nombreuses techniques ont été proposées pour leur détection, seules trois d'entre elles sont encore d'actualité : le test de FARR, l'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) et l'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*. [4]

Ils sont présents chez 70% des patients lupiques à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs mais 86% des lupus rénaux actifs). [61]

a.3. Les Ac anti histones

Ils 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 anti histones à titre élevé et l'absence d'Ac anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [61]

a.4. Les Ac spécifiques d'antigènes nucléaires solubles [61]

Les principaux observés au cours du lupus sont :

➤ **Les anti U1-RNP :**

Egalement 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.

➤ **Les anti-Sm :**

Sont extrêmement spécifiques du lupus. Ils sont très inconstants (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs).

➤ **Les Ac anti-SSA (Ro) :**

Sont présents dans 30% des lupus spontanés. Leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinicobiologiques : 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).

➤ **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.

➤ **Les Ac anti ribosomes :**

Se dépistent par IFI sur cellules HEp-2 ou par une double diffusion . 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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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)

b. Le complément sérique

Le complément sérique : une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Quatre-vingt pour cent des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4, qu'il s'agisse du gène C4A ou plus rarement C4B. Le déficit homozygote est exceptionnel. Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à 0 unité, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux. La consommation du complément par la voie classique est le fait de

complexes immuns ou de cryoglobuline, et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse.[61].

6. LES AUTRES MANIFESTATIONS DU LUPUS

Le lupus érythémateux systémique (LES) est caractérisé par un grand polymorphisme clinique . Il peut se manifester par une atteinte cutanée, rhumatologique, respiratoire, cardiaque, rénale, ou neuropsychiatrique.[71,72]

Les principales manifestations cliniques sont :

- ❖ **L'atteinte cutanée**[73,74] : –Très fréquente de 72 à 85%
 - Les atteintes cutanées rencontrées au cours du lupus érythémateux aigu sont :
 - Érythème en vespertilio
 - Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse prédominante dans les zones photo exposées
 - Atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains
 - Lésions érosives buccales
 - Les atteintes cutanées rencontrées au cours du lupus érythémateux subaigu :
 - Forme annulaire
 - Forme psoriasiforme
 - Les atteintes cutanées rencontrées au cours du Lupus érythémateux chronique :
 - Lupus discoïde
 - Localisé (céphalique)
 - Disséminé
 - Buccal



Figure 20 : Érythème malaire en aile de papillon. [75]

- ❖ **L'atteinte rhumatologique**[76,77] : –Plus fréquente que l'atteinte dermatologique, il peut s'agir de :
 - Atteinte allant d'une arthralgie sans déformation a une arthropathie érosive.
 - myalgies.
- ❖ **L'atteinte rénale**[78,79] : –L'atteinte rénale est fréquente (20-50 % des cas selon les séries)
 - La néphropathie glomérulaire est la principale manifestation rénale du lupus.
 - Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique :
 - Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique associe à des degrés divers protéinurie non néphrotique (entre 0,5 et 3g/24h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et hypertension artérielle (plus rarement).
 - Le syndrome néphrotique peut se rencontrer ,avec un syndrome œdémateux ou épisode thromboembolique révélateur, conduisant à mettre en évidence une protéinurie massive (>3g/24 h) et une hypoalbuminémie (<30g/L). L'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes.
 - le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), avec dégradation de la fonction rénale en quelques jours, micro hématurie et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3g/24h).

❖ **L'atteinte cardiaque** [80,81] :

- Les atteintes cardiaques au corps du lupus sont dominés par la péricardite 11 à 54%
- Valvulopathies la plupart des temps asymptomatiques (proportionnelle aux taux d'anticorps anticardiolipines).
- Maladie coronarienne.
- Myocardite (9% en moyenne).

❖ **L'atteinte respiratoire**[82,83] :

L'atteinte respiratoire du lupus érythémateux systémique est moins connue que les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Elle représente un tiers des manifestations cliniques du lupus érythémateux systémique, cette atteinte est fréquente, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés.

Les manifestations respiratoires lupiques les plus fréquentes sont :

- Pleurésie
- Pneumonie lupique aigue
- Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse
- Hypertension pulmonaire
- Hémorragie intra-alvéolaire

❖ **L'atteinte neuropsychiatrique**[84]

Les manifestations neurologiques et psychiatriques du LES ont une fréquence variable de 30 à 60 % selon les séries, il peut s'agir de :

- Atteinte du système nerveux central :
 - Céphalées
 - Convulsions
 - Accident vasculaire cérébral
 - Syndrome démyélinisant

- Méningite aseptique
 - Dysfonction cognitif
 - Anxiété
 - Troubles de l'humeur
 - Etat confusionnel aigu
 - Psychose
- Atteinte du système nerveux périphérique :
- Syndrome de Guillain-Barre
 - Atteinte des nerfs crâniens
 - Poly-neuropathie
 - Mono-neuropathie
 - Polyradiculonévrite

7. Traitement

La connaissance du lupus et notamment de sa physiopathologie a permis un net progrès dans sa prise en charge thérapeutique, et ainsi une amélioration du pronostic vital. Cependant, il n'existe pas encore de traitement permettant une guérison définitive du lupus.

La prise en charge du LES a plusieurs objectifs prenant en compte le facteur temps :

- ❖ à court terme :
 - permettre le confort quotidien,
 - assurer un sauvetage fonctionnel voire vital dans les poussées graves ;
- ❖ à moyen terme :
 - s'opposer à la progression prévisible des atteintes viscérales évolutives, notamment rénales,
 - prévenir les poussées,
 - prévenir les thromboses vasculaires,

- permettre à la patiente d'être mère,
- préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle,
- chez l'enfant et l'adolescent : surveiller le développement statural et pubertaire et discuter les traitements spécifiques en cas d'anomalies, préserver la scolarité et le développement psychosocial et assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte ;
- ❖ à long terme :
 - limiter les séquelles de la maladie,
 - limiter les effets délétères différés du traitement,
 - préserver l'appareil cardiovasculaire d'une athérosclérose précoce [61,85].

Les mesures générales du traitement comportent l'éducation du patient, la protection solaire, les règles hygiéno-diététiques, la contraception, la prévention du risque infectieux...

On va se focaliser dans ce chapitre sur le traitement des manifestations biologiques.

7.1. Anémie

- ❖ L'anémie inflammatoire : Le traitement repose en premier lieu sur le traitement de la cause sous-jacente si possible car l'anémie est corrélée à l'activité de la maladie. Les transfusions à répétition ne sont pas recommandées car il cause une surcharge en fer et une sensibilisation des antigènes HLA .[52,63]
- ❖ L'anémie ferriprive : Chez ces patients il faut rechercher la source du saignement. Le traitement repose sur l'administration du fer par voie oral ou veineuse, et le traitement de la cause du saignement[63]
- ❖ L'anémie hémolytique auto immune (AHAI) : Le traitement repose sur la corticothérapie. L'azathioprine, le danazol et le rituximab sont des alternatives thérapeutiques de deuxième intention.[67]

Si l'AHAI était diagnostiqué dans le cadre du syndrome d'Evans, la prise en charge du sera difficile par le fait que la survenue, la sévérité initiale et l'évolution des cytopénies sont

souvent dissociées dans le temps. Bien que de rares rémissions spontanées de SE aient été décrites, une corticothérapie (dose moyenne 1 mg/kg/j) est nécessaire dans la grande majorité des cas. Par ailleurs. Pour la thrombopénie, comme dans le cadre du PTI«classique», un traitement ne se justifie que chez les patients ayant un taux de plaquettes <30000/mm³ et/ou un syndrome hémorragique. Dans le cadre particulier du SE, la présence d'une neutropénie importante (<1000/mm³) n'est pas une contre-indication à l'utilisation des corticoïdes. En cas de lupus un traitement par hydroxychloroquine doit être institué. Comme dans les cas d'AHAI«chaudes»isolées, en cas de cortico résistance ou de cortico dépendance, plusieurs traitements de deuxième ligne peuvent être utilisés parmi lesquels le danazol, les alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine), la splénectomie, les immunosuppresseurs et plus récemment le rituximab.[68]

7.2. Leucopénie

a. La neutropénie :

Dans la majorité des cas, la surveillance est suffisante en cas de neutropénie. Il ne doit être traitée que s'elle était sévère avec infection concomitante. Malgré le fait que l'immunosuppression intensive améliore la neutropénie lupique, elle doit évitée autant que possible en raison du risque infectieux.

Le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (*GM-CSF*) pris pendant 5 jours pour une dose de 100 µg/j associé au méthylprédnisolone 1g/j pendant 3 jours a montré de bonnes résultats dans une étude chez un patient qui a présenté un état de choc septique dans un contexte de taux des Gb <700/mm³ , chez qui le taux des Gb a augmenté vers 17200/mm³ dans 7 jours après l'initiation du traitement[57,67].

b. La lymphopénie :

Il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la lymphopénie au cours du LES, contrairement aux autres cytopénies, telles que les anémies

hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique immunologique ou encore les neutropénies[58].

Du point de vue infectieux, indépendamment de l'activité lupique, l'hydroxychloroquine semble avoir un réel effet protecteur sur le risque infectieux global, il est aussi légitime, surtout en cas d'immunosuppresseurs associés, de proposer une vaccination anti-pneumococcique chez ces patients. La sulfaméthoxazole-triméthoprime reste une antibiothérapie de choix pour la prophylaxie contre les pneumocystoses en cas d'une lymphopénie $<750/mm^3$, Ce dernier est allergisant et peu employé dans le LES notamment en raison des nombreux effets secondaires dans cette population et du risque d'aggravation du LES[58].

7.3. Thrombopénie

Le traitement de la thrombopénie au cours du lupus est habituellement recommandé pour les patients symptomatiques avec un taux de plaquettes $<25000/mm^3$. La corticothérapie à forte dose est considérée comme une thérapie de première ligne en cas de thrombopénie sévère. L'hydroxychloroquine (HCQ) ou le danazol peuvent être ajoutés chez les patients avec corticorésistance. S'il n'y a pas d'amélioration significative dans les trois semaines ou si les effets secondaires sont intolérables, d'autres traitements immunosuppresseurs devraient être envisagés, comme l'azathioprine (AZA), la cyclosporine (CSA), la cyclophosphamide (CYC), la vincristine ou la vinblastine.

La splénectomie était une alternative thérapeutique, mais vu le taux élevé d'infections pour les patients lupique, cette opération est presque obsolète.

Dans les situations d'urgences, les immunoglobulines en IV doivent être utilisés.[57]

7.4. Syndrome d'activation macrophagique SAM

Le traitement du syndrome d'activation macrophagique chez les patients lupiques, repose sur les immunosuppresseurs, et la corticothérapie en dehors d'une infection active. En cas d'infection, l'antibiothérapie doit être débuter avec une dégression progressive de la thérapie immunosuppressive.[57,60]

7.5. Lupus avec anticorps antiphospholipides aPL

L'utilisation de faibles doses d'aspirine en association avec l'hydroxychloroquine comme une thromboprophylaxie primaire a réduit remarquablement la survenue des thromboses chez les patients avec anticorps antiphospholipides positif, cela peut être expliqué par plusieurs mécanismes incluant : l'inhibition de l'agrégation et l'adhésion plaquettaire, l'inhibition de la sécrétion de l'acide arachidonic par les plaquettes stimulés, la diminution du cholestérol, le blocage de la sécrétion des antiphospholipides, l'inhibition de l'expression du récepteur des antiphospholipides (GpIIb/IIIa), et la diminution du volume du thrombus.[57]

7.6. Lupus avec syndrome des antiphospholipides SAPL

Le risque de thromboses récurrent chez les patients positifs aux antiphospholipides est entre 22% et 69%, ce risque augmente dans la première année après l'arrêt du traitement anticoagulant. La durée du traitement dépend de la présence des antiphospholipides, le site de la thrombose, et la récurrence.

