



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 232/16

**PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE
ET THÉRAPEUTIQUE DU LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE
EXPÉRIENCE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS
(À PROPOS DE 23 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/11/2016

PAR

Mlle. SOUFIA DADOUI

Née le 08 Janvier 1990 à Khénifra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lupus – Néphropathie lupique – Auto anticorps

JURY

M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	PRESIDENT
Professeur de Néphrologie	
M. EL BAAJ MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
M. LHOUSSAIN LOUZI	JUGES
Professeur de Microbiologie	
Mme. BERRADY GHIZLANE.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZINEBI ALI.....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de Médecine interne	

Abréviations

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

SOMMAIRE

I- Introduction	5
II- Physiopathologie	7
III- Matériel et méthodes	15
IV- Résultats	22
1. Caractéristiques socio-démographiques	22
a- Sexe	22
b- Age	23
2. L'admission de nos patients	24
a- Délai de consultation	24
b- Mode d'admission	24
c- Motif d'admission	25
3. Les antécédents de nos patients	26
4. Caractéristiques cliniques clinique	27
a- Signes généraux	28
b- Atteinte cutanéomuqueuse	29
c- Atteinte ostéo-articulaire	29
d- Atteinte rénale	30
e- Atteinte hématologique	32
f- Atteinte cardiovasculaire	33
g- Atteinte pleuropulmonaire	34
h- Atteinte neurologique	35
5. Profil immunologique	35
6. Bilan inflammatoire et infections	37
7. Associations pathologiques	38
8. Lupus et grossesse	38
9. Traitement et évolution	39
10. LES et atteinte rénale.....	41

V- Discussion	42
A. Données épidémiologiques	42
1. Sexe	42
2. Age	42
3. lupus familial	43
B. Manifestations cliniques	43
1. Manifestations générales	43
2. Manifestations dermatologiques	44
3. manifestations rhumatologiques	49
4. Atteinte rénale	50
5. Atteinte cardiovasculaire	53
6. Atteinte pleuro-pulmonaire	54
7. Atteinte hématologique	55
8. Atteinte neurologique	56
9. Autres atteintes plus rares	58
C. Profil biologiques et sérologique	59
D. Formes particulières	64
1. Lupus et syndrome des antiphospholipides	64
2. Lupus induit	65
3. lupus et grossesse	66
4. Formes associées	67
E. Diagnostic positif	68
F. Traitement	72
G. Evolution et facteurs pronostiques	83
VI- Conclusion	87
VII- Résumés	88
VIII- Bibliographies	91

I. Introduction :

De mode de présentation extrêmement polymorphe, le groupement varié des différents organes atteints rend la définition du lupus érythémateux systémique clinique. Dubois définissait la maladie lupique comme un syndrome clinique de cause inconnu caractérisé par une atteinte disséminée et par une évolution par poussées, attaquant chacune un ou plusieurs appareils entrecoupées de rémissions multiples.

Le diagnostic peut être confirmé chez la majorité des malades par la découverte des anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Elevé par Fred Seguer il y'a plus de 50 ans au rang des maladies vedettes, le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe et dont l'évolution est spontanément grave.

Sa prévalence dans la population générale est estimée à 40 par 100 000 habitants selon les ethnies, touchant avec prédilection la femme jeune en âge de procréer. Le LES pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

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

C'est une maladie fréquente et grave, caractérisée par la multifocalité de ses atteintes ainsi que la gravité potentielle de certaines localisations notamment rénale et neurologique.

Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'avortements récidivants et d'anticorps anti-phospholipides (APL).

Le traitement a pour objectif de préserver les fonctions vitales des malades lors des poussées graves ; s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières décennies ont changé considérablement le pronostic du LES. Le taux de survie à 10 ans dépasse 90% actuellement. Ces progrès thérapeutiques ont été globalement responsables d'une morbi-mortalité iatrogène non négligeable de nature infectieuse mais surtout cardiovasculaire.

A travers une étude rétrospective sur dossiers des différents cas de LES pris en charge dans le service de Médecine Interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de ces patients.

II. Physiopathologie :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation de différents tissus/ organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines [1].

L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme [2].

A.Immunopathologie :

1. La cellule apoptotique : source d'auto-antigènes

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques [3]. Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induisent l'accumulation de corps apoptotiques et donc des auto-antigènes du lupus systémique. L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux lymphocytes serait responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs [4]. Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto-antigènes du lupus systémique.

Au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, la neutrophil extracellular trap (NETose), le polynucléaire neutrophile subit un processus actif et rapide de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine sous l'influence de

signaux extérieurs. Ce processus aboutit au relargage extracellulaire de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules sous la forme de filets (les neutrophil extracellular trap [NET]) qui ont un pouvoir bactéricide très important. Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-antigènes nucléaires [5].

2. Anticorps anti-nucléaires et inflammation tissulaire :

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est l'anomalie immunologique quasi-constante du lupus systémique. Ces anticorps peuvent être dirigés contre de nombreux constituants de la chromatine et différents antigènes nucléaires solubles. Cependant, les auto-anticorps anti-nucléaires caractéristiques du lupus systémique sont les anticorps de haute affinité dirigés contre l'ADN double brin, d'isotype G et comportant de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une production par activation lymphocytaire B sous l'influence d'un antigène et de lymphocytes T [6].

D'autres auto-anticorps peuvent être trouvés chez les patients : anti-plaquettes, anti-C1q, antiphospholipides et anti- β 2 glycoprotéine 1.

À de rares exceptions près dans lesquels les auto-anticorps peuvent directement causer, par leur simple fixation sur leur cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire (anticorps anti-NMDA, anticorps anti-cellule hématopoïétique, anticorps anti-SSA et BAV congénitaux), les auto-anticorps sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns. Ces derniers sont des complexes moléculaires constitués d'auto-anticorps fixés à des auto-antigènes. Les complexes immuns se déposent dans les tissus, activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire avec recrutement in situ de cellules inflammatoires.

Ce mécanisme semble particulièrement important dans la genèse de la glomérulopathie lupique. Les autres acteurs immunitaires directement impliqués dans la génération des lésions tissulaires sont les lymphocytes T CD4 et CD8 et des cytokines, telles que les interférons alpha ($\text{IFN}\alpha$) et gamma ($\text{IFN}\gamma$) et le tumor necrosis factor alpha ($\text{TNF}\alpha$).

3. Principaux acteurs cellulaires du lupus systémique :

3.1. Lymphocytes B :

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-sinaux activateurs (le ligand de CD40, le Blymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN γ , IL-6, IL-17, IL-21 . . .]). L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies comme le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B et le belimumab, anticorps monoclonal anti-BLyS qui neutralise le BLyS soluble, cytokine clef dans la physiologie des lymphocytes B.

3.2. Lymphocytes T :

Les lymphocytes T des patients lupiques sont anormalement activés et résistants à l'anergie et à l'apoptose. Des altérations du récepteur T, de son activation et des voies de signalisation en aval pourraient être à l'origine de ces anomalies [7].

Les lymphocytes T infiltrent les tissus et participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation. Les lymphocytes T CD8, par leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques [8]. Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes T CD8 et B et de la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN γ et interleukine-17).

D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN γ quand la maladie est active [9]. La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité en levant un frein à la réponse immune [10].

4. Rôle des cytokines :

Plusieurs cytokines sont fortement impliquées dans la physiopathologie du lupus systémique. Il s'agit en particulier des IFN α et γ , de BlyS, du monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) et de l'IL-10. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont les cibles de différentes biothérapies en cours de développement.

4.1. Interféron-alpha :

L'IFN-alpha est la cytokine clef de la réaction auto-immune du lupus. Il existe des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN-alpha chez 95 % des enfants et 70 % des adultes atteints de lupus systémique [11]. Les causes de la surexpression d'IFN-alpha sont partiellement connues : anomalies génétiques, infections virales, complexes immuns et acides nucléiques. L'IFN-alpha active de nombreuses cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B [12]. L'IFN-gamma a un rôle pathogène proche de celui de l'IFN-alpha.

4.2. B-lymphocyte stimulator :

BLyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes. Les modèles murins transgéniques et les données sur le lupus humain ont clairement montré que BLyS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus murin et humain [13].

4.3. Monocyte chemoattractant protein 1 :

MCP-1 est une chimiokine impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes au cours des atteintes rénales et cérébrales du lupus systémique [14].

B. Susceptibilité génétique :

Quelques mutations monogéniques sont associées au développement d'un lupus systémique. C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4).

Une étude a rapporté le cas de deux patients japonais porteurs de mutation hétérozygote sur le gène de la DNase 1 [15]. Plus récemment des mutations responsables de deux pathologies héréditaires à début pédiatrique avec des manifestations lupiques ont été identifiées ; le syndrome d'Aicardi-Goutières et la spondylechondrodysplasie.

Il faut cependant insister sur la rareté de ces formes monogéniques de lupus. Jusqu'à présent, la majorité des études génétiques concluait à une origine polygénique du lupus systémique, les loci et les gènes identifiés pouvant être regroupés en cinq catégories : cellules dendritiques et systèmes des interférons ; fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire, apoptose et métabolisme

cellulaire ; régulation de la transcription [7]. Les anomalies polygéniques connues ne rendent compte pour l'instant que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du lupus systémique [16].

C. Facteurs environnementaux :

Certains facteurs externes favorisent le développement du lupus systémique : rayons ultraviolets, micro-organismes, quelques médicaments, estrogènes et silice.

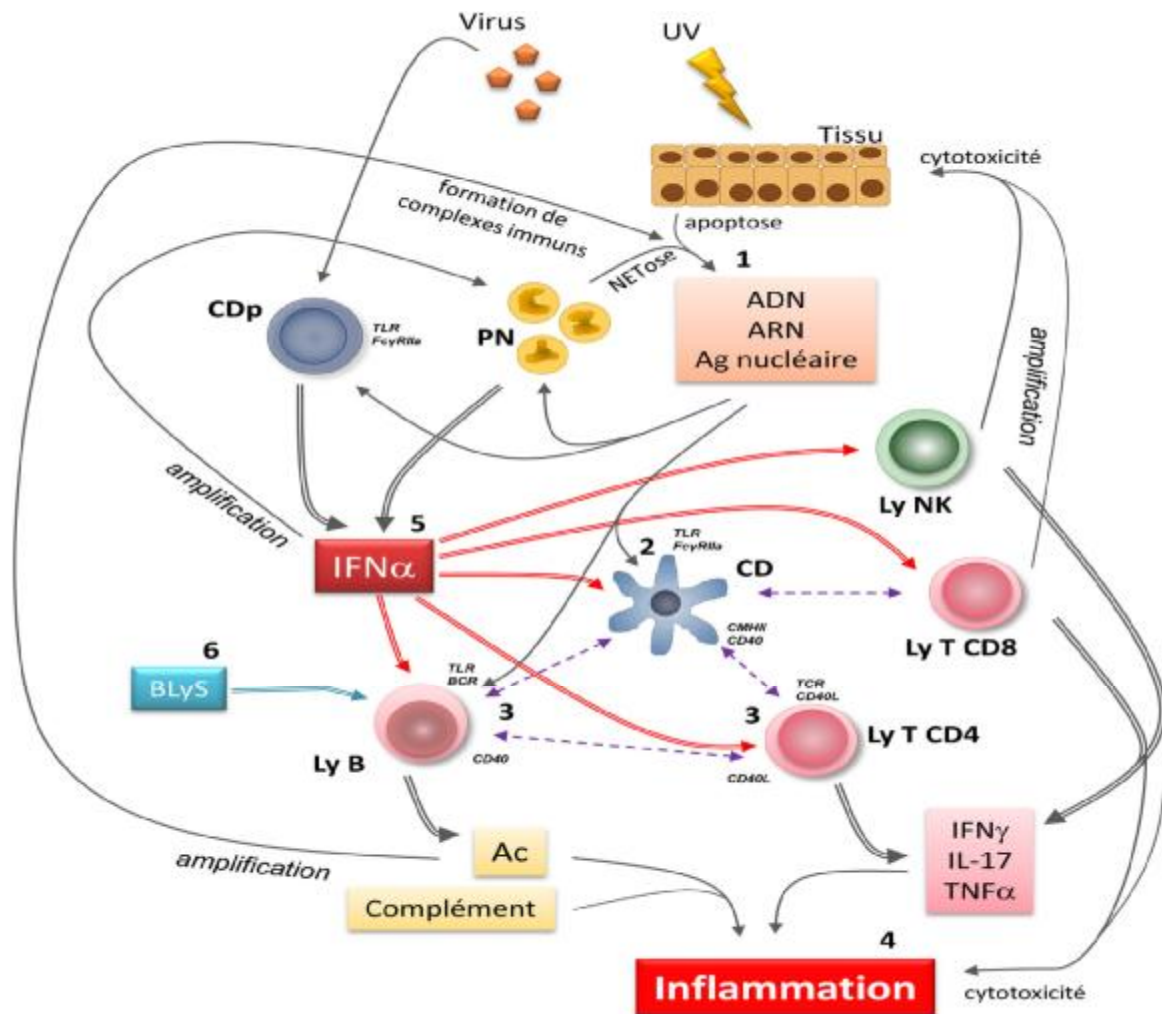
Les mécanismes impliqués sont multiples. Les rayons ultraviolets favorisent l'apoptose des kératinocytes et l'excès de production des corps apoptotiques.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurelles (mimétisme moléculaire) avec les auto-antigènes SSA et Sm. L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire. Les estrogènes agissent à différents niveaux, notamment sur les lymphocytes B et T pour favoriser la réponse auto-immune.

On peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit :

-les anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale :

- un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs ;
- les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto anticorps par les lymphocytes B ;
- les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation ;
- le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;
- l'IFN-alpha est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;
- BLyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;
- des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place.



(1) un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs ; (2) les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ; (3) les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ; (4) le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ; (5) l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires ; (6) BLSaugmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune.

Figure 1 : Physiopathologie du LES [17].

III. Matériels et méthodes :

1.Type, date et lieu de l'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

La durée de l'étude s'est étalée sur une période de 05 ans (de Juin 2010 à Aout 2015).

2.Population étudiée :

Ce travail a porté sur un échantillon de 23 malades atteints de LES, qui ont été pris en charge et suivis au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période de 05 ans.

3.Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant au moins 4 critères sur les 11 critères de l'ACR ont été inclus dans l'étude.

