



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

Année 2020

Thèse N° 60

La gestion du risque infectieux chez les patients suivis pour un lupus érythémateux disséminé

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/06/2020

PAR

Mme. **Hala AOUROUD**

Née le 05/03/1992 à Marrakech

Médecin interne du CHU Mohammed VI-Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Lupus – Immunosuppresseurs – Corticothérapie – Risque infectieux – Prévention

JURY

Mme. **L. ESSADOUNI**

Professeur de Médecine interne

Mr. **M. ZYANI**

Professeur de Médecine interne

Mme. **L. ARSALANE**

Professeur de Microbiologie

Mr. **H.QACIF**

Professeur de Médecine interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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





Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

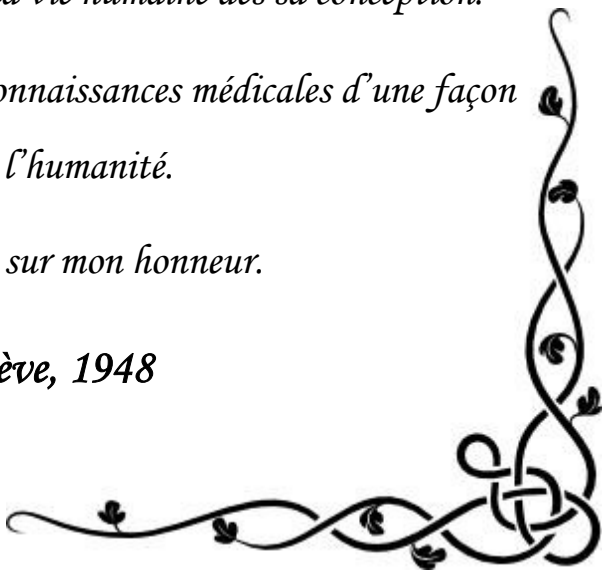
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES

PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires
 MEHADJI

: Pr. Badie Azzaman

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen
 BOUSKRAOUI

: Pr. Mohammed

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL

FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL

HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation

EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Miriame	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro- entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



DÉDICACES

Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries » Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que...



Je dédie cette thèse à...



*Au bon dieu
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*



A mon très cher père : LAHCEN AOUROUD

Tu as été pour moi la source à laquelle j'ai toujours puisé patience et courage. Ta tendresse et ton dévouement sont tels qu'aucune dédicace ne saurait traduire la reconnaissance et profonde affection que je te porte. Tu m'as élevée dans l'honneur, la droiture et la dignité Je te dédie ce travail en espérant que tu sois toujours fier de moi. Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Puisse dieu le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie

A ma très chère mère : SAIDA AMADEL

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.

Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de ton estime.

Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A ma chère petite sœur : MERYEM AOUROUD

Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte, sont sans limites. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unisse. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. L'importe dieu qu'il vous porte bonheur et vous aide à réaliser tous tes vœux.

A mon cher mari : AHMED BABA

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

À toute la famille AOUROUD, AMADEL ET BABA

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur, de santé et de prospérité.

A mes meilleurs amies Oumayma el Idrissi, Salma Amrani et Wiam aït driss

Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments. Merci de toujours me soutenir. Nous avons vécu et traversé tellement de choses ensemble. Vous êtes une partie de moi, vous êtes ma deuxième famille. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection. Vous êtes les meilleures.

A mes amies Sara Allibou, Samira Tadsaoui, Loubna Aazri, Safae Roudi, Jihane Rizkou, Hanane El Abassi, Samah Ait Ali Saïd, Sophia Aghiouss, Hanae Amchaarou

En souvenir de chaque moment passé ensemble et de tous ces instants inoubliables. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amitié.

A tous les internes de la 16ème promotion

*Pour tous nos moments de folie, pour toutes les joies et les déceptions que nous avons traversées ensemble, pour cette expérience magnifique et exceptionnelle... Merci !
Amimien un jour, amimien pour toujours.*

A tous (es) mes chers amis (es) et collègues

*En souvenir des moments agréables passés ensemble
Je vous dédie ce travail et Je tiens à vous remercier et exprimer
Mon amour fraternel que je vous porte sans limite.
Je souhaite que nous Puissions rester unies dans la tendresse et la fidélité et J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite*

A tous membre de ma grande famille ;

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin a la réalisation de ce travail



REMERCIEMENTS

*A mon maître et président de thèse : Pr ESSAADOUNI Lamia
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE au CHU MED VI de
Marrakech*

Grand est l'honneur que vous me faites en acceptant sans la moindre hésitation de présider et de juger ce modeste travail de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements. Votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont énormément marquée. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner de ma profonde gratitude

*A mon maître et rapporteur de thèse : Pr ZYANI Mohamed
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH*

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail qui vous tient à cœur, Votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont profondément marquée, et seront toujours pour moi un modèle et un exemple lors de l'exercice de ma profession.

Le passage dans votre service, dont je garde les plus beaux souvenirs, était pour moi une source d'apprentissage inépuisable. Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidée avec rigueur et bienveillance.

*A mon maître et juge de thèse : Pr ARSALANE Lamia
PROFESSEUR de Bactériologie-Microbiologie A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH*

*Je vous remercie pour la grande amabilité avec laquelle vous
m'avez accueilli, ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à ce
travail en acceptant de le juger.*

*Qu'il me soit permis, cher maître, de vous présenter à travers ce
travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma
profonde reconnaissance.*

*A mon maître et juge de thèses : Pr QACIF Mohamed
PROFESSEUR AGREGÉ DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL
MILITAIRE AVICENNE MARRAKECH*

*C'est un grand honneur que vous ayez accepté avec une très grande
amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Votre savoir et votre
sagesse suscitent toute notre admiration. Veuillez accepter, cher
maître, ce travail, en gage de notre grand respect et de notre
profonde reconnaissance.*

*A mon cher maître Professeur Zakaria CHAHBI:
PROFESSEUR Assistant d'infectiologie A L'HOPITAL MILITAIRE
AVICENNE MARRAKECH*

*Je ne saurais exprimer avec des mots l'admiration que je voue à
toutes vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que mes
remerciements pour l'intérêt et le temps précieux que vous avez
consacré pour l'élaboration de ce travail. Il ne serait pas aussi riche
et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement
exceptionnel, votre patience, et votre dévouement. Veuillez trouver
ici, cher maître, l'expression de ma très grande estime, et mon
profond respect,*

*A toute l'équipe du service de médecine interne de l'Hôpital
militaire Avicenne*

FIGURES



& TABLEAUX

Liste des figures

- Figure 01:** Répartition des malades selon le sexe
- Figure 02:** Répartition des malades par tranches d'âge
- Figure 03:** La répartition des malades selon l'habitat rural ou urbain
- Figure 04:** La répartition des malades selon le niveau socio-économique
- Figure 05:** Score de l'OMS.
- Figure 06:** Signes spécifiques d'organe du lupus érythémateux disséminé.
- Figure 07:** Le caractère des anticorps antinucléaires selon le nombre des cas
- Figure 08:** Les stades de la néphropathie lupique selon le nombre des cas
- Figure 09:** Les grades de la sialadénite selon le nombre de cas
- Figure 10:** Les résultats du bilan infectieux selon le nombre de cas
- Figure 11:** Les vaccinations réalisées selon le nombre de cas
- Figure 12:** La spirale de la progression de la maladie lupique
- Figure 13:** Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours du LES
- Figure 14:** Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours du LES
- Figure 15:** La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie du LED
- Figure 16:** Physiopathologie du lupus systémique
- Figure 17:** Le rôle des PNN dans la genèse des auto-Ag du LS
- Figure 18:** Rôles des facteurs humoraux, environnementaux, immunologique dans la physiopathologie du lupus
- Figure 19:** Mécanismes par lesquels des agents infectieux peuvent déclencher l'auto-immunité
- Figure 20:** La classification des lésions rénales selon le grading histologique
- Figure 21:** Anticorps anti-ADN positifs en Immunofluorescence

Liste des tableaux

- Tableau 01:** Antécédents personnels.
- Tableau 02:** Les résultats du bilan immunologique
- Tableau 03:** Site et localisation des infections
- Tableau 04:** Complications infectieuses et données épidémiologiques
- Tableau 05:** Complications infectieuses et caractère du lupus
- Tableau 06:** Complications infectieuses et prise en charge thérapeutique et de prévention
- Tableau 07:** Répartition des malades selon le sexe ratio
- Tableau 08:** Répartition des malades selon l'âge moyen au moment du diagnostic
- Tableau 09:** La spécificité et la sensibilité des différentes classifications de la maladie lupique
- Tableau 10:** Comparaison des manifestations cutanées en pourcentage selon les pays
- Tableau 11:** Comparaison de l'atteinte ostéo-articulaire en pourcentage selon les pays
- Tableau 12:** Comparaison de l'atteinte rénale en pourcentage selon les pays
- Tableau 13:** Comparaison de l'atteinte cardio-vasculaire en pourcentage selon les pays
- Tableau 14:** Comparaison de l'atteinte neuropsychiatrique en pourcentage selon les pays
- Tableau 15:** Comparaison de la leucopénie en pourcentage selon les pays
- Tableau 16:** Comparaison de la lymphopénie en pourcentage selon les pays
- Tableau 17:** La répartition des résultats du bilan immunologique obtenus dans notre étude en comparaison avec des études nationales et internationales.
- Tableau 18:** Le pourcentage des moyens thérapeutiques préconisés selon les pays
- Tableau 19:** La survenue d'un épisode infectieux en pourcentage selon les différentes études
- Tableau 20:** Localisations infectieuses chez les malades lupiques selon les études
- Tableau 21:** Comparaison des changements des marqueurs biologiques entre l'infection et une poussée de LES
- Tableau 22:** Calendrier vaccinal proposé au cours du lupus systémique.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AAN	:	Anticorps anti-nucléaires
AC	:	Anticorps
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AEG	:	Altération de l'état général
Ag	:	Antigène
AHAI	:	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANTI RNP	:	Anti-ribonucléoprotéine
ANTI -Sm	:	Anti-Smith
APL	:	Anticorps anti phospholipides
ARN	:	Acide ribonucléique
AZA	:	Azathioprine
BAAR	:	Bacilles acido-alcool-résistants
BCG	:	Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BK	:	<i>Bacille de Koch</i>
CD	:	Cellules dendritiques
CMV	:	<i>Cytomégalovirus</i>
CNOPS	:	Caisse nationale des organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	:	Caisse nationale de sécurité sociale
CPM	:	Cyclophosphamide
CQ	:	Chloroquine
CRP	:	Protéine C réactive
CTC	:	Corticothérapie
EASL	:	European Association for the Study of the Liver
EBV	:	<i>Virus Epstein-Barr</i>
ECBU	:	Examen cyto bactériologique des urines
ECG	:	Electrocardiogramme
ELISA	:	Enzyme line immuno sorbent assay

EPP	:	Electrophorèse des protéines plasmatiques
ESR	:	Taux de sédimentation érythrocytaire
EULAR	:	La Ligue européenne contre les rhumatismes
F	:	Féminin
FAR	:	Forces armées royales
FCU	:	Frottis cervico–utérins
FDR	:	Facteur de risque
HAS	:	Haute autorité de santé
HCQ	:	Hydroxychloroquine
HIV	:	Virus de l'immunodéficience humaine
HLA	:	Human leucocyteantigen
HPV	:	<i>Human Papilloma Virus</i>
HSV	:	<i>Herpès Simplex Virus</i>
HTA	:	Hypertension artérielle
HVB	:	Hépatite virale B
HVC	:	Hépatite virale c
IDR	:	Intradermoréaction
INJ	:	Injection
IRCT	:	Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	:	Imagerie par résonnance magnétique
IS	:	Immunosuppresseurs
IV	:	Intraveineuse
KSA	:	Kingdom of Saudi Arabia
LBA	:	Lavage broncho–alvéolaire
LE	:	Lupus érythémateux
LED	:	Lupus érythémateux disséminé
LES	:	Lupus érythémateux systémique
LS	:	Lupus systémique
M	:	Masculin
MBL	:	Mannose binding lectin

MMF	:	Mycophenolate mofétil
MTX	:	Méthotrexate
NK	:	Lymphocytes natural killer
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie
PC	:	Pneumocystose
PCT	:	Procalcitonine
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
SAPL	:	Syndrome des anti phospholipides
SEP	:	Sclérose en plaque
SLEDAI	:	Systemic Lupus Eruthematosus Disease Activity
SLICC	:	Index Systemic Lupus International Collaboratory
TAP	:	Thoraco-abdomino-pelvienne
TCK	:	Test de céphaline Kaolin
TDM	:	Tomodensitométrie
TNF	:	Tumor necrosis factor Alfa
TPHA	:	Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
UK	:	United kingdom
VDRL	:	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VO	:	Voie orale
VS	:	Vitesse de sédimentation
VZV	:	<i>Virus Varicelle zona</i>

PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I.Matériels d'étude	4
II.Méthodologie du travail	5
III. Considérations éthiques	5
RESULTATS	6
I-Données épidémiologiques	7
1-Fréquence	7
2- Sexe	7
3- Age	7
4-Origine géographique	8
5-Niveau socio-économique	9
II-Caractéristiques cliniques	10
1-Antécédents	10
2-Délai de consultation	11
3-Motif d'admission	11
4-Signes spécifiques d'organes	12
III-Caractéristiques biologique et immunologiques	14
1-Bilan biologique	14
1.1.La numération formule sanguine	14
1.2.Fonction rénal	14
1.3.Fonction hépatique	15
1.4.Bilan inflammatoire	15
2- Bilan immunologique	15
3- Bilan radiologique, fonctionnel et histologique.	17
4- Bilan infectieux	19
IV-Moyens thérapeutiques	21
V- Prévention	22
VI-Evolution	23
VII-Analyse statistique	26

DISCUSSION	30
I–Historique	31
II–Définition	32
III–Epidémiologie	32
IV–Étiopathogénie	33
1–Immunopathologie	36
2–Facteurs génétiques	46
3–Facteurs environnementaux	46
4–Facteurs humoraux	47
5–Mécanismes par lesquels des agents infectieux peuvent déclencher l'auto-immunité	48
V–Les données épidémiologiques	50
1. Le sexe	50
2–L'âge	51
3–Les manifestations systémiques	52
4–Profil biologique et immunologique	61
VI– Traitement	73
VII–Risque infectieux	78
1–Définition	78
2–Risque infectieux et lupus	79
3–Facteurs favorisant les infections au cours du lupus systémique	83
4–Comment faire la différence entre une poussée du lupus et une infection ?	89
5–Les infections au cours du lupus	95
VIII–Prévention	114
1–Evaluation pré-traitement immunosuppresseur	114
2–Vaccination	118
IX–Recommandations	127
CONCLUSION	128
ANNEXES	130
RESUMÉS	144
BIBLIOGRAPHIE	151



INTRODUCTION

*L*e lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune ; relativement grave, évoluant par poussées entrecoupées de remissions, caractérisée par un dérèglement de la réponse immunitaire innée et adaptative et donc une réaction inflammatoire chronique ; dont la physiopathologie est jusqu'au jour d'aujourd'hui méconnue.

C'est une pathologie qui fait appel un panel thérapeutique dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes, les antipaludéens de synthèse et les immunosuppresseurs.

*I*l s'agit de moyens thérapeutiques contre la maladie lupique qui permettent de réduire le taux de mortalité par maladie lupique ; mais, les taux de décès par une complication infectieuse suite à l'immunosuppression sont de plus en plus élevés (1).

*E*n raison de la présentation atypique de nombreuses infections et de la gamme variée des symptômes initiaux, la distinction entre une infection aiguë et une poussée de lupus est un défi clinique courant dans le traitement des patients atteints de LES (2).

A travers une étude rétrospective sur les dossiers des différents cas de LES pris en charge dans le service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, le but de notre travail est d'établir le profil infectieux, l'évolution et les complications d'origine infectieuse ainsi que les moyens préventifs et thérapeutiques mis en œuvre.

MATERIELS ET METHODES



I. Matériels :

1. Type de l'étude :

Nous avons mené une étude épidémiologique transversale rétrospective mono centrique de type descriptif et analytique au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

2. Durée de l'étude :

La durée de l'étude s'est étalée sur une période de 05 ans (allant de Janvier 2014 jusqu'au mois de Décembre 2018).

3. Le recueil des données :

Nous avons sélectionné les dossiers des patients suivis au service pour un LES.

4. Les critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients ayant un LES qui répondaient à au moins 4 critères de SLICC dans l'étude (annexe 2).

5. Les critères d'exclusion :

Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant le profil immunologique ou infectieux) ou introuvables.

6. But de l'étude :

Notre étude avait pour buts : de dégager principalement les facteurs de risques de survenue d'un épisode infectieux chez les patients suivis pour un lupus pour en tirer certaines recommandations.

Et secondairement : d'identifier les différents modes de présentation d'un épisode infectieux chez un patient lupique ; moyens diagnostics, thérapeutiques et de prévention primaire et secondaire efficaces.

7. Difficultés :

- Le faible nombre de notre échantillon.
- Le manque de précision dans nos dossiers (moment de survenue de l'infection, mode de révélation clinique ou biologique, nature du germe identifié, prises-en charge thérapeutique et le délai entre la mise sous traitement contre la maladie lupique et la survenue de l'infection, évolution après traitement ...).

II. Méthodes :

1. Variables étudiées :

Toutes les informations disponibles au niveau des dossiers de nos malades ont été utilisées à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1).

2. Analyse des données :

L'analyse statistique et le traitement des données ont été effectués sur le logiciel Excel 2016.

La saisie des textes et des tableaux ont été faites sur le logiciel Microsoft Word 2016, celle des graphiques sur le logiciel Excel 2016.

Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiés.

L'analyse statistique de notre étude a été réalisée grâce au logiciel SPSS20

Les tests statistiques ont été considérés comme significatifs pour une valeur $p < 0.05$.

III. Considérations éthiques :

Notre étude a bien veillée sur l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des dossiers.



RESULTATS

I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence :

50 cas de LES ont été collectés durant notre étude au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 05 ans allant de Janvier 2014 au mois de Décembre 2018.

2. Sexe :

On note une nette prédominance féminine dans notre série avec 47 femmes soit (94%) et 3 hommes soit un sexe ratio femme/homme de 15,6.

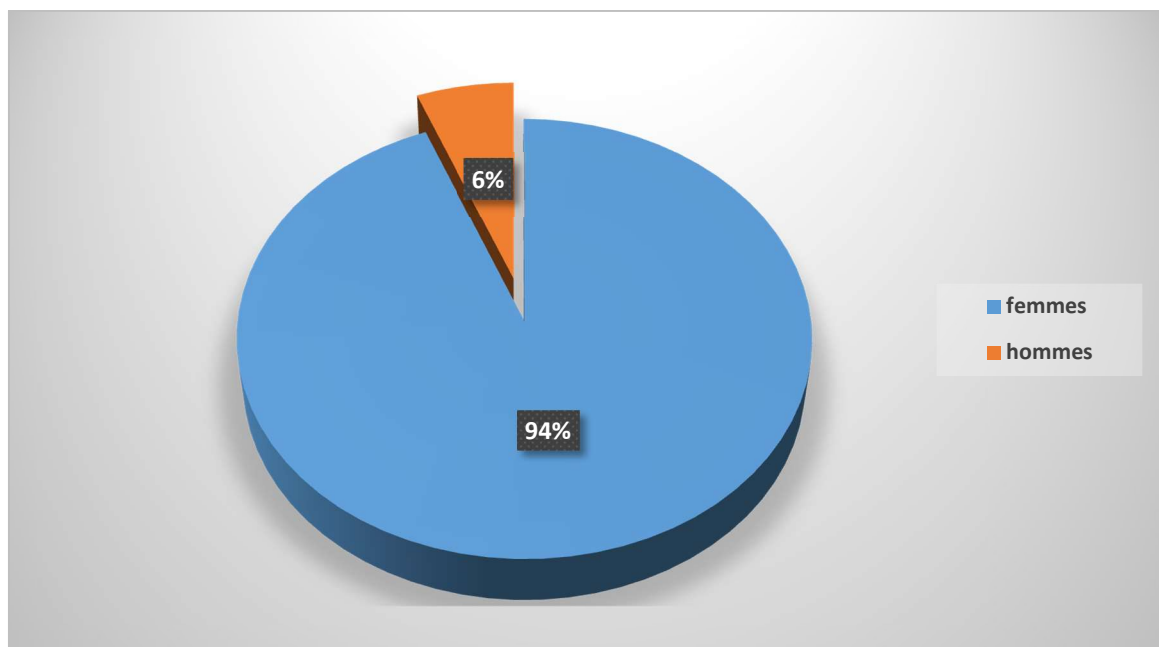


Figure 1: Répartition des malades selon le sexe

3. L'âge :

La moyenne d'âge des patients de notre étude est de 34,44 ans.

Avec des extrêmes allant de 18 ans à 65 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle de 20-40 ans.

Seulement 04 patients ont un âge inférieur à 20 ans et 09 malades ont un âge supérieur à 40 ans.

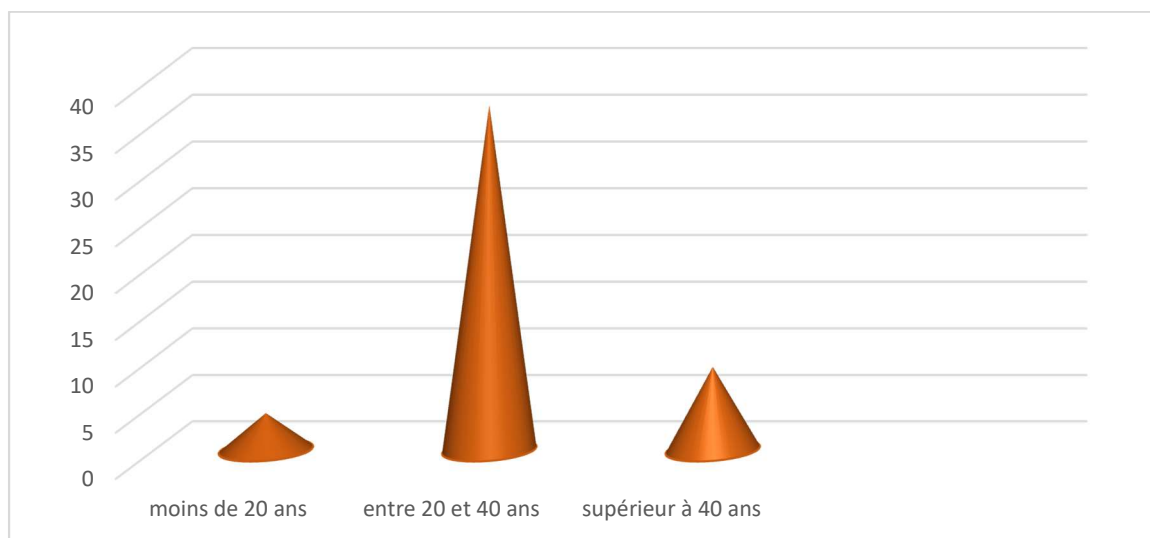


Figure 2: Répartition des malades par tranches d'âge

4. Origine géographique :

La majorité de nos malades appartenait au milieu urbain 68,75% soit 31 cas contre 19 cas qui provenaient du milieu rural soit 31,25%.