Une thérapie anticoagulante à vie est recommandée chez les patients avec anticorps antiphospholipides ou anticoagulant lupique après un événement thrombotique.

La cible de l'INR chez les patients avec événement veineux est entre 2 et 3, et pour les événements artériels c'est entre 3 et 4.

Les patients avec événement thromboembolique veineux et un seul test aux antiphospholipides positif, doivent être traités par warfarin et aspirine à faible dose et une INR entre 2 et 3. La majorité des récurrences survient quand l'INR est sous le seuil thérapeutique.

Lors de la survenue d'une récurrence pendant que l'INR était dans les normes, il faut augmenter l'INR en dessus de 3 par l'ajout d'aspirine ou le changement vers l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).[57].

II. Discussion de nos résultats

L'étude que nous avons effectuée est une étude rétrospective qui a été réalisée sur une période de 10 ans et a porté sur 51 patients lupiques.

1. Données épidémiologiques :

1.1. Sexe :

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Dans notre série les femmes représentent 80,39% de l'ensemble de la population étudiée, avec un sexe ratio femme/homme dans notre série est de 4,1. Un chiffre moins important que celui objectif à Hôpital Militaire Moulay Ismail De Meknès [86], Tunisie[87], Italie[88] et Arabie Saoudite[89], avec respectivement 87%, 91,8%, 90%, et 90,7% des femmes.

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés en Angleterre [90], et à Marseille sud de la France[91], avec respectivement 83,9% et 85% des femmes.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries.

| Séries | % des femmes | Sexe ratio |
|---------------------|--------------|------------|
| Meknès[86] | 87% | 6,6 |
| Tunisie[87] | 91,8% | 11,3 |
| Italie[88] | 90% | 9 |
| Arabie Saoudite[89] | 90,7% | 9,8 |
| Angleterre[90] | 83,9% | 5 |
| France[91] | 85% | 5,8 |
| Notre série | 80,39% | 4,1 |

1.2. Age :

L'âge moyen de nos patients au premier symptôme de la maladie est de 37,76 ans avec des extrêmes allant de 15 et 89 ans.

En Chine[92], en France[91], et à Oujda[93] l'âge moyen est proche de celui de notre série avec respectivement 37,7 ans, 36,7 ans, et 35,4 ans.

La population touchée semble plus jeune à Fès[94], et à Hong Kong[95], avec une moyenne d'âge respectivement de 31 ans et 31,1 ans.

Tableau IX : Répartition des patients selon l'âge dans différentes séries.

| Séries | La moyenne d'âge |
|---------------|------------------|
| La Chine[92] | 37,7 ans |
| Oujda[93] | 35,4 ans |
| La France[91] | 36,7 ans |
| Fès[94] | 31 ans |
| Hong Kong[95] | 31,1 ans |
| Notre série | 37,76 ans |

2. Les manifestations biologiques :

2.1. L'atteinte hématologique :

a. L'anémie :

L'anémie constitue l'anomalie la plus fréquente dans notre série touchant 86,27% des cas, elle est observée chez 90,24% des femmes et 70% des hommes, avec un taux moyen d'hémoglobine a 9,92 g/dl

Elle était trouvée chez : 93,7% des patients avec 77,8% des femmes à Fès et un taux d'hémoglobine moyen a 9,6g/dl[96], chez 85,1% des patients a Oujda[93], chez 58,9 % des patients à Tunis[97], chez 82.9% des patients au Sud de l'Inde avec un taux d'hémoglobine moyen a 9.9g/dl \pm 1.9 [98], et chez 77% des cas au Togo [99].

Tableau X : Répartition des patients selon la fréquence d'anémie et le taux moyenne d'hémoglobine dans différentes séries.

| Les séries | Notre série | Fès[96] | Oujda[93] | Tunis[97] | Sud d'Inde[98] | Togo[99] |
|----------------------------|-------------|---------|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fréquence d'anémie | 86,27% | 93,7% | 85,1% | 58,9% | 82,9% | 77% |
| Taux moyenne d'hémoglobine | 9,92g/dl | 9,6g/dl | - | - | 9,9g/dl \pm 1.9 | - |

Dans notre série, nous rapportons une fréquence de 61% d'anémie microcytaire . Elle était inflammatoire dans 59,25 % des cas et ferriprive dans 37,03% des cas, et dû a une thalassémie hétérozygote dans 3,7% des cas.

Nous rapportons également une fréquence de 39% d'anémie normochrome normocytaire ANN. Elle est dû a l'insuffisance rénal dans 20,45% des cas , et hémolytique auto-immune dans 18,18% des cas .

Dans une étude menée au sein du service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès en 2015, 56% des cas avait une anémie microcytaire, 21% des cas avait une anémie normocytaire, et 23% des cas avait une anémie macrocytaire, et 5% d'anémie hémolytique auto-immune .[100]

Au CHU Mohamed 6 de Marrakech, l'anémie est normocytaire dans 49,1 % des cas, microcytaire chez 45,6 % des patients, et hémolytique dans 5,3 % des cas [101].

A Fès, l'anémie est normocytaire dans 62,5 % des cas, hypochrome microcytaire chez 31,2% des patients, et hémolytique dans 3,1 % des cas [96].

A Tunis, l'anémie est normocytaire dans 55,69 % des cas, hypochrome microcytaire chez 27,84% des patients, et hémolytique dans 16,45 % des cas [97].

Au sud d'Inde[98], à Hong-Kong[102], et à Oujda[93] l'AHAI représente respectivement 14.6% , 20% et 23,9% des cas.

nous retrouvons une fréquence élevée d'AHAI au Togo dans 68,7% des cas.[99]

Tableau XI :Répartition des patients selon le type d'anémie dans différentes séries.

| Les séries | Notre série | l'hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès en 2015 [100] | CHU Mohamed 6 Marrakech [101] | Fès [96] | Tunis [97] | Sud d'Inde [98] | Hong-Kong [102] | Oujda [93] | Togo [99] |
|---------------------|-------------|---|-------------------------------|----------|------------|-----------------|-----------------|------------|-----------|
| Anémie microcytaire | 61% | 56% | 45,6% | 31,2% | 27,84% | - | - | - | - |
| ANN | 39% | 21% | 49,1% | 62,1% | 55,69% | - | - | - | - |
| AHAI | 18,18% | 5% | 5,3% | 3,1% | 16,45% | 14,6% | 20% | 23,9% | 68,7% |

b. Les troubles leucocytaires :

b.1. La leucopénie :

Dans notre série, nous rapportons une fréquence de 13,72% de leucopénie.

Dans une étude menée au service de médecine interne du CHU de Fès, la leucopénie, est retrouvée dans 15,6% des cas.[96]

Au Togo, la fréquence de la leucopénie est de 31,25%.[99]

Dans une série de 236 patients étudiés au Chine [103], une numération leucocytaire de moins de 4000 éléments / ml a été objectivée chez 30,9% des patients.

Sa fréquence est élevée a los Angeles[104],à Dubaï[105], et à new York[106] avec une valeur respectivement a 42,6%, 53,6% et 66% .

Tableau XII :Répartition des patients selon la fréquence de la leucopénie dans différentes séries.

| Les séries | Notre série | Fès [96] | Togo [99] | Chine [103] | Dubaï [105] | Los Angeles [104] | new York [106] |
|-------------------------------|-------------|----------|-----------|-------------|-------------|-------------------|----------------|
| La fréquence de la leucopénie | 13,72% | 15,6% | 31,25% | 30,9% | 53,6% | 42,6% | 66% |

b.2. La neutropénie :

Dans notre série, nous rapportons une fréquence de 13,72% de neutropénie.

Au niveau du CHU de Oujda, il y avait une faible fréquence de neutropénie, avec un taux à 10,8% .[93]

On trouve également un taux de neutropénie proche de le notre dans 12,3% des cas au CHU de Marrakech.[101]

Au service de médecine interne au CHU de Fès, la neutropénie, est retrouvée dans 31,2% des cas.[96]

Au service de médecine interne à l'hôpital Habib-Thameur, Tunis, la neutropénie, est retrouvée dans 5% des cas.[97]

Tableau XIII : Répartition des patients selon la fréquence de la neutropénie dans différentes séries.

| Les séries | Notre série | Fès [96] | Oujda [93] | Marrakech [101] | Tunis[97] |
|--------------------------------|-------------|----------|------------|-----------------|-----------|
| La fréquence de la neutropénie | 13,72% | 31,2% | 10,8% | 12,3% | 5% |

b.3. La lymphopénie :

La lymphopénie est très commune dans le LES.[62]

Dans notre série, nous observons une lymphopénie dans 60,78% des cas.

Notre série est proche de celle de Fès[96] et de l'Amérique latine [107], avec une fréquence de lymphopénie respectivement a 60% et 60,2% .

Sa fréquence en Espagne était supérieur a la notre avec un taux a 82% .[108]

Au Yémen[109] , royaume Arabie saoudite[110] , et en Iran[111] la fréquence de la lymphopénie était diminué par rapport a la notre avec respectivement 36,2% 40,3% et 43,4% .

Tableau XIV : Répartition des patients selon la fréquence de la lymphopénie dans différentes séries.

| Les séries | Notre série | Fès [96] | l'Amérique latine[107] | Espagne [108] | Yémen [109] | royaume Arabie saoudite [110] | Iran [111] |
|-----------------------------|-------------|----------|------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|------------|
| Fréquence de la lymphopénie | 60,78% | 60% | 60,2% | 82% | 36,2% | 40,3% | 43,4% |

c. La thrombopénie :

Les patients lupiques présentant une thrombopénie meurent rarement de complications hémorragiques, mais la thrombopénie est souvent associée a un mauvais pronostic pour les patients lupiques.[112][113]

Dans notre série, nous signalons une fréquence de 31,37% de thrombopénie. Les séries de Liban[114] et du service de médecine interne du CHU de Fès [96] était proche de la notre, la thrombopénie a été rapportée respectivement dans 33% et 37,5% des cas

Une fréquence diminuée a été marquée à Oujda[93], Dubaï[105] et à l'Hôpital Habib-Thameur, Tunis[115] avec 17,4%, 18,5% et 12% des cas.

Sa fréquence en Yémen[109], et en Iran[110] était supérieure à la nôtre avec un taux de 44,3% et 44,6%.

Tableau XV :Fréquence de la thrombopénie selon les séries

| Les séries | La fréquence de thrombopénie |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Notre série | 31,37% |
| Liban[114] | 33% |
| CHU de Fès [96] | 37,5% |
| Oujda[93] | 17,4% |
| Dubaï[105] | 18,5% |
| Hôpital Habib-Thameur, Tunis[115] | 12% |
| Yémen[109] | 44,3% |
| Iran[110] | 44,6% |

d. La bicytopenie et la pancytopenie :

Dans notre étude, la bicytopenie a été retrouvée chez 37,25% des cas (n=19), [Anémie avec thrombopénie dans 1,96% des cas (n=1), anémie avec leucopénie 7,84% des cas (n=4), anémie avec lymphopénie 27,45% des cas (n=14)]. La pancytopenie est trouvée dans 25,49% des cas.

Dans une étude menée au CHU Mohamed 6 de Marrakech en 2010[116], Une bicytopenie a été observée dans 60% des cas (ANN avec une lymphopénie (40%) ou une thrombopénie (20%)) et une pancytopenie dans 20%.

A Tunis, on trouve 10,44% des cas de bicytopenie, et 3,73% des cas de pancytopenie.[97]

Au Service de Médecine Interne, Hôpital Fattouma Bourguiba, Tunisie on trouve 63,75% des cas de bicytopenie.[117]

A Fès, la pancytopenie est retrouvée dans 34,4% des cas.[96]

2.2. Les troubles de l'hémostase :

Dans notre série,

Le TCA était allongé chez 17,64% des cas (n=9).

La recherche d'anticoagulant lupique était positive chez 88,8% des cas (n=8).

Dans 11,1% des cas (n=1), l'allongement du TCA était associé à une diminution du TP, ce patient était traité par AVK pour thrombose veineuse profonde.