4.Recueil des données :

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux en se basant sur une fiche d'exploitation type regroupant l'ensemble des items épidémiologique, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours de l'hospitalisation et pendant le suivi et qui étaient définis comme suit :

Nom et prénom

âge

sexe

Motif de consultation :

ATCD :

Personnel :

Prise médicamenteuse

Affection auto immune connue

Les infections à répétition bactériennes ou virales

Alcool - tabagique

Chirurgie

Gynécologique et obstétricale : à la recherche notamment de situation
d'hyperoestrogénie : prise d'oestrogène, grossesse

Profession avec notamment durée d'exposition à la lumière ultra-violet

Terrain : notamment les facteurs de risques cardiovasculaires

Familiaux :

Affection auto immune

Maladies génétiques familiales

HDM :

Délais

Signes fonctionnels généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement,

Signes cutané - muqueux

Signes rhumatologiques

Signes neurologiques et neuropsychiatriques

Signes oculaires

Signes cardiorespiratoires et pleuropulmonaires

Examen clinique :

Température,

Etat hémodynamique : pouls pression artérielle

Etat de la conscience : GCS

Examen physique complet :

Etat cutanéomuqueux et des phanères :

Erythème malaire

Lupus discoïde

Lupus subaigu : lésions papulo-squameuses lésions annulaires

Lésions de vascularite :

Purpura livedo réticulaire urticaire

Ulcération gangrène distale

Erythème et œdème périunguéal

Lésions muqueuses :

Les ulcérations buccales

Les ulcérations voire perforation de la cloison nasale

Alopécie : diffuse circonscrite en plaques

Ongles :

Dépression en cupule

Striation

Onycholyse

Hémorragies sous unguéales

Manifestations rhumatologiques :

Signes articulaires :

Douleur à la mobilisation

Signes d'arthrite : tuméfaction, rougeur, chaleur

Signes abarticulaires :

Téno-synovites

Rupture tendineuse

Signes musculaires :

Douleur à la pression

Faiblesse musculaire

Signes neurologiques et neuropsychiatriques :

Signes neurologiques centraux :

Etat de la conscience et des fonctions cognitives

Raideur méningée

Déficit neurologique

Signes d'affection démyélinisante

Mouvements anormaux

Myélite transverse

Signes neurologiques périphériques :

Polyradiculonévrite

Mono/multinévrite

Polynévrite

Atteinte des nerfs crâniens

Manifestations psychiatriques :

Syndrome confusionnel

Troubles de l'humeur

Etat anxieux

Psychose

Signes cardiorespiratoires et pleuro-pulmonaires

Dyspnée et stade selon classification de la NYHA

Trouble de rythme

Signes de péricardite :

Assourdissement des bruits du coeur

Frottement péricardique

Souffle à l'auscultation

Signes d'hypertension artérielle pulmonaire :

Soulèvement infundibulaire

Eclat de B2 au foyer pulmonaire

Signes vasculaires :

Phénomène de Raynaud

Signes de thrombose veineuse

Atteinte artérielle :

Palpation des pouls,

Auscultation des gros troncs artériels,

Gangrène distale

Signes pleuro-pulmonaire :

Recherche d'un syndrome d'épanchement liquidien

Recherche de syndrome de condensation

Signes oculaires :

Nodules dysoriques

Uvéite

Autres :

Reste de l'examen :

Abdominal :

Gangliosplénique :

Données biologiques :

Hémogramme :

Hb :	VGM	CCMH	
GB :	Lympho	PNN	Eosino

Plaquettes :

Tx de Rétic :

Frottis :

C3 : C4 : CH50 : C2 :

AAN : Titre : fluorescence :

Anti DNA natif :

Anti antigènes nucléaires solubles :

SAPL : Anticoagulant Circulant lupique : contrôle :

Anticardiolipine contrôle :

antiB2GP1 : contrôle :

LDH : haptoglobine : bili T : Bili Ind : Bil

Dir :

Test de coombs direct :

Folate : Vit B12:

CRP : Ferritine :

Urée : créatininémie : Clearance MDRD

Bandelette Urinaire : protein : hémat : leucocy : nitri t:

glucos : acétone : PH :

ECBU :

Biopsie rénale :

Indication :

Classe :

Bilan hépatique :

ASAT :

ALAT :

GGT

PAL :

Bilan lipidique : CH T

HDL

LDL

TG

Ac Urique :

Sérologies virales : HIV : HVC : HVB :

Données radiologiques :

Rx pulm :

ECG :

ETT :

Autres :

Traitement :

Date de début :

Protocole :

Médicament :

Evolution :

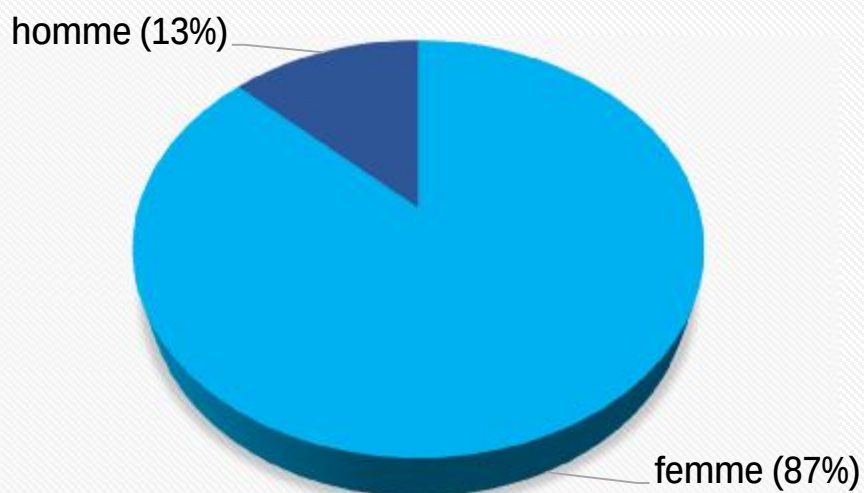
IV. Résultats :

Notre étude concerne 23 cas colligés au service de médecine interne à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sur une période de 05 ans s'étalant de Juin 2010 à Aout 2015.

1)-Caractéristiques sociodémographiques :

a) Sexe :

Notre série comprend 20 femmes (87%) et 3 hommes (13%) soit un sexe ratio femme/homme de 20/3. (Graphique n°1)



Graphique n°1: Répartition des cas selon le sexe

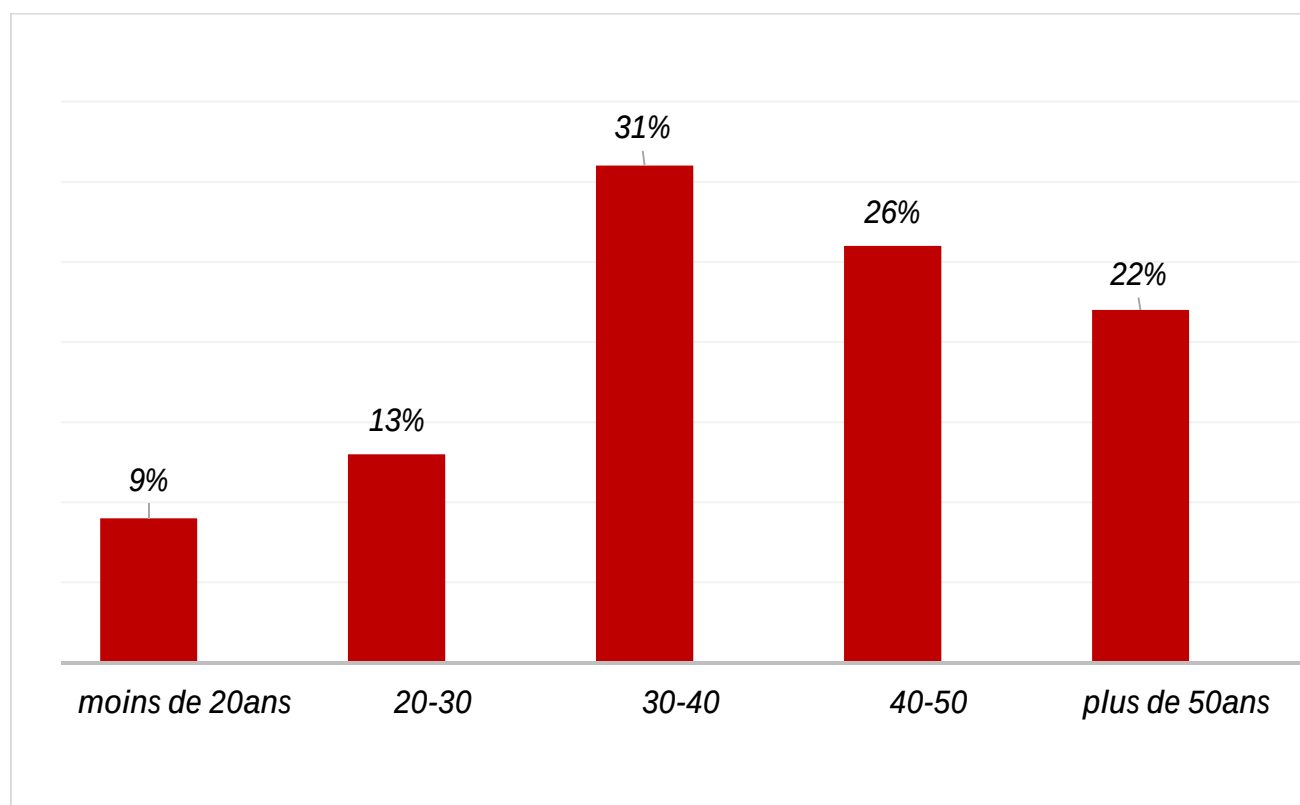
b) -l'âge :

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients est de 40,43 ans avec des extrêmes allant de 16 à 67 ans.

Les tranches d'âge de 30 à 40 ans et de 40 à 50 ans représentent respectivement 31 % et 26% de l'ensemble des patients. 22% des patients ont un âge supérieur à 50 ans et la tranche d'âge située entre 20 et 30 ans représentent 13% des patients. Seulement 9% ont un âge inférieur à 20 ans. (Tableau 1, graphique n°2)

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

Age	Total	Nombre d'hommes	Nombre de femmes	Pourcentage % (n=23)
≤20 ans	2	1	1	9
20 < âge ≤ 30ans	3	0	3	13
30 < âge ≤ 40 ans	7	0	7	30
40 < âge ≤ 50 ans	6	1	5	26
>50 ans	5	1	4	22



Graphique n°2 : Répartition des patients par tranches d'âge.

2)-l'admission de nos patients :

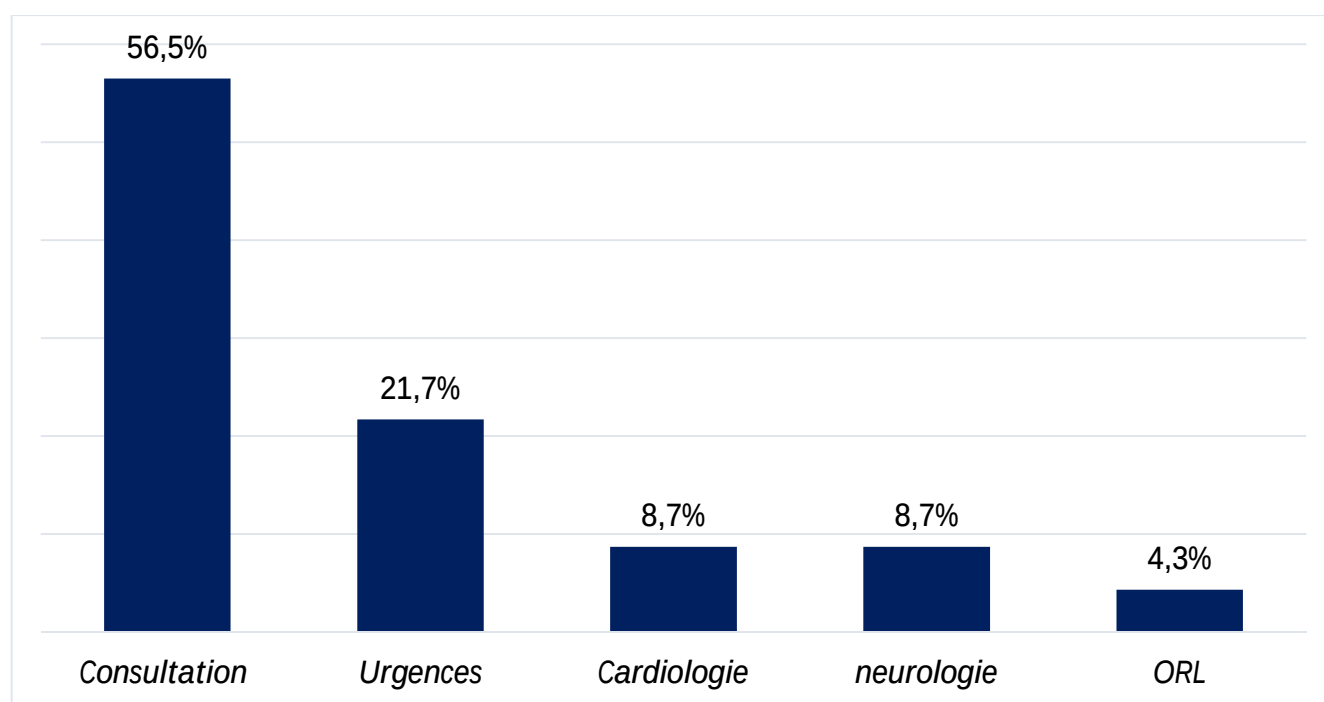
a)- Délai de consultation :

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 11mois avec des délais extrêmes allant de 15 jours à 5 ans.

b)- Mode d'admission :

Dans notre série le recrutement des malades a été pratiqué selon trois modes, soit par le biais : (graphique n°3)

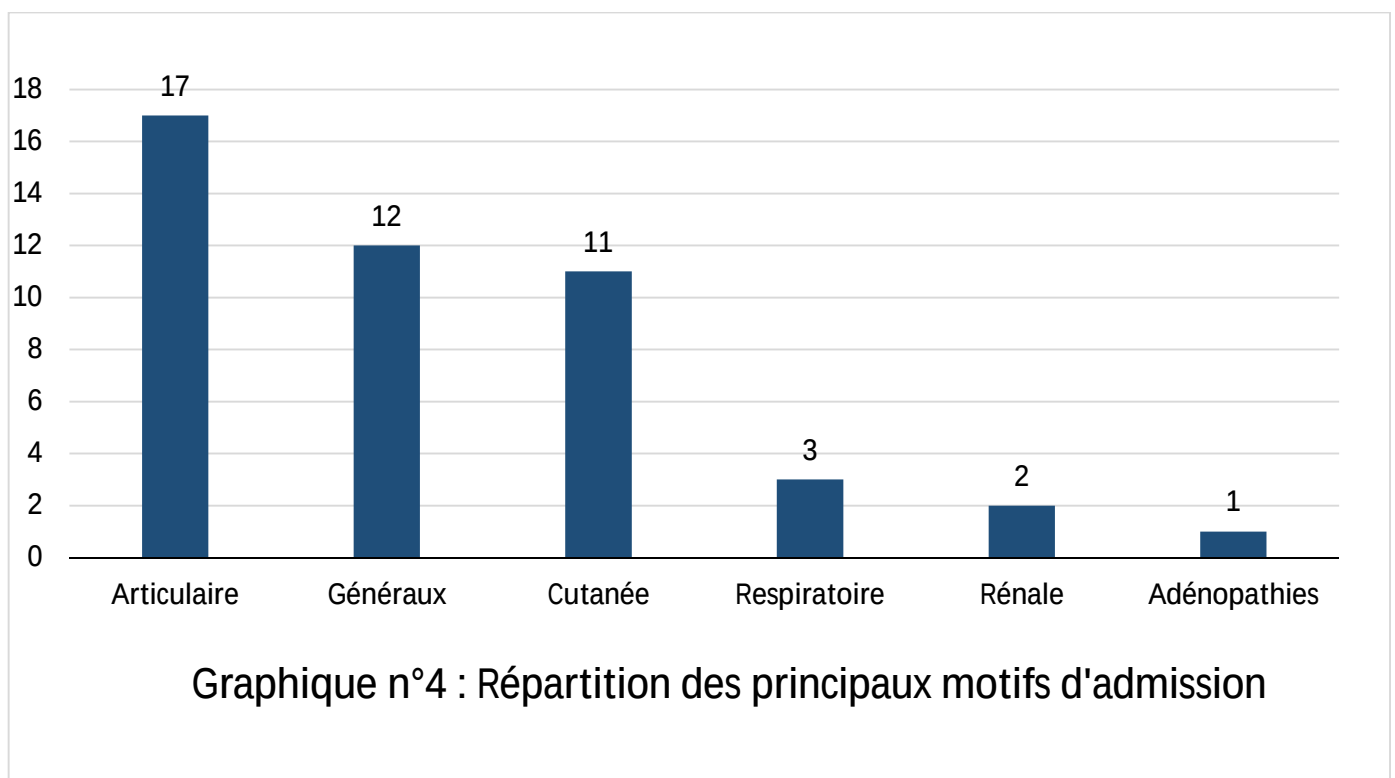
- de consultation : le plus fréquent, 13 cas soit 56,5%.
- des urgences : retrouvé chez 5 cas, soit 21.7%.
- référé par un autre service : retrouvé également chez 5 cas, soit 21,7%.