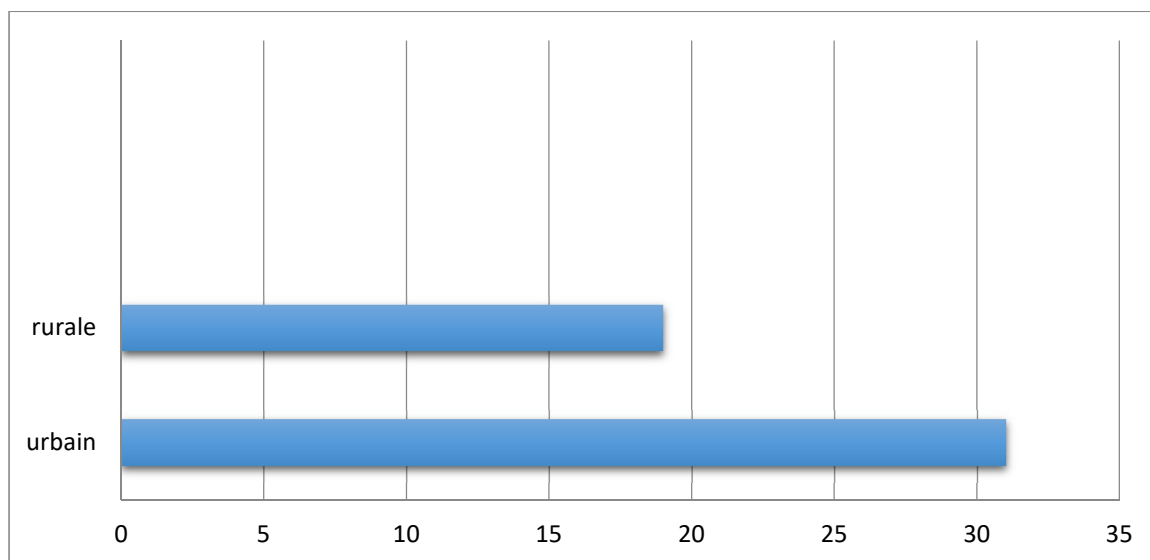


Figure 3: La répartition des malades selon l'habitat rural ou urbain

5. Niveau socio-économique :

La quasi majorité des patients de notre série (n=45) soit 93,75% bénéficiaient d'une couverture sociale médicale (FAR, CNOPS, CNSS).

Seul 03 cas n'en avaient aucune.

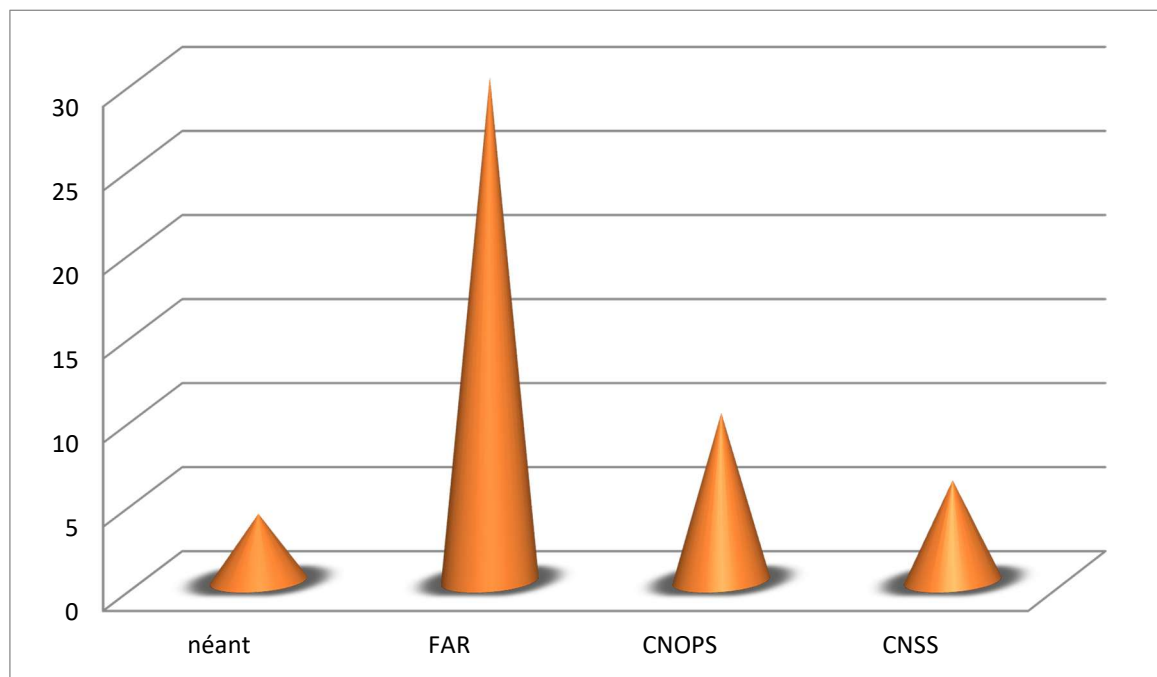


Figure 4: La répartition des malades selon le niveau socio-économique

II. Caractéristiques cliniques :

1. Antécédents :

Environ 50,25% des malades de notre série avaient des antécédents pathologiques

▪ Antécédents médicaux :

Tableau I : Antécédents personnels.

Antécédents	Effectifs	pourcentage%
Comorbidités :		
HTA	9	20,83
Diabète type 1 ou 2	7	14
Anémie ferriprive	3	6
Tuberculose pulmonaire	2	4
Tuberculose ganglionnaire	1	2
Pathologies auto immunes associées		
Thyroïdite auto-immune	1	2
Dyslipidémie	4	8
Polyarthrite rhumatoïde	1	2
Syndrome de Sjogren	2	4

▪ Antécédent toxico-allergiques :

Dans notre série 02 cas étaient tabagiques actifs à raison de 22 paquets/année et consommateurs occasionnels d'alcool.

Tandis que 22% de nos malades (n=11) étaient des tabagiques passifs

▪ Antécédents gynéco-obstétricaux :

6 femmes soit 12% de nos malades avaient une notion de fausses couches à répétitions (plus de 02 épisodes) ou de mort fœtal in utero.

▪ **Antécédents chirurgicaux :**

On a noté une cholécystectomie chez 02 malades de notre série, une thyroïdectomie dans un seul cas.

2. Délai de consultation :

Dans notre série, le délai moyen de la consultation est de 6 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 3 ans.

3. Motif d'admission :

Les principaux motifs d'admission retrouvés chez nos malades étaient dominés par une atteinte spécifique d'organe : cutanéomuqueuse, articulaire, neurologique.

Toutefois, 50% (n=25) de nos malades avaient également des signes d'ordre général à l'admission. L'asthénie était constatée dans la majorité des cas avec un pourcentage de 82% (n=41), la fièvre était rapportée chez 3 patients.

Tandis que la pâleur cutanéomuqueuse fut remarquée chez 40% des malades de notre série.

La bandelette urinaire était positive avec une protéinurie allant de 01 à 03 croix chez 14,58% (n=7) des malades.

Le score OMS pour l'évaluation de la performance de nos patients était à 0 chez 05 malades, à 01 chez 27 malades, à 02 chez 10 malades, à 03 chez 04 malades et à 04 chez 04 malades

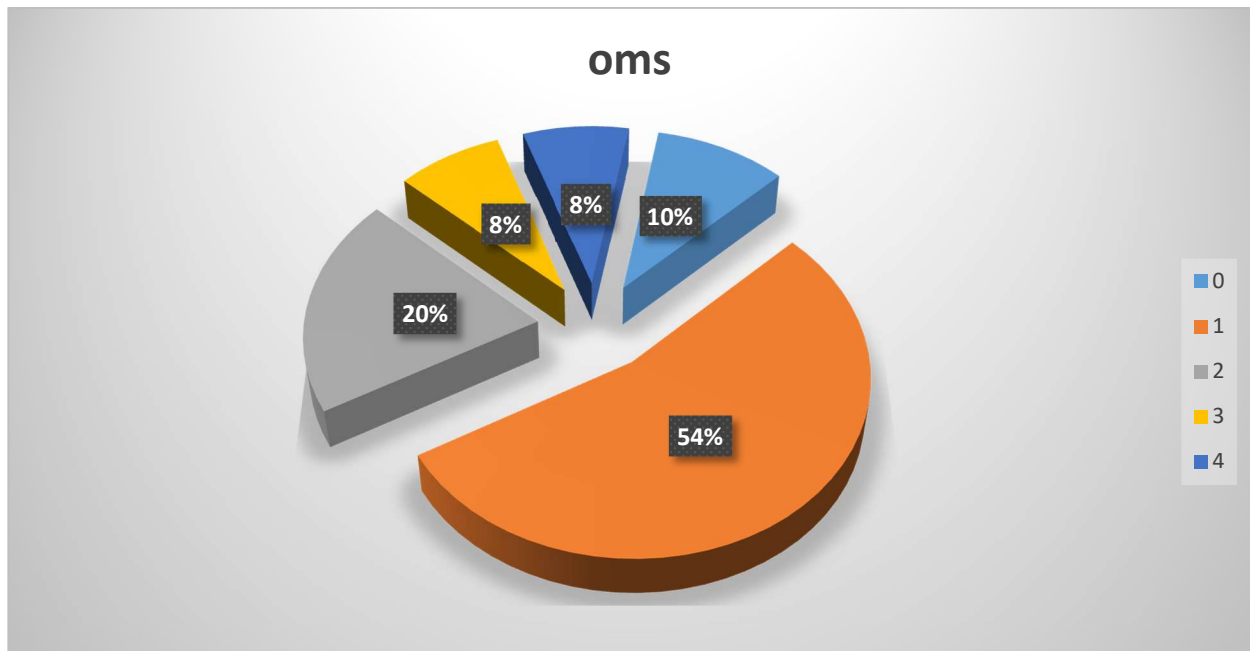


Figure 5: Score de l'OMS.

4. Signes spécifiques d'organes :

Chez les 50 cas de LES de notre série, les signes physiques constatés étaient comme suit :

- 52% des cas (n=26) présentaient une atteinte cutanée (érythème en vespertilio, photosensibilité, alopecie, ulcérations des muqueuses, ou les lésions de vascularites).
- 38% des cas (n=19) avaient des signes ostéo-articulaires à type de polyarthralgies de type inflammatoire intéressant les grosses et/ou les petites articulations.
- 23 malades avaient des signes hématologiques : syndrome anémique chez tous nos malades, un syndrome hémorragique dans 05 cas sous forme d'épistaxis (04 cas), gingivorragies dans un seul cas.
- 03 cas avaient une manifestation neuropsychiatrique : la manifestation neurologique centrale était représentée par des troubles de conscience et un déficit moteur de

l'hémicorps gauche dans deux cas et la manifestation psychiatrique était sous forme de trouble de l'humeur à type de dépression dans un seul cas.

- La manifestation pleuropulmonaire était observée chez 05 patients, cliniquement symptomatique par une toux dans 03 cas, des crâchats hémoptoïques dans 01 cas et un syndrome d'épanchement pleural dans 02 cas.
- En ce qui des manifestations cardio-vasculaires, elles étaient présentes chez 03 malades dominées par la douleur thoracique atypique.
- La xérostomie a été rapportée chez 05 malades de notre série.

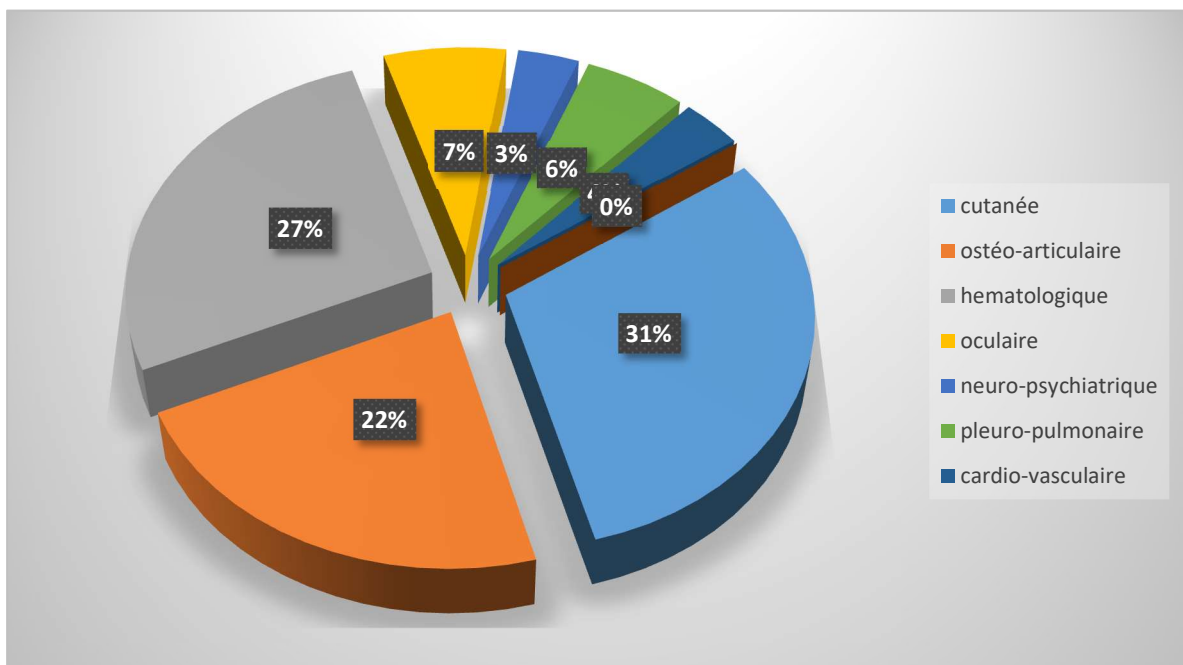


Figure 6: Signes spécifiques d'organe du lupus érythémateux disséminé.

III. Caractéristiques biologique et immunologiques :

1. Bilan biologique :

1.1. La numération formule sanguine

Elle a été réalisée chez tous nos malades objectivant :

- ❖ Une bi cytopénie dans 07 cas et une pancytopénie dans 02 cas.
 - ❖ Une anémie dans 23 cas :
 - L'anémie était normochrome normocytaire dans 08 cas et hypochrome microcytaire dans 15 cas.
 - Le bilan d'hémolyse ; étant positif, a permis de confirmer le diagnostic d'une anémie hémolytique auto immune dans 06 cas.
 - L'anémie ferriprive chez 09 patients, inflammatoire dans 05 cas et mixte chez un seul malade.
 - ❖ La leucopénie a été constatée dans 13 cas, lymphopénie isolée dans 05 cas et associée à une neutropénie dans 4 cas.
- L'hyperleucocytose a été remarquée chez 06 malades.
- ❖ La thrombopénie périphérique auto-immune a été constatée dans 11 cas.

1.2. Fonction rénal :

La fonction rénale était altérée chez 11 patients de notre série. Dont 02 cas classés au stade d'IRCT.

La protéinurie de 24 heures était élevée dans 13 cas avec des chiffres allant de 500 mg/24 à 4g/24h.

Un syndrome néphrotique impur était constaté chez un seul patient.

1.3. Fonction hépatique :

Une cytolyse hépatique modérée (inférieure à 5 fois la normale) a été recensé dans 02 cas.

Dans un cas nous avons constaté une cholestase hépatique biologique.

1.4. Bilan inflammatoire :

Au moment du diagnostic :

- Le dosage de la vitesse de sédimentation était perturbé chez tous nos malades.
- Le dosage de la protéine C réactive, fait chez tous nos malades, était élevé chez 15 cas de notre série avec une moyenne de 100 mg/L (20–180 mg/L) dont 4 cas avaient une infection confirmée au moment du diagnostic 03 cas au niveau pulmonaire et 1 cas au niveau urinaire.
- L'électrophorèse des protéines sériques était pratiquée chez tous nos patients objectivant une hypogammaglobulinémie chez 02 patients et un syndrome inflammatoire chronique chez 09 patients.

2. Bilan immunologique :

Les anticorps antinucléaires étaient positifs chez tous les malades de notre série soit 100% des cas.

Le caractère moucheté à l'immunofluorescence était le plus fréquemment retrouvé dans 94% (n=47), l'aspect homogène était présent dans 03 cas soit 6%

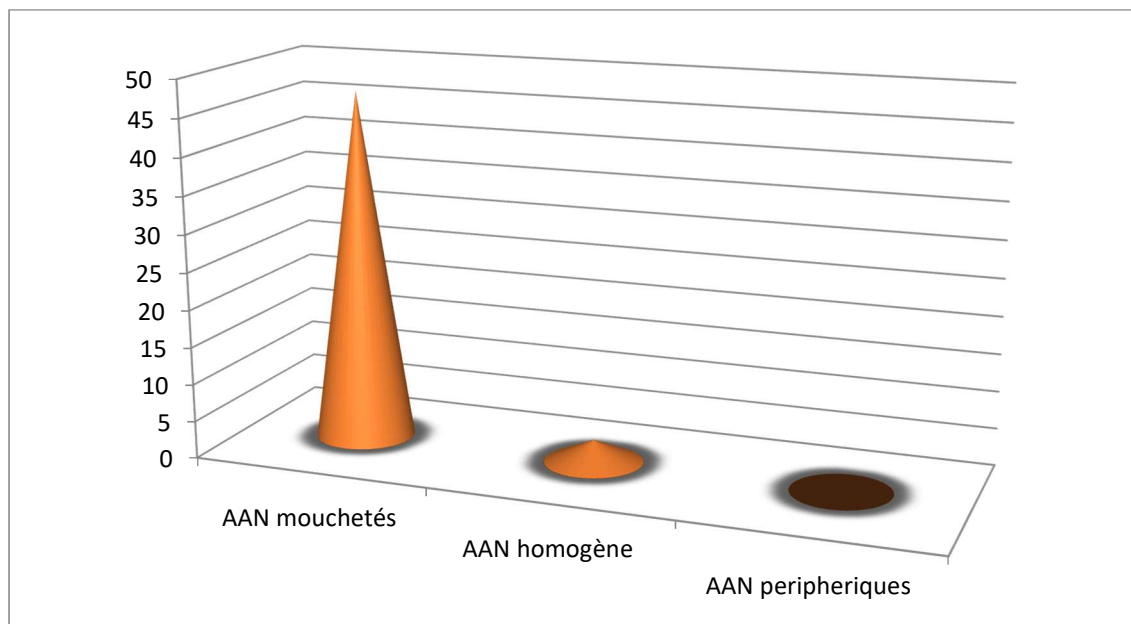


Figure 7: Le caractère des anticorps antinucléaires selon le nombre des cas

Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs dans 40 cas soit 80%.

Le bilan du syndrome des antiphospholipides était effectué chez 06 patients : Les anti-cardiolipines étaient positifs chez 01 patient et anti bêta 2 glycoprotéines I étaient positifs chez 03 malades de notre série.

Le reste du bilan immunologique était comme suit :

Tableau II : Les résultats du bilan immunologique

Ac anti SSa	7	14%
Ac anti SSb	4	8%
Ac anti Sm	3	6%
Ac anti Scl 70	2	4%
Ac anti Jo 1	1	2%
Ac anti RNP	1	2%
Ac anti histone	0	0%

Le dosage du complément C3, C4 a été fait 25 cas. Un taux bas du complément a été constaté chez 4 malades.

3. Bilan radiologique, fonctionnel et histologique:

Au moment du diagnostic :

La radiographie thoracique face et profile fut pratiquée chez tous nos malades (dans le cadre du bilan diagnostic suite à des manifestations pulmonaires spécifiques ou dans le cadre du bilan pré-thérapeutique (bilan de dépistage de tuberculose) revenant pathologique dans 06 cas :

- 02 avaient une pleurésie de faible à moyenne abondance
- 04 avaient un infiltrat alvéolo-interstitiel.

L'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez tous nos malades. La majorité de nos patients étaient en rythme régulier sinusal sans troubles de conduction ni de repolarisation.

L'échographie trans-thoracique était demandée chez tous nos malades. Elle a montré une anomalie dans 08 cas dont 03 avaient une péricardite lupique et 05 avaient une HTAP légère à modérée.

L'échographie rénale était demandée chez 13 patients de notre série : 02 avaient des reins de taille réduite, dédifférenciés.

La ponction biopsie rénale était l'examen réalisée devant tout malades présentant une protéinurie supérieure à 500mg/24h, pratiquée chez 13 malades, ayant montrée une néphropathie lupique stade I dans 3 cas (23%), II dans 02 cas (15,38%), stade III dans 05 cas (38,46%), stade IV dans 03 cas (23%).

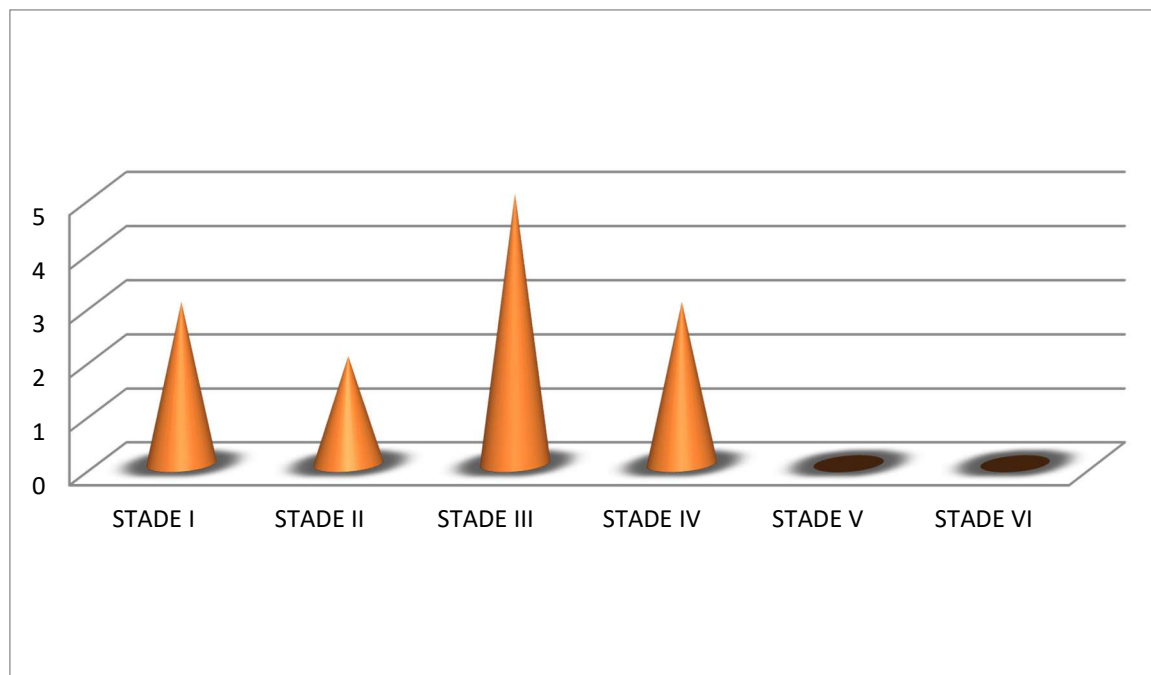


Figure 8: Les stades de la néphropathie lupique selon le nombre des cas

Une TDM cérébrale et une IRM cérébrale en complément étaient réalisées chez 02 patients, revenant normales.