A Meknès, Un TCA allongé a été rencontré dans 8,7% des cas .[86]

Au CHU de Fès[94], Un TCA allongé a été rencontré dans 3 cas soit 7,5% des cas. Le test de venin dilué de vipère Russell dRVVT était positif dans 2 de ces 3 cas.

Au Service de médecine interne hôpital Charles-Nicolle à Tunis, le TCA était allongé dans 66,6% des cas, la recherche des anticorps anticoagulant circulant de type lupique était positive dans 54 % des cas.[118]

Dans une étude menée à l'hôpital universitaire saint dennis à L'île de la Réunion, la recherche des anticorps anticoagulant circulant de type lupique était positive dans 8% des cas.[119]

2.3. Le bilan inflammatoire:

La vitesse de sédimentation 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. La protéine C réactive (CRP) s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper-a-2-globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonal liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.[61]

En effet dans notre série, on trouve une accélération de la VS dans 66,66% des cas. Elle a été élevée seule sans association avec l'augmentation de la CRP dans 32,35% des cas.

La CRP était positive chez 45,09% des cas. Elle a été légèrement élevée dans 21,73% des cas , modérément élevée chez 10 patients ayant une atteinte pleuropericardique (43,47%), et très élevée chez 8 patients ayant un contexte infectieux (34,78%).

L'électrophorèse des protéines plasmatique a objectivé une hypoalbuminémie dans 64,28% des cas, une hypergammaglobulinémie polyclonal dans 71,42% des cas et une Hyper-alpha2 globulinémie dans 50% des cas.

En Tunisie on trouve une élévation de la VS supérieure à 40 mm à la première heure dans 83% des cas.

La CRP est comprise entre 8 et 60 mg/l dans 38% des cas, et supérieure à 60 mg/l dans 11% des cas dont 6 avaient une infection bactérienne. L'électrophorèse des protéines plasmatiques avait noté une hypergammaglobulinémie polyclonal dans 68 % des cas.[87]

Dans la série de Fès on trouve une accélération de la VS dans 92,3% des cas, une élévation de la CRP dans 38,5% en dehors d'épisodes infectieux, et une dysgammaglobulinémie à l'EPP dans 53,3% des cas. [96]

Au service de médecine interne à l'hôpital Habib-Thameur Tunis, le bilan inflammatoire comporte essentiellement l'hypoalbuminémie (80,5 %), l'hypergammaglobulinémie (79,1 %) et l'accélération de la vitesse de sédimentation (83,5 %).[97]

A Rabat Les électrophorèses des protéines plasmatiques (EPP) réalisées chez 18 patients ont objectivé une hypoalbuminémie et une hypergammaglobulinémie polyclonal respectivement dans 89% et 67% cas. La CRP était augmenté dans 50,5% des cas[120]

Au CHU Mohamed 6 de Marrakech, une accélération de la VS a été trouvée dans 87,8% des patients , et une augmentation de la CRP dans 50% des cas .

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonal dans 6,75% cas.[101]

A Oujda, une accélération de la VS a été trouvée dans 96% des patients , et une augmentation de la CRP dans 63% des cas .

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonal dans 55,5%% cas et une hypoalbuminémie dans 85,1%.[93]

Au Togo, est rapportée une accélération de la VS dans 100% des cas. [99]

Tableau XVI : Le bilan inflammatoire selon les différentes séries

| Les séries | Notre série | Tunisie [87] | Fès [96] | l'hôpital Habib-Thameur [97] | Rabat [120] | CHU Mohamed 6 de Marrakech [101] | Oujda[93] |
|------------------------|-------------|--------------|----------|------------------------------|-------------|----------------------------------|-----------|
| VS | 66,66% | 83% | 92,3% | 83,5% | - | 87,8% | 96% |
| CRP | 45,09% | 38% | 38,5% | - | 50,5% | 50% | 63% |
| hypoalbuminémie | 64,28% | - | - | 80,5% | 89% | - | 85,1% |
| hypergammaglobulinémie | 71,42% | 68% | 53,3% | 79,1% | 67% | 6,75% | 55,5% |

2.4. Le profil immunologique :

La découverte des anticorps antinucléaires AAN puis anti-ADN natif, anti-ENA (extractable nuclear antigen), antiphospholipides et anti nucléosome, a un rôle primordiale dans le développement de la biologie lupique[121].

Les AAN sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers.

Les aspects de fluorescence les plus fréquents sont :

- l'aspect homogène, lié à la présence d'anticorps antihistones et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles. Il s'agit du type le plus fréquent au cours du LES ;
- la fluorescence mouchetée correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSa, SSb, Sm, RNP) ;
- la fluorescence nucléolaire, reconnaissant une riboprotéine nucléaire, qui est toujours associée à une fluorescence d'un autre type dans le LES.[122][123].

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 94,11% des patients. Ce résultat est en parfait accord avec les données de la littérature où ils sont détectés dans 90 à 100% des cas.

En effet, au Danemark[124], Finlande[125], en Chine [126] et en Kuweit [127], les AAN sont présents dans respectivement 98% , 96,1%, 96,7% et 94% des cas.

En Amérique du nord [128], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence entre 96,1 %. En Europe, la fréquence des AAN est également importante entre 95,6 % [129].

Tableau XVII: Pourcentage des anticorps anti nucléaire selon les différentes séries

| Les séries | % des AAN |
|-----------------------|-----------|
| Notre série | 94,11% |
| Danemark[124] | 98% |
| Finlande[125] | 96,1% |
| Chine[126] | 96,7% |
| Kuwait[127] | 94% |
| Amérique du nord[128] | 96,1% |
| Europe[129] | 95,6% |

Les Ac anti-ADNn, dont la spécificité pour le LES est mieux définie voit leur fréquence varier également selon les séries, de 44,2 à 85,3% .Dans notre série, ces Ac étaient présents chez 64,70% % des patients. Ce taux est modérément élevé par rapport à celui décrit dans des séries nord américaine[131], finlandaise[132], et Nigérienne[134], sénégalaise[130]. En revanche, il reste inférieur à celui rapporté à Dubaï (85,3 %)[105].

L'Ac anti-SSa était détecté chez 47,05% des patients de notre série. Ce constat est en accord avec les séries tunisienne[87], sénégalaise[130] et celle de Dubaï[105]. Un taux nettement plus élevé par rapport au notre a été rapporté dans les séries Nigérienne[138], ivoirienne[133], et finlandaise[132].

Les Ac anti-Sm sont retrouvés dans 21,56% des cas de notre série. Ce résultat est comparable à celui trouvé chez une population tunisienne[87] et nord-américaine[131].

Les Ac anti-RNP sont retrouvés dans 23,52% des cas de notre série. Ce résultat est comparable à celui trouvé chez une population finlandaise[132]. La fréquence la plus importante de ces Ac était chez 100% des cas a été observée chez une population ivoirienne[133].

Dans notre série, les Ac anti-SSb était trouvés chez 19,60% des patients. Des taux proches ont été objectivés chez les finlandais[132], les Nigériens[138] et la population de Dubaï[105].

Tableau XVIII: Pourcentage des anticorps anti-antigènes nucléaire solubles selon les différentes séries

| Ac Anti | Cote d'ivoire [133] | Nigeria [134] | Sénégal [130] | Etats unis [131] | Finlande [132] | Dubaï [105] | Tunisie [87] | Notre série |
|---------|---------------------|---------------|---------------|------------------|----------------|-------------|--------------|-------------|
| ADNn | 73,5% | 54,4% | 62,5% | 58% | 44,2% | 85,3% | 74% | 64,70% |
| SSa | 75% | 69,7% | 54,5% | 28% | 61,8% | 55% | 52% | 47,05% |
| SSb | 56,2% | 15,2% | 36,3% | 12% | 23,6% | 22% | 34% | 19,60% |
| Sm | 75% | 75,8% | 69,6% | 24% | 12% | 18,3% | 57% | 21,56% |
| RNP | 100% | 81,8% | 68,7% | 36% | 22,7% | 39,4% | 66% | 23,52% |

Une consommation du **complément C3 et C4** est observée dans 29,41% des cas dans un contexte de néphropathie lupique dans notre série.

Tableau XIX : Fréquence de l'hypocomplémentémie selon les séries

| Les séries | La fréquence de l'hypocomplémentémie |
|--------------------|--------------------------------------|
| sud d'Afrique[135] | 65% |
| Taiwan[136] | 77% |
| Turquie[137] | 86% |
| Colombie[138] | 68% |
| Espagne[139] | 62% |
| Iran[140] | 47,8% |
| Notre série | 29,41% |

La recherche d'anticorps anti phospholipides :

Une fausse sérologie syphilitique (TPHA négatif, VDRL positif) associée a un TCA allongé dans 1 cas, la recherche des Ac anti cardiolipines était positive chez ce patient.

La recherche d'anticorps anticardiolipine type IgG est revenue positive chez 9,8% des cas , et type IgM chez 3,92% des cas .

La recherche d'anticorps anti beta2 glycoprotéine1 type IgG est revenue positive chez 5,88% des cas , et type IgM chez 1,96% des cas .

Les anticorps anticardiolipine et anti beta2 glycoprotéine1 était associés dans 7,84% des cas .

Les anticorps anticardiolipine et anti beta2 glycoprotéine1 et l'anticoagulant circulant lupique, était associés dans 3,92% des cas.

Au Togo on trouve une fausse sérologie syphilitique a 81,25%.[99]

Dans une étude menée à l'hôpital universitaire saint dennis à L'île de la Réunion, les anticorps anticardiolipine était présents chez 33% des cas, et les anti beta2 glycoprotéine1 était présents chez 11% des cas.[119]

A Oujda, une fausse sérologie syphilitique dans 7,69% des cas, les anticardiolipines étaient positifs chez 19 % des patients, et les anti-bêta2-glycoprotéine1 chez 9,5 % des patients.[93]

Au CHU de Marrakech[101], Espagne[141], et en Inde[142] les taux des Ac anticardiolipines était supérieurs au valeurs retrouvé dans notre série avec respectivement 20%, 24% et 34,5%.

3. Les autres manifestations du lupus :

3.1. L'atteinte cutané-muqueuse:

L'atteinte cutané-muqueuse concerne 72,54% de nos patients.

Il s'agit de la deuxième manifestation clinique par ordre de fréquence dans notre série après l'atteinte rhumatologique.

A Reims[143], on trouve une atteinte cutané-muqueuse dans 46,10% des cas.

Elle est plus fréquente dans le continent américain concernant 93% des cas en Amérique du nord [128] et 90,2% des cas en Amérique latine [107].

Le rash malaire observé dans 59,45% des cas dans notre série, et proche des fréquences observés en Tunisie [87] ou Dubaï [105] où il est présent dans respectivement 62% et 60,3% des cas.

Au service de médecine interne du CHU de Oujda, le rash malaire a été retrouvé dans 88,8% des cas [93].

Dans notre série, nous rapportons une fréquence des ulcérations muqueuses de 32,43% des cas proche de celle observée CHU de Marrakech[145] avec une fréquence a 27%. La photosensibilité observée dans 54,05% des cas dans notre série, est en accord avec celle rapportée en Europe à 45% [141].

Tableau XX :Fréquence de l'atteinte cutané-muqueuse selon les séries

| Les séries | La fréquence d'atteinte |
|------------------------|-------------------------|
| Notre série | 72,54% |
| Reims[143] | 46,10% |
| Amérique du nord [128] | 93% |
| Amérique latine [107] | 90,2% |

3.2. L'atteinte rhumatologique :

L'atteinte rhumatologique est extrêmement fréquente, elle inaugure la maladie une fois sur deux, et elle est présente à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur 10.[76]

Les polyarthralgies sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série. Elles sont rencontrées dans 80,39 % des cas. Au service de médecine interne du CHU de Fès, où une étude rétrospective a été menée auprès de 87 patients, l'atteinte articulaire a intéressé 92,9% des cas [144].