Graphique n°3 : Répartition des cas selon le mode d'admission.

c)- 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 du file l'atteinte articulaire et les signes généraux qui représentent respectivement 74% et 52,2% ; suivis par ordre de fréquence décroissante par les signes cutanés (47,9%) ; la dyspnée (13%) ; les œdèmes (5%) ; les adénopathies (4,3%) ; l'anurie (4,3%). (Graphique n°4)



3)-Les antécédents de nos patients :

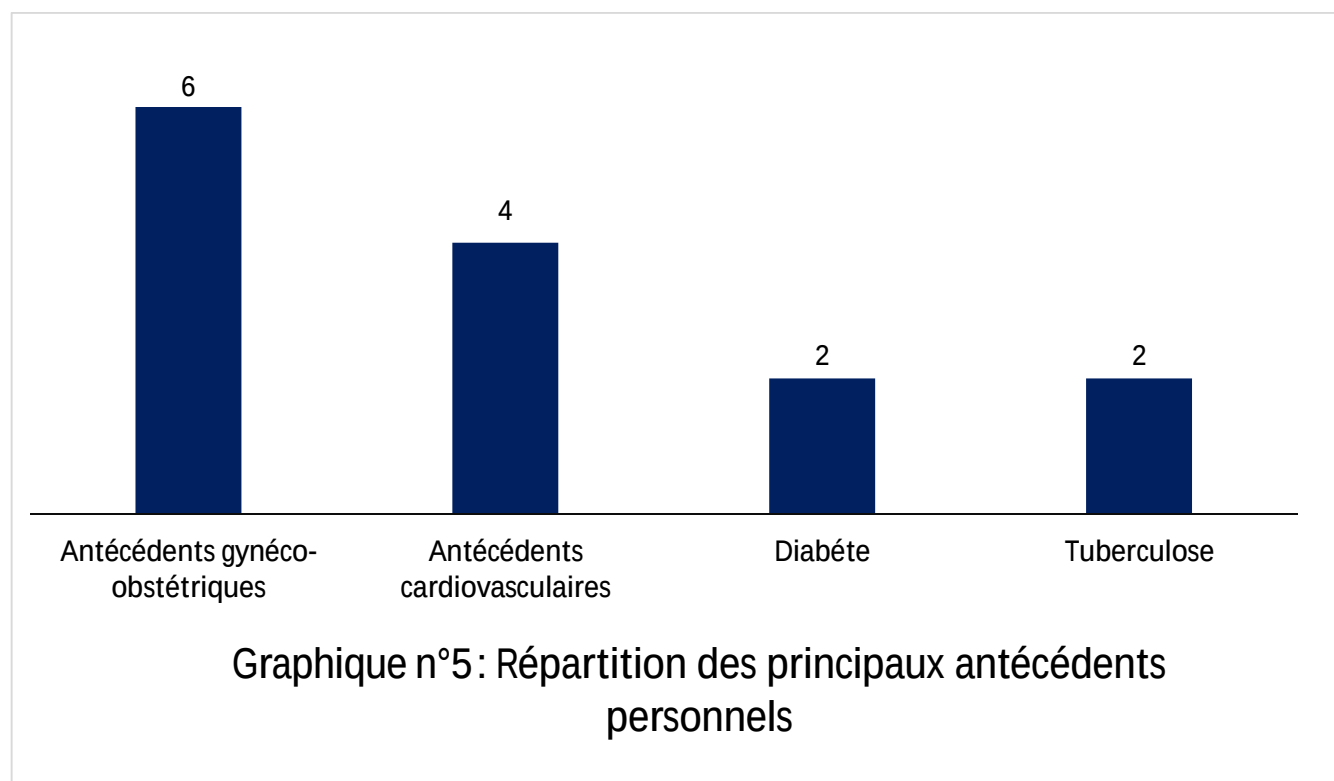
a)- Les antécédents personnels :

Chez nos patients ; 17,4% avaient des accidents cardio-vasculaires (4 cas) avec 2 cas d'hypertension artérielle(HTA) (8,7%), 1 cas de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré (4,3%) et 1 cas d'accident vasculaire cérébrale (4,3%).

Un antécédent de tuberculose traitée et déclaré guérie est retrouvé chez 2 patients (8,7%) avec 1 cas de tuberculose pulmonaire (4,3%) et 1 cas de tuberculose pleurale (4,3%).

Au plan gynéco-obstétrical, un avortement inexpliqué est observé chez 2 patientes (8,7%) avec notion de prise d'œstro-progestatifs dans 2 cas (8,7%) et notion de stérilité primaire dans 2 cas (8,7%). Le type de contraception n'a pas été précisé chez 70% des cas.

Notre série comporte aussi un antécédent de diabète dans 2 cas (8,7%) et l'allergie à la pénicilline dans 1 cas (4,3%).



b)- Les antécédents familiaux :

Un décès chez une sœur jumelle par insuffisance rénale de cause indéterminée dans un cas (4,3%).

Un enfant décédé par hémopathie maligne non documentée dans un cas (4,3%).

4)-Les caractéristiques cliniques :

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

Dans notre série l'atteinte rhumatologie a constitué l'atteinte la plus fréquente avec 73,9% des cas, suivie de la fièvre, l'asthénie et l'anémie dans 60,8% des cas chacun.

Tableau n°2 : Fréquence des différentes manifestations cliniques.

	Nombre	Pourcentage (n=23)
Atteinte rhumatologique	17	73,9
Fièvre	14	60,8
Anémie	15	65,2
Asthénie	14	60,8
HTA	3	13
Œdème	4	17,3
Amaigrissement	9	39,1
Erythème de visage	9	39,1
Lymphopénie	8	34,7
Photosensibilité	7	30,4
Pleurésie	7	30,4
Péricardite	7	30,4
Eruption des extrémités	5	21,7
Syndrome de Raynaud	4	17,3
Thrombopénie	5	21,7
Ulcération de muqueuse	3	13
Adénopathie	2	8,7
Pneumonie	2	8,7
Lupus subaigu	2	8,7
Purpura	1	4,3
Nodule	1	4,3
Livedo	1	4,3
Convulsion	1	4,3
Thrombose veineuse	2	8,7

a)- Les signes généraux :

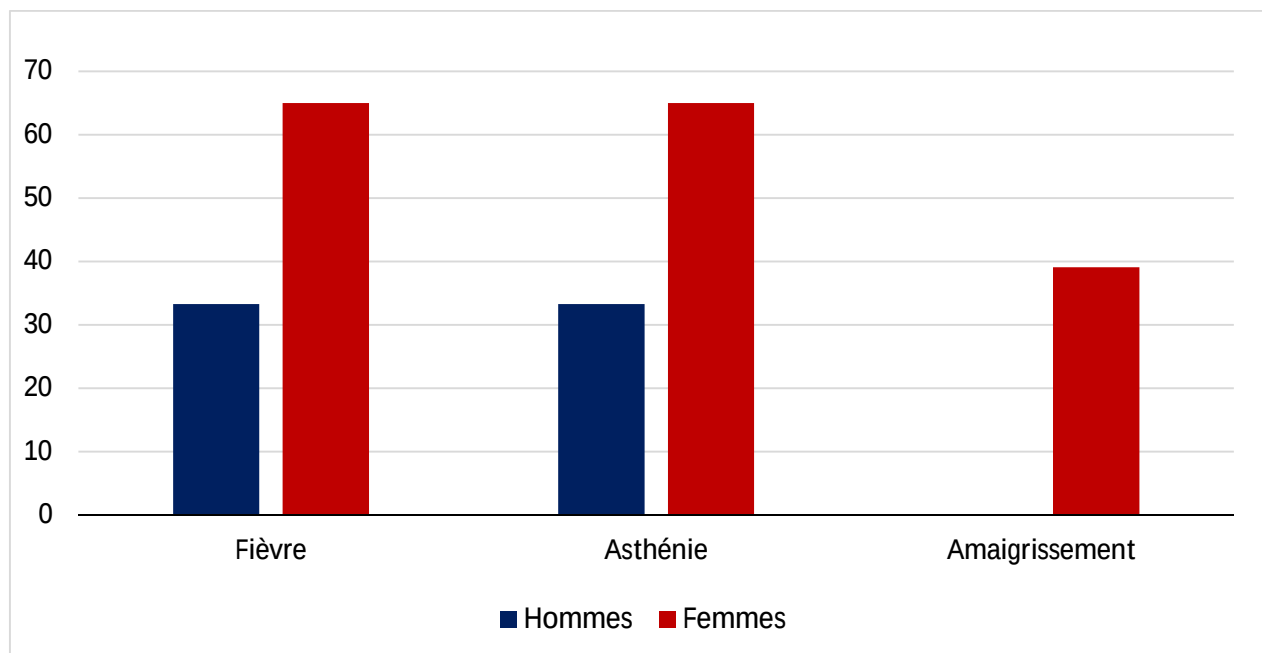
La fièvre est présente chez 60,8% des patients (n=14). Elle est plus fréquente chez la femme où elle est retrouvée chez 65% des femmes contre 33,3% des hommes.

L'asthénie est retrouvée chez 60,8% des patients (n=14). Elle est présente chez 65% des femmes contre 33,3% des hommes.

L'amaigrissement est rapporté chez 39,1% des patients (n=9) et ne concerne que les femmes.

Tableau n°3 : Répartition des manifestations générales selon le sexe.

	Nombre	Pourcentage n=23	Femme (%) n=20	Homme (%) n=3
Fièvre	14	60,8	13 (65)	1 (33,3)
Asthénie	14	60,8	13 (65)	1 (33,3)
Amaigrissement	9	39,1	9 (39,1)	0



Graphique n°6 : Pourcentage des manifestations générales selon le sexe.

b)- L'atteinte cutané - muqueuse :

L'atteinte cutané - muqueuse est rapportée chez 52,1% de nos patients (n=12), et ne concerne que les femmes.

L'érythème en vespertilio est rencontré dans 39,1% des cas suivi par la photosensibilité puisque observée chez 58,3% des cas puis l'éruption des extrémités dans 41,6%. L'érosion des muqueuses n'est retrouvée que dans 25% et des lésions de lupus subaigu dans 16,6% des cas.

Les lésions de vascularite sont retrouvés chez 3 patients soit 25% (livedo, purpura ainsi que nodule des orteils chacun dans 8,3% des cas).

Au plan paraclinique, une biopsie cutanée a été pratiquée chez 3 patients (13,04%), revenue en faveur d'une dermite non spécifique dans 2 cas et d'un lupus subaigu dans un cas.

c)- L'atteinte ostéo - articulaire :

L'atteinte rhumatologique représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série. Elle est présente chez 73,9% des cas (n=17) touchant 80% des femmes (n=16) et 33,3% des hommes (n=1).

Les polyarthralgies de type inflammatoire sont retrouvées dans 73,9% des cas touchant les grosses et petites articulations (genou, hanche, coude, main). L'arthrite est présente dans 17,3% des cas intéressant essentiellement les petites articulations (MCP et MTP). Les myalgies sont rapportées chez 13% des cas.

Nous rapportons également 1 cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Tableau n°4 : Répartition de l'atteinte rhumatismale en fonction du sexe.

	nombre	Pourcentage	Femmes %	Hommes %
polyarthralgies	17	73,9	80	33,3
myalgies	3	13	15	0
arthrite	4	17,3	20	0

d)- L'atteinte rénale :

L'atteinte rénale concerne 56,5% de nos patients (n=13). Elle est présente au moment du diagnostic chez 9 patients. 4 patients l'ont manifestée ultérieurement.

L'atteinte rénale a intéressé 55% des femmes (n=11) et 66,6% des hommes (n=2). Elle est symptomatique dans 38,4% des cas (n=5) avec dans 30,7% des cas des œdèmes et une HTA dans 23% des cas.

La protéinurie était positive dans 61,5% des cas.

Les anomalies du sédiment urinaire étaient par ordre de fréquence : la leucocyturie dans 23% et l'hématurie dans 15,3%.

Nous avons observé une altération de la fonction rénale avec élévation de la créatinémie chez 3 patients soit 23% des cas avec recours à la dialyse chez 1 patiente.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est retrouvée malheureusement dans un cas.

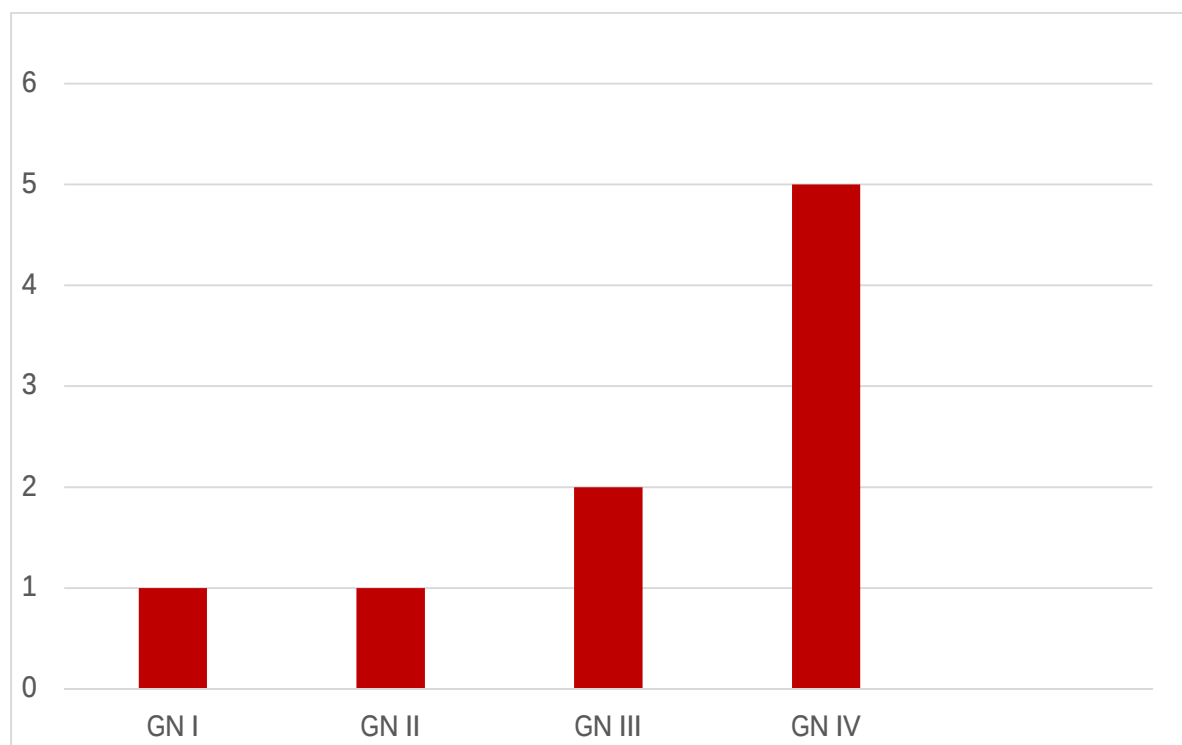
Tableau n°5 : Répartition des manifestations rénales.

	Nombre	Pourcentage n=13	Pourcentage n=23
HTA	3	23	13
Œdèmes	4	30,7	17,4
Leucocyturie	3	23	13
Hématurie	2	15,3	8,6
Élévation de la créatinémie	3	23	13
Protéinurie	8	61,5	34,8

Ainsi, 10 ponctions biopsies rénales (PBR) ont été réalisées. Les glomérulonéphrites GN type IV sont les plus fréquentes représentant 38,4% des cas, suivis des GN type III dans 15,4% des cas. Les GN type I et II sont retrouvées dans 7,7% des cas chacune.

Tableau n°6 : Répartition des résultats des PBR.

	Nombre	Pourcentage n=13	Pourcentage n=23
GN I	1	7,7	4,3
GN II	1	7,7	4,3
GN III	2	15,4	8,7
GN IV	5	38,4	21,7
GN V	0	0	0
Non concluante	1	7,7	4,3



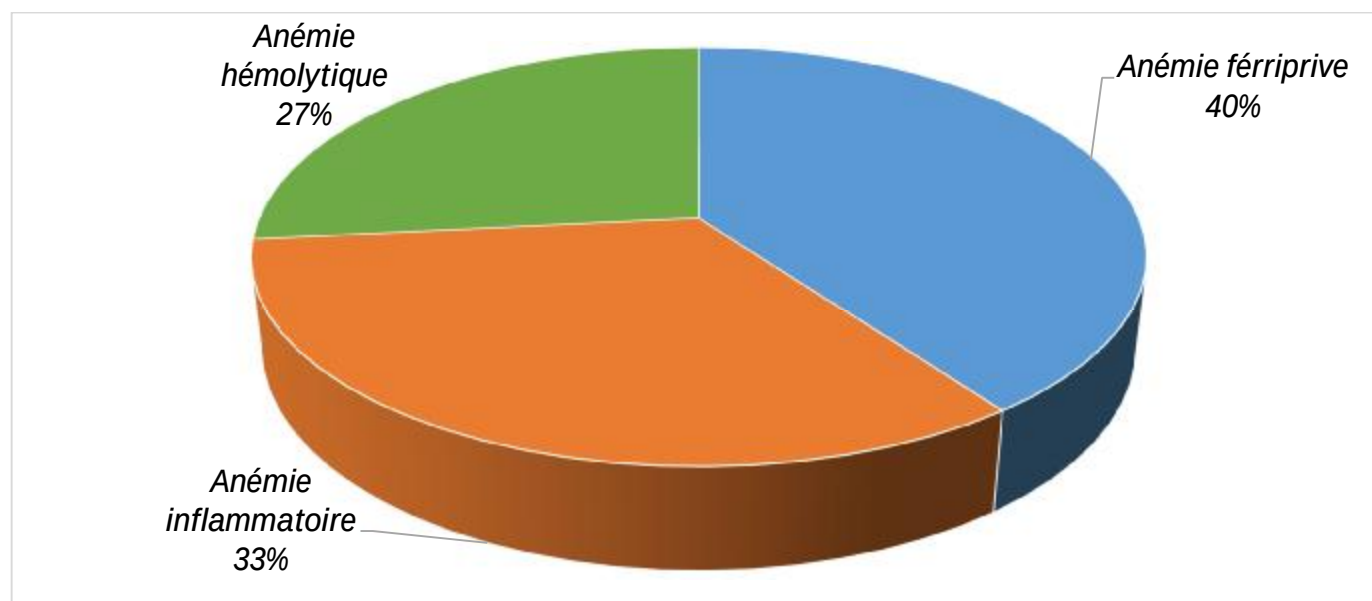
Graphique n°7 : Répartition des atteintes rénales selon la classification WHO.

e)- L'atteinte hématologique :

L'anémie est retrouvée chez 65,2% des patients (n=15). Elle est observée chez 70% des femmes (n=14) et 33,3% des hommes (n=1).