La TDM-TAP réalisée devant des images à la radiographie thoracique anormales avait révélée une opacité rétractile d'allure séquellaire au niveau thoracique dans 02 cas, une adénomégalie axillaire dans un seul cas.

La biopsie des glandes salivaires était réalisée chez 05 malades de notre série ayant une xérostomie ; le score de Chisholm et Masson étaient comme suit :

- ♦ 02 cas : absence de sialadénite
- ♦ 01 sialadénite chronique grade 02
- ♦ 02 sialadénites chroniques grade 3

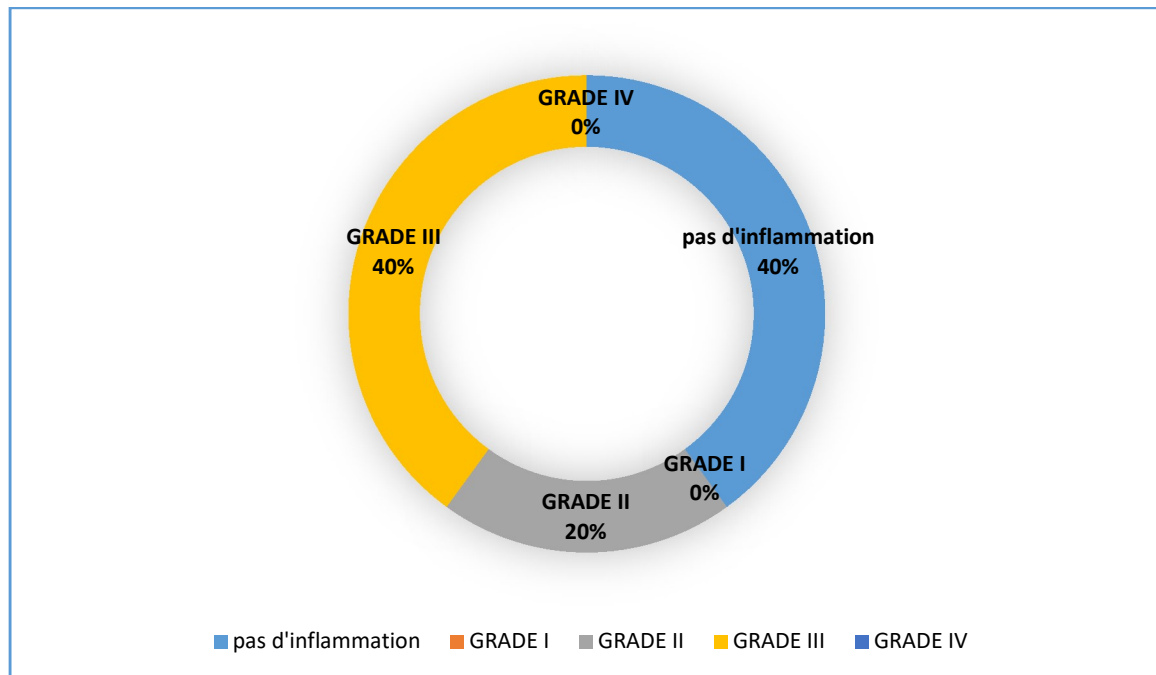


Figure 9: Les grades de la sialadénite selon le nombre de cas

4. Bilan infectieux :

Au moment du diagnostic :

- Le dosage de la Procalcitonine était supérieur à la normale dans 04 cas (lié à des infections préexistantes au moment du diagnostic pulmonaires et urinaires)
- L'examen cyto bactériologique des urines, pratiqué chez tous nos patients, avait montré des anomalies du sédiment urinaire: leucocyturie sans germes dans 02 cas, une hématurie microscopique dans un seul cas et confirmant une infection urinaire dans un autre cas.
- Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, la réalisation d'un bilan infectieux préalable comprenait :
 - ❖ Une sérologie virus de l'Hépatite B (Ag Hbs, AcHbs, AcHbc), Hépatite C (Acanti-VHC), HIV1+2 :
 - 03 patients avaient un profil d'infection HVB résolue à AgHBe négatif, avec une charge virale de base (ADN VHB < 2 000 UI/mL).

- Pas de cas d'infection au virus de l'hépatite B active.
 - Pas de cas d'infection rétrovirale ou d'hépatite virale C chez les malades de notre série.
- ❖ La recherche du *Bacille de Koch* (BK) dans les expectorations :
- Un examen direct avec coloration de Ziehl-Neelsen à la recherche de BAAR.
 - Mise en culture lente sur milieu spécifique.
 - Recherche de la PCR du BK dans les crachats. (GeneXpert®)

Elle a été réalisée chez les patients présentant des signes respiratoires (toux, fièvre, dyspnée, hémoptysie...) et est revenue négative chez tous ces malades.

- ❖ Le dosage du quantiféron quant à lui a été pratiqué chez les patients candidats à une biothérapie et a été positif chez 03 malades.

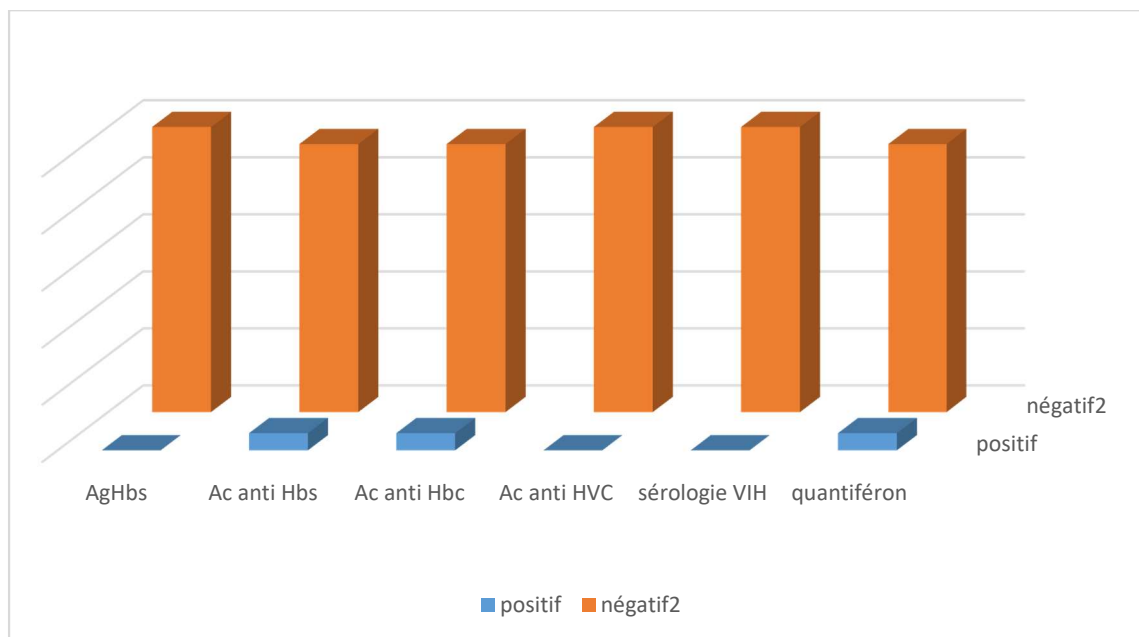


Figure 10 : Les résultats du bilan infectieux selon le nombre de cas

- Tandis que la Sérologie syphilitique TPHA quantitative–VDRL qualitative : a été réalisée à la recherche d'une « fausse » sérologie syphilitique positive permettant d'évoquer la présence d'anticorps anti phospholipides (APL) ; nos résultats étaient comme suit :
- ➔ Dans notre série, 02 patients avaient un profil de sérologie dissociée (TPHA négative et VDRL positive)

IV. Les moyens thérapeutiques :

Le LES est une maladie dont la prise en charge est multidisciplinaire et multifactorielle.

- Les mesures hygiéno–diététiques et l'éducation thérapeutique font une partie intégrante et l'une des premières étapes thérapeutiques de la maladie lupique.
- Les antalgiques et plus rarement les anti–inflammatoires non stéroïdiens étaient prescrits chez 35 patients en poussée aiguë de la maladie.
- La corticothérapie par VO à raison de 0,5 à 1 mg/kg/j associée au traitement adjuvant (potassium, calcium par voie orale) a été administrée chez tous nos patients en première intention ou en relais à des bolus intraveineux.
- Les bolus de méthylprednisolone à raison de 15mg/kg/j pendant 03 jours, puis relais par la corticothérapie orale à raison de 01mg/kg/j avec une dégression progressive étaient préconisés chez les patients ayant une néphropathie lupique ou une atteinte neurologique soit 10 cas de notre série.
- L'hydroxychloroquine a été prescrite chez tous nos patients.
- Une protection solaire a été préconisée chez tous nos malades.
- Le recours à l'immunosuppression en traitement d'attaque devant une atteinte rénale sévère ou une neuropathie lupique s'est basé essentiellement sur le Mycophenolate mofétil (MMF) dans 12 cas et sur le Cyclophosphamide (bolus mensuels) chez 10 malades.

- Un traitement anti agrégeant plaquettaire était instauré chez les patients ayant une association maladie lupique et syndrome des anti phospholipides soit chez 03 patients de notre série.
- Supplémentation martiale fut prescrite chez 20 patients.
- Un traitement antidépresseur dans un seul cas.

V. Prévention :

- Seul, 28 malades soit 56% de nos malades ont bénéficié d'une vaccination anti-Pneumococcique (ceci à défaut de la disponibilité du vaccin antipneumococcique au Maroc)
- Tandis que dans 35 cas soit 70% de nos malades ont reçu une vaccination contre le VHB, les 15 malades restants n'en ont pas bénéficié suite à un défaut de moyens ou de suivi thérapeutique.
- 100% de nos malades ont bénéficié d'une vaccination anti grippale annuelle.

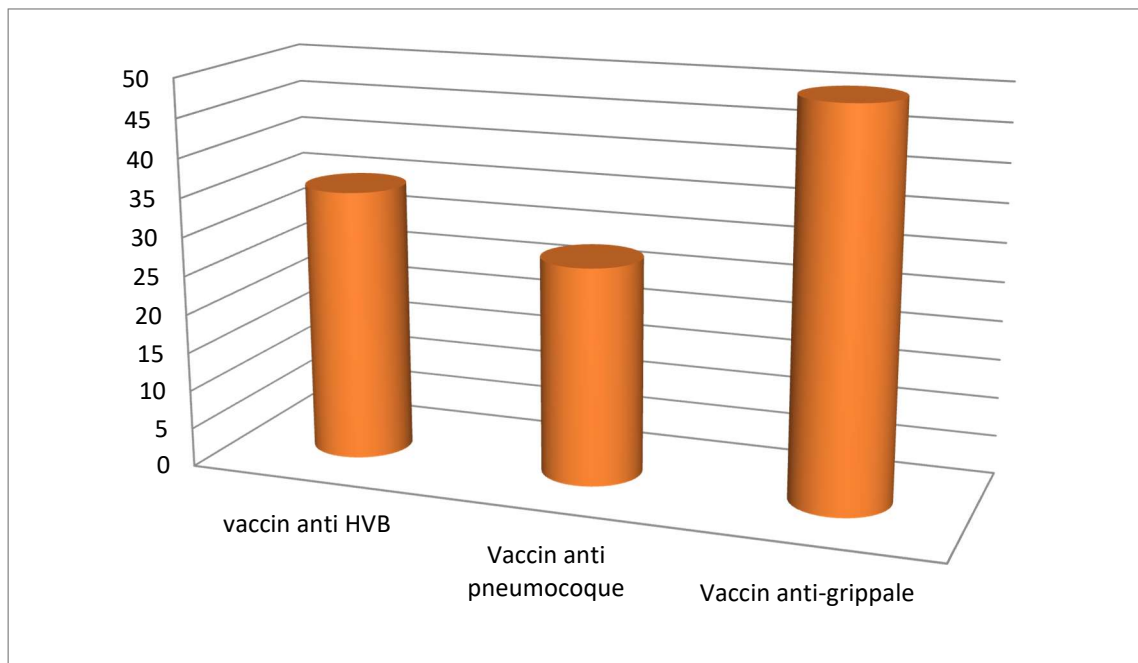


Figure 11: Les vaccinations réalisées selon le nombre de cas

Nous avons préconisé les protocoles suivants :

- ❖ Vaccination antigrippale/année du mois de Septembre au mois de Novembre.
- ❖ Vaccination anti-pneumococcique :
 - Pneumovar 1 inj à J1 puis (vaccin conjugué 13 valents)
 - Pneumovax 1 inj 02 mois après la première injection (vaccin non conjugué 23 valents) ;
 - Puis, rappel tous les 05 ans.
- ❖ Vaccination contre le virus de l'hépatite B :
 - Une injection MO, M1, M2 puis,
 - **Rappel à M12.**
- ♦ Pas de malades mis sous traitement préemptif, pas d'antibioprophylaxie anti pneumocystose en cas mise sous traitement immunosuppresseur (endoxan par exemple).
- ♦ Pas de traitement préventif par les antibacillaires en cas de tuberculose latente dans notre série.

VI. L'évolution :

- Sous traitement, 17 patients soit 35,41% de notre série étaient en rémission.
- 27 patients (56,25%) ont présenté une rechute à un stade précoce ou tardif de la maladie soit une poussée aigue de la maladie secondaire à :
 - ♦ L'infection dans 12cas (25%)
 - ♦ Dégression de la corticothérapie dans 06 cas
 - ♦ Mal observance thérapeutique dans 05 cas
 - ♦ L'atteinte d'un nouvel organe dans 04 cas.

- 04 patients de notre série sont décédés (8%) dont 02 suite à une complication infectieuse grave 01 suite à une embolie pulmonaire massive et un cas suite à une poussée grave de sa néphropathie lupique.
- 02 malades perdues de vue.

Au cours du suivis clinico-biologique des patients nous avons noté que :

- 04 malades avaient une lymphopénie persistante malgré une stabilisation de la maladie et un bilan étiologique normal et sans aucun incident d'infection.
- Chez les malades avec un profil d'infection HVB résolue avec une charge virale initiale négative, une surveillance de la cinétique des transaminases a été réalisée tous les 06 mois, n'objectivant pas une cytolysé aigue au cours du traitement.

Concernant les complications infectieuses :

- Trois malades soit 6% ont développés au cours de leur suivis une infection grave (1 cas de méningo-encéphalite herpétique, 1 cas de candidose invasive, 1 cas de Tuberculose pulmonaire)
- Et 6 malades (12%) ont développés une infection pulmonaire et urinaire au cours de l'évolution de la maladie.

Tableau III : Site et localisation des infections

Site infectieux	Age du patient	Germe
Urinaire (2 épisodes)	45 ans	<i>E.coli</i>
Urinaire	42 ans	<i>E.coli</i>
Urinaire	30 ans	<i>Klepsiella pneumonie</i>
Urinaire	31 ans	<i>E.coli</i>
Pulmonaire	22 ans	Non identifiée
Pulmonaire	28 ans	Non identifiée

VII. L'analyse statistique :

Nous avons colligé les résultats de notre étude, et ayant réalisé une étude statistique selon des études de cohorte et cas témoins pour en identifier le(s) facteur(s) de risque pourvoyeurs de survenue d'une complication infectieuse ultérieure chez nos malades.

Un P-value significatif devrait être inférieure à $p < 0.05$

→ Les résultats étaient comme suit :

Tableau IV : Complications infectieuses et données épidémiologiques

			Infection			P-value bilatérale (Student)	P-value bilatérale (Fisher exact)
			Oui	Non	Total		
Socio-professionnel	Age moyen		37,3	34,5		0,544	
	Sexe	F	8	39	47		0,456
		M	1	2	3		
	Résidence	Rural	2	17	19		0,452
		Urbain	7	24	31		
	Statut marital	Divorcée	1	1	2		0,423
		Mariée	6	29	35		1,000
		Veuve	0	2	2		
		Célibataire	2	9	11		
	Couverture sociale	Oui	8	38	46		0,560
		Non	1	3	4		

Tableau V : Complications infectieuses et caractère du lupus

			Infection			Odds Ratio (OR)	Intervalle de Confiance du OR à 95%		P-value bilatérale (Fisher exact)
			Oui	Non	Total		Inf	Sup	
Atcds	Diabète	Oui	1	6	7	0,73	0,08	6,93	1,000
		Non	8	35	43				
	HTA	Oui	2	7	9	1,39	0,24	8,14	0,657
		Non	7	34	41				
	Tuberculose	Oui	0	3	3				1,000
		Non	9	38	47				
	Anémie	Oui	2	2	4	5,57	0,67	46,35	0,144
		Non	7	39	46				
	Autre maladie auto-immune	Oui	0	4	4				
		Non	9	37	46				
	Fausse couche	Oui	2	4	6	2,92	0,43	19,61	0,27
		Non	6	35	41				
	Chirurgie	Oui	1	2	3	2,44	0,20	30,24	0,46
		Non	8	39	47				
	Tabagisme	Actif	1	1	2	5,17	0,28	94,50	0,331
		Passif	2	9	11	1,15	0,20	6,70	1,000
		Non	6	31	37				
	Alcoolisme	Occasionnel	1	0	1				0,180
		Non	8	41	49				
HDM	Pâleur cutanée	Oui	3	17	20	0,71	0,15	3,22	0,724
		Non	6	24	30				
	Asthénie	Oui	9	32	41				0,183
		Non	0	9	9				
	Amaigrissement	Oui	0	2	2				1,000
		Non	9	39	48				
	Fièvre	Oui	1	2	3	2,44	0,20	30,24	0,456
		Non	8	39	47				
	Score OMS	4	0	4	4				
		3	1	3	4				0,444
		2	2	8	10				0,524
		1	6	21	27				0,555
		0	0	5	5				

La gestion du risque infectieux chez les patients suivis pour un lupus érythémateux disséminé

Signes physiques	Atteinte rénale	Oui	3	7	10	2,43	0,49	12,11	0,358
		Non	6	34	40				
	Cutanée	Oui	5	21	26	1,19	0,28	5,08	1,000
		Non	4	20	24				
	Articulaire	Oui	4	15	19	1,39	0,32	5,97	0,715
		Non	5	26	31				
	Neurologique	Oui	0	2	2				1,000
		Non	9	39	48				
	Hématologique	Oui	4	19	23	0,93	0,22	3,95	1,000
		Non	5	22	27				
	Cardiovasculaire	Oui	2	1	3	11,43	0,91	143,64	0,080
		Non	7	40	47				
	Respiratoire	Oui	2	3	5	3,62	0,51	25,76	0,216
		Non	7	38	45				
Paraclinique	Xérostomie	Oui	1	4	5	1,16	0,11	11,77	1,000
		Non	8	37	45				
	Xérophtalmie	Oui	1	5	6	0,90	0,09	8,80	1,000
		Non	8	36	44				
	Anémie	Oui	4	19	23	0,93	0,22	3,95	1,000
		Non	5	22	27				
	Leucopénie	Oui	5	8	13	5,16	1,12	23,69	0,040
		Non	4	33	37				
	Neutropénie	Oui	3	8	11	2,06	0,42	10,08	0,392
		Non	6	33	39				
	Lymphopénie	Oui	4	5	9	5,76	1,15	28,92	0,043
		Non	5	36	41				
	Thrombopénie	Oui	2	9	11	1,02	0,18	5,77	1,000
		Non	7	32	39				
	Hyperleucocytose	Oui	3	3	6	6,33	1,03	38,98	0,043
		Non	6	38	44				
	Fonction rénale	Altérée	4	7	11	3,89	0,83	18,24	0,093
		Normale	5	34	39				
	Protéinurie de 24h	Elevée	4	9	13	2,84	0,63	12,86	0,214

	CRP	Normale	5	32	37				
		Elevée	3	12	15	1,21	0,26	5,64	1,000
		Normale	6	29	35				
	Pro calcitonine	Elevée	2	2	4	5,57	0,67	46,35	0,144
		Normale	7	39	46				
	Dosagec3	Bas	1	3	4	1,58	0,15	17,25	0,560
		Normale	8	38	46				
	Dosagec4	Bas	1	2	3	2,44	0,20	30,24	0,456
		Normale	8	39	47				
	EPP	Hypogammaglobulinémie	1	1	2	5,50	0,30	100,47	0,316
		Syndrome inflammatoire chronique	2	7	9	1,57	0,26	9,47	0,633
		Normale	6	33	39				
	Quantiféron	Positif	1	3	4	1,58	0,15	17,25	0,560
		Négatif	8	38	46				
	ECBU	Oui	1	0	1				0,180
		Non	8	41	49				

Tableau VI : Complications infectieuses et prise en charge thérapeutique et de prévention

			Infection			Incidence	Risk Ratio (RR)	Intervalle de Confiance du RR à 95%		P-value bilatérale (Fisher exact)	
			Oui	Non	Total			Inf	Sup		
Traitement	Corticothérapie	Oui	9	27	36	25,0%				0,047	Présence d'association significative
		Non	0	14	14	0,0%					
	Aspirine	Oui	0	3	3	0,0%				1,000	
		Non	9	38	47	12,2%					
	MMF	Oui	5	7	12	41,7%	3,96	1,26	12,42	0,027	FDR
		Non	4	34	38	10,5%					
	Endoxan	Oui	5	5	10	50,0%	5,00	1,64	15,28	0,010	FDR
		Non	4	36	40	10,0%					
	Vaccination	Oui	7	21	28	25,0%	2,75	0,63	11,95	0,266	
		Non	2	20	22	9,1%					



DISCUSSION

I. Historique :

Le terme lupus a connu plusieurs variations descriptives au fil des années, allant d'une affection cutanée du visage de toute cause probable au concept de la maladie auto-immune actuellement.

Ce terme a été utilisé initialement pour caractériser diverses affections de la peau de causes variables dont les marques font penser à des morsures de loup et au masque de carnaval recouvrant le nez et les pommettes.

En **1750**, le nom de lupus apparaît pour la première fois dans un ouvrage médical américain « A method of Physics » de Philips Barrough. L'utilisation du mot lupus sera réservée aux éruptions rouges de la face par Hans van Gersdorf de Strasbourg en **1577** et repris par Jean Dolaeus en **1684**. (2)

Et c'est Laurent-Théodore Biett, d'origine suisse, qui décrit le lupus en 1815 en le qualifiant d'érythème centrifuge, mais ne l'a pas publiée.

Ce sont ses élèves, Pierre-Louis-Alphée Cazenave et Schédel qui, à partir de **1828**, ont publié ses leçons dans un abrégé pratique des maladies de la peau.

Le terme « aile de papillon » sera décrit en **1841** par Hebra tandis que l'appellation « lupus érythémateux » sera introduite par Cazenave en **1851**.

En **1872**, Kaposi introduit le terme (systémique) faisant allusion à deux types de lupus : le lupus discoïde, exclusivement cutané, et une forme disséminée et donc l'appellation devient « lupus érythémateux disséminé et agrégé » et c'est qu'en 1904 que Jadassohn contribua à la substitution du terme de « lupus érythémateux disséminé » par celui de « lupus érythémateux systémique » ou mieux « maladie lupique » (2)

Friedberg décrit en **1936** que la maladie lupique peut exister sans atteinte cutanée.