Dans notre série, l'arthrite (31,70 %) est plus fréquente qu'au CHU de Fès et qu'au CHU de Marrakech où il est présente respectivement dans 17,3 % et 25 % des cas [86,145].

L'atteinte articulaire est élevée à Hong-Kong[101] de l'ordre de 84% ainsi qu'au Togo[146] 97,5%.

Tableau XXI :Fréquence de l'atteinte rhumatologique selon les séries

| Les séries | La fréquence d'atteinte |
|------------------|-------------------------|
| Notre série | 80,39% |
| CHU de Fès [144] | 92,9% |
| Hong-Kong [101] | 84% |
| Togo [146] | 97,5% |

3.3. L'atteinte rénale:

La néphropathie lupique est l'une des manifestations les plus graves du lupus, et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra rénale responsable de diverses atteintes à ce niveau : lésions glomérulaires, vasculaires et/ou tubulo-interstitielles. Actuellement, en l'absence de contre-indication, tout patient souffrant d'un LES et présentant une protéinurie supérieure à 0,5 g par jour doit avoir une biopsie rénale en raison de l'absence de corrélation entre la présentation clinico-biologique et les lésions histologiques.[79]

Dans notre série, nous rapportons 54,9% d'atteinte rénale, avec 39,21% de néphropathie lupique.

Au service de médecine interne du CHU de Fès, la néphropathie glomérulaire, où prédominent les classes IV et III, a été rapportée chez 47% des patients [144].

En Amérique latine [107], l'atteinte rénale est retrouvée chez 51,2% des cas , elle est plus fréquente chez l'homme.

Au niveau du CHU de Oujda, la néphropathie est retrouvée chez 33,4% des cas.[93]

A Hong Kong, elle est retrouvée dans 50% des cas [101].

En Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de 27,9% [147].

Dans notre étude la PBR, réalisée chez 39,21% des cas, a révélé que la classe histologique la plus fréquente était la classe III 50 % , contrairement aux résultats trouvés dans différentes séries (tableau) où la néphropathie lupique de type IV était le plus répandue.

Tableau XXII: Fréquence des différentes classes histologiques de NL selon les séries

| Les séries | Type1 | Type2 | Type3 | Type4 | Type5 |
|---------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| Notre série | 5% | 15% | 50% | 20% | 10% |
| Inde[148] | - | 14,5% | 17,74% | 66,1% | 0.8% |
| Bordeaux[149] | - | 3% | 33% | 48% | 15% |
| Tunis[150] | 4,7% | 4,7% | 28,2% | 45,9% | 15,3% |

3.4. L'atteinte neurologique :

Globalement, la fréquence des manifestations neuropsychiatriques est diversement appréciée dans la littérature, avec des chiffres variant de 14 à 75 % selon les critères utilisés.

Il est difficile de faire la part entre le retentissement psychologique d'une maladie chronique et un trouble de la personnalité antérieure. Les deux principales manifestations observées sont les troubles psychiatriques et les troubles épileptiques, avant les manifestations centrales déficitaires, les céphalées, les atteintes de paires crâniennes, les méningites et enfin plus rarement les mouvements anormaux et les atteintes du système nerveux périphérique. La survenue d'accidents vasculaires cérébraux transitoires à répétition ou définitifs doit faire rechercher un syndrome des antiphospholipides.

Les atteintes neuropsychiatriques inaugurent la maladie dans 5 à 10% des cas. Il est enfin admis que les manifestations psychiatriques fonctionnelles n'alourdissent pas le pronostic vital, alors que l'apparition de signes neurologiques centraux déficitaires ou d'une atteinte psychiatrique lésionnelle est péjorative.[151]

Dans notre série, nous rapportons 7,84% d'atteinte neurologique, ce qui rejoint les résultats de l'étude menée à Meknès[86] qui touche 8,7% des cas.

En Tunisie , l'atteinte du système nerveux central est présente chez 14,5% des patients.[87]

A Oujda[93], l'atteinte neuropsychiatrique est plus importante avec une prévalence de 38,8% des cas.

Tableau XXIII :Fréquence de l'atteinte neurologique selon les études

| Les séries | Les fréquences |
|-------------|----------------|
| Notre série | 7,84% |
| Meknès[86] | 8,7% |
| Tunisie[87] | 14,5% |
| Oujda[93] | 38,8% |

3.5. L'atteinte cardio-vasculaire:

La péricardite est l'anomalie cardiaque la plus fréquente au cours du lupus.

Dans le passé, les manifestations cardiaques étaient sévères et conditionnent le pronostic vital. Mais de nos jours ces manifestations sont le plus souvent légères ou même asymptomatiques.[152]

Dans notre étude, la fréquence des manifestations cardiovasculaires est de 37,25% .La péricardite est observée dans 19,60% des cas.

Une fréquence d'atteinte cardiaque proche de la notre était trouvée en Algérie à 41,17% . la péricardite était trouvée dans 25,9% des cas.[153]

En Tunisie, la fréquence d'atteinte cardiaque était à 32% des cas. Elle était dominée par la péricardite dans 27% des cas compliquée de tamponnade dans 5 cas. La myocardite et l'endocardite de Liebmann-Sacks étaient trouvées respectivement chez 7 et 5,5% des patients.[87] A Sfax, l'atteinte cardiaque était plus importante avec 75% des cas, dont 15% des cas de péricardites.[154]

Tableau XXIV :Fréquence de la poussée cardiaque selon les études

| Les séries | Les fréquences |
|--------------|----------------|
| Notre série | 37,25% |
| Algérie[153] | 41,17% |
| Tunisie[87] | 32% |
| Sfax[154] | 75% |

3.6. L'atteinte pleuropulmonaire:

Les manifestations respiratoires sévères sont rares au cours du lupus, ils incluent les pneumonies, le dysfonctionnement diaphragmatique, hypertension pulmonaire...[155]

Dans notre série, nous rapportons une fréquence de 27,45% d'atteinte respiratoire. L'épanchement pleural est trouvée chez 19,60% des cas.

Nos résultats sont proches de l'étude menée au Service de médecine interne et endocrinologie, CHU de Monastir, Tunisie avec 30,8% des cas.[156]

En Amérique du nord[128], l'atteinte respiratoire concerne 58% des patients .

A Oujda[93] et à Fès[96] on trouve une fréquence de l'atteinte respiratoire respectivement à 35,2% et, 28,2%.

Tableau XXV :Fréquence de la poussée pleuro-pulmonaire selon les études

| Les séries | Les fréquences |
|-----------------------|----------------|
| Notre série | 27,45% |
| Tunisie[156] | 30,8% |
| Amérique du nord[128] | 58% |
| Oujda[93] | 35,2% |
| Fès[96] | 28,2% |

3.7. Le syndrome des anti phospholipides (SAPL):

Notre série comprend 5 cas de SAPL secondaire (9,8% des patients),

A Meknès, il y avait une fréquence proche de la notre avec 13,04% des cas de SAPL symptomatique secondaire.[86]

Au CHU Oujda le SAPL était présent chez 20 % des cas.[93]

3.8. Lupus associé au syndrome de Gougerot-Sjögren:

Notre série comprend 21,56% des cas de syndrome de Sjögren associé au lupus.

A Oujda, le syndrome de Sjögren était associé au lupus dans 5,6% des cas.[93]

A Fès, le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire a été objectivé chez 15,4% des cas.[96]

4. Traitement et évolution :

Dans notre série, le traitement a été reposé sur les antipaludéens de synthèse(APS) dans 100% des cas, nous retrouverons une valeur proche a Oujda[93] avec un traitement par les APS dans 98,10% des cas.

Au Tunisie[87], Meknès[86], et au sud de France[91] , les APS ont été instaurés dans respectivement 48%, 34,70% et 34,1% .

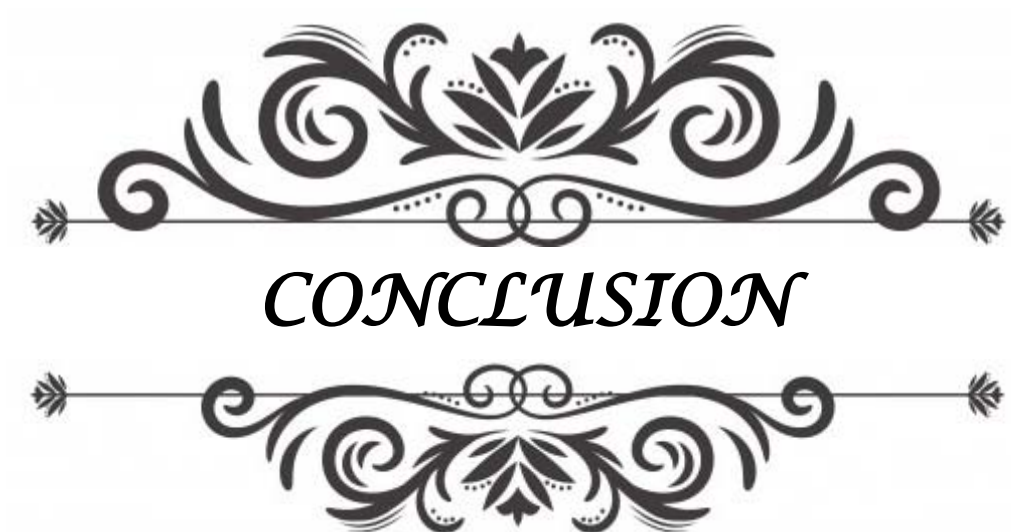
A Fès[94] la corticothérapie (CTC) a été instaurée dans 75,30% des cas , initiée par des Bolus de Méthylprédnisolone dans 42,80% des cas, alors que dans notre série on a eu recours à la CTC dans 82,35% des cas initiée par des Bolus de Méthylprédnisolone dans 50,98% des cas.

À Meknès[86], et au Tunisie[87] les immunosuppresseurs à type de Cyclophosphamide(CYC) sont instaurés respectivement chez 30,40% et 14% des cas. Dans notre série, l'utilisation de la cyclophosphamide était trouvée chez 17,64% des cas.

On trouve dans notre série l'utilisation de la méthotrexate dans 9,8% des cas, cette valeur était à 3% dans la série tunisienne[87].

Tableau XXVI:Pourcentage des cas selon la thérapeutique administrée dans les différentes séries.

| Les traitements | Notre série | Oujda [93] | Tunisie [87] | Fès [94] | Sud de la France [91] | Meknès [86] |
|-----------------------------|-------------|------------|--------------|----------|-----------------------|-------------|
| APS | 100% | 98,10% | 48% | 76,60% | 42% | 34,70% |
| CTC | 82,35% | 98,10% | 83% | 75,30% | 76% | 100% |
| Bolus de Méthylprédnisolone | 50,98% | 81,50% | 25,71% | 82,60% | - | 32,60% |
| CYC | 17,64% | 42,30% | 14% | 32,40% | - | 30,40% |
| Azathioprine | 3,92% | 33,30% | - | 21,74% | 17,14% | 2,50% |
| MMF | 9,8% | 2,60% | - | 26,09% | 11,42% | 17,50% |



Au cours du lupus, les manifestations biologiques observées sont multiples, diversifiées et bien établies dans la littérature. Certaines d'entre elles constituent des critères diagnostiques voire pronostiques.

Les manifestations biologiques constituent parfois le mode de révélation du lupus érythémateux systémique.

Ces manifestations inaugurales peuvent s'accompagner d'autres signes du LES ou précéder de plusieurs mois l'apparition des autres critères diagnostiques de la maladie lupique.

La complexité des manifestations biologiques est générée par le caractère multifactoriel des mécanismes souvent intriqués caractérisant le LES.

Ces manifestations biologiques nécessitent une étroite collaboration entre cliniciens et biologistes.

Au terme de ce travail rétrospectif concernant 51 patients lupiques au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période 10 ans, allant du Aout 2010 au Aout 2019, nous concluons en comparaison avec les données de littérature, le polymorphisme des manifestations biologiques, la diversité de leur nature et leur étiologie.