Dans 40% des cas, il s'agit d'une anémie ferriprive. Dans 33,3% des cas, il s'agit d'une anémie inflammatoire.

Nous avons rencontré 4 cas d'anémie hémolytique soit 26,6% des cas.



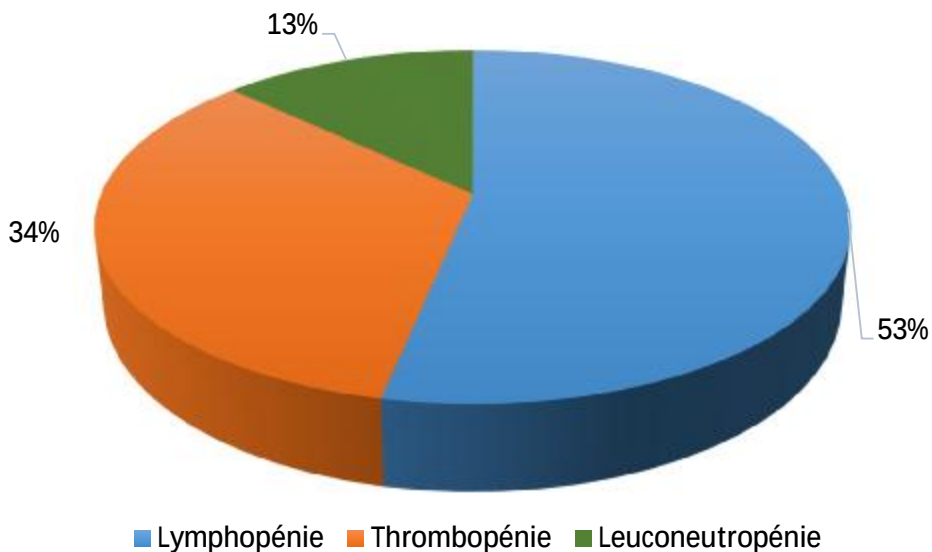
Graphique n° 8 : Répartition des types d'anémie selon les cas.

La lymphopénie est présente chez 34,8% de nos patients (n=8). Elle est retrouvée chez 35% des femmes (n=7) et 33,3% des hommes (n=1).

La leuconéutropénie concerne 8,7% (n=2) des cas. Elle est retrouvée chez 5% des femmes (n=1) et 33,3% des hommes (n=1).

La thrombopénie est objectivée dans 21,7% des cas (n=5). Elle est retrouvée chez 15% des femmes (n=3) et 66,6% des hommes (n=2).

Graphique n°9 : Répartition des anomalies des globules blancs et des plaquettes.



Des adénopathies ont été retrouvées chez 2 de nos patients, soit 13% des cas. Leur siège était le plus souvent cervical.

Nous ne rapportons aucun cas d'hépatosplénomégalie.

f)- L'atteinte cardio-vasculaire :

L'atteinte cardiaque est retrouvée chez 39,1% de nos patients (n=9) et concerne 30% des femmes (n=6) et 100% des hommes (n=3). Cette atteinte était initiale chez tous les patients.

Cette atteinte était asymptomatique dans 88,8% (n=8) ; avec 1 seul cas de dyspnée.

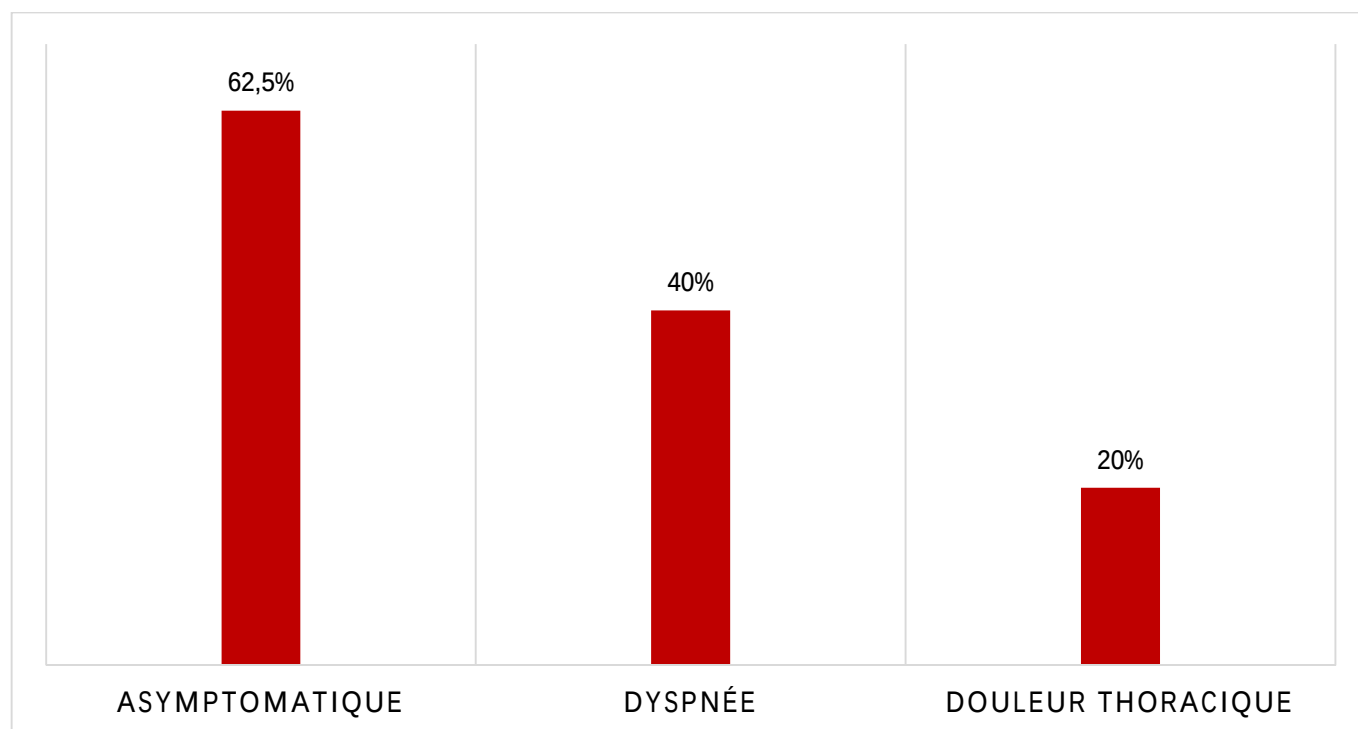
La péricardite est l'anomalie la plus fréquente, puisque retrouvée dans 77,7% des cas (n=7), et est caractérisée dans notre série par un épanchement péricardique de faible abondance sans effet compressif.

Nous rapportons également 1 cas d'atteinte valvulaire intéressant la valve mitrale à l'origine d'une fuite mitrale.

g)- L'atteinte pleuropulmonaire :

Dans notre série l'atteinte pulmonaire est retrouvée chez 34,7% des cas (n=8) concernant 35 % des femmes (n=7) et 33,3 % des hommes (n=1). Elle faisait partie du tableau clinique initial dans tous les cas.

Cette atteinte était asymptomatique chez 62,5% de nos patients (n=5). Autrement, elle se manifestait par une dyspnée dans 40% des cas (n=2), et une douleur thoracique dans 20% des cas (n=1).



Graphique n°10 : principales manifestations cliniques de l'atteinte pulmonaire.

L'atteinte la plus fréquemment retrouvée est l'épanchement pleural dans 87,5% des cas (n=7) et qui est le plus souvent de faible abondance.

L'association d'un épanchement péricardique et d'un épanchement pleural est retrouvée dans 50% des cas (n=4).

L'aspect en verre dépoli diffus a été objectivé à la radiographie pulmonaire chez une patiente.

h)- L'atteinte neurologique :

Deux de nos patients ont présenté une atteinte neuropsychiatrique soit 8,7% des cas, concernant 5% des femmes (n=1), et 33,3 % des hommes (n=1). Les manifestations cliniques sont à type d'un syndrome confusionnel avec des épisodes délirants, et de convulsions chacune dans 4,3% des cas.

5)-Profil immunologique :

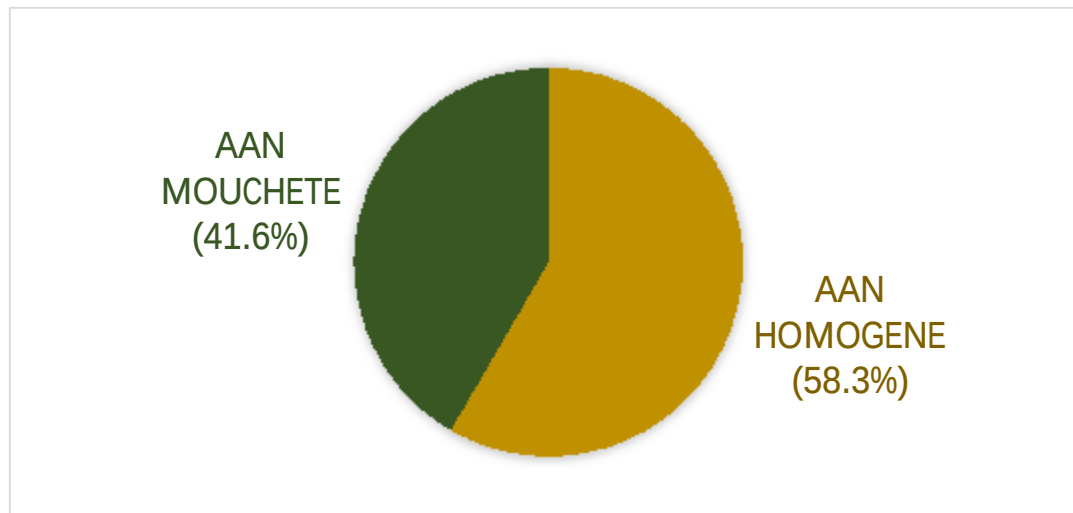
La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) a été réalisée chez 19 patients, dont elle était positive à 100%.

Les AAN sont positifs chez 79% des femmes et chez 100% des hommes.

L'aspect en immunofluorescence indirecte (IFID) des AAN était précisé sur 12 dossiers. L'aspect homogène était retrouvé dans 58,3% et l'aspect moucheté dans 41,6% des cas.

Tableau n°7 : Répartition de l'aspect des AAN.

Aspect	Nombre	Pourcentage n=12
homogène	7	58,3
moucheté	5	41,6



Graphique n°11 : Répartition de l'aspect des AAN.

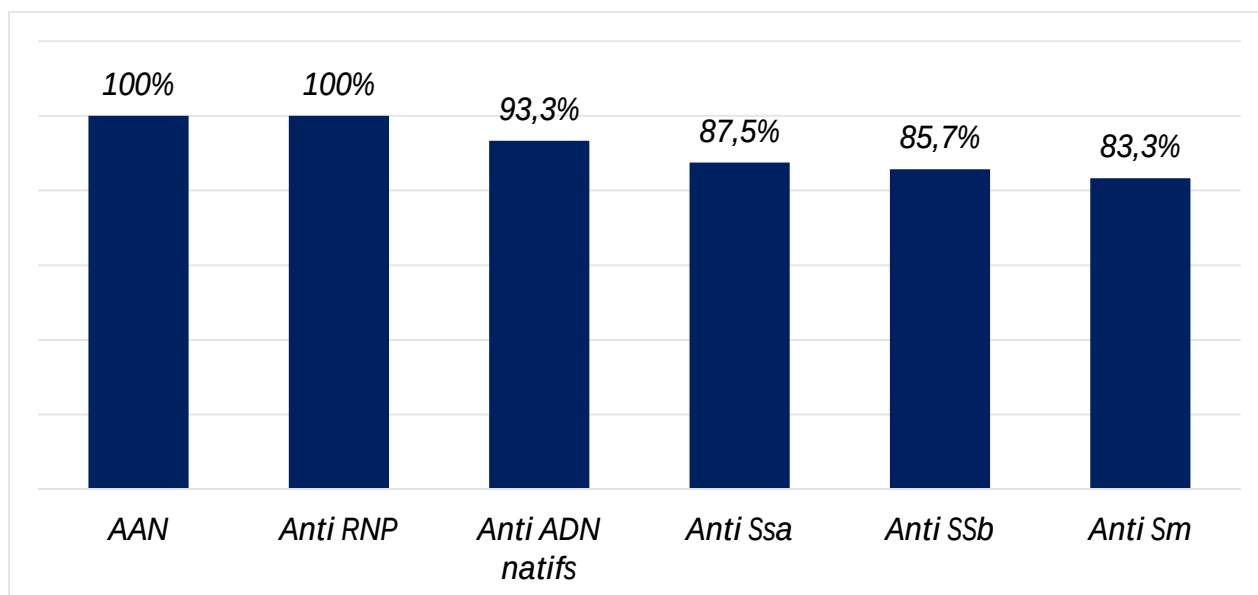
Les anticorps anti SCI 70 ont été retrouvés positifs chez 1 patient.

Les anticorps anti ADN natifs ont été recherchés chez 15 patients et étaient positifs dans 93,3% des cas (n=14).

La recherche d'AC anti-antigènes nucléaires solubles a été effectuée dont les résultats sont transcrits dans le tableau suivant :

Tableau n°8 : Profil immunologique de nos patients.

	Nombre fait	Nombre positif	Pourcentage
AAN	19	19	100
Anti ADN natifs	15	14	93,3
Anti Sm	6	5	83,3
Anti SSa	8	7	87,5
Anti SSb	7	6	85,7
Anti RNP	2	2	100



Graphique n°12 : Résultats du bilan immunologique en pourcentage.

6) bilan inflammatoire et infections :

Chez nos patients la vitesse de sédimentation a été mesurée dans 52,1% des cas (n=12). Elle était supérieure à 40 mm à la première heure dans 75% des cas.

La CRP a été dosée chez 17 patients. Elle était normale dans plus de la moitié des cas soit 64,7% (n=11).

Le dosage du complément C3-C4 a été fait chez 17 patients et est revenu diminué dans 13 cas soit 76,4%.

7)Les pathologies associées :

a. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaire (SAPL II) :

Notre série comprend 3 cas de SAPL secondaire, notamment 2 cas de thrombose veineuse et 1 cas d'embolie pulmonaire.

Tous nos patients (100% n=23) ont bénéficié d'un bilan d'hémostase comportant le temps de Céphaline activée TCA et qui permet de dépister l'existence d'un anticoagulant circulant de type lupique. Un TCA allongé a été rencontré dans 8,7% des cas (n=2).

65,2% des patients (n=15) ont bénéficié d'une sérologie VDRL permettant de dépister l'existence d'un anticorps anti-cardiolipine et qui est revenue négative.

b. Lupus et syndrome de Gougerot-Sjögren :

Un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire a été objectivé chez 2 de nos patients soit 13% des cas avec un bilan biologique en faveur (Ac anti SSb positive dans un cas, biopsie des glandes salivaires accessoires positive dans l'autre cas).

8)Lupus et grossesse :

Notre série a compris 1 femme enceinte dont la première poussée de lupus a été déclenchée par la grossesse.

9) Traitement et évolution :

Les moyens thérapeutiques utilisés sont :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Antipaludéens de synthèse (APS).
- Les immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine et mucophénolate de mofétil.