Le traitement anti-lupique était élaboré depuis 1935 à base de cortisone puis les immunomodulateurs depuis **1952** et ce n'est qu'en 1956 que le plaquenil a été introduit.

En 1948 l'immunologiste Hargraves décrit la présence de la cellule LE que Miescher arrive à déterminer qu'il s'agit de l'anticorps anti-nucléaire en 1956 et en 1975 Seligmann et Cepellini découvrent la signature biologique spécifique de la maladie lupique à savoir les et les anti-DNA natifs.

Depuis, de nombreuses études et publication ont été réalisées pour évaluer le polymorphisme clinico-biologique et immunologique ainsi que les complications avec un meilleur contrôle de la maladie et promet dans l'avenir la mise en œuvre de thérapies ciblés de plus en plus efficaces.

II. Définition :

Le lupus systémique (LS), ou lupus érythémateux disséminé (LED), est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif. (1)

C'est une maladie non spécifique d'organe, vu le polymorphisme de ses modes de présentations clinique.

III. Epidémiologie :

Le LED est une des connectivites les plus fréquentes mais demeure une maladie rare :

L'incidence mondiale du lupus est estimée à 4 pour 100 000/habitants et la prévalence du lupus est estimée à 40 pour 100 000 habitants (3) et varie en fonction des pays.

Les variations observées à travers le monde représentent très probablement des différences dans les caractéristiques des patients telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique / race, le statut socio-économique (SSE), la région géographique et l'origine nationale et les expositions environnementales.

C'est une affection qui touche presque 5 millions de la population mondiale dont 15000 à 20000 marocains (4)

L'incidence de LES est estimée à Marrakech à 6,25 cas pour 100000 habitants pour la population générale (5)

Elle touche l'adulte de sexe féminin préférentiellement, en effet 9 sur 10 femmes seront touchées, généralement en période d'activité ovarienne (pic de prévalence entre 30 et 39 ans) (1).

La prévalence de la maladie semble avoir une répartition géographique étant donné que la maladie est fréquemment retrouvée chez la population asiatique, les afro-américains, les hispano-américains et les caribéens en comparaison aux caucasiens (6,7)

IV. Etiopathogénie :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation des différents tissus et organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines. (8)

L'hypothèse physiopathologique principale est une perte globale d'auto-tolérance avec activation des cellules T et B auto réactives conduisant à la production d'auto-anticorps pathogènes et à des lésions tissulaires. Ceci survient sur un terrain génétique et un environnement particulier, et fait intervenir les systèmes immunitaires : innée et adaptatif (9)

Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologiques pathogènes. À ce titre, les anticorps (Ac) antinucléaires, véritables empreintes biologiques de la maladie, sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, leur spécificité se diversifie et leur titre augmente progressivement au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (8)

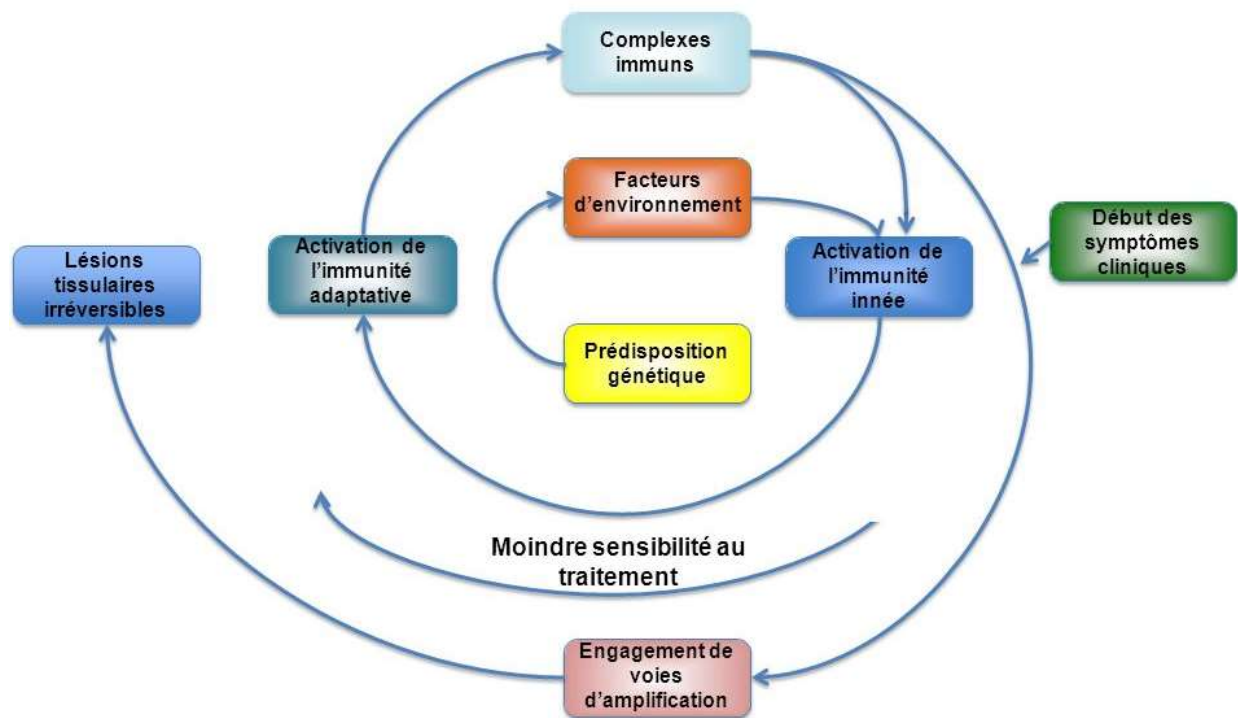


Figure 12 : La spirale de la progression de la maladie lupique

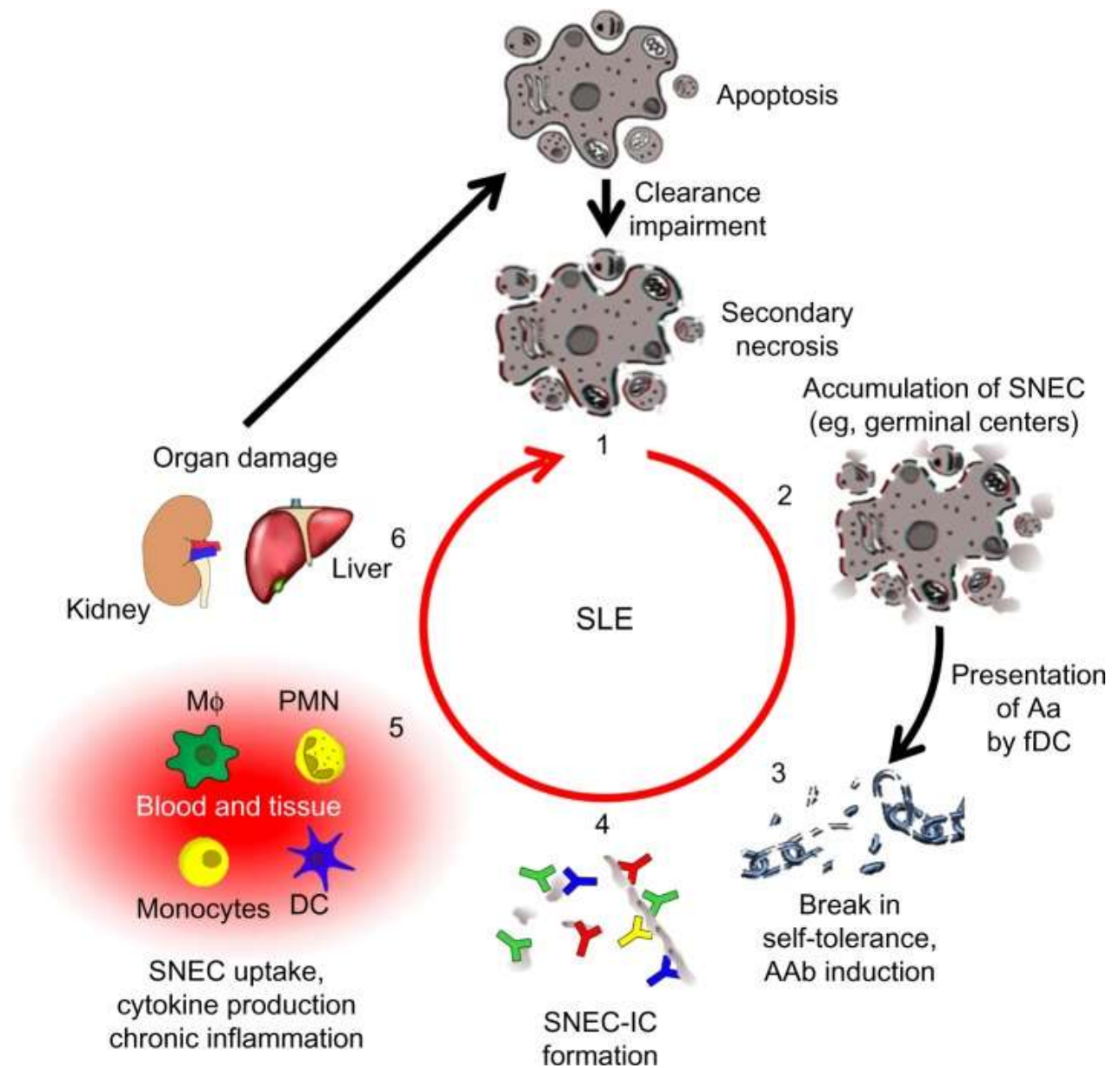


Figure 13 : Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES

1. Immunopathologie :

1.1. Cellule apoptotique : source principale des auto-antigènes du lupus systémique

L'expansion des lymphocytes B et T auto-réactifs est guidée par la stimulation d'un ou de plusieurs auto-Ag. L'apparition de ces auto-Ag semble être étroitement liée aux phénomènes d'apoptose.

Les Ag majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-Ac (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques. Ce phénomène permet d'expliquer la coexistence d'une réponse auto-immune dirigée à la fois contre le noyau et la membrane cellulaire. (8)

L'apoptose est une mort cellulaire programmée. En condition physiologique, les cellules en apoptose sont éliminées immédiatement par les macrophages tissulaires et les corps apoptotiques restent invisibles pour le système immunitaire, ne déclenchant pas d'inflammation mais au contraire une réponse immunologique tolérogène. (10)

Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induit à 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 seraient responsables de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs.

Il a été démontré récemment un rôle des PNN dans la genèse des auto-Ag du LS.

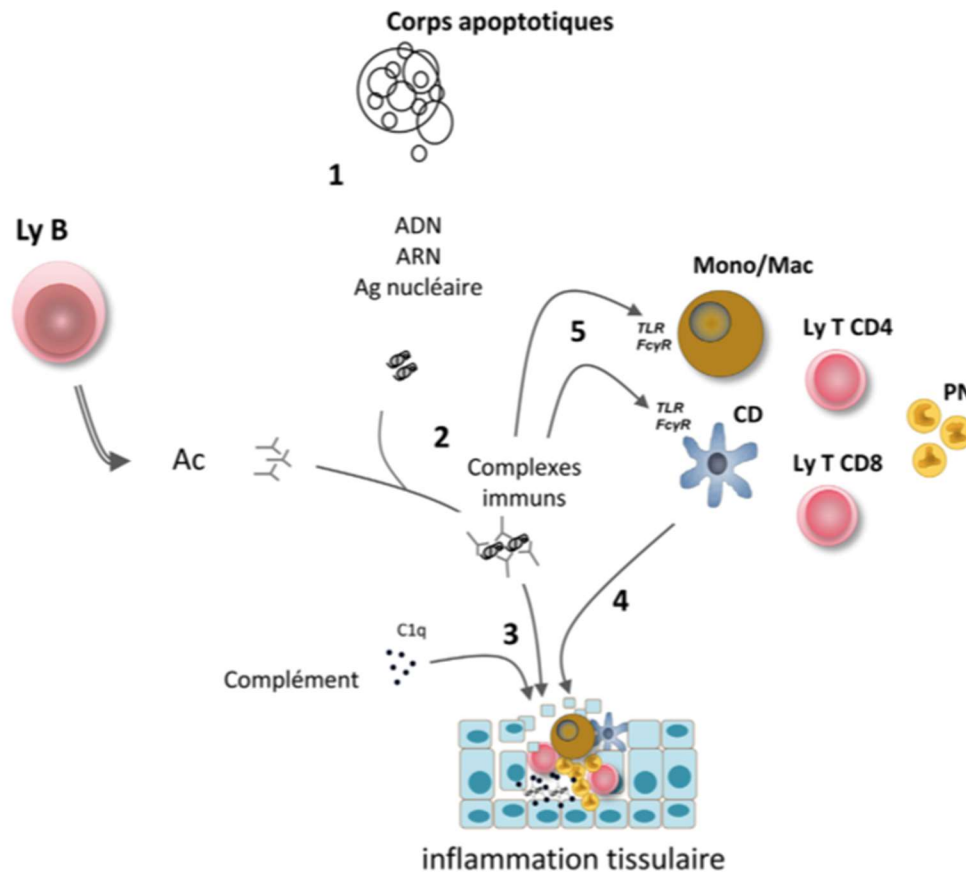


Figure 14 : Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES

1.2. Les anticorps anti-nucléaires : (8,11)

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est quasi constante (95%) chez les patients atteints d'un LES et y sont les plus caractéristiques ; les anti-Sm sont très spécifiques du LES et ont donc été inclus dans les critères sérologiques de la maladie, au même niveau que les anticorps anti-DNA.

Ces Ac peuvent être dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (Adn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et anti-nucléosome.
- Certains antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

Les auto-anticorps caractéristiques et spécifiques du LS ont une haute affinité pour l'ADN natif. Ils sont d'isotype G et comportent de nombreuses mutations somatiques, signature indirecte d'une activation lymphocytaire B sous influence d'un antigène et de lymphocytes T.

1.3. Les lymphocytes B : (8,14)

La tolérance des cellules B est défectueuse à plusieurs niveaux dans le LES, y compris les anomalies de la sélection centrale et périphérique responsables de l'élimination des cellules B immatures auto réactives ceci conduit à une augmentation du nombre des lymphocytes B précurseurs de centres germinatifs et de cellules sécrétrices d'Ac (plasmoblastes et plasmocytes). (12)

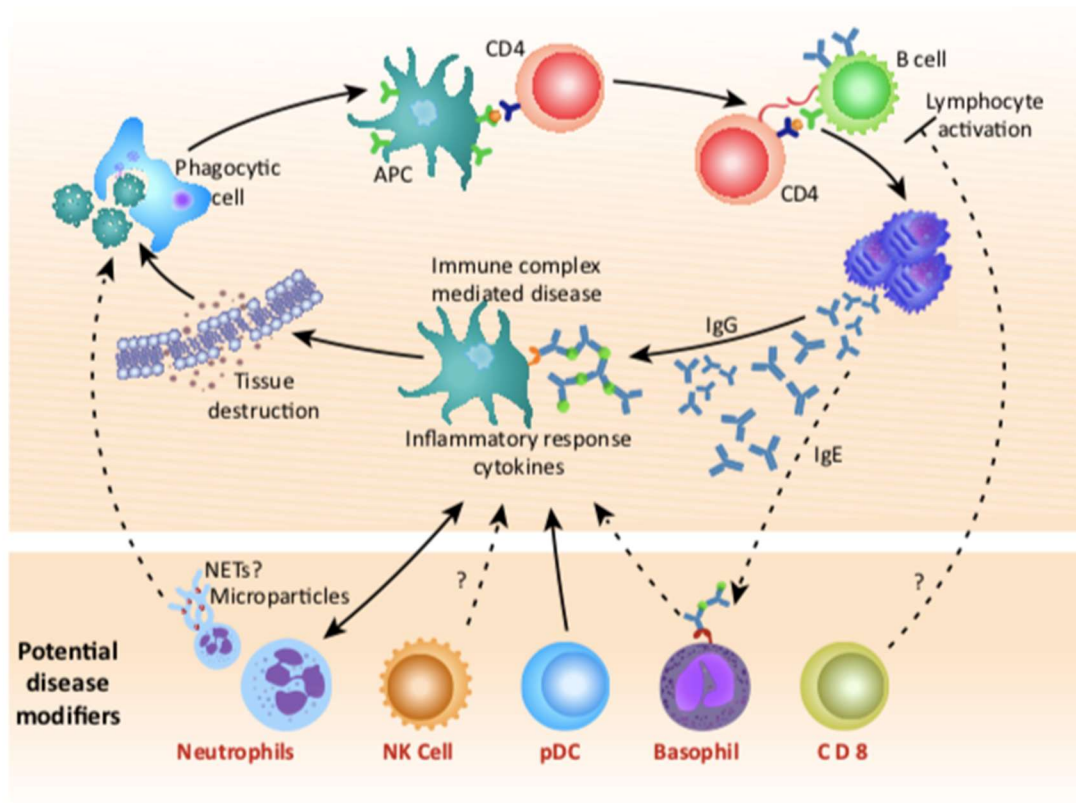
Les causes de l'hyperactivation des lymphocytes B sont multiples. L'excès d'auto-Ag initie l'activation des lymphocytes B, mais pour que l'activation soit optimale, les lymphocytes B doivent recevoir des stimulations supplémentaires. Ces stimulations sont présentes en excès dans le lupus et, en conséquence, les lymphocytes B sont constamment exposés à la pression de facteurs induisant leur activation et leur différenciation en cellules productrices d'AC. Ces facteurs de costimulation sont apportés par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires ainsi que le ligand de CD40, les TLR7 et 9, les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des lymphocytes B : Bys (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN γ , IL-6, IL-17, IL-21.

Ce mode d'activation des lymphocytes B auto-réactifs pourrait jouer un rôle important dans l'amplification et l'entretien de la réponse auto-immune.

La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion des auto-Ac. Les lymphocytes B sont également des cellules présentatrices d'Ag, beaucoup moins efficaces que les cellules dendritiques, mais beaucoup plus nombreuses.

Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies. Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 déplaçant in vivo les lymphocytes B, est efficace dans certaines situations cliniques au cours du LS, dont les cytopénies auto-immunes, même s'il n'a pas pu montrer son efficacité

dans les deux études randomisées et contrôlées dans lequel il a été testé contre placebo, probablement du fait de la mauvaise conception de ces études. Une autre molécule impliquée dans la physiologie des lymphocytes B, BLyS, est ciblée par les biothérapies : belimumab, ayant prouvé son efficacité en conduisant à la diminution importante et prolongée des diverses sous-populations de lymphocytes B.



Trends in Immunology

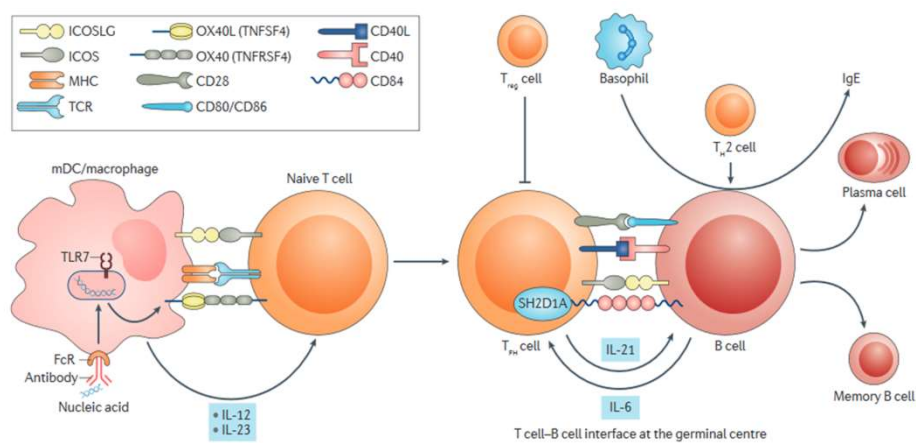


Figure 15 : La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la LED

1.4. Les lymphocytes T auxiliaires : (8,12-14)

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LS.

Bien que le rôle des cellules B dans la promotion de la maladie dans le lupus soit bien établi, il a été démontré que les cellules T CD4⁺ et lymphocytes T auxiliaires favorisent également la maturation des cellules B auto réactives.

En outre, Il existe aussi une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec sécrétion, par ces clones auto-réactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6 : cytokines impliquées dans la différenciation et la prolifération des LB, et une hyposécrétion d'IL12 ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des lymphocytes T auto-réactifs.

Chez les patients lupiques, on observe une hyper activation des LT CD4⁺ mais malgré cette hyper activation, ils sont caractérisés par une réponse déficiente pour de nouveaux antigènes. Les lymphocytes T ont plusieurs autres particularités dans le LES : les lymphocytes T CD4 et CD8 du LS ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active ; ils infiltrer les tissus et sont résistant à l'anergie et à l'apoptose, probablement à cause de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2.

Les lymphocytes T CD8, par leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques. 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 α et IL -17).

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

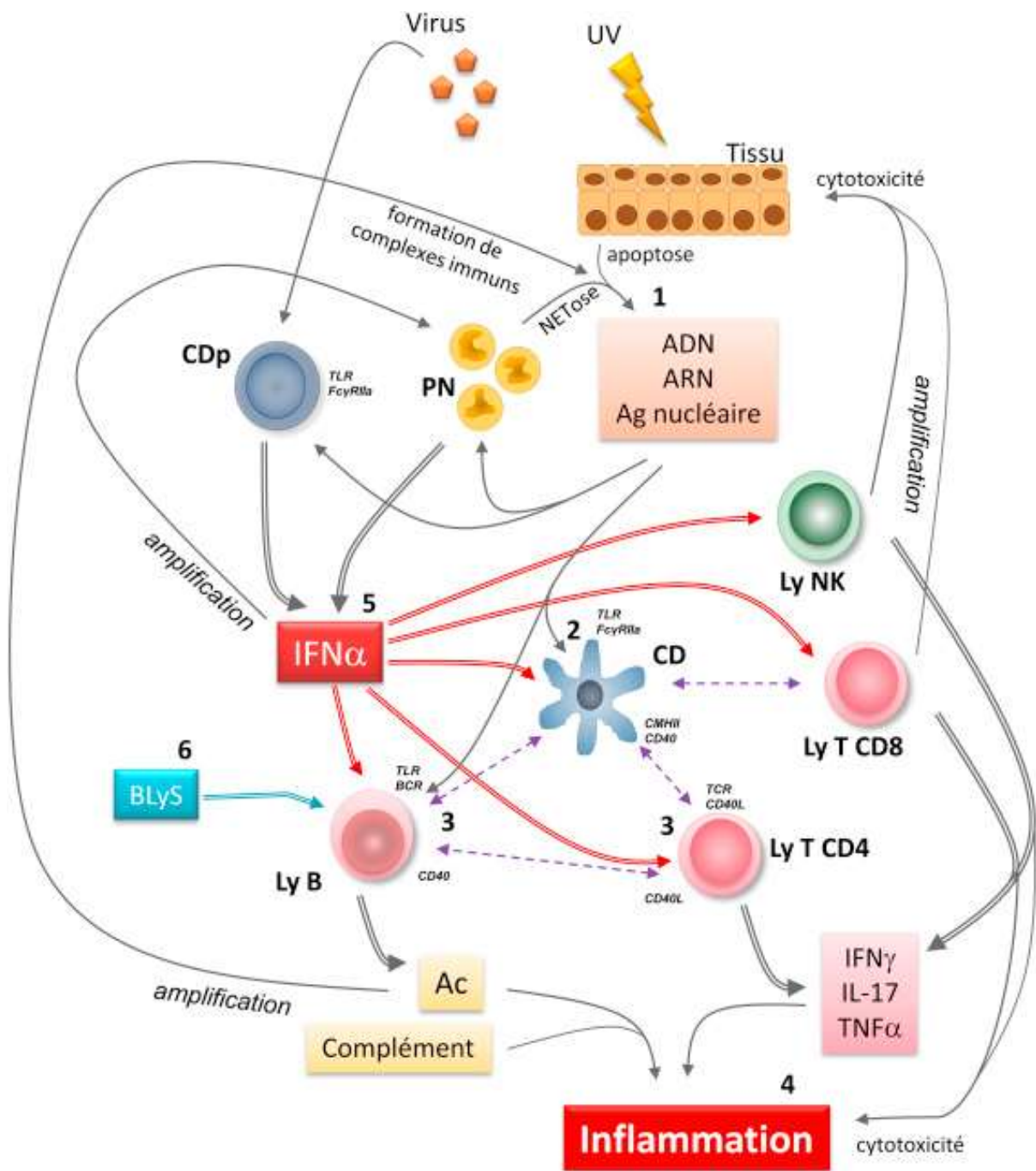


Figure 16 : Physiopathologie du lupus systémique

1.5. Cytokines et chemochines (8)

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

L'IFN est la cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus. Les causes de la surexpression d'IFN γ sont partiellement connues : anomalies génétiques favorisant, infections virales, complexes immuns et acides nucléiques. L'IFN active les cellules dendritiques et les lymphocytes T et B et NK.