L'atteinte biologique signe une évolutivité, voire une gravité de l'affection sous-jacente en occurrence le LES et relève d'une thérapeutique spécifique.

Elle doit de ce fait être rapidement identifiée et analysée dans ce contexte au même titre que les autres atteintes viscérales conditionnant le pronostic de la maladie lupique.

Les progrès réalisés récemment dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie lupique donne l'espoir de disposer de thérapeutiques plus sélectives voire obtenir une éventuelle guérison du lupus et la correction des troubles biologiques.



ANNEXES



Annexe I

Critères de l'ACR 1997 pour la classification du lupus Erythémateux systémique

1. Rash malaire (vespertilio)
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindrurie
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique
 - a) anémie hémolytique ou
 - b) leucopénie : < 4.000/mm³ ou
 - c) lymphopénie : < 1.500/mm³ ou
 - d) thrombopénie : < 100.000/mm³
10. Anomalie immunologique :
 - a) anticorps anti-DNA natifs, ou
 - b) anticorps anti-Sm, ou
 - c) présence d'un anticoagulant circulant lupique, ou fausse sérologie syphilitique, ou taux sérique élevé d'IgG ou d'IgM anticardiopines
11. Présence d'un taux anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicament inducteur.

Annexe II

Critères de classification de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le LES

Critères cliniques

1. *Lupus cutané aigu* (incluant au moins l'un des critères suivants) :
 - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
 - Lupus bulleux
 - Nécrolyse toxique épidermique lupique
 - Éruption maculo-papuleuse lupique
 - Éruption lupique photosensible
 - en l'absence de dermatomyosite
- OU *Lupus cutané subaigu* (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2. *Lupus cutané chronique* (incluant au moins l'un des critères suivants) :
 - Lupus discoïde classique
 - localisé (au-dessus du cou)
 - généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
 - Lupus hypertrophique ou verruqueux
 - Panniculite lupique ou lupus cutané profondus
 - Lupus chronique muqueux
 - Lupus tumidus
 - Lupus engelure
 - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan
3. *Ulcères buccaux*
 - Palatins
 - bouche
 - langue
 - OU Ulcérations nasalesen l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides
4. *Alopécie non cicatricielle* (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique
5. *Synovite* impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement
OU *Arthralgies* de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes
6. *Sérites*
 - Pleurésie typique > 24 h
 - OU Épanchement pleural
 - OU Frottement pleural
 - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h
 - OU Épanchement péricardique
 - OU Frottement péricardique
 - OU Signes électriques de péricarditeen l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler

7. Atteinte rénale

Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)

OU Cylindres hématiques

8. Atteinte neurologique

Convulsions

Psychose

Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive

Myélite

Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète

Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)

9. Anémie hémolytique

10. *Leucopénie* (< 4000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)

OU *Lymphopénie* (< 1000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)

11. *Thrombopénie* (< 100 000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...)

Critères immunologiques

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire

2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)

3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm

4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :

Présence d'un anticoagulant circulant

Sérologie syphilitique faussement positive

Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort

Anticorps anti-β₂-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)

5. Diminution du complément

C3 bas

C4 bas

CH50 bas

6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

Classification (on retient un lupus systémique si) :

4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique)

OU

Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)

Annexe III

Fiche d'exploitation

Manifestations biologiques du Lupus Erythémateux Systémique

Identité :

Nom : Prénom :
Sexe : Homme femme Age :
Origine : Adresse actuelle :
Profession: Mutualiste : oui non
Statut familial : célibataire marié veuf
N° d'entrée : Date d'admission :

Antécédents:

1) personnels :

- Tuberculose HTA Diabète
- Gynéco-obstétricaux :
· Ménarche :
· Gestes:
· Parité :
· Avortements à répétition: non oui
· Contraception orale : oui non
▪ Prise médicamenteuse : non oui :
▪ Autres tares:.....

2) familiaux :

ATCD de lupus: oui non non précisé
Autres maladies auto-immunes :

Motif de consultation:

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

Clinique :

- TA= ▪ T° = ▪ FR = ▪ FC =.....
1) Signes généraux: non oui
 asthénie amaigrissement fièvre

2) Manifestations hématologiques:

- Syndrome anémique :
- Pâleur: conjonctivale unguéale
- Manifestations fonctionnelles anoxiques:
 - vertiges céphalées mouches volantes
 - Tachycardie souffle cardiaque dyspnée
 - asthénie autres:...
- Splénomégalie :...TDD
- PolyADP: superficielles profondes
- Signes cliniques d'hémolyse :
 - ictère/subictère douleurs lombaires acrosyndrome
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux :
 - épistaxis gingivorragies hématomèse /méléna/rectorragie
 - hémoptysie hématurie ménométrorragie autres:...

3) Manifestations dermatologiques :

- Lésions spécifiques de lupus : oui non
 - érythème en aile de papillon lésions discoïdes
 - lésions érosives des muqueuses photosensibilité
 - lésions annulaires disséminées lupus érythémateux discoïde
- Lésions cutanées vasculaires : oui non
 - phénomène de Raynaud autres :.....
 - livédo purpura
 - Autres : lésions bulleuses
 - alopecie

4) Manifestations rhumatologiques :

- a) polyarthralgies : oui non
- b) myalgie : oui non:
- c) arthrite : oui non
- Localisation :
 - métacarpiophalangiennes InterPhalangiennes Proximales
 - carpe Genoux
 - chevilles autres :

d) autres :.....

5) Manifestations rénales :

- oui non
- œdèmes
- signes neurosensoriels d'HTA
- hématurie

6) Manifestations neurologiques :

- oui non
- crises comitiales
- manifestations centrales déficitaires :

- syndrome méningé
- neuropathies périphériques
- troubles psychiques :
- troubles de l'humeur
- syndrome confusionnel
- bouffée délirante aigue
- autres :

- 7) Manifestations cardiovasculaires :** oui non
- palpitations syncope lipothymie
 - signes d'ICD signes d'ICG signes d'IC globale
 - autres :

- 8) Manifestations respiratoires :** oui non
- toux hémoptysie dyspnée
 - syndrome d'épanchement pleural liquidien
 - autres :

Bilan hématologique :

1) Syndrome inflammatoire :

- VS : normale augmentée
- Taux de fibrinogène : normal augmenté non précisé
- EPP : normal anormal: résultats
-
- CRP : normale augmentée
- Complément : normal
- diminution C3
- diminution C4

2) Bilan immunologique :

- a) AAN :** négatifs positifs, taux :
- IF indirecte :** homogène périphérique moucheté
- Anti ADN natifs :** négatifs positifs, taux :
- Anti histones :** négatifs positifs, taux :
- Anti Sm :** négatifs positifs, taux :
- Anti SSa :** négatifs positifs, taux :
- Anti SSb :** négatifs positifs, taux :
- Anti RNP :** négatifs positifs, taux :
- Anti Jo 1 :** négatifs positifs, taux :
- Anti Scl 70 :** négatifs positifs, taux :
- b) Test de coombs :** positif négatif non précisé
- c) Ac anti-plaquettes :** positif négatif non précisé
- d) Facteur rhumatoïde :** positif négatif non précisé

- e) Ac antiphospholipides : négatifs présents non précisé
- Anti prothrombinases : négatifs positifs, taux :
 - Anti cardiolipines : négatifs positifs, taux :
 - Anti beta2 glycoprotéine1 : négatifs positifs, taux :

f) Autres

3) Atteinte hématologique :

- Anémie : non oui
- Hémolytique : oui non
- Leucopénie : non oui
 - Neutropénie à :
 - Lymphopénie à :
- Thrombopénie : non oui, à : VPM :

4) Atteinte rénale :

- protéinurie des 24h : négative positive, à :
- compte d'Addis : hématurie : oui non
- fonction rénale : conservée perturbée
- écho rénale : normale pathologique :
- PBR : non faite faite, objective néphropathie lupique stade :
- autres :

5) Atteinte rhumatologique :

- radiographie des mains : normal anormale avec
- radiographie des pieds : normal anormale avec
- autres radiographies
- autres

6) Atteinte pulmonaire :

- radiographie thorax :
 - normale pleurésie pneumonie syndrome interstitiel
- autre :
- EFR : non faite faite : normale
 - pathologique, objectivant :
- TDM thoracique : normale pathologique, avec:
- ponction pleurale : si faite, nature du liquide de ponction
- autres

7) Atteinte cardiaque :

- ECG : normal anormal, préciser :
- échographie cardiaque :
 - normale
 - épanchement péricardique
 - FES diminuée
 - endocardite de Liebman sacks

autres :
▪ enzymes cardiaques augmentées : non oui, préciser lesquelles

8) Atteinte neurologique :

ponction lombaire
 T D M cérébrale
 a n g i o-IRM cérébrale.....
autres

9) Autres atteintes :

biopsie cutanée :
 BGSA :
 échographie abdominale :
autres

10) Bilan infectieux :

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

11) Autres :

▪ glycémie : normale augmentée
▪ fonction hépatique : normale perturbée
▪ Autres:...

Critères de classification du LES(ACR):

En somme, Nombre de critères objectivés:...

Attitude thérapeutique :

MHD Contraception proposée : ...
 AINS Antiagrégants plaquettaires
 Antipaludéens de synthèse
 Corticothérapie per os avec traitement adjuvant
 Bolus de MP puis relais par corticothérapie per os avec traitement adjuvant
 Immunosuppresseur en traitement initial
 Autres:...

2) Résultats :

Rémission complète
 Rémission partielle
 aggravation

Suivi du patient :

- contrôle de la maladie : oui non
- rechute: non oui, avec :
 - même tropisme
 - nouvelles atteintes, préciser :
 - traitement mis en route :
- complications liées au traitement : non oui, type :
- perdu de vue : oui non
- décès : non oui, cause :



RÉSUMÉS



Résumé

Le lupus érythémateux est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. Les manifestations biologiques observées au cours du LES sont nombreuses, variées et bien établies dans la littérature. Le diagnostic du lupus repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La participation biologique pour étayer le diagnostic du lupus systémique est très importante, les critères biologiques représentent plus de la moitié des critères de la classification SLICC (9/17 critères) . L'objectif de notre travail est d'analyser les caractéristiques biologiques, des patients lupiques pris en charge au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech et de les comparer avec différentes séries existantes . C'est une étude rétrospective descriptive, qui porte sur les patients lupiques, sur une période de 10 ans, allant de Aout 2010 au Aout 2019 au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech. Notre série inclut 51 patients dont 41 femmes et 10 hommes avec un sexe ratio femme/homme de 4,1 .L'âge moyen de nos patients était de 37,76 ans. L'anémie est retrouvée chez 86,27% des patients, avec un taux moyen d'hémoglobine à 9,92 g/dl. Dans 61 % des cas, il s'agit d'une anémie microcytaire, et dans 39% des cas d'une anémie normochrome normocytaire. La leucopénie concerne 13,72% des cas. La neutropénie concerne 13,72% des cas. La lymphopénie est présente chez 60,78% de nos patients. La thrombopénie est retrouvée dans 31,37% des cas. La bicytopénie a été retrouvée chez 37,25%. La Pancytopénie a été retrouvée chez 25,49% des cas . Le TCA était allongé chez 17,64% des cas .La recherche d'anticoagulant lupique était positive chez 88,8% des cas. Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la VS chez 66,66% des cas, la CRP était positive chez 45,09% des cas. L' EPP a objectivé une hypoalbuminémie dans 64,28% des cas, une hypergammaglobulinémie polyclonal dans 71,42% des cas, une hyper-alpha 2 globulinémie dans 50% des cas . La recherche d'anticorps antinucléaires AAN était positive chez 94,11%.. Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 64,70%. Les Ac anti SSa, SSb, Sm, RNP étaient

positifs respectivement chez 47,05%, 19,60%, 21,56%, et 23,52%. La recherche d'anticorps anticardiolipine type IgG est revenue positive chez 9,8% des cas , et type IgM chez 3,92% des cas . La recherche d'anticorps anti beta2 glycoprotéine 1 type IgG est revenue positive chez 5,88% des cas , et type IgM chez 1,96% des cas. Une hypocomplémentémie est observée dans 29,41% des cas, dans un contexte de néphropathie lupique. Les antipaludéens de synthèse étaient prescrits chez 100% des cas. Le traitement de LES avait fait appel à la corticothérapie systémique dans 82,35% des cas. L'acide mycophénolique (mycophénolate mofétil MMF) a été prescrit chez 17,64% des cas . Le cyclophosphamide a été prescrit chez 17,64% des cas . L'évolution des manifestations hématologiques est généralement favorable sous traitement conventionnel. Les données de littérature soutient les résultats de notre étude et confirment le polymorphisme et la sévérité des événements biologiques survenant au cours du lupus.