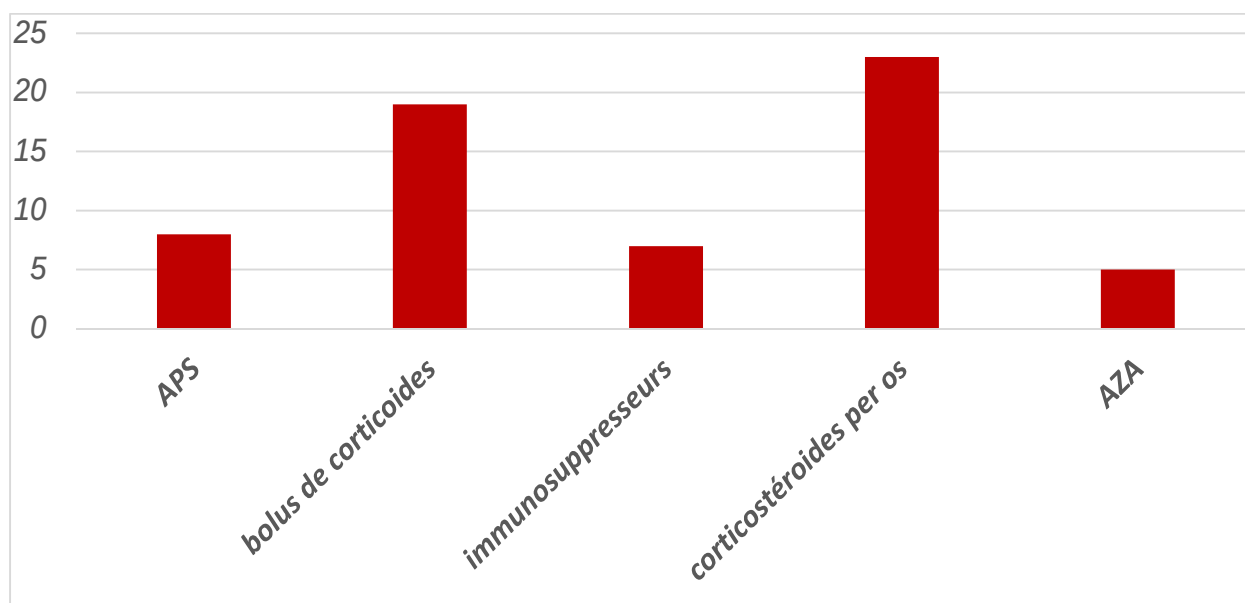
Globalement :

- La corticothérapie systémique a été administrée chez 100% de nos patients (n= 23) initiée par des bolus de méthylprédnisolone (MP) dans 82,6% des cas (n= 19), en raison d'une atteinte rénale proliférative (n= 7) ou des signes systémiques ne répondant pas à la corticothérapie orale.
- Antipaludéens de synthèse APS utilisées dans 34,7% des cas (n= 8).
- Les immunosuppresseurs qui ont fait appel essentiellement au cyclophosphamide (CYC) prescrit chez 30,4% de nos patients (n=7), en raison d'une néphropathie lupique active chez 7 patients.
- Un relais par azathioprine a été adopté chez 5 patients. Le reste des patients était mis sous mucophénolate de mofétil (MMF).

Nous avons eu recours à la dialyse chez 1 patiente (4,3%).

Sur une durée d'observation de 4 ans. Nous avons constaté :

- Un cas de pyomyosite.
- Deux cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.
- Un cas d'ostéoporose cortisonique.



Graphique n° 13 : Répartitions des traitements tout au long de l'évolution de la maladie.

L'évolution a été marquée par des poussées successives dans 34,7% des cas (n= 8).

Deux patientes sont perdues de vue (8,6%).

Nous avons enregistré 7 cas d'aggravation après la première hospitalisation (30,4%).

Nous avons obtenu une rémission complète chez 12 patients (52,1%) avec un recul de 12 à 18 mois.

Un cas de décès est rapporté chez un patient (4,3%). La cause retenue est l'embolie pulmonaire.

10) LES et atteinte rénale :

- L'atteinte rénale concerne 56,5 % de nos patients (n=13).
- Les glomérulonéphrites classe III et IV sont les plus fréquentes, représentent respectivement 15,4% et 38,4% des cas.
- Moyens thérapeutiques :
 - Traitement d'induction : fait appel essentiellement au cyclophosphamide dans 61,5% des cas et au bolus de méthyl-prédnisolone dans 77% des cas.
 - Traitement de maintien : un relais par Imurel a été adopté chez 30,7% des cas, par MMF chez 8,7% des cas associé à une corticothérapie per os à dose dégressive chez 100% des cas.
 - Traitement associé : Tous nos patients ont reçu un traitement adjuvant de la corticothérapie en particulier la vitamine D et le calcium par voie orale. un traitement à visé anti protéinique à base d'IEC et/ou ARA2 a été prescrit chez 54% des cas.
- L'évolution a été marquée par :
 - Obtention d'une rémission complète (protéinurie $< 500\text{mg}/24\text{h}$, HLM et fonction rénale normales) chez 53,9% des patients.
 - Des rechutes ont été notées chez 23% des cas (n=3) après un délai de 12 à 18 mois , sous forme d'un syndrome œdémateux avec protéinurie positive, chez qui la PBR confirme le caractère prolifératif de l'atteinte et dont les résultats sont en faveur d'une glomérulonéphrite à IgA sans dépôts d'amylose, prises en charge par un traitement de réinduction à base de cyclophosphamide associé au traitement de maintien par azathioprine. L'évolution a été marquée par une rémission complète chez 2 patients et une rémission partielle (protéinurie néphrotique malgré traitement anti-protéinique) dans 1 cas.

V. Discussion :

L'étude que nous avons effectuée est une étude rétrospective qui a été réalisée sur une période de 05 ans et a portée sur 23 patients lupiques.

A.Données épidémiologiques :

1. Sexe :

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Le sexe ratio femme/homme dans notre série est de 6,6. Un chiffre moins important que celui objectivé au CHU d'Oujda et au CHU Hassan II de Fès qui est de 10 chacun [18,20], ainsi qu'au service de médecine interne du CHU Avicenne de Rabat [19].

2. L'âge :

Le LES touche essentiellement la femme jeune entre 30 et 40 ans. Nos résultats confirment ce constat. L'âge moyen dans notre étude est de 40,43 ans avec des extrêmes de 16 ans et de 67 ans. Un âge inférieur à 20 ans était noté chez 9% et supérieur à 50 ans chez 22 %.

La moyenne d'âge rapportée par le service de médecine interne du CHU Avicenne de Rabat [19] et CHU Hassan II de Fès [20] était plus jeune respectivement de 28,5 ans et 31,37ans.

Dans notre série, les femmes manifestent la maladie à un âge plus jeune que les hommes avec une moyenne d'âge de 40,25 ans chez les femmes et de 41,66 ans chez les hommes. Ce qui rejoint ce qui est retrouvé dans les autres séries.

Dans une série tunisienne [21], l'âge moyen était de 30,58 ans chez les femmes et de 31,75 ans chez les hommes.

3. Lupus familial :

Le lupus familial est rare. Sa fréquence varie de 4 à 12% selon les séries [22]. La prévalence du LES est accrue chez les sujets apparentés à un patient lupique. Par ailleurs, certains parents, sans développer un lupus authentique, présentent des équivalents biologiques de cette affection tels que les AAN ou d'autres maladies auto-immunes [23].

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de cas familial de lupus défini, mais le lupus pourrait être à l'origine du décès de la sœur jumelle. Le diabète est retrouvé dans 2 cas.

B. Manifestations cliniques :

L'expression clinique du lupus est polymorphe, touchant de façon variable plusieurs organes, ce qui ne permet pas une description typique. Ainsi seront décrites les principales manifestations dont l'association est évocatrice.

Il faut opposer deux présentations : les formes bénignes avec atteinte cutanée ou articulaire et les formes sévères, mettant en jeu le pronostic vital par atteinte rénale ou vasculaire viscérale.

1. Manifestations générales :

Les signes généraux sont fréquents au cours du LES et témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Elles précèdent une poussée viscérale de la maladie. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont la fièvre, l'asthénie et la perte de poids.

La fièvre représente le signe le plus fréquent (50 à 80% des cas) et incite à rechercher une complication infectieuse très fréquente sur ce terrain. Dans notre série, elle est présente au moment du diagnostic chez 60,8 % des patients. En Amérique latine, dans la série de Garcia et Al, la fréquence de la fièvre est moins importante chez 28,6% des cas [24].

La fatigue s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes et doit être distinguée de la fatigue due à d'autres facteurs ou affection intercurrente. Elle s'accompagne de fièvre de façon constante et parfois de perte de poids. Dans notre série, la fatigue est rapportée chez 60,8 % de nos patients (n= 14). Cette fatigue rapportée est subjective et n'a pas été appréciée en utilisant des échelles d'évaluation telles que la FSS (Fatigue Severity Score). A Fès la fatigue était rapportée chez 44,1% des cas [20], alors qu'en Iran [25] l'asthénie n'est retrouvée que chez 30,2% des patients.

La perte de poids est rapportée chez 39,1% de nos patients (n= 9) et ne concerne que les femmes. Garcia et al ont objectivé une perte de poids moins fréquente que dans notre série soit 13% de leurs patients, plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

2. Manifestations dermatologiques :

Elles sont présentes chez 80 % des malades mais inconstantes. Plusieurs types de manifestations cutanées sont observés au cours des lupus : les lésions lupiques spécifiques et des lésions non spécifiques, vasculaires ou non vasculaires.

Le symptôme le plus évocateur du lupus érythémateux systémique est une éruption cutanée au niveau du visage, apparaissant lors d'une poussée de la maladie. On en distingue trois types de lésions qui sont différents par leur aspect clinique, histologique et évolutif :

- Le lupus cutané aigue avec un érythème malaire en vespertilio respectant relativement les sillons naso-géniens, s'étend souvent sur le front, les orbites, le cou et dans la zone du décolleté. Cette éruption peut siéger à d'autres zones cutanées, dos des doigts notamment avec un aspect érythémato-squameux épargnants les régions articulaires. Elle s'accompagne parfois d'un œdème important. Plus rarement il s'agit de lésions bulleuses [26].



Erythème en “aile de papillon” avec photosensibilité et ulcérations muqueuses de la lèvre inférieure (service de dermatologie HMMI Meknès).



Lésions érythémato-squameuses des dos des mains respectant les articulations interphalangiennes (service de dermatologie HMMI Meknès).



Eruption érythémato-squameuse palmaire

- Quant au lupus subaigu il se manifeste par des lésions érythémateuses plus ou moins épaisses, évoluant soit vers des lésions annulaires soit vers un aspect squameux avec une pellicule blanche superficielle. Ces deux types de lésions peuvent coexister chez le même patient, de siège fréquent sur le visage, ressemblant à celles du lupus aigu d'où une certaine confusion entre ces entités. Une photosensibilité cutanée, en particulier chez les sujets de race blanche, est retrouvée chez 10 à 50% des malades. Elle serait plus fréquente en cas de lésions de lupus subaigu ou de lupus chronique [27].
- Et puis le lupus érythémateux chronique regroupant quatre types de lésions cutanés : le lupus discoïde qui est le plus dominant, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite lupique.



Plaques érythémato-kératosiques atrophiques du visage d'un lupus discoïde chronique (service de dermatologie HMMI Meknès).



Lupus chronique : séquelles (troubles pigmentaires + atrophie)

(Service de dermatologie HMMI Meknès).

Dans notre série, l'atteinte cutané - muqueuse concerne 52,1% de nos patients, un chiffre moins important qu'au continent américain où elle concerne 93% des cas en Amérique du nord [28] et 90,2% des cas en Amérique latine [29].

Le rash malaire observé dans 75% des cas dans notre série, en Tunisie la fréquence est moins importante chez 62% des cas [30]. La photosensibilité est retrouvée dans 58,3% des cas de nos patients, un chiffre plus important qu'en Europe ou elle est retrouvée chez 22,9% des cas [31]. L'érosion des muqueuses est observée chez 25% de nos patients.

Les lésions de vascularite sont moins fréquentes dans notre série, ne concernant que 25% des cas.

Tableau n°9 : fréquence comparée des manifestations dermatologiques du lupus selon différents séries de la littérature.

	Notre série	Amérique du nord [28]	Europe [31]	Amérique latine [29]	Tunisie [30]
Rash malaire	75	58	31,1	61,3	62
Photosensibilité	58,3	60,2	22,9	56,1	46
Ulcérations muqueuse	25	52,8	12,5	41,7	15
Vascularite	25	-	7	9,9	7
Phénomène de Raynaud	13,04	-	16,3	28,2	22

3. Manifestations rhumatologiques :

Les manifestations rhumatologiques au cours du LES sont fréquentes et font d'ailleurs partie des critères diagnostiques de l'ACR. Le plus souvent, il s'agit de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher les petites et grosses articulations mais épargnant volontiers le rachis [18,19].

Il peut s'agir de :

- arthro - myalgies vives et résistants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- arthrites ou polyarthrites souvent asymétriques.

Les polyarthralgies sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série et concerne 73,9% des patients, ce qui est en accord avec les données de la littérature [34, 36].

En Amérique latine, les arthralgies et arthrites sont retrouvées dans 93,2% des cas et les myalgies/ myosite dans 17,5% des cas [29].

En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas [32]. A Hong Kong, elle est de l'ordre de 84% [33].

Tableau n°10 : Répartition du pourcentage des manifestations ostéo-articulaires selon différents séries de la littérature.

	Notre série	Tunisie [34]	Hong Kong [36]	Amérique latine [36]
Atteinte rhumatologique	73,9	78	84	--
polyarthralgie	73,9	53,6	--	93,2
arthrites	17,3	25	--	93,2

4. L'atteinte rénale :

La néphropathie lupique est fréquente au cours de l'évolution du lupus systémique (40à 60 % des cas selon les séries) et conditionne le pronostic vital des patients [37, 25, 38, 39]. Ses manifestations cliniques varient de la protéinurie asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive. 20 à 30 % des patients atteints de néphropathie lupique évoluent vers une insuffisance rénale terminale en cinq à dix ans [40, 41].

La néphropathie lupique, est évoquée en présence d'une hypertension artérielle, une protéinurie, une hématurie microscopique ou d'une insuffisance rénale même minime, et qui doivent faire partie du bilan initial mais aussi du suivi régulier de tout patient lupique, car la suspicion de glomérulonéphrite impose une biopsie rénale et conditionne le traitement immunosuppresseur qui doit être instauré rapidement pour espérer freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique.

La classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications. Une première classification de l'OMS a été publiée en 1974 et a posé les grandes lignes de la classification actuelle. Elle a ensuite été modifiée en 1982 puis 1995 et enfin 2003 par « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) [42] (voir annexe 1), qui permet de classer les atteintes glomérulaires en six différents types, en fonction des données de la biopsie rénale.

Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique [43, 44].

Dans notre série l'atteinte rénale concerne 56,5% des patients, touchant surtout les hommes (66,6%), rejoignant les résultats trouvées en Amérique latine où l'atteinte rénale est objectivée chez 51,2% des cas et est statistiquement plus fréquente chez l'homme que chez la femme [29].

En Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de 27,9% [45].

La néphropathie lupique est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70%) que hispaniques et noirs (40 à 50%) ou caucasiennes (20%), d'après une étude rétrospective récente [46].

Annexe 1 : Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques.

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

Tableau n°11 : Répartition du pourcentage de l'atteinte rénale dans quelques séries de la littérature.

	Notre série	Amérique latine	Rabat	Europe
Atteinte rénale	56,5	51,2	49,9	27,9

5. L'atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du cœur mais reste dominée par la péricardite [47], qui est d'ailleurs incluse dans les critères diagnostiques de l'ACR. Elle est souvent latente parfois révélatrice et peut être associée à une pleurésie.

L'atteinte cardiaque paraît plus fréquente dans les pays du Maghreb par rapport à l'Amérique du sud [30, 18, 24, 34, 48].

Dans notre étude, la fréquence de cette atteinte est de 39,1%, asymptomatique dans 88,8% des cas. La péricardite était l'atteinte prédominante dans 77,7% sans aucun cas de tamponnade. A Rabat [19], l'atteinte cardiaque était plus fréquente, présente dans 44% des cas.

L'endocardite au cours du lupus prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libmann et Sacks, elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitrale ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive. Concernant la myocardite, elle est souvent asymptomatique dépistée par l'ECG et l'échographie cardiaque, si elle n'est pas associée à une insuffisance cardiaque congestive ou à des troubles du rythme ou de la conduction.