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 l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes.

CCL2 est une chimiokine fortement impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes dans les atteintes rénales et cérébrales du LS.

1.6. Cellules dendritiques : (8)

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des lymphocytes T.

Ils représentent les cellules clés de l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Dans le LS, les monocytes acquièrent, de façon anormale, des fonctions de cellules dendritiques activées et matures. L'activation et la différenciation des monocytes dans le LS est secondaire à la surexpression d'IFN. Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9. Les CD participent également à l'activation des lymphocytes B.

Une sous-population de cellules dendritiques, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'interféron de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN γ dans le lupus. Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés dans le LS : la coactivation du récepteur Fc IIA et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple.

1.7. Rôles de PNN : (15)

Les neutrophiles sont les granulocytes les plus abondants qui jouent un rôle crucial dans la défense contre les infections microbiennes. Attirés par les macrophages présents dans les tissus, les mastocytes résidents ou les cellules endothéliales, ils migrent des vaisseaux sanguins vers le site de la blessure, où ils engloutissent les agents pathogènes, dégranulent en libérant des molécules antimicrobiennes et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires.

Au site d'infection, les neutrophiles sont capables de former des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET). Cette forme de mort cellulaire suicidaire est appelée NETosis.

Les NET sont constitués de chromatine traitée associée à des protéines et des granules cytoplasmiques. Ces derniers sont des vésicules contenant des molécules microbicides toxiques. Ces granules s'associent aux NET au cours du processus de NETosis.

Plusieurs patients souffrant de LED sont séropositifs pour les anticorps qui reconnaissent les autoantigènes cytoplasmiques des neutrophiles. Ces auto-anticorps reconnaissent les composants des NET, les activent et aboutissent à une activation de la soi-disant « signature IFN α » typique du LED.

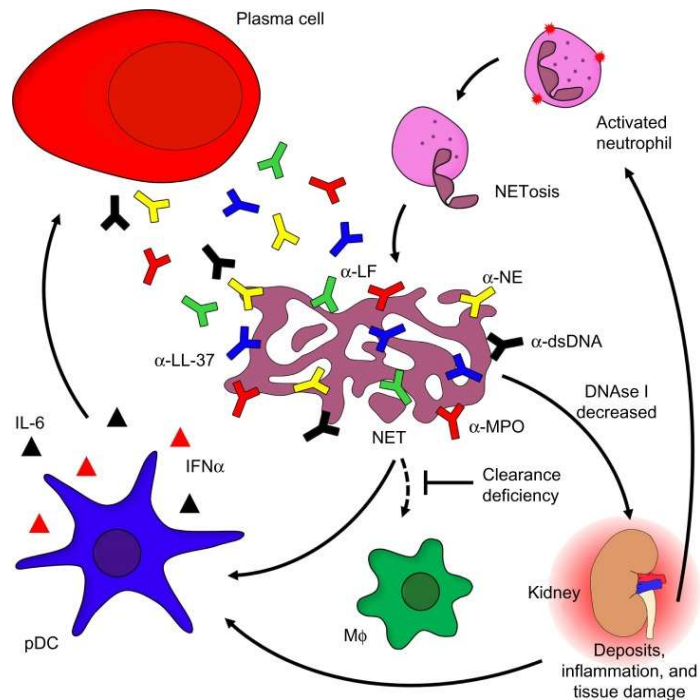


Figure 17 : Le rôle des PNN dans la genèse des auto-Ag du LS

1.8. Système du complément :

Le système du complément est une voie complexe du système immunitaire composée de protéines et de récepteurs qui améliorent la capacité des anticorps et des phagocytes à éliminer les microbes et les cellules endommagées d'un organisme. En plus de sa fonction dans la lutte contre les maladies infectieuses, il joue également un rôle clé dans la réponse inflammatoire provoquée par le dépôt de complexes immuns dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont le LED.

C'est la perte d'auto-tolérance qui se traduit par la production d'auto-anticorps chez les patients atteints de LED avec une clairance altérée des débris apoptotiques. Le C1q et d'autres protéines aident généralement à l'élimination du matériel apoptotique, ce qui peut expliquer pourquoi la carence en C1q a été spécifiquement associée à une altération du complexe immunitaire et à la clairance des cellules apoptotiques (16)

Le C3 peut également être faible en SLE, ses niveaux ont tendance à rester normaux en raison de l'inhibition de l'activation de la voie classique par la protéine de liaison C4

La protéine C4 est codée par deux gènes (C4A et C4B), chacun avec des fonctions différentes et des gènes différents sur le chromosome 6. La carence complète ou homozygote de C4 est rare dans la population générale mais est l'un des facteurs de risque génétiques les plus forts pour le LED et peut entraîner un lupus maladie jusqu'à 80% des individus atteints connus (16).

2. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques sont importants dans la physiopathologie du LS. Les études familiales montrent que, si la concordance entre jumeaux hétérozygotes est d'environ 5 %, elle passe à 25–50 % pour les jumeaux homozygotes. Dix pour cent des patients atteints d'un LS ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Les modèles murins ont confirmé le rôle important de la génétique puisque l'inactivation ou la surexpression d'un seul gène codant pour une molécule impliquée dans la clairance des corps apoptotiques, la cascade du complément, l'activation ou la survie lymphocytaire peut induire un lupus.

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique au LES. Certains jouent un rôle dans l'apparition de la maladie, d'autres sont impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie.

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

3. Facteurs environnementaux : (8)

Plusieurs facteurs externes favorisent le développement du LS : les rayons ultra-violets (favorisent l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques), certains médicaments (induisant au lupus tel que L'hydralazine et le procainamide), les estrogènes et la silice. Ces facteurs environnementaux associés à d'autres événements aléatoires ne déclenclencheraient la « réaction lupique » que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé.

Le régime alimentaire joue un rôle important également puisqu'il affecte la production des médiateurs de l'inflammation.

4. Facteurs humoraux : (17)

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique est constatée depuis des années.

Différentes études ont bien montré la corrélation entre la morbidité et mortalité de la maladie est l'âge du diagnostic (plus la femme est jeune en période d'activité génital, plus elle fait des complications graves), l'inverse est juste également.

Les études ont remarqué aussi que les poussées surviennent au cours de la grossesse, prise d'hormones. Une augmentation du taux de 17β - œstradiol et une diminution de la testostérone plasmatique ont été observées chez les femmes lupiques.

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

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

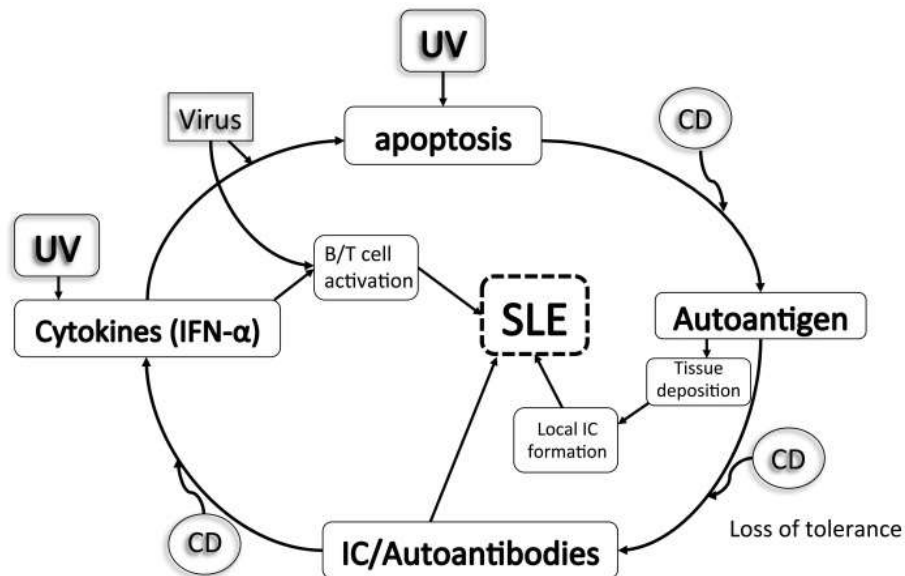


Figure 18 : Rôles des facteurs humoraux, environnementaux, immunologique dans la physiopathologie du lupus

5. Mécanismes par lesquels des agents infectieux peuvent déclencher l'auto-immunité (18,19) :

Les agents infectieux ont été identifiés comme un facteur environnemental impliqué dans l'initiation et la potentialisation de l'auto-immunité dans le LED.

Parmi ces germes on retrouve l'*Epstein Bar Virus* (EBV), le *Parvovirus* B19 et le *Cytomégalo virus* (CMV).

Une étude cas-témoin impliquant des enfants et des adultes jeunes a montré que les anticorps anti EBV étaient présents chez 99% et l'ADN viral présent chez 100% des patients lupiques – pourcentage plus importants que chez les témoins.

Ces agents pathogènes pourraient intervenir dans la pathogénicité du lupus par le mimétisme moléculaire, et ceci par stimulation de certains récepteurs de l'immunité innée, notamment les TLRs, aboutissant à une hyper-activation lymphocytaire, et anomalie de l'apoptose.

Le mimétisme moléculaire se produit lorsque des peptides partagent une homologie de séquence avec des auto-peptides, provoquant une reconnaissance croisée entre les antigènes étrangers et les auto-antigènes, conduisant à l'activation des lymphocytes T auto réactifs.

Les lymphocytes T des patients atteints de maladies auto-immunes, dont le LED, sont plus susceptibles d'être activés par des tiers. Cela est secondaire à l'altération de la tolérance des lymphocytes B et aux exigences réduites de costimulation. Les lymphocytes lupiques ont un seuil d'activation inférieur à celui des lymphocytes alloréactifs avec des fréquences cellulaires d'activation plus importantes, ces dernières, peuvent se développer par l'activation des spectateurs et être amplifiés par la propagation d'épitopes et / ou l'activation des lymphocytes T médiée par des superantigènes, perpétuant les réponses auto-inflammatoires.

Il a été démontré que plusieurs virus, bactéries, champignons et infections parasitaires compliquent l'activité de la maladie du lupus ou précipitent les poussées.

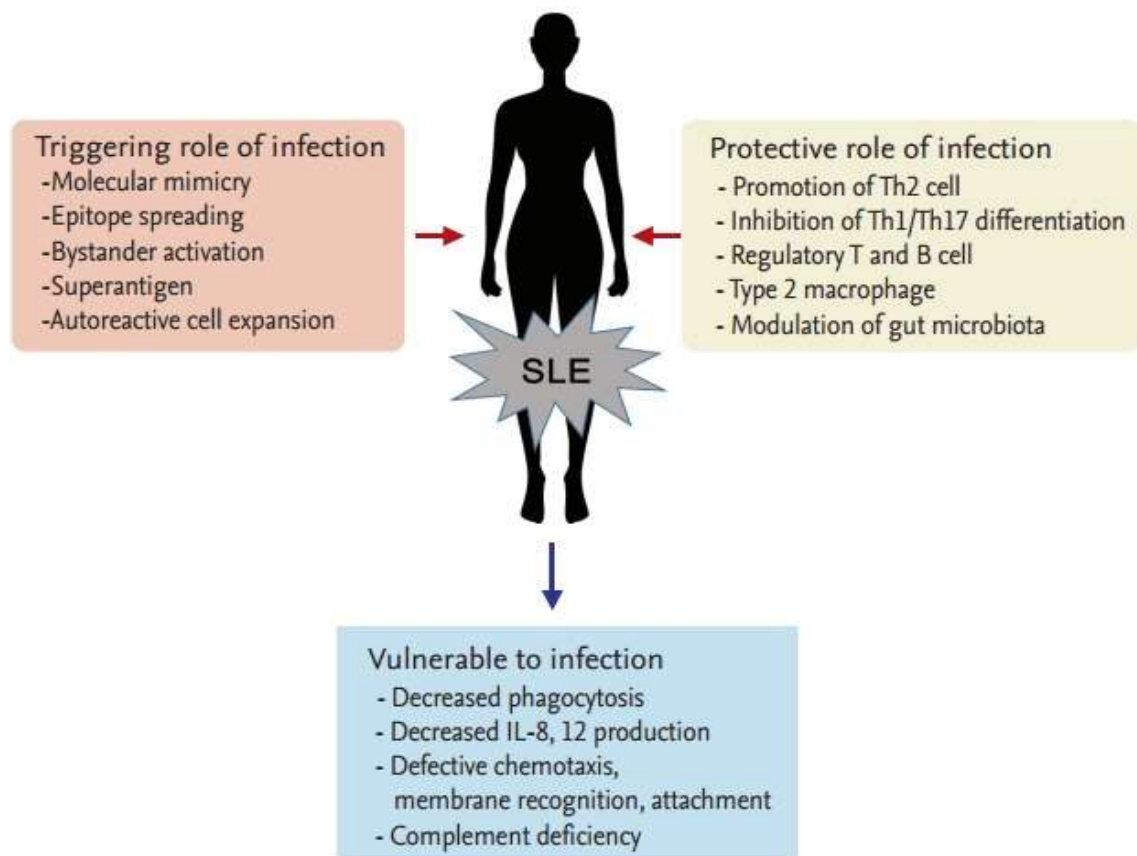


Figure 19 : Mécanismes par lesquels des agents infectieux peuvent déclencher l'auto-immunité

V. Les données épidémiologiques

Nous avons mené une étude épidémiologique transversale rétrospective monocentrique de type descriptive et analytique au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech., ce travail a été réalisé sur une période de 05 ans, toutefois on a noté certaines difficultés notamment le recul, le suivi des malades en consultation et la perte de vue de certains.

1. Le sexe :

Le LES est une maladie à prédominance nettement féminine, elle touche particulièrement la femme en âge de procréer, avec un sexe ratio de 8 à 15 selon plusieurs études.

Notre étude a montré un sexe ratio femme/homme de 15,6 ; ce chiffre est proche de celui constaté au niveau de la cohorte Hopkins Lupus (20) qui était de 11.6, ainsi que celui trouvé aux études faites respectivement à HONG-KONG (21), CHU de Rabat (24) et en Tunisie (25) qui était respectivement de 11.4, 10 et 11.3.

En outre, des différences de sexe ratio moins significatives mais ayant montré une prédominance féminine ont été constatées au coré du sud (26), Argentine (22), France (27), UK (Londre) (23) avec respectivement des valeurs de 6.5, 7.39, 9.7 .

Tableau VII: Répartition des malades selon le sexe ratio

Pays	Hong-Kong (21)	Rabat (24)	Tunisie (25)	Corée du sud (26)	Argentine (22)	France (27)	UK (23)	Hopkins lupus (20)	Notre étude
Sexe ratio	11.4	10	11.3	6.5	7.39	88	9.7	11.6	15.6

Certaines études sont parties plus loin en objectivant un rapport entre le sexe du patient et le phénotype de sa maladie, les hommes présentent moins fréquemment de l'arthrite / arthralgie alors qu'ils présentent plus d'atteinte rénale, des lésions de lupus discoïde, fièvre, anémie hémolytique entre autres. (28)

2. L'âge :

L'âge est l'un des principaux facteurs affectant les manifestations cliniques et le pronostic des patients atteints de LED. Le LED peut se développer à tout âge, bien que son incidence maximale survienne pendant l'âge de procréation ; dans la majorité des cohortes, l'âge moyen au diagnostic a varié respectivement de 24 à 32 ans et de 12 à 17 ans. (28)

Notre étude a objectivée un âge moyen de diagnostic de 34,33 ans, avec des extrêmes allant de 18 ans à 65 ans.

La moyenne d'âge rapportée dans une étude faite aux USA était de 33 ans (29), tandis qu'elle était de 31 ans dans la série de Brailovski et al au Québec (30) et au Pakistan (33).

Un âge moyen plus jeune a été rapporté dans une série tunisienne à 30,6 ans (25), Arabie Saoudite 25,3 ans (32) et Dubaï 28,9 ans (33).

Tableau VIII: Répartition des malades selon l'âge moyen au moment du diagnostic

Pays	USA (29)	QUEBEC (30)	PAKISTAN (33)	TUNISIE (25)	KSA (32)	DUBAI (33)	NOTRE ETUDE
Age moyen	33	31	31	30.6	25.3	28.9	34.33

3. Les manifestations systémiques

Le LES se caractérise par son polymorphisme clinique non spécifique allant d'une atteinte articulaire et cutanée légère à une atteinte rénale, hématologique ou du système nerveux central potentiellement mortelle. L'hétérogénéité clinique du LED et le manque de caractéristiques ou de tests pathognomoniques posent un défi diagnostique pour le clinicien.

L'association des rhumatologues américains (ACR) a défini des critères de classification de la maladie lupique d'abord en 1971 (critères préliminaires), puis en 1982, à partir de 30 manifestations clinico-biologique. La présence d'au moins 4 des 11 critères permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

Devant les nombreuses limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012.

En outre, devant la nécessité de critères à la fois très sensibles et spécifiques, La Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR) ont élaboré conjointement de nouveaux critères de classification pour le lupus érythémateux disséminé (LED). Le résultat net est une sensibilité et une spécificité améliorées, mais l'utilisation d'exigences AAN positives ainsi qu'une liste plus longue de critères pondérés garantisse son utilité dans la recherche sur le LED (y compris le LED précoce ou latent), mais pas dans la pratique clinique. (34)

Les critères antérieurs étaient soit trop sensibles (1982, révisé 1997) ou trop sensibles avec une perte de spécificité (SLICC 2012). Ainsi, les nouveaux critères visent à améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité.

Tableau IX : La spécificité et la sensibilité des différentes classifications de la maladie lupique

	ACR 1997	SLICC 2012	New criteria 2019
Derivation			
Sensitivity %	85	97	98
Specificity %	95	90	96
Validation			
Sensitivity %	83	97	96
Specificity %	93	84	93

3.1. Manifestations générales : (35,36)

Des symptômes constitutionnels tels que l'asthénie, fièvre et perte de poids sont présents chez la plupart des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) à un moment donné au cours de la maladie, et précèdent souvent une poussée viscérale et en témoignent de son évolutivité.

Asthénie : C'est la plainte la plus courante, survenant chez 80 à 100% des patients, et peut parfois être invalidante. Sa présence n'est pas clairement corrélée avec d'autres mesures de l'activité de la maladie et est plus fréquemment associée à la dépression, aux troubles du sommeil et à la fibromyalgie concomitante.

Dans notre étude, l'asthénie a été objectivée dans 82% des cas.

Fièvre : La fièvre peut être une manifestation d'une maladie active et est observée chez plus de 50% des patients atteints de LED. Cependant, dans la pratique clinique, il peut être difficile de distinguer la fièvre associée à une poussée de lupus d'autres causes de fièvre, telles qu'une infection, une réaction médicamenteuse ou une tumeur maligne. Cliniquement, il n'y a pas de caractéristiques spécifiques qui distinguent définitivement la fièvre due au LED de la fièvre due à d'autres causes.

Changement du poids : Une perte du poids se produit souvent avant le diagnostic de LED et peut être due à une diminution de l'appétit, aux effets secondaires des médicaments et aux maladies gastro-intestinales. Tandis d'une prise du poids peut être secondaire à un traitement aux corticostéroïdes ou à une maladie active telle que le syndrome néphrotique.

3.2. L'atteinte cutanée : (36,37)

Le lupus a d'abord été décrit comme une affection dermatologique.

Les manifestations cutanées du LES comprennent quatre critères diagnostiques et de multiples autres indices pour un diagnostic potentiel de lupus.

La première est une éruption malarique, qui se caractérise par une éruption érythémateuse sur les joues et le pont nasal. Elle dure de quelques jours à quelques semaines et est parfois douloureuse ou prurigineuse.

La deuxième caractéristique est la photosensibilité, qui peut être provoquée chez les patients à qui on demande s'ils présentent une éruption cutanée inhabituelle ou une exacerbation des symptômes après une exposition au soleil.

La troisième caractéristique peut être une éruption discoïde. Les lésions discoïdes se développent souvent également dans les zones exposées au soleil, mais sont à type de plaques, avec des bouchons folliculaires et des cicatrices. Ils peuvent faire partie du lupus systémique ou représenter un lupus discoïde sans implication d'organe, qui est une entité diagnostique distincte.

L'alopécie est la quatrième caractéristique cutanée du SLE, souvent moins spécifique. Elle affecte souvent les régions temporales ou crée un patch comme un modèle de perte de cheveux.

Les autres manifestations cutanées liées au SLE, mais non spécifiques, incluent le phénomène de Raynaud, le vécu réticulaire, la panniculite (lupus profundus), les lésions bulleuses, le purpura vasculitique, les télangiectasies et l'urticaire.

Dans notre étude l'atteinte cutanée a été objectivée dans 52% des cas soit chez 26 patients.

Des chiffres proches ont été constatés dans des études faites aux Moyens Orientés : 64% en Arabie Saoudite (32), 60,3% à Dubaï (UAE) (33).