Abstract

Lupus erythematosus is a spontaneously serious protein systemic disease, characterized by the production of antinuclear antibodies directed especially against native DNA. The biological manifestations observed during SLE are numerous, varied and well established in the literature. The diagnosis of lupus is based on a range of clinical and biological arguments. The biological participation to support the diagnosis of systemic lupus is very important, the biological criteria represent more than half of the criteria of the SLICC classification (9/17 criteria). The aim of our work is to analyse the biological characteristics of lupus patients in the Department of Internal Medicine at the Avicenna Military Hospital in Marrakesh and compare them with different existing series. This is a retrospective descriptive study, was conducted on patients with lupus, over a period of 10 years, from August 2010 to August 2019, in the Internal Medicine Department at the Military Hospital of Marrakech. The study was carried on a groupe of consecutive 51 patients, including 41 females and 10 males. The sexe ratio is 4,1. The mean age of our patients was 37,76 years. Anemia was found in 86,27% of our patients. It was microcytic in 61%, and normochromic normocytic in 39% of cases. Leucopenia was found in 13,72%. Neutropenia in 13,72%. Lymphopenia was found in 60,78%. Thrombocytopenia in 31,37% of our patients. Bicytopenia in 37,25% of cases. Pancytopenia in 25,49% of cases. Partial thromboplastin time was allonged in 17,64% of cases , lupus anticoagulant was positive in 88,88% of cases. Inflammatory disorders was an increased erythrocyte sedimentation rate ESR in 66,66%, *C-reactive protein* CRP was positive in 45,09% of cases. We found in performed protein electrophoresis, hypoalbuminaemia in 64,28%, polyclonal hypergammaglobulinemia in 71,42% of cases, and hyper-alpha 2 globulinemia in 50% of our patients . The anti nuclear antibodies search was positive in 94,11%.. Anti-DNA antibodies were positive in 64,70%. SSA, SSb, Sm, RNP anti body, were positive respectively in 47,05%, 19,60%, 21,56%, et 23,52%. IgG anticardiolipin antibodies was found in 9,8% of cases , and IgM in 3,92% of cases. IgG Beta2glycoprotein antibodies was found in 5,88% of cases , and IgM in 1,96% of cases. Hypocomplementemia was

observed in 29,41% of our patients. Antimalarial agents was prescribed in 100% of cases. Therapy was based on systemic corticotherapy in 82,35%. mycophénolate mofétil MMF was prescribed in 17,64%. Cyclophosphamide was used in 17,64%. The evolution of haematological manifestations is generally favorable under conventional treatment. The results of our study join data from the literature and confirms the polymorphism and severity of biological événements occurring during lupus.

ملخص

الذئبة الحمامية الجهازية من أمراض المناعة الذاتية، التي تتميز بإنتاج مضادات أجسام ضد النواة، موجهة بالخصوص ضد الحمض النووي الأصلي. المظاهر البيولوجية لداء الذئبة كثيرة و مختلفة، و تم ذكرها في العديد من الدراسات. تشخيص مرض الذئبة الحمراء يقوم على مجموعة من الحجج السريرية و البيولوجية. دور البيولوجيا في تشخيص المرض مهم جدا، بحيث يمثل نصف شروط SLICC (9 شروط من أصل 17 شرط). الهدف من عملنا هو تحليل الخصائص البيولوجية لمرضى الذئبة الحمامية في قسم الطب الباطني في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش ومقارنتها بمختلف السلاسل القائمة. عملنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي تتعلق بمرضى الذئبة الحمامية، في قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، على مدى 10 سنوات، امتدت من غشت 2010 الى غاية غشت 2019. عملنا تضمن 51 مريضا من بينها 41 نساء، و 10 رجال. العمر المتوسط كان في حدود 76,37 سنة. فقر الدم تم تسجيله عند 27,86 في المائة من المرضى. مع نسبة متوسطة للخضاب الدموي تقدر ب 9,92 غرام/ديسلتر. فقر الدم صغير الكريات كانت نسبته 61%، بينما فقر الدم عادي الكريات كانت نسبته 39%. سجل نقص اللمفاويات عند 78,60% من مرضانا علي حد سواء و نقص الكريات البيضاء في 13,72% من الحالات أما نقص الصفائح الدموية فقد لوحظ في 31,37% من الحالات. زمن الترمبوبلاستين الجزئي كان طويلا عند 17,64% من الحالات. ارتفاع سرعة الترسيب سجل لدى 66,66% بينما تحليل البروتين المتفاعل من نوع سي CRP كان ايجابيا لدى 45,09% من الحالات. تحليل الرحلان الكهربائي للبروتينات سجل، نزول نسبة الالبيمين في 64,28% و ارتفاع الكريات غاما متعددة النسيلة في 71,42%، بينما نسبة ارتفاع الكريات الفا 2 حددت في 50%. نقصان المكمل حددت نسبته في 29,41%. تواجد مضادات أجسام ضد النواة في سجل لدى 94,11% من الحالات. وجود مضادات أجسام لمكافحة ADN natif لدى 64,70%. مضادات أجسام لمكافحة RNP, Sm, SSb, SSa سجلت على التوالي عند 47,05%، 19,60%، 21,56%، و 23,52% من المرضى. البحث عن مضادات الاجسام ضد الكارديوليبين IgG كان ايجابي عند 9,8% ومن نوع IgM 3,92% من الحالات. البحث عن مضادات الاجسام

ضد البيتا 2 كليوبروتين نوع IgG كان ايجابي عند 5,88% ومن نوع IgM عند 1,96% من الحالات. نقصان المكمل حددت نسبته في 29,41%. مضادات المالاريا تم وصفها لجميع الحالات. العلاج اعتمد على الكورتيكويد في 82,35% من الحالات. حمض الميكوفينوليك تم وصفه ل 17,64% من الحالات. السيكلوفوسفاميد تم وصفه عند 17,64% من الحالات. تقدم المظاهر الدموية كان جيدا تحت العلاج المعتمد. مراجعة الأدبيات تدعم النتائج التي خلصنا إليها في دراستنا و تؤكد حدة وتعدد أشكال المظاهر البيولوجية الملاحظة خلال داء الذئبي.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Dan Lipsker and Jean Sibia**
Physiopathologie du Lupus érythémateux systémique
Livre Lupus érythémateux, 2013 Elsevier SAS 7-31
2. **Fava, A., & Petri, M.**
Systemic lupus erythematosus : Diagnosis and clinical management.
Journal of Autoimmunity.(2018) 1-13
3. **C. Contin-Bordes, e. Lazaro, J.-L. Pellegrin, J.-F. Viillard, J.-F. moreau, P. Blanco.**
Lupus érythémateux systémique : de la physiopathologie au traitement.
La revue de médecine interne 30 (2009) 9-13.
4. **Joëlle Goetz**
Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 134-141
5. **René-Louis Humbel**
Histoire du lupus
Livre Lupus érythémateux, 2013 Elsevier SAS Pages 3-5
6. **Édouard Grosshans, Jean Sibia**
Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114-116
7. **Marc C. Hochberg, MD, MPH**
The History of Lupus Erythematosus
the Lupus Foundation of America Newsletter Article Library 93-102 Revised 6/03
8. **Scofield, R. H., & Oates, J. C.**
The Place of William Osler in the Description of Systemic Lupus Erythematosus.
The American Journal of the Medical Sciences, 338(5), 409-412.(2009)
9. **Ravi K Mallavarapu , Edwin W Grimsley**
The History of Lupus Erythematosus
South Med J 2007 Sep;100(9):896-8
10. **Blotzer JW.**
Systemic lupus erythematosus, I: historical aspects.
MdState Med J1983;32:439-441.

11. **Voss A, Green A, Junker P.**
Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort.
Scand J Rheumatol. 1998;27:98-105.
12. **Fessel WJ.**
Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women.
Arch Intern Med. 1974;134:1027-1035
13. **Guillermo J. Pons-Estel, Manuel F Ugarte-Gil & Graciela S. Alarcón**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus
Expert Review of Clinical Immunology, 13:8
14. **L. Gauzere¹, A. Gerber¹, J.L. Yvin, D. Ferrandiz, F. Renou, E. Chirpaz, et al.**
Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique au CHU de Saint-Denis (Réunion) : étude rétrospective de janvier 2004 à juillet 2015
La Revue de médecine interne 37 (2016) A62-A140
15. **Alain Saraux, Sandrine Jousse, Anne Roudaut, Valérie Devauchelle**
Épidémiologie du lupus érythémateux systémique
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117-119
16. **Jean-François Subra, Philippe Druet, Gilbert J Fournié**
Physiopathologie des maladies lupiques
Médecine thérapeutique. 2000;6(7):529-36.
17. **Patrick Blanco, Jean-Luc Pellegrin, Jean-François Moreau, Jean-François Viallard**
Physiopathologie du lupus érythémateux systémique
Presse Med. 2007; 36: 825-34 © 2007 Elsevier Masson SAS
18. **Mark J. Shlomchik, Joseph E. Craft and Mark J. Mamula**
From T to B and back again: positive feedback in systemic auto immune disease
NATURE REVIEWS, IMMUNOLOGY, NOVEMBER 2001, VOLUME 1 147-153
19. **Jan Erikson, Laura Mandik, Anh Bui, Ashlyn Eaton**
Self-Reactive B Cells in Nonautoimmune and Autoimmune Mice
Immunologic Research 1998;17/1 &2:49-61

20. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al.**
Development of auto antibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus
N Engl J Med 2003;349:1526-33
21. **J. Sibia**
Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale
Réanimation 2002 ; 11 : 349-58
22. **Sibia J**
Lupus induits par les médicaments
Rev Rhum (Ed Fr)2002 ; 69 : 1-15
23. **Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoen-feld Y**
Cancer and auto-immunity : autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies
Ann Rheum Dis 2001 ;60 : 433-41
24. **Ole P. Rekvig**
The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies
Nat.Rev. Rheumatol. advance online publication 2 June 2015 530-540
25. **David S. Pisetsky**
Anti-DNA antibodies—quintessential biomarkers of SLE
Nature Reviews Rheumatology, 12(2), 102-110
26. **Pisetsky, D. S**
Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus.
Journal of Autoimmunity. (2019). 1-2
27. **Hahn, B. H**
Antibodies to DNA
New England Journal of Medicine, 338(19), 1359-1368. (1998)
28. **A. Mathiana, L. Arnaud, Z. Amoura**
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014.
La Revue de Médecine Interne, 35(8), 503-511.(2014)
29. **Pierre Youinou , Yves Renaudineau**
Stratégie d'étude des anticorps anti-nucléaires
Journal médecine thérapeutique, vol. 12, n° 3, mai-juin 2006 160-167