Les atteintes vasculaires sont diverses, et se présentent principalement sous forme de syndrome de Raynaud qui est présent dans 20 à 30% des cas, les thromboses veineuses et la présence d'anticorps anti-phospholipides responsable parfois d'ischémie distale ou de nécrose viscérale.

6. L'atteinte pleuropulmonaire :

Les manifestations respiratoires du LES sont fréquentes mais sont moins connues que les autres atteintes. Tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés mais l'atteinte pleurale reste la manifestation la plus dominante. Sa fréquence varie selon les données de la littérature de 10 à 52 % [49, 50, 51].

Les atteintes pulmonaires parenchymateuses se présentent sous différents tableaux : pneumonie lupique aiguë non infectieuse, l'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë, la fibrose interstitielle diffuse, un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés (*shrinking lung*) [52], l'hypertension artérielle pulmonaire primitif ou liée à des thromboses ou embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie. Le recours aux immunosuppresseurs et à la plasmaphérèse étant possible.

Nous rapportons dans notre série une fréquence élevée d'atteinte respiratoire. Elle a été retrouvée dans 34,7% des cas. L'épanchement pleural est l'atteinte la plus fréquente notée chez 50% des cas.

Notre série comprend un cas de décès suite à une embolie pulmonaire.

En Amérique latine, la pleurésie est retrouvée dans 22,1% des cas [29].

Tableau n°12 : Répartition des pourcentages de l'atteinte des séreuses selon différentes séries.

	Pleurésie	Péricardite
Tunisie [30]	32	27
Arabie saoudite [53]	19	13
Pakistan [54]	17	9
Iran [25]	26	12
Porto Rico [37]	16,4	8,2
Amérique latine [29]	22,1	17,2
Notre série	50	77,7

7. L'atteinte hématologique :

Les trois lignées peuvent être touchés, mais l'anémie semble l'atteinte la plus fréquente, il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire. L'anémie hémolytique auto immune avec un test de Coombs positif de type IgG-complément est rare. La détermination de son mécanisme est nécessaire afin d'instaurer un traitement adéquat.

Une leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie, est fréquente.

Une thrombopénie périphérique (15 à 20%) accompagne parfois les poussées et précéder le LES. Souvent latente, parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, rarement d'hémorragies viscérales. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25%).

L'analyse des données concernant l'atteinte hématologique chez nos patients montre une fréquence importante de l'anémie (65,2%). Une anémie hémolytique a été notée dans 26,6% des cas. A Hong Kong [33], on note une fréquence rapprochée d'anémie hémolytique retrouvée dans 20% des cas.

La lymphopénie est la deuxième manifestation lupique de notre série en termes de fréquence, retrouvée chez 34,8% des patients. Au Portugal, dans la série de Dias et al la lymphopénie est retrouvée chez 41,1% des cas [55].

La thrombopénie dans notre série est retrouvée dans 21,7% des cas, et la neutropénie dans 13,3% des cas.

Tableau 13 : pourcentage des atteintes hématologiques selon les différentes séries de la littérature.

	Notre série	Hong Kong [33]	Tunisie [56]	Amérique latine [29]
Anémie hémolytique	26,6	20	6	11,8
Lymphopénie	34,8	- -	50	59,3
Thrombopénie	21,7	25	12	19,2

8. L'atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques au cours du LES sont fréquentes et polymorphes, parfois révélatrices.

L'atteinte du système nerveux central est majoritaire face à l'atteinte du système nerveux périphérique qui est plus rare, pouvant être diffuse (exemple : psychose et dépression) ou focale (myélite transverse, neuropathies crâniennes et accident vasculaire cérébral) [18,19]. Ces manifestations neuropsychiatriques sont extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique ; ainsi que leur physiopathologie et leur pronostic.

Devant le grand polymorphisme clinique de cette atteinte, une classification établie en 1999 par l'ACR a proposé un consensus de 12 définitions de manifestations neurologiques centrales et de sept définitions de manifestations neurologiques périphériques attribuables au lupus [57] (voir annexe 2).

L'atteinte périphérique est plutôt rare, représentée essentiellement par les poly-neuropathies et les mono-neuropathies multiples.

Dans notre série, l'atteinte neurologique a concerné 2 patients, soit 8,6% des cas. Il s'agissait de convulsions dans un cas et de psychose faite d'un syndrome confusionnel et d'épisodes délirants dans l'autre.

A Rabat [19], l'atteinte neuropsychiatrique est plus importante avec une prévalence de 36,7%. Il en est de même en Iran où l'atteinte du système nerveux est retrouvée dans 31,5% [25] des cas. Au Pakistan [54], cette atteinte est observée chez 26% des patients avec 14% de convulsions et 15% de psychose.

Annexe 2 : Syndromes neuropsychiatriques du LES définis par le collège américain de rhumatologie [58]

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

Tableau n°14 : Répartition du pourcentage de l'atteinte neurologique selon différents séries.

	Notre série	Rabat [19]	Iran [25]	Pakistan [54]
Atteinte neurologique	8,6	36,7	31,5	26

9. Autres atteintes plus rares :

a. Manifestations gastro-intestinales :

Représentées essentiellement par des nausées ; vomissements et d'anorexie lors d'une poussée de la maladie [59] de douleurs abdominales, de mécanismes variés, peuvent être secondaires à un épanchement péritonéal, une pseudo-obstruction intestinale, mais il faut surtout se méfier d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.

b. Manifestations ophtalmologiques :

Sont très diverses : névrite optique, thrombose des vaisseaux rétiniens, l'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren qui est fréquente.

c. Atteinte hépatique :

Elle est classiquement rare, avec une hépatomégalie, un ictère qui sont souvent lié à une hémolyse. Une hépatite auto-immune est aussi possible.

Tableau n° 15 : fréquence comparée des manifestations cliniques selon différentes séries.

	<i>Oujda [18] (n=54)</i>	<i>Fès [20] (n=77)</i>	<i>Notre série (n=23)</i>
<i>Fièvre</i>	77,8	36,4	60 ,8
<i>Asthénie</i>	64,8	44,2	60,8
<i>Amaigrissement</i>	64,8	39	39,1
<i>Atteinte dermatologique</i>	66,6	87	52,1
<i>Atteinte rhumatologique</i>	83,3	90,9	73,9
<i>Atteinte rénale</i>	51,9	46,7	56,5
<i>Atteinte cardio vasculaire</i>	37	52,5	39,1
<i>Atteinte pleuro-pulmonaire</i>	35,2	40,3	34,7
<i>Atteinte neurologique</i>	38,8	16,9	8,7
<i>Atteinte digestive</i>	16,7	23,4	0
<i>Atteinte oculaire</i>	20,3	9,1	0
<i>Atteinte hématologique (anémie)</i>	85,2	80,5	65,2

C.Profil biologique et sérologique :

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

1. Manifestations hématologiques :

Une anémie ; le plus souvent inflammatoire ; est présente lors des poussées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs positif IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10%. Les autres causes de l'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, micro-angiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique ...) sont plus rares.

Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

Une thrombopénie est le plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 mm³, volontiers associée à un syndrome des anticorps anti phospholipides, avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25%). Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses veineuses et/ou artérielles dans le cadre du SAPL.

2. Syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas (75% chez nos malades). Lors de rémission clinique, la VS peut se normaliser ou rester élevée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique et n'a donc pas de valeur pronostique.

La protéine C réactive CRP a une valeur diagnostique insuffisante vu qu'elle reste peu élevée sauf en cas d'infection concomitante, ou de sérite.

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 même de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

3. Le complément :

Une hypocomplémentémie est fréquente, signalée chez 40 à 60% des malades lupiques. Elle résulte de deux mécanismes parfois associés, soit par consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline, soit par déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément. Elle 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.

Y.G Kim et al [60] rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES.

4. Profil immunologique :

Il existe à côté des anomalies biologiques non spécifiques de la maladie, de véritables marqueurs biologiques de l'affection souvent utiles pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES) [61].

Les AAN sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers ou par ELISA. Ils constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus érythémateux systémique (98%). Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR.

La fluorescence au cours du lupus est :

- de type homogène ; lié à la présence d'anticorps anti-histones, anti DNA et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles,
- de type moucheté ; correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSa, SSb, Sm, RNP). Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus.

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 100% des patients pour lesquels cette recherche a été effectuée.

En Europe, la fréquence des AAN est aussi importante entre 95,6 et 98% [62, 63, 64]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas. En Amérique du nord [39], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence allant de 96,5 à 97,4%.

Les Ac ADNn représentent le marqueur sérologique le plus classique du LED. Ils existent chez 40 à 80 % des patients lupiques [65]. Leur taux est proportionnel à la sévérité de la NL [66] et rapidement diminué par le traitement. Un excès d'Ac anti-ADNn précède une exacerbation et la persistance de taux élevés signe une poussée de NL [67].

Les fluctuations de l'activité de la NL suivent les oscillations du taux d'anti-ADNn dans le sérum. Toutefois, parmi les Ac élués de reins lupiques, il n'y en a que 10 % qui reconnaissent l'ADNn. Pourtant, leur affinité pour leur cible est plus élevée que celle des Ac anti-ADNn restés dans le sérum [68]. Ils sont d'isotype IgG et ce sont les sous-classes IgG1 et IgG3 qui prédominent. Ces auto-Ac peuvent être pathogènes en formant des CI pro-inflammatoires, se fixant aux nucléosomes retenus localement, ou à des structures glomérulaires. Si on les injecte à la souris, on en retrouve dans les glomérules et on déclenche une protéinurie.

En pratique courante, trois techniques permettent de détecter les Ac anti-ADNn [69] : IF sur *critidia luciliae*, ELISA et test radio-immunologique. Il importe de les examiner puisque ce ne sont probablement pas les mêmes Ac anti-ADNn que chacune d'entre elles met en évidence. D'ailleurs, il n'y a qu'une minorité de ces auto-Ac qui soit à l'origine de la NL.

Leur présence varie considérablement selon le pays considéré ainsi que de l'ethnie. Ils sont présents dans 78% des cas en Europe contre 35,8% des cas en Amérique du nord.

Pour Haddouk et al [32], les anti-ADN sont présents dans 75% des cas et sont corrélés à la présence de la néphropathie lupique ainsi qu'à l'activité de la maladie. Y.G kim et al [60] trouvent une forte association entre les anti-ADN et la glomérulonéphrite proliférative diffuse.

Les anticorps anti-nucléosomes : Le nucléosome est un complexe protéique constitué d'un octamère de deux fois deux histones (H2A, H2B, H3 et H4) autour duquel s'enroule un ADNn. Cet ensemble histone-ADN est verrouillé par l'histone H1. Le fait que 25 % des acides aminés constituant les histones soient chargés positivement (arginine, lysine) explique leur attraction pour l'ADNn qui est chargé négativement.

Dans le LED, l'ADNn est anormal qualitativement puisqu'il est hypométhylé [70] et déséquilibré quantitativement puisque les nucléosomes issus de l'apoptose tardent à être purgés par le système réticulo-histiocytaire [71]. Grâce à leurs charges positives, les nucléosomes libres adhèrent à la membrane basale glomérulaire, chargée négativement [72].

Plusieurs études rapportent que le taux des Ac antinucléosomes est corrélé à celui des Ac anti-ADNn, à l'activité du lupus et à la gravité de la NL. En effet, il diminue avec la rémission, même s'il ne remonte pas avec les rechutes [73]. D'autres études retrouvent un taux élevé de la sous-classe d'IgG3 chez les patients dont le LED est actif. Cette augmentation des IgG3 antinucléosomes sériques semble être spécifique des poussées de la maladie. D'ailleurs, elle est particulièrement marquée quand il y a une NL [74].

Indiscutablement, cet auto-Ac est donc utile pour le diagnostic de la NL ; En revanche, il faut rester prudent pour en interpréter la signification au cours de la surveillance des effets d'un traitement sur cette NL

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

Tableau n°16 : Pourcentages comparés des résultats sérologiques dans plusieurs séries de la littérature.

	Amérique du sud [29]	Amérique du nord [28]	Espagne [62]	Europe [64]	Notre série
AAN	97,9	96,1	95,6	98	100
Anti ADN	70,5	35,8	73,8	78	60,8
Anti Sm	48,4	6,4	7,1	10	21,7
Anti SSa	48,8	85,6	32,7	25	30,4
Anti SSb	29,1	1,8	13,1	19	26,0
Anti RNP	51,4	30,3	13,9	13	8,6

D. Formes particulières :

1) Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux [75, 76] et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose [76, 77].

La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87 % [78]. Ils compliquent la maladie en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL.

Les critères de classification du SAPL établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney [76], mettant à jour ceux de Sapporo (1999) [75], indiquent la nécessité d'objectiver la présence d'au moins un des auto-anticorps parmi les suivants : anticoagulants circulants lupiques ou lupus anticoagulants (LA), anticorps anticardiolipine (aCL) et anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (β 2GPI), chez un malade donné présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un SAPL. La présence d'un de ces auto-anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malade donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections (maladie de Lyme, fièvreQ, syphilis, infection à VIH, etc.).

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

Dans notre série, nous avons colligé 3 cas de SAPL symptomatique secondaire avec un bilan biologique en faveur (TCA allongé), soit 13,04% des cas, avec 2 cas de thrombose veineuse et 1 cas d'embolie pulmonaire.

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

Tsuruta et al [80] ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des APL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des APL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique.

2) Lupus induits :

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement l'isoniazide (INH), D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anti-convulsivants, β -bloqueurs, minocycline. Les oestroprogestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas créer un authentique lupus.

Le lupus induit survient généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et /ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles. Biologiquement, on trouve un taux très élevé des AAN qui contraste avec l'absence habituelle d'AC anti-ADN natif et d'hypo-complémentémie ; les anticorps anti histones sont très fréquemment présents.

L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines ; une courte corticothérapie est parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître.

3) Lupus et grossesse :

La grossesse est actuellement largement autorisée au cours du LES en rémission. La fertilité des femmes lupiques est identique à celle de la population générale en dehors des périodes d'aménorrhée accompagnant les poussées sévères de la maladie [22].

Certaines stérilités pourraient être observées au cours du LES par le biais d'une ovarite auto-immune ou des APL [81] ou être le plus souvent secondaire à l'utilisation du cyclophosphamide avec un risque d'aménorrhée prolongée en fonction de l'âge (après 32 ans) et de la dose cumulée (au-delà de 10 grammes) : il varie de 12 % avant 25 ans, à 62 % après 30 ans [82].

En dehors d'une poussée, on peut envisager une grossesse s'il n'y a pas de séquelle grave ; elle sera autorisée si la maladie est inactive depuis six mois, avec une corticothérapie quotidienne < 10 mg, en l'absence de néphrite lupique ou de neurolupus évolutif depuis plus de six mois [83].

Il y a des contre-indications à la grossesse au cours du lupus dont certaines sont définitives : poussée sévère évolutive (rénale, cérébrales, cardiovasculaire) ; insuffisance rénale ; HTA sévère non contrôlée ; HTA pulmonaire ; valvulopathie mal tolérée ; ATCD de thrombose cérébrale ; ATCD d'atteinte cardiaque ou respiratoire avec séquelles sévères ; cortico-dépendance (> 0,5 mg/kg de prédnisone).

Au cours de la grossesse, la morbidité maternelle est liée à l'intrication de plusieurs facteurs : activité de la maladie lupique, pré-éclampsie, APL et effets secondaires des thérapeutiques. La morbidité fœtale et néonatale est influencée par trois facteurs : prématurité, effets secondaires de la corticothérapie maternelle et

présence d'anticorps anti-SSa maternels avec un risque de bloc auriculoventriculaire congénital.

L'hydroxychloroquine doit être maintenue pendant la grossesse. L'aspirine seule est prescrite devant des APL asymptomatiques, et associée à l'héparine en cas d'antécédents thrombotiques, ou obstétricaux survenus malgré l'aspirine [81].

Azathioprine et la ciclosporine A peuvent être considérés si une immunosuppression plus puissante est requise. Le cyclophosphamide est tératogène et devrait être évité autant que possible [84].

4) Formes associées :

L'association simultanée ou successive de LES et d'une autre connectivite soulève parfois de difficile problèmes nosologiques.

Le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, comprend un tableau initial associant un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé d'AAN donnant une immunofluorescence de type moucheté dirigés contre l'U1 RNP [85].

Haddouk et al [32] le retrouve dans 8,3% des cas. Dans notre série, on l'observe chez 13% des cas.

E. Diagnostic positif :

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique ou biologique de l'affection.