Une étude Brésilienne a constaté une atteinte cutanée avec des chiffres plus importants chez 90.7% des 888 patients étudiés (38), un chiffre élevé a été constaté également dans une étude marocaine à FES où 80% des sujets avaient une manifestation cutanée (39)

Tableau X : Comparaison des manifestations cutanées en pourcentage selon les pays

Pays	KSA (32)	UAE (33)	BREZILE (38)	FES (39)	NOTRE ÉTUDE
Pourcentage d'atteinte cutanée	64%	60.3%	90.7	80%	52%

3.3. L'atteinte musculo-squelettique :

L'arthrite et les arthralgies surviennent chez plus de 90% des patients atteints de LED et sont souvent l'une des premières manifestations.

Le plus souvent, il s'agit d'arthralgies de type inflammatoire intéressant les petites et grosses articulations, mais épargnant volontiers le rachis, elle est modérément douloureuse, ne provoque généralement pas d'érosion et se déforme rarement.

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires.

L'atteinte ostéo-articulaire était une des manifestations les plus fréquentes après l'atteinte cutanéomuqueuse (38%).

Ce chiffre paraît le plus bas en comparaison avec les études faites. L'atteinte articulaire était majoritaire dans les séries de Tunisie 90% (25), KSA 80.4% (32), Dubai 88% (33), Hong-Kong 84% (40), Amérique latine 93% (41).

Tableau XI : Comparaison de l'atteinte ostéo-articulaire en pourcentage selon les pays

Pays	TUNISIE (25)	KSA (32)	DUBAI (33)	HOND- KONG (40)	AMERIQUE LATINE (41)	NOTRE SÉRIE
Pourcentage d'atteinte Ostéo- articulaire	90%	80.4%	88%	84%	93%	38%

3.4. Les manifestations rénales : (35,36,42)

Le rein est l'organe viscéral le plus souvent impliqué dans le LED. Bien que seulement environ 50% des patients atteints de LED développent une maladie rénale cliniquement évidente, et est une cause importante de morbidité et de mortalité. Les études de biopsie démontrent un certain degré d'implication rénale chez presque tous les patients. La maladie glomérulaire se développe généralement au cours des premières années suivant l'apparition du LED et est généralement asymptomatique.

Ainsi, le dépistage périodique de la présence de néphrite lupique avec analyse d'urine, la quantification de la protéinurie et l'estimation du taux de filtration glomérulaire sont un élément important de la gestion continue des patients atteints de LED.

Les indicateurs cliniques de suspicion des lésions rénales dans le LES sont assez peu controversés : une réduction de la fonction rénale, une nouvelle protéinurie d'apparition > 50 mg / mmol ou un doublement de la protéinurie « initiale » à > 100 mg / mmol et / ou un sédiment urinaire actif ; de ce fait une biopsie rénale est nécessaire pour classer les lésions rénales histologiquement car cela influence à la fois sur le traitement et le pronostic.

La classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications depuis son établissement par l'OMS en 1974 jusqu'au 2003 où la classification actuelle a été adoptée par « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) (voir annexe 3).

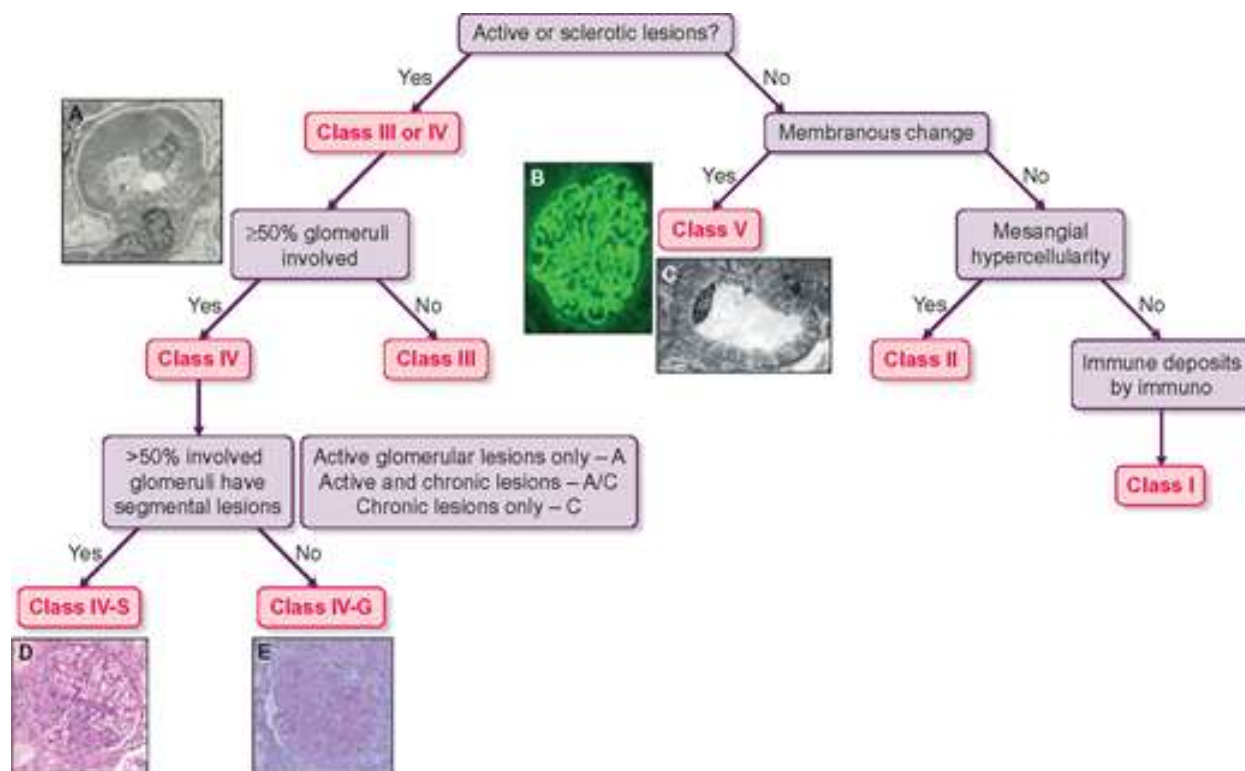


Figure 20 : La classification des lésions rénales selon le grading histologique

Dans notre série, l'atteinte rénale concerne 26% des patients, ce chiffre rejoint celui constaté dans une cohorte européenne qui était de 27,9% (43).

Des chiffres plus importants ont été constatés dans les séries marocaines de Oujda 51,9% (24), Fes 56,6% (39), ou internationales : KSA 61% (44), Tunisie 56% (25).

La manifestation rénale est plus fréquente chez les asiatiques (70%), hispaniques (40-50%) ou caucasiens (20%) d'après une étude (45).

Tableau XII : Comparaison de l'atteinte rénale en pourcentage selon les pays

Pays	EUROPE (43)	OUJDA (24)	FES (39)	TUNISIE (25)	KSA (44)	NOTRE ÉTUDE
Pourcentage d'atteinte rénale	27,9%	51.9%	56,6%	56%	61%	26%

3.5. Manifestations cardio-vasculaires :

Au cours du lupus, les trois tuniques du cœur peuvent être touchées.

La péricardite qui se manifeste par une douleur thoracique est la manifestation cardiaque la plus courante du LED, se manifestant par une douleur thoracique positionnelle qui est souvent soulagée lorsque le patient se penche en avant.

Une myocardite peut survenir dans le LES avec une symptomatologie d'insuffisance cardiaque et est souvent asymptomatique.

L'endocardite de Libman-Sacks n'est pas infectieuse mais peut se manifester par des symptômes similaires à ceux de l'endocardite infectieuse et se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitrale ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive.

La vascularite coronaire se manifestant par un angor ou un infarctus est rarement signalée.

Le phénomène de Raynaud est la manifestation vasculaire la plus courante se produit chez un tiers des patients au début du LED peut affecter les doigts, les orteils, les oreilles, le nez et même la langue.

Le Livedo reticularis est également couramment observé dans le LES et est dû au spasme des artérioles ascendantes.

L'atteinte cardiaque dans notre série était de l'ordre de 6%. Elle était plus au moins fréquente dans la série de Puerto-rico 12,7% (46)

Des chiffres plus élevés ont été constatés dans les études faites en : Tunisie 32% (47), Fès 39.1% (39), Oujda 46,3% (24).

Tableau XIII : Comparaison de l'atteinte cardio-vasculaire en pourcentage selon les pays

Pays	TUNISIE (47)	FES (39)	OUJDA (24)	PUERTO-RICO (46)	NOTRE SÉRIE
Pourcentage d'atteinte cardio-vx	32%	39.1%	46,3%	12.7%	6%

3.6. L'atteinte pulmonaire :

Les manifestations pulmonaires du LED incluent la pleurésie, la pneumonie lupique aiguë non infectieuse, la maladie pulmonaire interstitielle, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hémorragie alvéolaire.

L'hypertension pulmonaire sans maladie pulmonaire parenchymateuse sous-jacente se manifeste rarement avec une dyspnée symptomatique ou une insuffisance cardiaque droite. Tandis que l'hémorragie alvéolaire diffuse est une complication pulmonaire rare, aiguë et potentiellement mortelle du LES.

La maladie thromboembolique associée aux anticorps anti phospholipides peut entraîner une embolie pulmonaire aiguë avec une hypertension pulmonaire aiguë.

05 patients (10%) de notre série avaient une manifestation pleuropulmonaire. Cette atteinte est plus fréquente qu'à la nôtre dans les études faites en Amérique-latine 22,1% (41), KSA 19% (44), Fès 34,7% (39).

3.7. L'atteinte neuropsychiatrique :

Des manifestations neurologiques du lupus sont rapportées chez 25 à 75% des patients et peuvent concerner toutes les parties du système nerveux (37)

Une étude a montré que l'incidence d'anticorps APL élevés chez les patients présentant des symptômes neurologiques est environ deux fois plus élevée que chez ceux sans symptômes neurologiques. De plus, les anticorps APL ont précédé les symptômes neurologiques chez 81% des patients.

Les atteintes peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique. La méningite aseptique, la myélopathie, la neuropathie optique ou d'autres troubles démyélinisants peuvent également nécessiter une évaluation urgente.

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique a concerné 6% de nos malades, Il s'agissait de manifestations neurologiques pures dans 2 cas, de manifestations psychiatriques pures dans 1 cas.

Un chiffre proche a été révélé dans une série de Fès 8,6% (39). Des chiffres plus importants ont été objectivés dans les séries nationales : Oujda 38,9% (24), et internationales : Tunisie 14,5% (25), KSA 27,6% (32), Dubaï 15,9% (33), Pakistan 26% (48).

Tableau XIV : Comparaison de l'atteinte neuropsychiatrique en pourcentage selon les pays

Pays	OUJDA (24)	TUNISIE (25)	KSA (32)	DUBAI (33)	PAKISTAN (48)	FES (39)	NOTRE ÉTUDE
Pourcentage d'atteinte neuro- psychiatrique	38,9%	14.5%	27.6%	15.9%	26%	8,6%	6%

3.8. Les manifestations gastro-intestinales :

Les symptômes gastro-intestinaux sont courants chez les patients atteints de LED et peuvent être dus à des troubles gastro-intestinaux primaires, à des complications du traitement ou au LED lui-même.

La douleur abdominale dans le LES est importante car elle peut être directement liée au lupus actif, notamment la péritonite, la pancréatite, la vascularite mésentérique et l'infarctus intestinal. Les nausées et la dyspepsie sont des symptômes courants chez les patients atteints de LED actif et sont parfois difficiles à corrélérer avec des preuves objectives d'une atteinte gastro-intestinale. Un ictère dû à une hépatite auto-immune peut également survenir.

3.9. Manifestations ophtalmologiques :

Les manifestations oculaires du lupus sont le reflet d'une maladie systémique. La présence de manifestations oculaires doit alerter le clinicien de la présence probable d'activité de la maladie ailleurs. La manifestation oculaire la plus courante du LED est la kératoconjonctivite sèche (KCS), survenant chez environ 25% des patients ; suivie de L'atteinte rétinienne appelée vasculopathie rétinienne sous forme de taches de coton. (35)

3.10. Manifestations gyneco-obstetricaux :

Le LED entraîne une augmentation du taux de mortalité fœtale in utero. Les femmes enceintes atteintes de LED sont plus à risque d'avortements spontanés, de bébé mort-né ou de retard de croissance intra-utérin.

La grossesse doit être chronométrée lorsque la maladie est en rémission (3). Environ 3% des bébés nés de mères atteintes de LED auront un lupus néonatal, provoqué par des anticorps maternels traversant le placenta, et peut être une autre conséquence du LED pendant la grossesse. (36)

4. Profil biologique et immunologique

Un marqueur biologique, ou biomarqueur, est « une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Les biomarqueurs peuvent être pronostiques, diagnostiques, prédictifs, pharmacodynamiques et substituts. (49)

Dans le LES, il existe plusieurs biomarqueurs qui sont nécessaire au diagnostic positif de l'affection et qui ont un intérêt pronostique permettant une surveillance de l'évolutivité de la maladie.

4.1. Manifestations hématologiques :

Les anomalies hématologiques sont fréquentes chez les patients atteints de LED. Parfois, des anomalies hématologiques peuvent être causées par la physiopathologie du LED lui-même, mais à d'autres moments, elles peuvent être trouvées chez des patients atteints de LED mais ne pas être une manifestation du LED.

La prévalence des problèmes hématologiques varie de ~ 50% à bien plus de 70% dans certaines séries. Ainsi, la majorité des patients atteints de LED auront au moins une, et souvent plus d'une, anomalie hématologique cliniquement significative. Les trois principales lignées de cellules sanguines peuvent être affectées par le LED. (50)

Les principales manifestations hématologiques du LED sont l'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie et le syndrome des antiphospholipides (APS). Les anomalies hématologiques chez les patients atteints de cette maladie nécessitent une surveillance attentive à long terme et une intervention thérapeutique rapide.

a. Anémie :

L'anémie est la conséquence hématologique la plus courante du LED et est susceptible d'affecter la plupart des patients atteints de LED à un moment donné de leur évolution.

Elle est retrouvée chez environ 50% des patients atteints de LED, de nombreux mécanismes contribuent au développement de l'anémie, notamment l'inflammation, l'insuffisance rénale, la perte de sang, l'insuffisance alimentaire, les médicaments, l'hémolyse, l'infection, l'hypersplénisme, la myélofibrose, la myélodysplasie et l'anémie aplasique suspectée avoir une pathogenèse auto-immune (51)

Le type d'anémie le plus courant dans le LES est une anémie normochrome normocytaire résultant d'une inflammation chronique. L'anémie chimio-induite (anciennement appelées anémie chronique) se caractérise par un nombre de réticulocytes anormalement bas ou normal et une moelle osseuse normo cellulaire avec des réserves de fer normales ou accrues.

Chez certains d'autres troubles tels que l'AIHA se produisent avec une certaine fréquence.

L'AIHA peut présenter un spectre de gravité chez les patients atteints de LES et on estime qu'elle survient avec une incidence de 10 à 20% et une prévalence pouvant atteindre ~ 25%. Médinée par des anticorps dirigés contre les globules rouges, l'AIHA peut être l'une des anémies les plus dramatiques et cathartiques associées au LED.

L'anémie a été constatée chez 46% de nos malades, des chiffres plus importants ont été objectivés dans les séries de Dubaï 61.6% (33) et KSA 82,7% (32).

L'anémie hémolytique a été notée dans 12% des cas. Une fréquence moins importante a été rapportée dans en Tunisie 6.7% (25), Dubaï 9.9% (33). Tandis qu'un chiffre plus élevé a été constatée dans une série à Fès 26,6% (39).

b. Leucopénie :

La leucopénie est définie par un nombre total de globules blancs $<4000 / \text{mm}^3$, Parallèlement au mécanisme pathogène de la maladie elle-même, plusieurs autres facteurs tels que les médicaments immunosuppresseurs peuvent contribuer au faible nombre de globules blancs chez ces patients. (52)

La leucopénie, c'est-à-dire une baisse du nombre total de globules blancs (WBC), constitue une pénurie de granulocytes ainsi que de lymphocytes, mais une carence absolue en neutrophiles est plus marquée que les lymphocytes.

Dans notre série, 26% de nos malades avaient une leucopénie au moment du diagnostic, lymphopénie isolée dans 05 cas et associée à une neutropénie dans 4 cas.

Et elle s'est avéré être un facteur de risque de survenue d'événement infectieux dans notre série (OD, 5.16 (1.12–23.69), P-value=0,040).

Des chiffres plus importants ont été rapportés dans les séries de Puerto rico 41% (46), Dubaï 50% (33), Portugal 41.1% (53).

Tableau XV : Comparaison de la leucopénie en pourcentage selon les pays

Pays	Puerto rico (46)	Dubaï (33)	Portugal (53)	Notre étude
Pourcentage	41%	50%	41.1%	26%

➤ **Neutropénie :**

La neutropénie est généralement définie comme un nombre absolu de neutrophiles <1000 cellules / mm³. Bien que la leucopénie survienne chez 50 à 60% des patients atteints de LED, seuls 17% ont un nombre de globules blancs <4000 / mm (52)

Des mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires peuvent être impliqués.

Trois mécanismes potentiels de neutropénie dans le LED sont

(1) Une destruction périphérique accrue des granulocytes : est principalement due aux anticorps anti neutrophiles circulants.

(2) Changements dans le pool marginal et splénique, ou augmentation de la marge.

(3) Une diminution de la production de granulocytes par la moelle.

La neutropénie peut être l'un des facteurs contribuant à la comorbidité infectieuse dans le LES. Les infections récurrentes sont la seule conséquence significative connue de la neutropénie. Les signes et symptômes locaux d'infection peuvent être atténués voir absents chez les patients atteints de LED en raison de l'immunosuppression. Par conséquent, une grande vigilance est requise.

La neutropénie dans le LES est généralement légère, rarement symptomatique et reflète l'activité globale de la maladie. Les infections liées à la neutropénie sont nettement rares et la plupart des infections sont probablement plus imputables à l'immunosuppression utilisée pour contrôler la maladie active qu'à la neutropénie elle-même. (50)

La neutropénie sévère, et en particulier l'agranulocytose, est le plus souvent induite par les médicaments. La thérapie chronique avec des agents cytotoxiques, tels que l'azathioprine, le cyclophosphamide et même le rituximab, a été associée à une neutropénie sévère immédiate et plus tardive et à une agranulocytose.

Martinez-Banos et al ont mené une étude prospective qui a inclus 126 patients atteints de LED. Parmi ces patients, 5% avaient une neutropénie modérée à sévère (<1000 ou <500 neutrophiles, respectivement) (54)

➤ **Lymphopénie :**

La lymphopénie est définie comme un nombre de lymphocytes $<1,5 \times 10^9$ lymphocytes/L.

Une lymphopénie minime se produit généralement dans le LES avec une prévalence allant de 20% à 93% (21) et est observée fréquemment chez les patients avec une maladie active ou sévère.

La pathogenèse de la lymphopénie n'est pas encore claire. Les anticorps antilymphocytaires sont depuis longtemps tenus pour responsables de la baisse du nombre de lymphocytes et de la fonction des lymphocytes. Les titres varient en fonction de l'activité de la maladie et la présence d'une activité antilymphocytaire.

D'autres études ont suggérées que l'apoptose lymphocytaire peut également contribuer à la lymphopénie chez les patients atteints de LED. (55)

Les sous-populations de lymphocytes T et B peuvent être affectées, tandis que la sous-population nulle de lymphocytes est fréquemment épargnée. Le nombre de lymphocytes T est plus affecté que les lymphocytes B (52)

La présence de lymphopénie peut être cliniquement silencieuse ou associée à un risque accru d'infections et / ou de LED actif. Les données sur le risque accru d'infection sont controversées et compliquées par l'utilisation de thérapies immunosuppressives.

Certains auteurs, mais pas tous, ont montré que la lymphopénie était corrélée à l'activité de la maladie. La fièvre, la polyarthrite, ainsi que les maladies du système nerveux central et périphérique, en particulier, sont associées à la lymphopénie.

La lymphopénie étant la deuxième anomalie la plus fréquemment constatée chez les patients lupiques, elle a été objectivée chez 18% de nos malades, et s'est avérée être un facteur de risque de survenue d'événement infectieux dans notre série (OD, 5.76 (1.15–28.92)).

Cette anomalie est plus fréquente en Tunisie 54% (25), KSA 40,3% (32), FES 34.8% (39), Puerto rico 64,9% (46).

Tableau XVI : Comparaison de la lymphopénie en pourcentage selon les pays

Pays	Tunisie (25)	KSA (32)	Fes (39)	Puerto rico (46)	Notre série
Pourcentage	54%	40.3	34.8	64.9	18%

c. Thrombopénie :

La définition de la thrombocytopénie est une numération plaquettaire $<100\,000 / \text{mm}^3$ (ou $100 \times 10^9 / \text{L}$) sans autre cause identifiable.

Une véritable thrombocytopénie peut se produire par trois mécanismes : altération de la production des plaquettes dans la moelle osseuse, séquestration des plaquettes dans la rate ou accélération de la destruction des plaquettes dans la circulation périphérique. La majorité des patients atteints de LED avec thrombocytopénie ont une destruction périphérique accrue qui est généralement médiée par des anticorps antiplaquettaires, mais les deux autres mécanismes jouent un rôle chez certains patients (34).

La thrombocytopénie dans le LES peut se présenter de plusieurs façons. Le PTI isolé peut être la première manifestation du LED et précéder d'autres aspects du LED par des mois, voire des années. Puis au stade de lupus maladie, un groupe de patients présente une thrombocytopénie dans le cadre d'une exacerbation généralisée du LED. Ces patients peuvent

présenter une numération plaquettaire très faible avec un risque d'hémorragie potentiellement mortelle. La numération plaquettaire chez ces patients répond généralement de manière aiguë au traitement par glucocorticoïdes. Environ l'autre moitié des patients atteints de LED avec thrombocytopénie a une forme plus chronique qui est parfois présente même lorsque d'autres aspects de la maladie sont au repos. Ces patients peuvent ne pas répondre aussi bien à la thérapie aux glucocorticoïdes. Cependant, ils sont également plus susceptibles de n'avoir qu'une diminution modeste du nombre de plaquettes, ce qui peut ne pas nécessiter de traitement spécifique (54).

d. Syndrome des anti-phospholipides :

Le syndrome des anti phospholipides (APS) est défini par deux composantes principales :

1. L'apparition d'au moins une caractéristique clinique : événement vasculaire ou morbidité liée à la grossesse

ET

2. La présence d'au moins un type d'auto-anticorps appelé anti phospholipide anticorps (aPL).

L'APL est dirigée contre les protéines sériques liées aux phospholipides anioniques et peut être détectée par : des tests anticoagulants du lupus, des anticorps ELISA anti-cardiolipine et ELISA anti- β 2 glycoprotéine-I.

e. Trouble de l'hémostase

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

4.2. Syndrome inflammatoire :

La protéine C réactive (CRP) et le taux de sédimentation érythrocytaire (ESR), deux marqueurs non spécifiques de l'inflammation systémique, sont des biomarqueurs potentiellement utiles dans ce scénario clinique fréquemment rencontré.

L'ESR est simplement une mesure du taux de chute des érythrocytes lorsque le sang anti coagulé est placé dans un tube vertical. Le taux est directement corrélé à la concentration de protéines en phase aiguë, en particulier le fibrinogène, dans le plasma qui provoquent l'agrégation des érythrocytes ; et elle est élevée chez 80–100% des patients lupiques en poussées, tandis que le taux sera normalisé, le plus souvent, en cas de rémission de la maladie.