30. **Majno, G, Joris, I**
Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death.
Am J Pathol 1995;146:3-15
31. **S.P.HART, J. R. SMITH & I. DRANSFIELD**
Phagocytosis of opsonized apoptotic cells: roles for 'old-fashioned' receptors for antibody and complement
Clin Exp Immunol 2004; 135:181 - 185
32. **Dieker, JW, van der Vlag, J, Berden, JH**
Deranged removal of apoptotic cells: its role in the genesis of lupus
Nephrol Dial Transplant 2004;19:282-285
33. **Savill, J, Dransfield, I, Gregory, C, Haslett, C**
A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses
Nat Rev Immunol 2002;2:965-975
34. **LE Munoz, C van Bavel, S Franz, J Berden, M Herrmann and J van der Vlag**
Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus
Lupus 2008 17: 371
35. **Tsokos GC, Kovacs B, Liossis SN**
Lymphocytes, cytokines, inflammation, and immune trafficking
Curr Opin Rheumatol. 1997; 9:380-6
36. **Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, Bruns A, Burmester GR, Radbruch A et al**
Correlation between circulating CD27 high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 2003; 48: 1332-42
37. **Arce E, Jackson DG, Gill MA, Bennett LB, Banchereau J, Pascual V.**
Increased frequency of pre-germinal center B cells and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus.
J Immunol. 2001; 167: 2361-9
38. **Ashkar AA, Rosenthal KL**
Toll-like receptor 9, CpG DNA and innate immunity.
Curr Mol Med. 2002; 2: 545-56

39. **Viglianti, G. A., Lau, C. M., Hanley, T. M., et al.**
Activation of Autoreactive B Cells by CpG dsDNA
Immunity, Vol. 19, 837-847, December, 2003
40. **Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al.**
Selective dysregulation of the Fc gamma IIB receptor on memory B cells in SLE.
J Exp Med 2006;203:2157-64
41. **Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, et al**
cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus
J Exp Med 2005;201:703-11
42. **Suarez-Fueyo, A., Barber, D. F., Martinez-Ara, J., Zea-Mendoza, et al.**
Enhanced Phosphoinositide 3-Kinased Activity Is a Frequent Event in Systemic Lupus Erythematosus That Confers Resistance to Activation-Induced T Cell Death
J Immunol .2011; 187:2376-2385
43. **Talaat, R. M., Mohamed, S. F., Bassyouni, I. H., et al.**
Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity.
Cytokine, 72(2), 146-153.
44. **Abel Suárez-Fueyo, Sean J Bradley and George C Tsokos**
T cells in Systemic Lupus Erythematosus.
Current Opinion in Immunology, 43, 32-38
45. **Haegel-Kronenberger, H Bohbot, A Galon, J de la Salle, H Hanau, D**
Cytokines et cellules dendritiques
Med Sci (Paris), 1998, Vol. 14, N° 4; p.429-36
46. **Blanco, P. (2001)**
Induction of Dendritic Cell Differentiation by IFN-alpha in Systemic Lupus Erythematosus.
Science, 294(5546), 1540-1543
47. **Elaine V. Lourenço and Antonio La Cava**
Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus
Current Molecular Medicine 2009, 9, 242-254
48. **Mathian, A., & Koutouzov, S**
Interféron-alpha : une cytokine clé dans la physiopathologie du lupus systémique
La Revue de Médecine Interne, 29(9), 696-700 (2008)

49. **Anthony P. Manderson, Marina Botto, and Mark J. Walport**
THE ROLE OF COMPLEMENT IN THE DEVELOPMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Annu. Rev. Immunol. 2004. 22:431–56
50. **Truedsson, L., Bengtsson, A. A., & Sturfelt, G.**
Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus.
Autoimmunity, 40(8), 560–566.
51. **Aleth Perdriger *, Stéphanie Werner–Leyval, Karine Rollot–Elamrani**
The genetic basis for systemic lupus erythematosus
Revue du rhumatisme 70 (2003) 210–216
52. **Beyne–Rauzy, O.**
Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge.
La Revue de Médecine Interne, 30, S311–S314.2009
53. **Murawska, N., Fabisiak, A., & Fichna, J. (2016).**
Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases.
Inflammatory Bowel Diseases, 22(5), 1198–1208.
54. **Giannouli, S. (2006).**
Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment.
Annals of the Rheumatic Diseases, 65(2), 144–148.
55. **Khalid Serraj, Zahi Ismaili, Khalid Bouhafis, Myriam Lehraiki, Mustapha Mecili, Emmanuel André**
Anémies ferriprives : de la physiopathologie à la clinique ?
Journal médecine thérapeutique 2013 ; 19 (1) : 10–20
56. **Michel, M.**
Anémies hémolytiques auto-immunes.
Journal Hématologie, 4(2), 1–10. (2009).
57. **Velo–García, A., Castro, S. G., & Isenberg, D. A**
The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus.
Journal of Autoimmunity, 74, 139–160
58. **Martin, M., Guffroy, A., Argemi, X. et al.. (2017).**
Lupus érythémateux systémique et lymphopénie : aspects cliniques et physiopathologiques.
La Revue de Médecine Interne, 38(9), 603–613.

59. **Liu, A.-C., Yang, Y., Li, M.-T., et al**
Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China.
Journal Clinical Rheumatology, 37(1), 93-100(2017)

60. **M. Kechida*, M. Ben Nasr , R. Klii , S. Hammami , I. Khochtali**
Particularités des lupiques avec atteinte hématologique dans une cohorte monocentrique tunisienne
La Revue de médecine interne 37 (2016) A141-A267

61. **Meyer O**
Lupus érythémateux systémique.
Journal Rhumatologie orthopédique. 2005 ; 2 : 1-32.

62. **WHO**
Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity, Vitamin and Mineral Nutrition Information System
World Health Organization, Geneva, 2011 1-6

63. **Voulgarelis, M**
Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin
Annals of the Rheumatic Diseases, 59(3), 217-222 (2000)

64. **Newman, K., Owlia, M. B., El-Hemaidi, I., & Akhtari, M.**
Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new.
Autoimmunity Reviews, 12(7), 784-791.(2013)

65. **Levine, A. B., & Erkan, D**
Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients.
Current Rheumatology Reports, 13(4), 291-299.(2011)

66. **Gormezano, N. W. S., Kern, D., Pereira, O. L., Esteves, et al.**
Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients
Jornal Lupus, 26(4), 426-430.(2016)

67. **Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B. T., et al.**
Haematological manifestations of lupus.
Lupus Science & Medicine, 2(1), e000078-e000078(2015)

68. **Michel, M.**
Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et du syndrome d'Evans de l'adulte.
La Presse Médicale, 37(9), 1309-1318.(2008)
69. **Rivero, S. J., Díaz-Jouanen, E., & Alarcón-Segovia, D**
Lymphopenia In Systemic Lupus Erythematosus
Arthritis & Rheumatism, 21(3), 295-305(1978)
70. **Nikolaos Galanopoulos, Anna Christoforidou, Zoe Bezirgiannidou**
Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications
Mediterr J Rheumatol 2017; 28(1):20-6
71. **Z. Aydi , W. Ben Ghezala , B. Ben Dhaou , L. Baili , M. Dridi , F. Boussema et al.**
Lupus érythémateux systémique : étude monocentrique à propos de 151 cas
La Revue de médecine interne 34S (2013) A85-A186
72. **Chahade, W., Sato, E., Moura, J., Costallat, L., & Andrade, L. (1995).**
Occasional Series: Lupus Around the World Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview.
Journal Lupus, 4(2), 100-103.
73. **R.Klii,ChaabeneS,Arfa ,M.Kechida, R.Mesfar, M.Hafsa et al.**
Atteinte cutanée au cours du Lupus érythémateux systémique : à propos d'une série de 103 cas
La Revue de Médecine Interne Volume 38, Supplement 2, December 2017, Page A176
74. **C. Francè,S. Barète, J.-C. Piette**
Dermatologic manifestations in lupus erythematosus
La Revue de médecine interne 29 (2008) 701-709
75. **Doffoel-Hantz, V., & Savi, V. (2017).**
Principales manifestations dermatologiques du lupus érythémateux disséminé.
Journal Actualités Pharmaceutiques, 56(567), 22-25
76. **I.Chaabene ,S.Daada ,H.Sayedi ,M.Kechida,S.Hammami ,R.Mesfar et al.**
Lupus érythémateux systémique avec et sans atteinte rhumatologique : quelles particularités ?
La Revue de Médecine Interne Volume 39, Supplement 2, December 2018, Pages A103-A104

77. **Savi, V., Moreau, J., Doffoel–Hantz, V., & Desmouliere, A. (2017).**
Le lupus érythémateux disséminé, un diagnostic complexe.
Journal Actualités Pharmaceutiques, 56(567), 18–21.
78. **J. STEWART CAMERON**
Lupus Nephritis
Journal of the American society of nephrology February 1999, 10 (2) 413–424;
79. **Alexandre Karras**
Renal involvement in systemic lupus erythematosus
La Presse Médicale Volume 41, Issue 3, Part 1, March 2012, Pages 260–266
80. **Samuel Chappuis, Pierre Vogt, Stéphanie Petitpierre, Annette Leimgruber, François Spertini, Pierre–Alexandre Bart**
Atteintes cardiaques dans les connectivites : l'exemple du lupus érythémateux systémique
Rev Med Suisse 2010; volume 6. 804–811
81. **N.Ghriss ,S.Sayhi ,R.Dhahri ,N.H.Guediche ,N.Boussetta ,N.Ben Abdelhafidh ,F.Ajili et al.**
Atteinte cardiaque au cours du lupus érythémateux systémique
La Revue de Médecine Interne Volume 40, Supplement 1, June 2019, Pages A134–A135
82. **José MaríaPego–Reigosa MD, Dina A.Medeiros MD, b David A.Isenberg MD**
Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts
Journal Best Practice & Research Clinical Rheumatology ,Volume 23, Issue 4, August 2009, Pages 469–480
83. **D.Carmier S.Marchand–Adam P.Diot E.Diot**
Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique
Revue des Maladies Respiratoires, Volume 25, Issue 10, December 2008, Pages 1289–1303
84. **John G. Hanly, MD, MRCPI, FRCPC**
Neuropsychiatric Lupus
Rheum Dis Clin N Am 31 (2005) 273–298
85. **Alexis Mathian, Zahir Amoura**
Traitement du Lupus érythémateux systémique
Livre Lupus érythémateux, 2013 Elsevier SAS 73–89

- 86. S.DADOUI**
Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du lupus Érythémateux systémique.
Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, 2016, 232-16
- 87. B. Louzir *, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh,**
Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations.
La revue de médecine interne 24 (2003) 768-774
- 88. M Govoni¹, G Castellino, S Bosi¹, N Napoli and F Trotta¹**
Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy.
Journal Lupus (2006) 15, 110-113
- 89. AS Al Arfaj, N Khalil.**
Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia.
Journal Lupus (2009) 18, 465-473
- 90. Emily C. Somers, Sara L. Thomas, Liam Smeeth, W. Marieke Schoonen, And Andrew J. Hall.**
Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999.
Arthritis & Rheumatism 2007 57(4): 612-618
- 91. 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
- 92. Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al.**
Seasonal distributions of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors.
Journal Rheumatol Int (2012) 32 : 2393-2399
- 93. M. Lehraiki.**
Le lupus érythémateux systémique
Expérience du service de médecine interne au CHU d'Oujda, 54 observations, 2015 15-102
- 94. S.Besri.**
Le lupus érythémateux systémique
Expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009 28-83

95. **Szeto CC, Mok KM, Lee TC, Leung JY, Li EK, et al.**
Climatic influence on the prevalence of non cutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong.
J Rheumatol 2008 ; 35 :1031–7.