Les premiers critères de classification du lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988 [86]. Ils ont été révisés en 1982 [87] puis en 1997[88]. Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 [89].

Il est important de retenir que ces critères sont des critères de classification dont l'intérêt est essentiellement collectif ; pris dans un but de diagnostic individuel, ils manquent de sensibilité, notamment au début de la maladie où tous les signes ne sont pas présents.

Annexe 3 : Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique.

Critères cliniques :
1. <u>Lupus cutané aigu</u> (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 postinflammatoire ou des télangiectasies)
2. <u>Lupus cutané chronique</u> (incluant au moins l'un des critères suivants) :
Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) ou généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
Lupus hypertrophique ou verruqueux
Panniculite lupique ou lupus cutanéprofundus
Lupus chronique muqueux
Lupus tumidus
Lupus engelure
Forme frontière lupus discoïde / lichen plan
3. <u>Ulcères buccaux</u>
Palatins
bouche
langue
OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behc, et, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides.
4. <u>Alopécie non cicatricielle</u> (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. <u>Synovite</u> 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. <u>Sérites</u>

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 péricardite
en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler
7. <u>Atteinte rénale</u>
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. <u>Atteinte neurologique</u>
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. <u>Anémie hémolytique</u>
10. <u>Leucopénie</u> (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .)
OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections. . .)
11. <u>Thrombopénie</u> (< 100 000/mm ³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)
Critères immunologiques :
1. <u>Titre d'anticorps antinucléaires</u> supérieurs à la norme du laboratoire
2. <u>Anticorps anti-ADN natif</u> supérieurs à la norme du laboratoire
(> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)
3. <u>Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm</u>

<u>4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :</u>
Présence d'un anticoagulant circulant
Sérologie syphilitique faussement positive
Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort
Anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)
<u>5. Diminution du complément</u>
C3 bas
C4 bas
CH50 bas
<u>6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)</u>

→ 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)

F. Traitement :

Une meilleure connaissance de la maladie et notamment de la physiopathologie a permis un net progrès dans la prise en charge thérapeutique du lupus et ainsi une amélioration du pronostic vital. Cependant, il n'existe pas encore de traitement permettant une guérison définitive du lupus érythémateux disséminé (LED).

1) Objectifs thérapeutiques :

Les objectifs thérapeutiques sont :

- à court terme : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves,
- à moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle,
- à long terme : limiter les séquelles du LES et les effets délétères des traitements.

2) Education des patients :

L'Education thérapeutique du patient, au cours des maladies chroniques, vise à informer le patient de sa maladie et des différentes thérapeutiques offertes et à l'aider à acquérir des compétences spécifiques, dans le but notamment d'améliorer sa qualité de vie. L'éducation doit insister sur les risques engendrés par les traitements et notamment lors de la mauvaise observance.

Elle portera en particulier sur les points suivants :

- Connaissance des symptômes de la maladie, en précisant les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation.
- Profil évolutif du LES qui doit être expliqué au patient et les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le patient doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter.
- Effets indésirables possibles des traitements prescrits, risques de l'arrêt intempestif du traitement.
- Nocivité du tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LES.
- Mise en garde des risques d'une exposition au soleil. Protection vestimentaire. Nécessité d'une photoprotection passive (évitement de l'exposition solaire directe ou indirecte) et active (application toutes les 2 à 3 heures d'un écran solaire d'indice très élevé sur les régions découvertes, y compris hors de la période estivale).
- Précision des règles de maniement et de surveillance d'un éventuel traitement par antivitamine K.
- Information diététique personnalisée : régime pauvre en sel et limité en glucides en cas de corticothérapie.
- Encouragement quant à l'activité physique d'entretien quand les circonstances le permettent.
- La grossesse devant être programmée, peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.

- Une contraception efficace est nécessaire et sera évoquée dès la première consultation. Elle est strictement indispensable quand un traitement tératogène est administré (cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide).
- Les oestro-progestatifs sont contre-indiqués. Le dispositif intra-utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.
- La contraception progestative est largement préconisée.
- Que le traitement substitutif de la ménopause n'est plus proposé dans le but de prévenir l'ostéoporose post-ménopausique car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission [90].

3) Les thérapeutiques disponibles :

3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine :

Ils sont utilisés dans les formes légères de lupus érythémateux disséminé, notamment lors des atteintes articulaires mineures. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés.

3.2. Corticoïdes :

Ce sont le traitement le plus courant pour traiter les formes aiguës de lupus érythémateux disséminé.

Ils sont prescrits, par voie orale ou en intraveineux IV, à une dose élevée, progressivement diminuée jusqu'à une dose minimale, voire jusqu'à l'arrêt en cas de rémission. La prescription, ainsi que les recommandations diététiques associées, doivent être rigoureusement suivies.

Par ailleurs, la prise prolongée de corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tel que : l'ostéoporose, la prise de poids, l'hypertension artérielle, des perturbations hormonales, cataracte, augmentation du risque d'infection, notamment urinaire ou dentaire, retard de croissance chez l'enfant, des troubles

digestifs, musculaires, du sommeil, de l'humeur, etc. C'est pourquoi ce type de traitement fait l'objet d'une surveillance particulière.

3.3. Les antipaludéens de synthèse APS (Plaquénil, Nivaquine) :

Traitement curatif des formes articulaires et cutanées. Ils agissent sur le système immunitaire et présentent des propriétés anti-inflammatoires. Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant [91] et pourraient même avoir un effet anticoagulant [92].

Des examens biologiques et un bilan ophtalmologique (fond d'œil, électrorétinogramme (ERG), champ visuel, vision de couleur...) sont réalisés avant le début du traitement et leur usage nécessite aussi une surveillance ophtalmologique et électrocardiographique (ECG), pour rechercher d'éventuels effets secondaires.

3.4. Les immunosuppresseurs :

Ils sont employés pour traiter les formes viscérales graves, notamment rénales et cérébrales, mais aussi dans les formes cortico-résistantes et permettent une épargne cortisonique.

Leurs effets secondaires (ex. : infections virales ou bactériennes à court terme, stérilité, oncogénèse possible à long terme) expliquent le suivi médical étroit associé au traitement par la réalisation d'une numération formule sanguine et un électrocardiogramme avant les bolus :

o Cyclophosphamide : (Endoxan*)

Il a été considéré longtemps comme le traitement d'attaque de référence de la néphropathie lupique sévère de classe III et IV en association avec les corticoïdes.

o Azathioprine : (Imurel*)

Il est indiqué dans les formes sévères, chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

o Le mycophénolate de mofétil (MMF) :

Initialement utilisé en prévention du rejet de greffe d'organe, ses indications dans le traitement des maladies auto-immunes sont en pleine expansion. Il entraîne une inhibition de la prolifération lymphocytaire B et T.

Le MMF est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents étant une mauvaise tolérance digestive, la survenue d'une leucopénie et d'un risque accru d'infection [93].

Il est contre indiqué en cas de grossesse.

3.5. Anti CD20 (rutiximab) :

La rutiximab est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique utilisé initialement dans le traitement des lymphomes. Son efficacité est démontrée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et suggérée dans de nombreuses maladies auto-immunes. Son utilisation dans le traitement du lupus est pour l'instant limitée, les premiers résultats semblent intéressants.

3.6. Autogreffe :

La transplantation des cellules souches autologues a une toxicité préoccupante (4 à 12%) ce qui a limité ses indications.

3.7. Traitement symptomatique et préventif :

Prévention et dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire ; prévention et dépistage des complications thromboemboliques ; traitement antalgique.

3.8. Traitement étiologique :

Arrêt d'un médicament causal dans les formes induites.

4) Les indications :

Face à l'extrême complexité des situations cliniques, le choix du traitement convenable doit être établi selon une hiérarchie dans le maniement des différents médicaments en fonction de la gravité de la maladie : pour les formes bénignes, cutanées ou articulaires, les AINS associés aux APS peuvent suffire. Face aux formes graves de la maladie, le recours à de fortes doses de corticoïdes associés ou non à des immunosuppresseurs est de mise.

a. Traitement de fond

Le lupus étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs doit être proposé à tous les lupiques. Ce traitement de fond repose sur les antipaludéens de synthèse, hydroxychloroquine principalement. L'hydroxychloroquine diminue l'activité du lupus systémique, quel que soit l'outil utilisé pour mesurer l'activité et y compris chez la femme enceinte [94].

L'antécédent de rétinopathie demeure la seule contre-indication absolue pour les patients lupiques adultes. La toxicité rétinienne est l'effet indésirable le plus grave. La toxicité rétinienne de l'hydroxychloroquine est nettement plus faible que celle rapportée avec la chloroquine. Une surveillance régulière selon les nouvelles recommandations permet de diminuer ce risque.

b. Traitement des poussées

L'intensité de la thérapeutique doit être adaptée à la gravité de la maladie.

i. Poussées d'intensité modérée

1. Formes cutanées.

Il repose sur la photoprotection, les antipaludéens de synthèse et un arrêt du tabagisme actif. En cas de résistance, les traitements suivants peuvent être proposés : tacrolimus en pommade, thalidomide et/ou méthotrexate.

En cas de résistance, le recours au bélimumab est justifié. La corticothérapie systémique a un mauvais rapport efficacité–risque.

La corticothérapie locale est à limiter fortement : elle ne constitue qu'une solution d'attente de l'efficacité des traitements de fond car elle peut induire à moyen ou long terme une atrophie cutanée irréversible. Un effet rebond est souvent observé à son arrêt si elle n'est pas associée à un traitement de fond..

2. Formes articulaires.

Elles sont traitées par antipaludéens de synthèse associés aux AINS et antalgiques. La persistance des symptômes justifie l'adjonction d'une corticothérapie orale qui ne dépassera habituellement pas 0,3 mg/kg par jour de prednisone avec un sevrage rapide. L'utilisation d'immunosuppresseurs, en particulier du méthotrexate se discutera en cas de corticodépendance.

Le bélimumab est indiqué dans les formes restant actives malgré un traitement associant antipaludéens de synthèse + prednisone + méthotrexate.

3. Pleurésies et péricardites.

Elles seront initialement traitées par 0,5 mg/kg par jour de prednisone. La décroissance sera débutée quand l'épanchement aura disparu et sera rapide en quelques semaines.

4. Signes généraux.

Les signes généraux sont très sensibles à une corticothérapie brève inférieure à 0,5 mg/kg par jour de prednisone.

ii. Poussées sévères

Les glomérulonéphrites prolifératives (classe III et IV) actives sont traitées par corticothérapie dont la posologie préconisée varie entre 0,5 mg/kg par jour et 1mg/kg par jour, souvent initiée, dans les formes jugées sévères, par des perfusions de 1 g par jour de méthylprednisolone pendant trois jours. Un immunosuppresseur

est associé, cyclophosphamide intraveineux ou mycophénolate mofétil en traitement d'attaque pendant six mois et/ou jusqu'à obtention d'une franche amélioration des paramètres glomérulaires (rémission). Le traitement d'entretien comportera mycophénolate mofétil ou azathioprine pour une durée d'au minimum trois ans après obtention de la rémission complète.

En cas de non-obtention de la rémission sous cyclophosphamide intraveineux, le mycophénolate mofétil peut être prescrit à la place et vice versa.

En cas de résistance à ces deux immunosuppresseurs, le rituximab peut être prescrit.

L'attitude à adopter face aux glomérulonéphrites extramembraneuses pures (classe V) n'est pas définie. En absence de traitement établi, seules les formes de mauvais pronostic (syndrome néphrotique, insuffisance rénale et fibrose interstitielle à la biopsie), peuvent justifier, dans l'état actuel des connaissances, de propositions thérapeutiques spécifiques. L'association corticoïde et immunosuppresseurs d'emblée est préférée en raison de la gravité de ces formes, de la faible fréquence des rémissions spontanées et de l'absence d'efficacité des corticoïdes seuls. Les traitements antiprotéinuriques, inhibiteur de l'enzyme de conversion par exemple, et une protection cardiovasculaire seront prescrits en cas de protéinurie glomérulaire

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

Chan et al [95], ont démontré qu'au cours du traitement d'attaque, le MMF est un bon candidat pour remplacer le CYC mais il n'est pas certain que ces résultats concernant une population asiatique soient extrapolables aux populations caucasiennes et noires.

L'étude publiée par Ginzler et al en 2005 [96], objective la non infériorité d'un schéma MMF plus corticostéroïdes par rapport au schéma CYC IV plus corticostéroïdes mais le recul de cette étude reste insuffisant.

Les résultats de l'étude Aspreva Lupus management study [97] concernant l'intérêt du MMF en traitement d'attaque ne trouvent pas de supériorité du MMF par rapport au CYC et les taux de rémission étaient comparables avec les deux traitements.

Concernant le traitement d'entretien, pour Contreras et al [98] il apparaît qu'AZA et MMF offrent un meilleur rapport bénéfices-risques que le CYC.

Même s'il est encore nécessaire d'améliorer les schémas thérapeutiques, nul ne doute que les études citées [86] ont contribué aux progrès réalisés ces trois dernières décennies pour le traitement des atteintes rénales sévères du lupus. S'il est acquis qu'AZA et MMF associés à des corticostéroïdes à faibles doses offrent actuellement le meilleur compromis bénéfices risques pour le traitement d'entretien, le traitement d'attaque optimal est plus difficile à définir et dépend probablement de la situation clinique. Le CYC reste la molécule de référence qu'il faut associer aux corticostéroïdes, mais tout doit être mis en œuvre pour limiter sa dose cumulée. En outre, de nombreux arguments convergents plaident en faveur de l'introduction précoce de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j selon la fonction rénale).

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

- Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, peau noire) on peut proposer un schéma d'induction du type « NIH court » :
- ▼ Un bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/Kg IV pendant trois jours suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent

prédnisone pendant 04 à 06 semaines puis dégression progressive à raison de 5 mg/j chaque 15 j jusqu'à la dose de 20mg/j.

- ▼ Cyclophosphamide : 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois, suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.
- Aux autres patients, on peut proposer un schéma d'induction du type Euro-Lupus :
 - ▼ Méthylprednisolone (15 mg/Kg IV à j1, j2, j3), puis prédnisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5–7,5 mg/jour et,
 - ▼ Cyclophosphamide : 500 mg/2 semaines pendant 3 mois puis 500 mg/4 semaines pendant 3 mois, ensuite relais par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.
- Aux patients auxquels on ne souhaite pas administrer de CYC, il est licite de proposer un schéma d'attaque par MMF ou AZA associé aux corticostéroïdes à forte dose selon les schémas des études de Ginzler et al et Grootscholten et al, respectivement.

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est connue pour son évolution relativement favorable, ne justifiant souvent pas le recours à des traitements agressifs.

Nous faisons partie des équipes qui utilise le plus de CYC en traitement d'attaque contrairement aux autres séries [30, 55] avec le moins de traitement d'entretien par AZA.

5) Cas particuliers :

5.1. Lupus induits :

Le médicament inducteur doit être arrêté. S'il s'agit d'un facteur environnemental professionnel (exposition à la silice), un reclassement est parfois nécessaire. Une corticothérapie peut être nécessaire, par exemple en cas d'arthrite sévère, de sérite, d'atteinte pulmonaire ou de vascularite.

5.2. thrombopénies périphériques :

Les thrombopénies périphériques sévères résistant à la corticothérapie peuvent conduire à la splénectomie précédée d'une vaccination anti-pneumococcique. Les perfusions de fortes doses d'immunoglobulines sont souvent efficaces à court terme ; elles sont employées en cas de thrombopénie grave, et dans la préparation à une splénectomie.

5.3. Le syndrome des anti-phospholipides :

Le traitement du SAPL vient compléter le traitement du LES auquel il s'associe parfois.

Les thromboses récentes justifient une héparinisation initiale suivie d'un relais par les anti-vitamines K. la prévention des récives repose sur une anticoagulation par anti-vitamine K avec un INR à 3.

La prévention des récives de pertes fœtales fait appel à l'héparine sous cutanée volontiers associée à l'aspirine. Une corticothérapie générale est généralement prescrite à faible dose pour éviter les poussées lupiques. En l'absence d'antécédents thrombotiques, l'aspirine est généralement employée lors d'une première grossesse chez une lupique possédant des anticorps anti-phospholipides.

5.4. La grossesse :

Les risques de poussée lupique, particulièrement nets dans le dernier trimestre de la grossesse et le post partum, justifient pour certains une majoration du traitement dont les modalités sont discutées.