La CRP est une protéine plasmatique présente chez tous les humains, libérées par les hépatocytes en réponse à l'interleukine-6 pendant l'inflammation, ces taux sont variables et ont une valeur diagnostique du lupus très faible.

L'EPP ou protidogramme traduit soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2- globulinémie (18% des cas), et parfois une hypo albuminémie en l'absence même de syndrome néphrotique.

4.3. Complément : (56)

Le système du complément joue un rôle majeur dans le lupus érythémateux disséminé (LED). Cependant, son rôle est complexe car il peut à la fois prévenir et exacerber la maladie.

Pendant des années, les protéines du complément sérique, C3 et C4 en particulier, ont été utilisées pour évaluer l'activité de la maladie SLE (SLEDAI) ; à tel point que les recommandations récentes ont inclus des niveaux réduits de complément sérique (C3, C4, CH50) dans les critères de classification des LED.

Une hypocomplémentémie est fréquente, signalée chez 40 à 60% des malades lupiques et est dûe soit :

- À une consommation du complément fixé puis activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du complément hémolytique total et/ou des fractions C3 et C4.

→ Cette hypocomplémentémie est liée statistiquement à l'existence d'une atteinte rénale grave

- Ou à un déficit constitutionnel familial de l'une des fractions du système complémentaire, anomalie qui prédispose au lupus.

4.4. Le profil immunologique :

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par un réseau d'auto-anticorps, tels que les anticorps antinucléaires (ANA) et les anticorps anti-ADN double brin (ADNdb).

a. Les AAN :

La recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) est un examen clé dans la démarche diagnostique des connectivites ou maladies rhumatismales chroniques systémiques ; leur recherche doit se faire par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep2 (technique de référence). Elle s'effectue en 2 étapes : une étape de dépistage puis une étape de titrations, le résultat devant comporter à la fois le titre (80 ; 160...) et le ou les aspect(s) de fluorescence (homogène, moucheté, nucléolaire, ...) (57).

La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté .Les autres aspects sont exceptionnellement observés au cours du lupus.

L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps anti-nucléoprotéines, anti- ADN natifs ou dénaturés, antihistones.

L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1-RNP, Sm, plus rarement SS-B, et pour certains substrats anti-SS-A (Ro).

Ils constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus érythémateux systémique (98%), Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 seront considérés comme positifs.

Dans notre étude, tous nos malades avaient un taux d'ANN positif le plus souvent de type mouchetée (96%).

Ce même résultat a été retrouvé dans les séries : Brésil 100% (38), KSA 99.7% (32), FES 100% (39), à Rabat (88%) (58), en Tunisie (97%) des patients avaient un taux d'AAN positif (59), 83% à Casablanca (61).

b. AC anti DNA natifs :

Les anticorps anti-ADN double brin sont d'excellents marqueurs diagnostiques et de suivi du lupus érythémateux systémique (LES).

En pratique, ils sont recherchés par trois grands types de méthodes (60) :

- ❖ L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Crithidia luciliae* : par cette technique sont plus précisément mis en évidence les Ac anti-ADN du kinétoplaste (kADN), c'est-à-dire de l'ADN à la fois circulaire et double brin (alors que l'ADN humain est double brin mais pas circulaire).

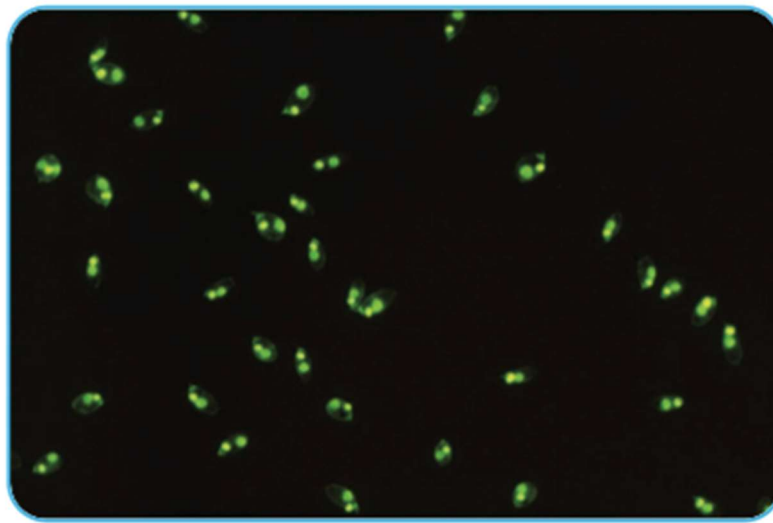


Figure 21 : Anticorps anti-ADN positifs en Immunofluorescence

- ❖ Le test de Farr : il reste la technique de référence, mais n'est plus réalisé que dans quelques laboratoires, car il nécessite des installations dédiées et un agrément pour la radio immunologie. Ce test détecte les Ac anti-ADNdb de forte avidité et principalement d'isotype IgG ; ces anticorps ont une importante agressivité pour le rein et sont associés à des formes graves de LES.
- ❖ Les techniques immunoenzymatiques de type Elisa, FEIA (lecture fluorimétrique) ou fluorimétrie en flux (technologie Luminex®)

Elles mettent en évidence des Ac de faible et de forte avidité. Automatisables et informatisables, elles permettent le passage de grandes séries.

Ils constituent l'élément-clé du diagnostic biologique de la maladie lupique en raison de leur excellente spécificité et y sont corrélés à l'évolutivité de la maladie et à l'atteinte rénale particulièrement. (62)

Les anti-DNA natifs ont été positifs chez 40%, des chiffres proches sont objectivés dans les séries Brésil 35,1% (38), Amérique du Nord 35.8% (63).

c. Le reste du bilan immunologique :

Le tableau suivant montre une comparaison des résultats obtenus dans notre étude en comparaison avec des études nationales et internationales.

Tableau XVII : La répartition des résultats du bilan immunologique obtenus dans notre étude en comparaison avec des études nationales et internationales.

	KSA (32)	Brezile (38)	Tunisie (59)	Dubai (93)	Fes (39)	Puerto- Rico (46)	Amerique du nord (63)	Notre Etude
AAN	99,7	100	92	98	100	93,3	96,1	100
ANTI DNA NATIF	80,1	35,1	74	88,7	60,8	54,5	35,8	40
ANTI SM	57	21,7	57	19,7	11,7		6,4	6
ANTI RNP	–	19,8	–	40,4	26		13,9	2

VI. Traitement

Le traitement dans le LES vise la rémission ou une faible activité de la maladie et la prévention des poussées.

1. L'éducation thérapeutique :

La première étape de tout traitement efficace passe par une bonne éducation des malades.

Il est nécessaire d'informer le patient de sa maladie, des différentes options thérapeutiques et de l'évolution de cette pathologie. L'éducation doit insister sur les risques engendrés par les traitements et notamment lors de la mauvaise observance.

Il est nécessaire de souligner :

- Il n'y a pas de règle diététique ni de complément alimentaire spécifique au LES, sauf en cas de prise prolongée des corticostéroïdes où il faut préconiser une restriction des apports glucidiques, restriction des apports en sodium en cas d'hypertension artérielle associée, d'insuffisance rénale ou cardiaque ou de syndrome néphrotique et d'augmenter les apports calciques.
- Favoriser l'activité physique si l'état du malade le permet.
- Tabac : à arrêter du fait de son risque prouvé d'apparition de poussées, facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine.
- Protection solaire : on conseille l'utilisation d'écrans solaires à haute protection bloquant les UVA et les UVB.
- Une contraception efficace est fortement indiquée surtout si le patient est sous traitement étiqueté comme étant tératogènes. Les oestro-progestatifs sont contre-indiqués et la contraception progestative est largement préconisée. Le dispositif intra-

utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.

- Il faut planifier les grossesses, celle-ci peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.
- Que le traitement substitutif de la ménopause TSH n'est plus proposé car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission.
- Toute vaccination avec un micro-organisme vivant doit être évitée en période d'immunosuppression.

2. Les thérapeutiques disponibles :

2.1. Traitement par voie général :

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ayant une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme : la cyclo-oxygénase (COX).

Ils sont utilisés pour traiter la douleur, l'inflammation et la raideur dues au lupus notamment en cas de manifestations articulaires mineurs.

Les propriétés antiagrégants plaquettaires de l'aspirine à faible dose (100 à 500 mg par jour) sont utilisées également comme traitement préventif des accidents thrombotiques chez les patients avec SAPL associée.

Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés.

b. Antipaludéens de synthèse : Hydroxychloroquine et Chloroquine : (1)

L'hydroxychloroquine (HCQ) et La chloroquine (CQ) ont l'AMM en « traitement d'appoint ou en prévention des rechutes des lupus systémiques ». L'HCQ doit être prescrite en prévention des rechutes chez tous les patients lupiques (sauf contre-indication).

Ils sont dotés d'activités anti-inflammatoires et immuno-modulatrices et sont particulièrement utiles lorsque les manifestations cutanées, articulaires, pleurales ou péricardiques prédominent, et quand les patients souffrent d'une fatigue sévère associée au LES.

Un examen ophtalmologique initial recherche une éventuelle rétinopathie dont l'existence peut contre-indiquer ce traitement. Le risque de toxicité oculaire reste faible, si les doses recommandées sont respectées.

c. Corticostéroïdes (64,65) :

C'est le traitement le plus couramment utilisé pour traiter les formes aiguës de lupus érythémateux disséminé.

La GC peut apporter un soulagement rapide des symptômes, mais l'objectif à moyen et à long terme devrait être de minimiser la dose quotidienne à $\leq 7,5$ mg / jour d'équivalent prednisone ou de les interrompre, car la thérapie par GC à long terme peut avoir divers effets néfastes, y compris des lésions irréversibles des organes ou d'infections.

La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont les formulations les plus couramment utilisées. La pharmacocinétique dépend de la voie d'administration et de la formulation utilisées.

La thérapie intraveineuse reste la norme de soins pour les manifestations de lupus potentiellement mortelles. La justification de l'utilisation de stéroïdes à haute dose est basée sur un effet immunosuppresseur plus rapide, plus durable et plus fort.

L'utilisation de glucocorticoïdes augmente le risque d'infections bactériennes, fongiques et virales, ainsi que le risque de réactivation de la tuberculose. Dans une étude communautaire portant sur 3030 patients atteints de LED, un risque accru de 6 à 7 fois d'infections graves a été observé chez les patients atteints de LED. Les patients sous des doses de prednisone ≤ 15 mg / jour sans antipaludiques avaient un risque 4 fois plus élevé d'infection grave que les patients avec un LED sous des antipaludiques uniquement. (66)

Parmi les autres effets indésirables : ostéoporose, l'hypertension artérielle, des perturbations hormonales, cataracte, retard de croissance chez l'enfant, des troubles digestifs, prise du poids...

d. Immunosuppresseurs :

Les médicaments immunosuppresseurs sont devenus le gold standard pour le traitement de l'atteinte des principaux organes dans le lupus érythémateux disséminé. Leur utilisation comporte des risques importants d'infection. De plus, ces médicaments sont connus pour augmenter le risque de développement d'un cancer plus tard dans la vie.

Les immunosuppresseurs prescrits le plus souvent pour le traitement du lupus sont l'azathioprine (Imuran), le Mycophénolate (Cellcept) et la Cyclosporine (Neoral, Sandimmune, Gengraf).

e. Immunomodulateurs :

Les thérapies immunomodulatrices sont des thérapies ciblées qui ne sont pas immunosuppressives et sont une option thérapeutique plus attrayante, agissent via de nombreuses voies cellulaires et cytokines, modifient les réponses immunitaires aberrantes associées au LED et permettent ainsi de prévenir l'inflammation et les dommages ultérieurs sans risques d'infection et de malignité.

On distingue :

❖ **Anticorps monoclonaux anti-CD20**

Le rituximab est anticorps monoclonal chimérique IgG1 κ , dont la cible est la protéine membranaire CD20. Celle-ci est exprimée à la surface des lymphocytes B (LB), dès le stade pré-B puis durant toute leur maturation pour s'éteindre au stade de plasmocyte.

Les études réalisées pour prouver son efficacité ont objectivé des résultats controversés mais intéressants, de ce fait à ce jour le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM au cours du lupus systémique. (67)

❖ **Anticorps monoclonaux anti-CD22**

L'épratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la protéine CD22 spécifique des cellules B, ce qui entraîne une réduction de l'activité des cellules B et du nombre de cellules B dans le sang périphérique.

❖ **Inhibiteurs de B lymphocyte stimulator (BLyS)**

Le belimumab est le seul agent biologique approuvé pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED). Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1γ entièrement humanisé dirigé contre le stimulateur soluble des lymphocytes B (BLyS).

Il est indiqué comme thérapie complémentaire pour le traitement des patients adultes atteints de LED active et auto-anticorps positifs, qui reçoivent un traitement standard. Cependant, actuellement, il n'est pas indiqué pour les patients atteints de néphrite lupique évolutive sévère ou en cas d'atteinte du système nerveux central actif.

Le belimumab est généralement bien toléré, les effets indésirables courants sont notamment les infections, les réactions à la perfusion, l'hypersensibilité, les maux de tête, les nausées et la fatigue (68).

2.2. Traitement local :

La principale indication d'un traitement locale est la manifestation cutanée notamment lupus érythémateux discoïde ou de lupus érythémateux subaigu en association avec les APS.

a. Dermocorticoïdes

Ils sont efficaces sur une lésion cutanée évolutive avec une réponse locale rapide mais avec des risques de rechutes importantes à l'arrêt du traitement, d'atrophie cutanée et de télangiectasies voir des complications systémiques rejoignant ceux des GC par voie général en cas d'utilisation trop fréquentes et prolongées.

b. Inhibiteurs des calcineurines

Le tacrolimus est également indiqué en cas d'atteinte cutanée avec des effets secondaires négligeables.

Tableau XVIII : Le pourcentage des moyens thérapeutiques préconisés selon les pays

	Oujda (24)	Tunisie (59)	KSA (32)	Hong-kong (40)	Notre série
CTC	98,1%	83%	96,2		72%
IS	39%	50%	34%	39%	44%

VII. Risque infectieux :

1. Définition : (69)

La chaîne épidémiologique est constituée d'un trinôme : le réservoir, l'agent et la porte d'entrée.

Le risque infectieux peut se définir ainsi : « causes potentielles liées à une contamination microbiologique qui peuvent entraîner des conséquences infectieuses ».

Ce risque est variable. En effet, plusieurs éléments doivent être réunis pour sa survenue : l'agent infectieux, l'hôte, et éventuellement l'environnement.

Ce risque se concrétise à travers un processus qui se déroule en trois temps successifs :

♦ Premier temps : la contamination

Elle se traduit par la présence d'un micro-organisme en faible quantité et sans manifestation clinique décelable. Le micro-organisme responsable peut être une bactérie, un virus, un champignon, un parasite ou un Agent Transmissible Non Conventionnel (type prion). Il entre en contact avec l'hôte, en l'occurrence, le patient lupique, l'environnement pouvant favoriser la dissémination de l'agent infectieux.

♦ **Deuxième temps : la colonisation**

Elle se définit par la présence d'un type de micro-organismes, en grand nombre et sans manifestation clinique décelable. Il s'agit d'un phénomène de multiplication de l'agent infectieux en cause qui survient en phase préliminaire de l'infection. Les hygiénistes parlent alors de colonisation ou de portage.

♦ **Troisième temps : l'infection**

Elle est mise en évidence par la présence d'un type de micro-organismes, en grand nombre, associé à des manifestations cliniques et/ou biologiques. Mais elle peut être parfois asymptomatique.

Le processus peut s'arrêter à l'étape de contamination ou de colonisation et alors, aucune infection ne se développera.

L'infection est dite « communautaire » si elle est présente ou en incubation à l'arrivée de la personne soignée dans l'établissement de soins (sous réserve que cette personne ne soit pas mutée d'un autre établissement de santé) à la différence de l'infection dite « nosocomiale », liée aux soins.

2. Risque infectieux et lupus :

L'infection survient fréquemment chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et a été une cause majeure d'hospitalisation, de morbidité et de mortalité.

L'évolution typique du LED est insidieuse, lente et progressive, avec des épisodes de poussées / rémissions potentielles, voire dramatiques aiguës et rapidement fatales.

Les agents infectieux, notamment les virus, les bactéries, les parasites et les champignons, sont un facteur essentiel pour l'induction de l'auto-immunité. De nombreux agents pathogènes sont connus pour contribuer à des réponses immunitaires anormales chez les individus génétiquement sensibles par le biais du mimétisme moléculaire, de la propagation d'épitopes, de l'activation des spectateurs ou d'autres mécanismes.

Parmi ces agents infectieux, en particulier le *Virus Epstein-Barr* (EBV), le *Parvovirus B19*, le *Rétrovirus* et le *Cytomégalovirus* (CMV), pourraient jouer un rôle pathogénique pivot. Les interactions multiformes entre les infections et l'auto-immunité révèlent de nombreuses possibilités d'associations causales ou protectrices. En effet, certaines infections, principalement des infections à protozoaires, pourraient conférer une protection contre les processus auto-immuns, selon l'interaction unique entre le micro-organisme et l'hôte. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de démontrer que les agents infectieux pourraient effectivement être à l'origine du LED et de traiter les séquelles cliniques potentielles des infections dans le domaine de l'auto-immunité (70)

Dans notre série : 9 malades (18%) ont développé au minimum un épisode infectieux, 3 (33%) étaient graves (1 cas de méningo-encéphalite herpétique, 1 cas de candidose invasive et 1 cas de tuberculose pulmonaire (miliaire)) dont 02 étaient mortelles. Les principaux types d'infections étaient des infections des voies urinaires (55%) pneumonie d'origine communautaire (22%). *Escherichia coli* été le germe le plus fréquemment trouvé comme agent pathogène confirmé pour les infections des voies urinaires.

Dans une étude faite en Malaisie ; Il y a eu 77 infections majeur, soit une incidence de 13,7 infections pour 100 patients-années d'observation. Les infections les plus courantes étaient une infection bactérienne des voies urinaires inférieures (29), une infection cutanée bactérienne (23), un tinea corporis (12), un zona (18), une candidose buccale (23), une infection des voies respiratoires supérieures (32), une gastro-entérite (5) et fièvre virale (5). (71)

Au Mexique, une étude faite a objectivé : 18 patients (32%) ont développé 19 événements infectieux dans un délai médian de 21,5 semaines, 5 (26,3%) étaient sévères. Les principaux types d'infections étaient la pneumonie d'origine communautaire (23%), les infections des voies respiratoires supérieures (23%) et des voies urinaires (17%), le virus de l'herpès zoster (17%), la gastro-entérite (11%) et la cellulite (5%). Au cours de la période d'étude, 6 (10,9%) patients recevaient du cyclophosphamide, 4 (66,6%) d'entre eux avaient une infection. (72)

En Corée du sud, une étude publiée en 2019 a montré que sur un total de 120 cas d'infection, 93 (77,5%) étaient des infections bactériennes avec 40 cas (25%) d'infections des voies respiratoires supérieures, 26 cas (21,7%) pneumonie, 24 cas (20%) septicémie, 22 cas (18,3%) infections des voies urinaires et 16 cas (13,3%) infections du tractus gastro-intestinal. *Escherichia coli* et *Enterococcus faecium* ont été fréquemment trouvés comme pathogènes confirmés pour les infections des voies urinaires. Vingt-quatre patients avaient une septicémie causée par *E. coli*, *E. faecium*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Micrococcus*, *Proteus* et *Klebsiella*. De plus, sept et trois patients avaient respectivement une infection causée par *Mycobacterium tuberculosis* et des champignons. Neuf patients ont décédé au cours du suivi, et la cause de mortalité chez sept d'entre eux était une infection (73)

En chine, en 2018, Chencheng et al, ont publié une étude où ils ont démontré que parmi 142 patients LED, Soixante-douze patients ont connu 87 cas d'infection. Le taux d'infection était de 50,7%. De plus, 35,63% des infections sont survenues chez les patients dont la durée de la maladie était inférieure à six mois ; deuxièmement, la durée de la maladie était de 6 mois à 1 an. Les principaux sites d'infection étaient situés dans les poumons, les voies respiratoires supérieures, les voies urinaires, la peau, les intestins, les poumons ; l'agent pathogène le plus courant était les bactéries (74,71%), suivie des champignons (11,49%), des bactéries combinées avec des champignons (6,9%), des bactéries avec virus (4,60%) et des virus (2,30%) (74).

En Tunisie, quarante-cinq malades ont développé une ou plusieurs infections au cours de leur suivi. Il s'agissait de 43 femmes et 2 hommes. Les infections bactériennes étaient les plus fréquemment observées ($n = 30$). Elles étaient dominées par les infections urinaires, retrouvées chez 15 malades. Huit patients ont présenté une pneumopathie infectieuse. On a noté 3 cas d'érysipèle au niveau des membres inférieurs. Un cas d'arthrite septique à salmonelle a été diagnostiqué. Deux patients avaient développé des abcès dentaires. On a diagnostiqué 3 cas de tuberculose pulmonaires. Les infections mycosiques ont été retrouvées chez 6 malades (3 candidoses buccales, 1 candidose œsophagienne et 2 cas de pyridiasis vésiculaire). Les

infections virales ont été notées chez 5 malades. Elles étaient dominées par les infections à HSV ($n = 2$), à CMV ($n = 2$) et un cas d'hépatite B. On a noté deux cas d'infections parasitaires (1 cas de toxoplasmose oculaire et un cas de gale). Les épisodes infectieux ont inauguré la maladie chez 4 malades. Les autres épisodes infectieux sont survenus sous corticothérapie seule ($n = 17$) et sous corticoïdes et immunosuppresseurs ($n = 23$). (75)

Tableau XIX : La survenue d'un épisode infectieux en pourcentage selon les différentes études

	Malaisie (71)	Mexique (72)	Corée du sud (73)	Chine(74)	Tunisie(75)	Notre étude
Echantillon de la série	564	55	360	142	139	50
Pourcentage d'infection	13,3%	32,7%	33,33%	50,7%	32,3%	18%

Tableau XX : Localisations infectieuses chez les malades lupiques selon les études

	Malaisie (71)	Mexique (72)	Corée du sud (73)	Chine (74)	Tunisie(75)	Notre étude
Voies respiratoires supérieures	5%	23%	21,7%	12,64%		
Pneumonie	4,9%	23%	20%	66%	5,7%	4%
Urinaire	5,1%	17%	13,3%	6,9%	10,7%	8%
Neurologique						
Cutanée	4%				2,1%	
Candidose	4%				0,7%	2%
Gastro- intestinale	0,8%	11%				
Tuberculose			1,9%		2,1%	2%

3. Facteurs favorisant les infections au cours du lupus systémique :

Dans la littérature, Plusieurs facteurs de risque se sont révélée*s être prédisposants aux infections notamment : la durée d'hospitalisation, l'état d'activité du lupus, l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose et d'agents immunosuppresseurs et le faible taux sérique des compléments 3 et 4 (C3 et C4) et la maladie en elle-même. (76)

L'utilisation chronique de glucocorticoïdes et d'agents immunosuppresseurs utilisés dans le traitement du LED augmente le risque d'infection. La plupart des patients atteints de LES ont besoin d'agents immunosuppresseurs pour contrôler la maladie et, dans plus de 80% des cas, le traitement est prolongé pendant de longues périodes. Les médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du LED comprennent les corticostéroïdes (prednisone), l'aspirine, l'hydroxychloroquine et le belimumab. En plus de ces médicaments approuvés par la FDA, des agents cytotoxiques, y compris le cyclophosphamide (CYC), le mycophénolate mofétil, l'azathioprine (AZA) et le méthotrexate (MTX), ainsi que le rituximab anticorps monoclonal anti-CD20 se sont révélés efficaces dans traitement des poussées de lupus (18,72-74,77-79)

Dans une étude faite par Feldman et ses collègues en utilisant un système de base de données Medicaid avec des informations de facturation et démographiques pour plus de 24 millions d'inscrits, ils ont pu identifier 43351 patients atteints de LED prévalent qui étaient traités soit par un corticostéroïde seul, soit par un corticostéroïde plus un immunosuppresseur (soit azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, cyclosporine ou tacrolimus).