96. **BONO WAFAA, ZBADI RHITA**
MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES AU COURS DU LUPUS
Expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 39 cas, 2012 46–92

97. **M.Somai ,F.Daoud ,I.Rachdi ,H.Zoubeidi ,Z.Aydi ,B.Ben ,Dhaou ,et al.**
Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 134 cas
Service de médecine interne, hôpital Habib–Thameur, Tunis, Tunisie, 2018 p157

98. **Vandana Pradhan, Pallavi Pandit, Anjali Rajadhyaksha, Manisha Patwardhan**
Association of Serum Ferritin Levels with Hematological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Patients from Western India
Journal of the association of physicians of India, May – 2016 14–18

99. **Kombate K, Saka B, Oniankitan OI, Sodonougbo P, Mouhari–Toure A, TchangaïWalla K, et al.**
Le lupus systémique à Lomé, Togo.
Med Trop 2008 ; 68 : 283–286

100. **Zinebi, A., Eddou, H., Moudden, K. M., & Elbaaj, M**
Profil étiologique des anémies dans un service de médecine interne
Pan African Medical Journal, 2017 p26.

101. **B. Admou, M. Rami**
Profil immunologique des patients lupiques au niveau du CHU de Marrakech
Expérience du service de médecine interne et du service d'immunologie au CHU Mohamed VI de Marrakech, 74 cas, 2015 9–34

102. **Mok CC, Lau CS.**
Lupus in Hong Kong Chinese.
Journal Lupus (2003) 12; 717–722

103. **Jia–lin Chen 1 , Xiao–ming Huang, Xue–jun Zeng, Yu Wang, Ti Shen**
Hematological abnormalities in systemic lupus erythematosus and clinical significance thereof: comparative analysis of 236 cases
Journal Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007 May 22;87(19):1330–3

104. **Dubois, E. L., & Tuffanelli, D. L.**
Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.
Journal of American medical association, 190(2)(1964) 104-111
105. **9. Al-Saleh J, Jassim V, El-Sayed M, Saleh N, Harb D.**
Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai.
Journal Lupus. 2008;17:62-6
106. **ESTES, D., & CHRISTIAN, C. L.**
THE NATURAL HISTORY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BY PROSPECTIVE ANALYSIS.
Review medicine (Baltimore). 1971 Mar;50(2):85-95
107. **MA Garcia, JC Marcos, Al Marcos, ... Alarcon-Segovia.**
Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients.
Journal Lupus (2005) 14, comparative study, 938-946
108. **Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al.**
Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: Analysis of 600 patients from a single center.
Semin Arthritis Rheum 2004;33:217-30
109. **Hassan A. Al-Shamahy, Najla H. M. Dhaifallah, Yahya M. Al-Ezzy**
Clinical and Laboratory Manifestations of Yemeni Patients with Systemic Lupus Erythematosus
Sultan Qaboos University Med J, Feb 2014, Vol. 14, Iss. 1, pp. e80-87, Epub. 27TH Jan 14
110. **Al-Arfaj AS, Khalil N.**
Clinical and immunological manifestation in 624 SLE patients in Saudi Arabia.
Journal Lupus 2009; 18:456-73.
111. **Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A.**
Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran.
Journal Lupus 2008; 17:221-7
112. **Scofield RH, Bruner GR, Kelly JA, Kilpatrick J, Bacino D, Nath SK, et al.**
Thrombocytopenia identifies a severe familial phenotype of systemic lupus erythematosus and reveals genetic linkages at 1q22 and 11p13.
Journal Blood 2003;101:992-997.

113. **Swagak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, Van Rooyen A, Nieuwenhuys EJ, Theuns L, et al.**
Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively.
Ann Rheum Dis 1989;48:447-454.
114. **Uthman F, Nasr F, Kassak K, Masri A-F.**
Systemic lupus erythematosus in Lebanon.
Journal Lupus 1999; 8:713-15
115. **Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M.**
Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients.
Journal Lupus 2004; 13:204-11
116. **KH.DIYANE, I. AITSAB, M. SBIHI**
Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant, du diagnostic au traitement. Expérience du service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech.
Expérience du service de pédiatrie B. Hôpital AR-Razi. Pôle mère-enfant. CHU Mohammed VI. Marrakech 2010 1-4
117. **Hammami, S., Abderrazak, F., Chebbi, W., Mehdioui, F., Hassine, M., & Mahjoub, S. (2009).**
Les manifestations hématologiques du lupus érythémateux systémique. A propos de 70 cas dans une série de 80 LES.
Bio Tribune Magazine, 32(1), 25-28.
118. **Hajji.M., Barbouche. S., Harzallah. A., Zammouri. A., Ben Hamida. F., Ben Abdelghani. K., et al.**
Syndrome antiphospholipide au cours du lupus.
La Revue de Médecine Interne, 36, 2015 A127-A128.
119. **Gaüzère. L., Gerber. A., Renou. F., Ferrandiz. D., Bagny. K., Osdoit, S., et al.**
Caractéristiques du lupus érythémateux systémique à La Réunion : étude rétrospective en population adulte au CHU de Saint-Denis
La Revue de Médecine Interne, 2018 3-4
120. **H.Harmouche, N.Radi**
Syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique
Expérience du service de Médecine Interne, CHU Ibn Sina de Rabat , 20 cas, 2017 53-80
121. **Sibilia J.**
LUPUS : Quoi de neuf à l'aube du troisième millénaire ? L'avis du clinicien.
GEAI l'info, n°2 Juillet 1999

122. **Stéphanie Petitpierre, Vincent Aubert, Annette Leimgruber, Pierre-Alexandre Bart, François Spertini**
Utilité de la recherche des auto anticorps dans la pratique quotidienne
Rev Med Suisse 2009; volume 5. 823-831
123. **K. Lassoued P. Coppo V. Gouilleux-Gruart**
The use of antinuclear antibodies in clinical practice
Book Réanimation 14 (2005) 651-656
124. **Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM et al.**
A multicentre study of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets.
Clin Rheumatol 1998;17(6):468-77
125. **Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Lukaala T, Korpela M**
Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland : a 1 year follow upstudy.
Ann Rheum Dis 2004 ; 63 :1498-500.
126. **Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X.**
Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China.
Book Medicine (Baltimore). 2010 Jan;89 (1):62-7.
127. **Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I, et al.** Systemic lupus erythematosus in a Kuwait hospital-based study.
Journal Lupus 1998; 7:434-8
128. **GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, HM Bastian, ...JM Roseman, JD Reveille.**
Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort.
Journal Lupus (1999) 8, 197-209
129. **Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A.**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population: gender and age influence on immunological features.
Journal Lupus 2003 (12); 860-865

130. **Diallo MS, Mbengue B, Seck A, Ndao AC, Niang MS, Cissoko Y et al.**
Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations.
Ann Biol Clin. 2014; 72(3):351–8
131. **Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M.**
Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups.
Journal Arthritis Rheum. 2005 Sep; 52(9):2774–82
132. **S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, U Saarialho-Kere.**
Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations.
Journal Lupus (2008) 17: 337–347
133. **M. Gbané-Koné, B. Ouattara, K.J.M. Djaha, E. Megne, N.A. Ngandeu, K.A. Coulibaly, et al.**
Autoantibodies in systemic lupus erythematosus, on black African subject
Abidjan (Ed.), Open J. Rheumatol. Autoimmune Dis., 5 (2015), pp. 28–35
134. **O.O. Adelowo, O. Ojo, I. Oduenyi**
Auto antibodies in Nigerian lupus patients
Afr. J. Med. Med. Sci., 41 (2012), pp. 177–181
135. **Wadee S, Tikly M, Hopley M.**
Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus.
Journal Rheumatology (Oxford). 2007 Sep;46(9):1487–91.
136. **Chang CC, Shih TY, Chu SJ, Kuo SY, Chen CM, Hsu CM, et al.**
Lupus in Chinese male: a retrospective study of 61 patients.
Chinese medical journal (Taipei). 1995 Feb;55(2):143–50.
137. **Beyan E, Beyan C, Turan M.**
Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity.
Journal Hematology. 2007 Jun;12(3):257–61
138. **Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ.**
Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients.
Journal Reumatol Clin. 2014 May–Jun;10(3):147–51

139. **Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC et al.**
Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients.
Journal Lupus. 2004;13(10):777-83.
140. **Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A.**
Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran.
Journal Lupus. 2008 Mar;17(3):221-7.
141. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.**
Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on systemic lupus erythematosus.
Journal Medicine 1993;72:113-24.
142. **Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN.**
Systemic lupus erythematosus in India.
Journal Lupus 1997;6: 690-7.
143. **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
144. **Khibri. H., Lamchachti. L., Kouhen. N., Amrani. K., Boukhrissa. A., Cherqui. N., et al. (2010).**
Atteinte hématologique au cours du lupus. À propos de 87 cas.
La Revue de Médecine Interne, 31, S351-S352
145. **F. Z. ELHATTAB, L. ESSAADOUNI**
Incidence du lupus systémique à Marrakech
Expérience du service de médecine Interne, CHU Mohammed VI Marrakech, 126 cas, 2013
1-5
146. **Teclessou N J, Kombaté K, Akakpo A S, Saka B, Mouhari-Toure A, Matakloé H, et al.**
Maladie lupique en milieu hospitalier à Lomé : Etude rétrospective de 116 cas.
RAFMI revue Africaine de médecine interne 2017 ; 4 (1-1) : 19-23
147. **Cervera, R. (2006).**
Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project."
Autoimmunity Reviews, 5(3), 180-186

148. **Sujatha Siddappa , Kowsalya Ramprasad, Mythri Kuthagale MuddeGowda**
A pathological spectrum of lupus nephritis: A view of 62 cases from a tertiary referral centre (Indian Journal of Rheumatology 8) (2013) 54 e55
149. **J. Constans, Ch. Combe, s. Volfard, V. De precigout, E. Postec, M. Aparicio** Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalisés en Néphrologie
La Revue de Médecine Interne Volume 12, Issue 6, Supplement 1, November-December 1991, Page S300
150. **Béji. S., Kaaroud. H., Ben Moussa. F., Abderrahim. E., Goucha. R., Ben Hamida.F., et al. (2005).**
Néphropathie lupique : à propos de 211 cas.
La Revue de Médecine Interne, 26(1), 8-12.
151. **Cotton.F., Bouffard-Vercelli. J., Hermier. M., Tebib. J., Vital Durand. D., Tran Minh. V. , et al. (2004).**
Apport de l'IRM cérébrale dans une série de 58 cas de malade lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques.
La Revue de Médecine Interne, 25(1), 8-15
152. **Doria. A., Iaccarino. L., Sarzi-Puttini. P., Atzeni. F., Turriel. M., & Petri. M.**
Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus.
Journal Lupus, 14(9), 683-686.(2005)
153. **Boucelma, M., Haddoum, F., Ziani, S., Bouyoucef, S. E., & Benabadji, M.**
Manifestations cardiaques du lupus érythémateux disséminé: Apport de l'écho-doppler cardiaque.
La Revue de Médecine Interne, 20, 582s.(1999)
154. **A.Ghyaza L.Abid F.Frikha C.Turki Z.Bahloul S.Kammoun**
Les manifestations cardiaques détectées à l'échographie au cours du Lupus érythémateux systémique : étude descriptive à propos de 20 cas
La Revue de Médecine Interne Volume 41, Supplement, December 2020, Pages A141 A142
155. **Keane, M. P.**
Rare diseases bullet 7: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.
Thorax, Review, 55(2), 159-166.(2000)
156. **Klii. R., Chaabene. I., Bennasr. M., Kechida. M., Hammami. S., Jguirim. M., & Khochtali. I.**
Atteinte pulmonaire au cours de lupus érythémateux systémique.
Revue Des Maladies Respiratoires, 35, A119(2018)

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 590

سنة 2021

**الاضطرابات البيولوجية للذئبة الحمامية،
تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري
ابن سينا بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/05/28
من طرف

السيد أيوب القدوري

المزداد في 23 مارس 1994 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الذئبة الحمامية – اضطرابات بيولوجية – اضطرابات دموية – فقر الدم الانحلالي –
مضادات الاجسام ضد النوى – متلازمة التهاب

اللجنة

الرئيس

م. أيت عامر

السيد

أستاذ أمراض الدم

المشرف

س. قدوري

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكم

ي. الكاموني

السيد

أستاذ مبرز في علم الميكروبيولوجيا وعلم الفيروسات