G. Evolution et facteurs pronostiques :

Pathologie chronique, le lupus érythémateux disséminé évolue par poussées alternant avec des phases de rémission. Ces poussées sont favorisées par : l'exposition au soleil ; une infection ; une perturbation affective ; l'arrêt brutal du traitement prescrit ; des modifications hormonales (liées par exemple à une grossesse ou à la prise d'une contraception orale).

Durant les rémissions, les symptômes disparaissent mais certaines anomalies biologiques persistent. La fréquence et la durée des poussées, comme des rémissions, sont imprévisibles. Les phases asymptomatiques peuvent ainsi durer de quelques semaines à plusieurs années. De même, l'évolutivité de la maladie varie d'un patient à l'autre.

Le cours évolutif du lupus s'est amélioré ces dernières décennies [88], grâce à la meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie ainsi que ses manifestations cliniques, l'évolution des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, et la prévention des différentes complications notamment infectieuses et cardiovasculaires sans oublier l'éducation thérapeutiques et l'implication des patients dans la prise en charge de la maladie [99, 100].

Au sein des maladies systémiques, le LES est la maladie pour laquelle le plus grand nombre d'essais thérapeutiques ont été et sont toujours conduits. Ainsi, de nombreux scores d'activité ont été proposés (SLAM, BILAG, RIFLE ...et SLEDAI-K). Le score dont l'utilisation est extrêmement répandue dans l'évaluation de la gravité du lupus est le SLEDAI, qui permet de classer l'activité de la maladie comme inexistante, légère, modérée, élevée et très haute [101, 102].

Annexe 4 : degré d'activité de la maladie : indice de SLEDAI.

Score	Manifestations	Définition
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistants aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus périunguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).

4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges.
4	Hématurie	>5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24h.
4	Pyurie	>5 GB / champ en l'absence d'infection.
2	Nouveau rash	Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire.
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales.
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire.
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire.
1	fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse.
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³ .
1	Leucopénie	<3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

Annexe 4 : niveau d'activité défini selon le score SLEDAI.

Score SLEDAI	Niveau d'activité
SLEDAI = 0	Pas d'activité
SLEDAI entre 1 et 5	Activité légère
SLEDAI entre 6 et 10	Activité moyenne
SLEDAI entre 11 et 19	Activité élevée
SLEDAI ≥ 20	Très haute activité

Un index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles, a été proposé par le SLICC (Systemic Lupus International

Collaboratory Clinics). Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients.

Le LES est associé à une mortalité, qui bien qu'elle ait diminué ces dernières années, reste toutefois supérieure à celle de la population générale. Une connaissance plus précise des causes de décès des patients lupiques notamment les complications infectieuses est un prérequis indispensable pour améliorer les stratégies de prise en charge thérapeutiques et/ou préventives de ces patients.

Parmi les facteurs intervenant dans le pronostic, notamment de mauvais pronostic, des facteurs épidémiologique tel que le début précoce ; l'origine ethnique (l'origine hispanique et race noire) et les conditions socio-économiques bas.

Le type d'atteinte viscérale semble aussi influencer le pronostic, plus précisément les atteintes rénales avec glomérulonéphrite proliférative et neurologiques avec atteinte du système nerveux central qui sont au centre des atteintes pronostiques de la maladie.

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

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

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [103]. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires.

VI. Conclusion :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, multifactorielle dont les caractères majeurs sont sa rareté ;sa survenue élective chez la femme en période d'activité ovarienne; ses manifestations cliniques très polymorphes, chaque localisation viscérale, parfois révélatrice; ses caractéristiques biologiques, dominées par la présence d'anticorps antinucléaires, particulièrement anti-DNA natif; son évolution par poussées, difficile à prévoir et son pronostic en fonction de la nature des lésions viscérales.

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

Notre étude a porté sur les cas de lupus colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 05 ans allant du juin 2010 à aout 2015.

Nous avons recherché les différentes manifestations de la maladie et nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature.

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

Nous rapportons également que nos patients ont une fréquence d'atteinte rénale plus élevée ce qui influence le pronostic de la maladie, et donc la nécessité d'un recours plus fréquent à un traitement agressif.

VII. Résumés

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

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de juin 2010 à aout 2015 et dont le but est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique des patients lupiques du service de médecine interne à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Cette série a comporté 23 cas dont 20 femmes et 3 hommes avec un sexe ratio femme/homme de 6,6. L'âge moyen de nos patients à l'entrée en maladie lupique était de 40,43 ans.

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (73,9%), le rash malaire (39,1%), l'atteinte rénale (56,5%) avec prédominance des formes prolifératives. L'atteinte du système nerveux était retrouvée dans 8,7% des cas.

Sur le plan biologique, la lymphopénie est retrouvée dans 34,7% des cas, la thrombopénie dans 21,7% des cas et l'anémie hémolytique dans 26,6% des cas. Sur le plan immunologique, les AAN, les AC anti-ADN et les AC anti-Sm sont positifs dans respectivement 100%, 93,3% des cas et 83,3% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 100% de nos patients ont reçu une corticothérapie systémique et 60,8% ont été mis sous traitement immunosuppresseur. Avec un recul de 12 à 18 mois, nous avons obtenu une rémission complète chez 52,1% des patients et nous avons déploré 1 décès.

Summary

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

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

Twenty-three cases were included (20 women, 3 men). The most frequent clinical manifestations were: joint damage (73,9%), malar rash (39,1%) and glomerular nephropathy (56,5%) dominated by WHO classes III and IV. Neurological features were found in 8,7% of the cases.

The abnormal laboratory findings were lymphopenia (34,7%), thrombocytopenia (21,7%) and haemolytic anaemia (26,6%). Antinuclear antibodies, anti-DNA and anti-Sm were at 100%, 93,3% and 83,3% respectively.

Cent percent of our patients were treated by steroids, and 60, 8% were put under immunosuppressive drugs.

We achieved a complete remission in 52, 1% of the cases and lost 1 patient.

مطابق

الذئبة مامة لجة لجة من امضال لمانعة اتية لتي تهم بالخطول مائة الشابة.

هذه المسة عادية بخصون 23 حالات مسجلة لصد لحة لطلب اذ لبل لمسد ش فلي عس كرى مولاي

إسمه يلهم كناس.

شملت طاه قائمة 20 مائة و3 رجال ينلغ عدل لملهم 40,43 سنة.

سجلنا لصابة لم فصل في % 73,9 من الحالات لط فالج لذي في % 39,1 من الحالات و لصابة

الكلية في 56,5 من الحالات التي يهل ليلأ نواع III و IV.

تمت لصابة لجهل ل صبي في % 8,7 من الحالات.

تلم عثورع لى انخطل في اعدلهم فاو يات في % 34,7 من الحالات، انخطل في عدلهم فاذح في

% 21,7 من الحالات وع لى فولد لم لا نحلالي في % 26,6 من الحالات.

تموضع % 100 من موصانا تظنك باعلاخ ووذ يدات و % 60,8 نهم تحت علاخ لال لمنة

/III. Bibliographies :

1. .D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet2007 ; 369:587–96.
2. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2001 ; 1:147–53.
3. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. J Exp Med 1994;179:1317–30.
4. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest 2005;115:407–17.
5. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. J Immunol 2011;187:538–52
6. Hahn BH. Antibodies to DNA. N Engl J Med 1998;338:1359–68
7. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2011;365:2110–21
8. Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52:201–11.
9. Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-gamma production in patients with active disease. Arthritis Rheum 2011;63:1698–706.

10. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175:8392–400.
11. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003;197:711–23.
12. Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S. Interferon-alpha induces unabated production of short-lived plasma cells in pre-autoimmune lupus-prone (NZBxNZW)F1 mice but not in BALB/c mice. *Eur J Immunol* 2011;41:863–72
13. Vincent FB, Morand EF, Mackay F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* 2012;90:293–303
14. Amoura Z, Combadière C, Faure S, Parizot C, Miyara M, Raphael D, et al. Roles of CCR2 and CXCR3 in the T cell-mediated response occurring during lupus flares. *Arthritis Rheum* 2003;48:3487–96.
15. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urushihara M, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2001;28:313–4
16. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53..
17. A. Mathian et al. / *La Revue de médecine interne* 34S (2013) A3–A6.
18. M. Lehraiki, le lupus érythémateux systémique ; expérience du service de médecine interne au CHU d'Oujda, 54 observations, 2015, 47-15.
19. H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, A.Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc, 166 observations. <http://www.stmi.org.tn/docs/Lupus%20au%20maghreb.htm>

20. S. Besri, le lupus érythémateux systémique ; expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009, 134-09
21. S. Othmani, D. Louzir. Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive. La revue de médecine interne 23 (2002) 983–990.
22. O. Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.
23. Z. Tazi Mezalek. Conférence internationale sur le lupus érythémateux disséminé, Barcelone, 24–28 mars 200. Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 107-15.
24. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus (2005) 14, 938–946
25. MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. Lupus (2008) 17; 221-227
26. B. Wang, D.D. Gladman and M.B. Urowitz, Fatigue in lupus is not correlated with disease activity, J Rheumatol 25 (1998), pp. 892-895.
27. T.P. Millard, J.L Hawk and J.M McGregor, photosensitivity in lupus, lupus 9 (2000), pp. 3-10
28. GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus (1999) 8, 197-209
29. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus (2005) 14, 938–946

30. B. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. La revue de médecine interne 24 (2003) 786-774.
31. Cervera et al. « Euro-phospholipid » project: comparaison between antiphospholipid syndrome APS associated to SLE and primary APS in a cohort of 1000 patients. Lupus 2001; 10 Suppl. 1:66
32. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. Pathologie Biologie 53 (2005) 311–317.
33. CC Mok, CS Lau. Lupus in Hong Kong Chinese. Lupus (2003) 12 ; 717-722.
34. Meyer O. Lupus systémique chez les non-Caucasiens. La Revue du Rhumatisme 2002 ; 69 : 801-8
35. Al-Arfaj AS, Al-Balla SR, Al-Dalaan AN, Al-Saleh SS, Bahabri SA, Moussa MM, Kekeit MA. Prevalence of systemic lupus erythematosus in central Saudi Arabia. Saudi Med J. 2002 Jan; 23 (1): 87-9
36. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2002; 16 (5): 847-858.
37. LM Vila, AM Mayor, AH Valentin, M Garcia-Soberal, S Vila. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (1999) 8; 279-286
38. J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. Lupus (2008) 17: 62-66.

39. GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey-Goldman⁵, RP Kimberly. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* (2002) 11; 95-101
40. Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. *Rev Med Interne* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.09.006>.
41. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus : clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(10): 953-8. Epub 1999/10/27.
42. Markowitz GS, D'Agati VD. Classification of Lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. (2009) May; 18 (3): 220-225.
43. A. Bensman, T. Ulinski. Atteinte rénale dans maladies systémiques. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 596–603
44. S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, H. Hedri, F. ElYounsi, T. Ben Abdallah, A. Kheder, H. Ben Maiz. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8–12
45. Cervera Ricard. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180– 186.
46. V.A .Seligman, C. Suarez, R. Lum, S.E. Inda, D. Lin and H. Li et al., The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians, *Arthritis Rheum*. 44 (2001), pp. 618-625
47. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(9) :683-6. Epub 2005/10/13

48. A. Chibane, S. Benkhedda, K. Merad. Les manifestations cardiaques du Lupus érythémateux systémique. Rev Méd Interne 2003 ; 24 Suppl 1 p: 68s.
49. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus
50. Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus : clinical, pathologic, and radiologic findings. J Comput Assist Tomogr. 2000 ;24(1) :9-18. Epub 2000/02/10.
51. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus : clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. Rheumatology (Oxford). 1999 ;38(10) :953-8. Epub 1999/10/27.
52. S. Branger, N. Schleinitz, S. Gayet, V. Veit, G. Kaplanski, and M. Badier et al., Le syndrome des poumons rétractés et les maladies auto-immunes, Rev Med Interne 25 (2004) , pp. 83-90.
53. T Heller, M Ahmed, A Siddiqi, C Wallrauch, S Bahlas. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. Lupus (2007) 16: 908-914.
54. MA Rabbani, HB Habib, M. Islam, B. Ahmad, S. Majid, W. Saeed, SMA Shah, A. Ahmad. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. Lupus (2009) 18; 848-855.
55. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, Inês LP, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep ; 1173: 103-7
56. MH Houman, M Smiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. Lupus (2004) 13, 204–211

57. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*. 1999 ;42(4) :599-608. Epub 1999/04/22.
58. Alessandra Bruns, Olivier Meyer. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. *Revue du Rhumatisme* 78 (2006) 1298-1800.
59. S.M. Sultan, Y.loannou and D.A. Isenberg, A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheumatol* 38 (1999), pp. 917-932
60. Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology* 2008;47:311–314
61. Joëlle Goetz. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 134–141
62. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003 (12); 860-865
63. S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, U Saarialho-Kere. Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337-347.
64. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al. Lesson from 'Euro-Lupus Cohort'. *Ann Med Interne* 2002; 153: 530–536.
65. Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A. The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* 2002;15:20—7.

66. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413—24.
67. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, De Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in SLE. *Lancet* 1995;345:1595—9.
68. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1495—504.
69. Youinou P, Renaudineau Y, Saraux A. Auto-anticorps dans les maladies systémiques. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5e édition Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2008. p. 54—90.
70. Li Y, Zhao M, Yin H, Gao F, Wu X, Luo Y, et al. Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45 gene contributes to auto-immunity by promoting DNA hypomethylation in lupus T cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:1438—47.
71. Gaipl US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M. Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005;4:189—94.
72. Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:529—58.
73. Gómez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev* 2008;7:606—11.
74. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset I, et al. Presence of antinucleosomes autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome autoantibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:76—84.

75. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
76. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
77. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007; 28: 129–33.
78. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA. Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus : is the whole greater than the sum of its parts ? *Rheum Dis Clin North Am* 2005 (31) 2: 255-272.
79. A. Somogyi, O. Bletry. Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 11_32.
80. Yuki Tsuruta, Keiko Uchida, Mitsuyo Itabashi, Wako Yumura, Kosaku Nitta. Antiphospholipd antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Inter Med* 48: 1875-1880, 2009
81. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette. Lupus et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 29, Issue 9, September 2008, Pages 725-730
82. D. Le Thi Huong, Z. Amoura, P. Duhaut, A. Sbai, N. Costedoat and B. Wechsler et al., Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients, *J Rheumatol* 29 (2002), pp. 2571–2576
83. Charles K Li, David A Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Medicine*, Volume 34, Issue 11, November 2006, Pages 445-452

84. tem n° 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Volume 132, Issue 10, Supplement 1, October 2005, Pages 98-107
85. M.C. Hochberg, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum40 (1997), p. 1725
86. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull RheumDis 1971;21:643–8.
87. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum 1982;25:1271–7.
88. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum1997;40:1725.
89. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinicsclassification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum2012;64:2677–86.
90. Bruce IN. “Not only...but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005;44 :1492–502.
91. M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost. Athérome et lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1235–1239
92. B. Bader-Meunier, M. Willems. Session: Maladies systémiques avec atteinte rénale. Archives de pédiatrie 13 (2006) 596-603

93. Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340:741–5.
94. Ruiz-irastora G, Ramos-casals M, Brito-Zeron P, Khamasht : cacy ande side effects of antimalarials in sysytemic lupus systematic review, *Ann Rheum Dis* 2010 ;69 :20-8
95. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076–84.
96. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219–28.
97. Ginzler EM, Appel GB, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide in the Aspreva Lupus management study (ALMS) : efficacy by racial group. *ACR* 2007; 56: 4308
98. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971–80.
99. Amoura Z, Bader-Meunier B, Chaib A, Costedoat-Chalumeau N, Daugas É, de Sèze J, et al. Lupus érythémateux systémique. Protocole national de diagnostic et de soins [Guide affection de longue durée]. Saint-Denis : Haute Autorité de santé (HAS) : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf (accès le 28/3/2013).
100. A. Mathian, L. Arnaud, Z. Amoura. Synthèse de communication en séance plénière : actualités thérapeutiques du lupus systémique. Traitement du lupus systémique. *Revmed*.2013.03.336

101. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992 Jun ; 35(6):630-40.
102. Chee-Seng Yee, Lee-Suan Teh, Caroline Gordon. 2009. Assessment of disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus New aspects 10.1016/j.berh.2009.01.007
103. M. Jallouli, M. Frigui, S. Marzouka, I. Mâaloul, N. Kaddour, Z. Bahloul. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique: étude de 146 patients. La Revue de Médecine Interne (2008) 29 ; 8 :626-631