Au cours du suivi, les chercheurs ont identifié 13 986 infections bactériennes graves, notamment une bactériémie (23%), une pneumonie (38%) et une cellulite (24%). Il y a également eu 47 cas de pneumocystose, 382 cas d'herpès zona et 114 cas de grippe, tous nécessitant une hospitalisation. Le taux d'incidence de toutes les infections était 1,2 fois plus élevé chez les patients atteints de LED qui ont reçu un corticostéroïde seul ou un corticostéroïde plus un immunosuppresseur par rapport à ceux qui n'étaient pas traités avec ces agents.

L'incidence des infections virales était 2,4 fois plus élevée chez les patients atteints de LED qui ont reçu un immunosuppresseur et un corticostéroïde, et 1,3 fois plus élevée avec un corticostéroïde seul, par rapport aux patients qui n'ont reçu aucun traitement. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la causalité de ces associations observées entre les médicaments utilisés pour traiter le LED et le risque accru d'infection. (66)

Une méta-analyse des traitements de la néphrite lupique a montré que le risque d'infection majeure n'était pas plus élevé avec le cyclophosphamide (CYC) ou l'azathioprine (AZA) plus glucocorticoïdes que les glucocorticoïdes seuls. (77)

Dans une autre méta-analyse, le mycophénolate mofétil (MMF) était associé à un risque plus faible d'infections globales par rapport au CYC, avec un rapport de risque de 0,65.

D'un autre côté, une revue systématique Cochrane 2012 plus actualisée et complète sur les traitements de la néphrite lupique a montré que le MMF n'était associé à aucun risque significativement différent d'infections majeures (définies comme des infections autres que l'herpès zoster) par rapport au CYC intraveineux (le risque relatif était 1,11 (intervalle de confiance à 95%, 0,74–1,68)). (78)

Les résultats de ces méta-analyses diffèrent en raison de différences dans les critères d'inclusion, les résultats (infection majeure par rapport à l'infection globale) et les comparaisons. Les méta-analyses publiées, bien que méthodologiquement solides, souffrent de plusieurs limites. (80)

- (1) Les comparaisons de la plupart des médicaments étaient basées sur quelques études dans la plupart des cas, les rendant ainsi potentiellement sous-équipés
- (2) Certaines études incluses dans les méta-analyses ont analysé les infections majeures / graves tandis que d'autres ont analysé toutes les infections, en combinant celles-ci, ce qui a probablement conduit à une hétérogénéité dans ces comparaisons et également des différences entre les méta-analyses

- (3) Aucune comparaison indirecte entre les médicaments n'a été effectuée en l'absence d'études en tête-à-tête.

3.1. Rôle des corticoïdes

Les corticostéroïdes ont été testés dans le LES à la fin des années 40 et au début des années 50, peu de temps après leur utilisation réussie dans la polyarthrite rhumatoïde, et ont rapidement révolutionné le traitement du LED en induisant rapidement une rémission permettant d'empêcher les patients atteints de LED de développer une inflammation grave qui menace leur vie ou cause des dommages aux organes.

Leur action se résume en supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires et diminuer le nombre de cellules T circulantes, de monocytes et de macrophages. Ils inhibent également l'activité leucocytaire dans les zones d'inflammation en diminuant la perméabilité des cellules endothéliales, la production de molécules d'adhésion et la fonction des fibroblastes, et exercent leurs effets via des mécanismes génomiques et non génomiques ceci serait à l'origine d'une augmentation de la sensibilité de l'hôte aux infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales communautaires et opportunistes. (81,82)

L'amélioration des symptômes à céder la place aux dangers d'un état cushingoïde. La lutte pour équilibrer les risques et les avantages se poursuit car les stéroïdes restent la pierre angulaire du traitement du LES. Le suivi à long terme des cohortes de LED montre que jusqu'à 88% des patients sont traités avec des stéroïdes, et jusqu'à 57% à 86% reçoivent un traitement continu. (83)

Bien que les GC soient efficaces et essentiels pour contrôler l'activité de la maladie, il s'est avéré qu'ils étaient associés aux maladies cardiovasculaires, au diabète, à l'ostéoporose et aux infections chez les patients atteints de LED.

Les effets secondaires liés aux stéroïdes pèsent donc lourdement dans les mesures des dommages liés à la maladie du lupus.

L'association de l'utilisation des corticostéroïdes et de l'infection dans le LED est bien établie, même à faibles doses. Une étude cas-témoins imbriquée dans la cohorte Lupus-Cruces a étudié les facteurs de risque d'infection grave et a révélé que l'utilisation de stéroïdes était l'un des prédicteurs.

Les patients traités avec des doses < 5 mg/jour d'équivalent prednisone avaient un risque relatif de 1,1 (IC à 95% 0,99, 1,22) par rapport à ceux traités avec des doses > 20 mg / jour, qui avaient un risque relatif de 1,85 (IC à 95% 1,68, 2,05) (81)

Cette hypothèse de dose dépendance pour les patients lupiques sous CG a été soutenue lors d'une seconde étude où les patients présentant des infections majeures recevaient une dose médiane de 7,5 mg / j de prednisone, tandis que ceux qui n'en avaient pas reçu une dose médiane de 2,5 mg / j; le modèle de régression logistique a montré la probabilité d'une infection majeure augmente de 12% pour chaque milligramme de prednisone par jour (OR ratio, 1,12) (84,85).

L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes augmente ainsi considérablement le risque d'infection (18).

Ceci a été également prouvée selon les données de notre étude analytique ayant montré la présence d'une relation d'association significative entre l'exposition au médicament et la survenue d'une infection (P-value = 0,047).

3.2. Rôle des immunosuppresseurs :

a. CPM

Le CPM est un médicament cytotoxique, un agent alkylant, efficace dans la gestion de la néphrite lupique sévère. Il est associé à une suppression de la moelle osseuse qui peut conduire à des infections opportunistes dues à une leucopénie survenant chez un tiers des patients. Le risque d'infection est dose-dépendant, avec un taux d'infection de 16% sous faible dose par rapport à 38% sous haute dose. Dans un essai comparant l'utilisation du CYC à la prednisone, par rapport à la prednisone uniquement, le taux d'infections graves avec la thérapie de

combinaison a été nettement plus élevé qu'avec la prednisone seule (45% contre 12%) (18)

Dans notre série, 25% de nos malades ayant reçu le CPM ont connu la survenue d'un événement infectieux au cours de l'évolution de leur maladie, et selon les données de notre étude la mise sous ce médicament est un facteur de risque de survenue d'événement infectieux (RR=5,5 (1.64–15.28), P-value = 0,001).

b. MMF :

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un agent immunosuppresseur qui inhibe la synthèse des purines par une inhibition non compétitive de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il est indiqué pour le traitement de maintien du LED sévère, supérieur au CYC et a entraîné moins de poussées que le traitement par AZA. Le MMF épargne les stéroïdes, réduisant la dose de corticostéroïdes de > 50%. Le MMF présente un risque réduit d'infections (39%) et de leucopénie (<2%), et réduit de deux fois le risque d'insuffisance rénale chronique ou de décès chez les patients atteints de néphrite. Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés sur le MMF, le risque d'infections graves était de 4%, environ la moitié étaient associés à l'utilisation simultanée de CYC. Cependant, 5 à 10% des patients traités par MMF pour un traitement de maintien développent une HZ. En raison d'une efficacité accrue et d'un risque d'infection réduit, le MMF est le traitement de première intention de la néphrite lupique. (18)

Dans notre étude, 41.7% de nos malades ont reçu à un stade de leur maladie un traitement par MMF, et les données de notre étude analytique ont conclu qu'il est un facteur de risque de survenue d'événement infectieux (RR=3.96 (1.26–12.42) ; P-value= 0,027).

c. MTX :

Le MTX est un composé cytotoxique qui fonctionne par inhibition de la dihydrofolate réductase, utilisé dans le traitement du LED, de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis.

Le MTX épargne les stéroïdes et réduit de 57 à 70% les manifestations cutanées et articulaires du LED. Cependant, il est fortement immunosuppresseur, avec un risque d'infection global de 20% et des infections opportunistes présentes chez les patients sans leucopénie. Les infections opposées signalées par le MTX comprennent *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium*

tuberculosis (TB), *Listeria*, *Nocardia*, HZ, le *Virus Varicelle-Zona* (VZV), CMV, HSV, HBV, *Virus JC*, *Aspergillus* et *Histoplasma* (18)

d. AZA

L'azathioprine est un inhibiteur de la synthèse des purines utilisé pour l'immunosuppression de la maintenance dans la néphrite lupique. Il présente un risque d'infection plus faible que le CYC. Dans une étude portant sur 223 patients, l'utilisation de l'AZA n'était pas associée à un risque accru d'infections bactériennes, virales ou opportunistes, sauf chez les patients leucopéniques. La suppression de la moelle osseuse associée à l'AZA provoque une leucopénie chez une minorité de patients (<4%). Le HZ était le plus fréquent chez les patients souffrant de suppression de la moelle osseuse [94]. Malgré le faible risque d'infection, l'AZA n'est pas un traitement de première intention pour le LED sévère ou la néphrite. Comparé au MMF, l'AZA a un taux d'échecs de traitement accru, un taux accru de poussées rénales et n'a pas été trouvé épargnant les stéroïdes. (18)

3.3. Rôle de la maladie lupique : (86)

Parmi les facteurs génétiques intrinsèques : les carences héréditaires en protéines du complément (C1q, C2, C4, C5 et C8), la carence en lectine fixatrice de mannose (MBL) par les polymorphismes et l'allèle R131 du récepteur FcγRIIIa13. Les patients atteints de LED et de carence héréditaire en protéines du complément qui participent tôt à l'activation de ce système (C1, C2, C4) présentent un risque élevé d'infection par *Streptococcus pneumoniae* et ceux qui ont hérité d'une carence en protéines du complément qui y participent tardivement (C5 –C9) sont plus sensibles à l'infection par *Neisseria Meningitidis*. De son côté, la carence homozygote en MBL3, 15,16 confère quatre fois le risque d'infections graves par rapport aux patients sans déficit et la présence de l'allèle R131 du récepteur FcγRIIIa (produit une faible affinité pour les IgG2), qui est liée Avec un risque plus élevé de néphropathie chez les patients atteints de SLE, il est associé à une augmentation des infections bactériennes.

Les facteurs de maladie (intrinsèques) qui prédisposent à l'infection sont liés à des

défauts d'immunité innée et adaptative. Dans le LED, des défauts de chimiotaxie, de reconnaissance des micro-organismes, de la fonction phagocytaire et du métabolisme oxydatif des neutrophiles ont été observés; certains patients ont des anticorps anti-granulocytes qui génèrent une neutropénie. De plus, la fonction phagocytaire des monocytes et des macrophages peut être altérée par la présence d'anticorps contre les trois types de récepteurs gamma Fc (FcγR), il y a une réduction du nombre de récepteurs des cellules du complément (CR2, CR3, CR4) dans les lymphocytes B, neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) et cellules dendritiques; et diminution de la production de certaines cytokines, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) et IL-219-21.

Les patients atteints de LES peuvent présenter également des anomalies de fonction et de nombre de lymphocytes T, en particulier dans les lymphocytes auxiliaires. Ces anomalies constituent un facteur de risque de développement d'infections par des microorganismes intracellulaires. Certains patients atteints de LED développent une asplénie fonctionnelle (<5% des patients) et une altération de l'opsonisation (due au déficit du complément et à la MBL), ce qui entraîne une diminution de la capacité du système du réticulum endothélial à éliminer les micro-organismes, augmentant le risque de développer des infections grave encapsulées dont les *Pneumocoques* et *Salmonella*.

4. Comment faire la différence entre une poussée du lupus et une infection ?

La plupart des études sur l'infection dans le LES ont trouvés des corrélations entre les marqueurs d'activité de la maladie ou les manifestations et les infections, ce qui suggère que la réponse immunitaire déséquilibrée avec l'auto-immunité activée contribue à la vulnérabilité de l'infection.

La différenciation entre une poussée d'une maladie rhumatismale et une infection systémique chez un patient recevant un traitement immunosuppresseur est d'une importance vitale car le traitement diffère considérablement. Cependant, dans la pratique quotidienne de routine, cela reste un dilemme courant car de nombreux patients présentent des signes et des

symptômes d'inflammation non spécifique comme la fièvre, l'arthralgie et l'essoufflement qui peuvent être causés par l'activité de la maladie et l'infection.

La fièvre est un symptôme typique non seulement de l'infection mais aussi de la poussée de LED. La différenciation d'une poussée du LED et de l'infection chez un patient fébrile atteint de LED est extrêmement difficile.

Les indices d'activité sont utiles pour identifier les patients présentant des poussées de lupus, mais certaines anomalies cliniques et biologiques peuvent, cependant, rendre difficile la différenciation entre une poussées et un épisode infectieux. (87)

Plusieurs marqueurs biologiques sont maintenant reconnus comme des outils potentiels pour établir la différence entre l'activité du LED et l'infection. Un marqueur idéal pour l'infection doit être très sensible et spécifique, facile à utiliser, rapide et peu coûteux, et doit également être en corrélation avec la gravité et le pronostic de l'infection (87,88)

Parmi les biomarqueurs les plus étudiés dans la littérature on trouve en chef de fil :

4.1. La CRP :

C'est un des biomarqueurs de l'inflammatoire, qui est spécifique en phase aiguë et est synthétisé par le foie. Elle appartient à une famille de protéines appelées pentraxines, dont une de ces propriétés importantes est d'opsoniser les cellules en apoptose, permettant leur phagocytose sans déclencher de réaction inflammatoire et facilitant ainsi l'élimination des agents pathogènes.

La CRP se distingue des autres protéines de la phase aiguë par la rapidité de la réponse (dès les premières heures) comme la protéine sérique amyloïde A (SAA) et par l'ampleur de son augmentation ($\times 1000$) comparativement à d'autres protéines dont le taux sérique n'augmente que de 50 % comme la nucléoplasmine ou divers composants des voies du complément (89)

Cependant, il est également courant de trouver des niveaux élevés de CRP dans les maladies rhumatismales telles que la LED entre autres ; cela diminue sa spécificité, ce qui rend encore plus difficile de différencier l'infection ou la réactivation de la maladie (90).

Plusieurs études se sont intéressées, et ont conclues à qu'une CRP supérieure à 80 mg/l serait en faveur d'une infection courant, alors qu'une CRP inférieure à 40 mg/l serait en faveur d'une poussée lupique. Il existe des exceptions à cette règle, en particulier les poussées polysynoviales et les sérites (pleurésie, péricardite) lupiques s'accompagnent souvent d'une élévation importante de la CRP [89, 91].

Il est à noter que si les niveaux de CRP, sans infection, sont plus élevés dans le LED actif que dans le LED inactif, l'inverse est vrai dans les infections chez les patients atteints de LED (92)

Cette baisse de taux sérique, n'est pas liée à une diminution de la production mais très probablement elle est secondaire à la production élevée des IFN au cours de la poussée de la maladie lupique, qui via la protéine C enhancer binding protein (EBP) et STAT 3, inhibe l'induction de la CRP (89)

Cependant, d'autres études ont montré une moindre utilité de la CRP chez les patients atteints de LES. Pour cette raison, l'étude de nouveaux marqueurs est obligatoire.

4.2. Procalcitonine :

Contrairement à la CRP, la procalcitonine (PCT) est presque exclusivement utilisée comme marqueur d'infections bactériennes sévères, telles que la septicémie ou la pneumonie (93)

C'est un peptide précurseur de la calcitonine associé aux infections bactériennes invasives. Normalement produite par les cellules C para folliculaires, elle est libérée en réponse aux toxines bactériennes et au stimulus IL-1 β . Les taux de PCT augmentent dans les 2 à 4 premières heures suivant le début de l'infection, atteignent un pic entre 24 et 48 heures et diminuent immédiatement à la fin d'une infection bactérienne (90)

Elle n'est pas entièrement spécifique et peut être augmentée dans certaines conditions hématologiques en l'absence d'infection. En effet certains patients avec un LED non infectée avaient des taux sériques élevées de PCT mais cette augmentation n'est généralement que faible, de sorte que des niveaux $> 0,5$ ng / ml signalent généralement une infection. Par conséquent, le PCT n'est pas un marqueur utile pour l'activité de la maladie de LED, mais peut fournir la preuve d'une infection pertinente au-dessus d'une CRP augmentée de manière pertinente. (93)

La PCT a une valeur diagnostique plus élevée que le CRP dans la détection de la septicémie bactérienne chez les patients atteints de maladies auto-immunes, avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 90% (94)

Chez les patients atteints de LES, il a été constaté qu'une valeur $> 0,38$ ng / ml présente une sensibilité de 74,5% et une spécificité de 95,5%, une valeur prédictive positive élevée de 92,1% et une valeur prédictive négative de 84,2% pour la différenciation de l'infection et de la maladie active (95)

Une méta-analyse a montré que les niveaux de PCT $\geq 0,5$ mg / ml peuvent faire la différence entre les deux conditions, mais une valeur de 0,38 mg / est plus appropriée car 10 et 50% des patients atteints de LED qui ont une atteinte rénale ont des niveaux de PCT légèrement élevés (96)

Cependant, notre étude n'a pas objectivé de lien statistiquement significatif entre le taux de la procalcitonine et la survenue d'un épisode infectieux.

Tableau XXI : Comparaison des changements des marqueurs biologiques entre l'infection et une poussée de LES

Marqueurs	Infection	Poussée de lupus
Numération leucocytaire	Élevé	Réduit
VS	Élevé	Élevé
CRP	Élevé	Aucun changement ou peu élevé
C3 et C4, CH50	Aucun changement ou peu élevé	Réduit
L'anticorps anti-ADN double brin	Pas de changement	Élevé
IL-6, IL-10 et IFN- γ , S100 / A9, procalcitonine	Élevé	Élevé

4.3. Mannose binding lectin (MBL)

La MBL est une protéine innée du système immunitaire qui fait partie de la famille des collectines produite par le foie. Elle contient un domaine dit la lectine de type C (reconnaissance des glucides) qui se lie à une structure de type collagène-like permettant la reconnaissance des résidus de glucides membranaires des différents micro-organismes et d'activer le système du complément via les protéases associées (97,98)

Plusieurs études ont suggéré une association entre la carence en MBL et une sensibilité accrue à l'infection et au développement du LED. Cette carence est secondaire à une mutation génétique (polymorphisme génétique). Mais aucune étude n'a prouvé qu'une baisse du taux de MBL est associée à une sensibilité à l'infection chez des individus en bonne santé, mais s'est révélée être un facteur de risque significatif d'infection bactérienne sévère chez des hôtes immunodéprimés (53)

Un certain nombre d'études, y compris des méta-analyses, ont démontré une association de polymorphismes du gène MBL provoquant une déficience en MBL avec le développement du LED, bien que plusieurs études n'aient pas trouvé de preuves à l'appui (99).

La carence en MBL a été décrite comme un facteur de risque de maladies infectieuses. Cependant, l'activité microbicide n'est pas la seule fonction de la MBL : elle peut également se lier aux cellules apoptotiques et initier leur absorption par les macrophages. Par conséquent, il est possible qu'une carence en MBL puisse conduire à une diminution de la clairance des autoantigènes, ce qui pourrait à son tour contribuer au développement de l'auto-immunité, ceci est peut-être impliqué dans la pathogenèse du LED (99).

4.4. CD64

Le récepteur CD64 ou Fc-gamma 1 (FcγR1) est un récepteur de haute affinité exprimé sur les monocytes, les macrophages et faiblement sur les neutrophiles avec une augmentation considérable de la réponse aux antigènes bactériens, de ce fait c'est un marqueur très attractif pour la septicémie aux stades précoces. (94)

Un indice $nCD64 > 2,2$ (par cytométrie en flux) est un bon prédicteur d'infection bactérienne avec une sensibilité et une spécificité de 63% (55–71%) et 89% (83–94%), respectivement, chez tous les types de patients admis l'unité de soins intensifs. De nouvelles recherches ont validé son utilité dans le diagnostic précoce de la septicémie en association avec la CRP et d'autres biomarqueurs, et elle peut être utile même dans le suivi clinique (90)

En ce qui concerne les patients atteints de LED, une augmentation de l'expression de CD64 a été observée dans les monocytes en circulation en raison de la réponse inflammatoire et de l'atteinte rénale, mais ces niveaux ne sont pas élevés sur les neutrophiles, ce qui indique que l'expression de nCD64 peut être liée à une maladie infectieuse dans le LED. De même, le CD64 a été proposé comme marqueur de substitution de la signature IFN impliquée dans la pathogenèse du LED [90,94].

Il a été suggéré que le niveau de $nCD64 \geq 43,5\%$ a une sensibilité de 94,4% et une spécificité de 88,9% pour détecter une infection chez les patients atteints de LED, ce qui fait de ce marqueur l'un des plus prometteurs pour la différenciation de l'infection bactérienne et de la poussée de LED. Des études plus importantes avec un plus grand nombre de patients atteints de LED doivent être effectuées afin de valider le CD64 en tant que test utile. (90)

→ Plusieurs études réalisées dans le sens de différencier entre une poussée de la maladie et un épisode infectieux, plusieurs biomarqueurs ont été mis en évidence avec des résultats controversés, cependant il est possible qu'un biomarqueur isolé ne soit pas suffisant pour confirmer un diagnostic de septicémie. Le développement d'un bioscore peut augmenter la puissance diagnostique des biomarqueurs et fournir un moyen plus rapide pour le traitement correct

5. Les infections au cours du lupus :

5.1. Modes de transmission des agents infectieux : (100)

Il existe 4 possibilités de transmission :

1. Voie aérienne
2. Voie orale
3. Voie parentérale
4. Voie de contact

a. Voie aérienne :

- ❖ **Transmission directe par les gouttelettes de salive et les sécrétions respiratoires d'un individu.**

Ce sont des particules assez grosses, de taille $> 5 \mu\text{m}$, contiennent l'agent infectieux mais sédimentent rapidement et ne vont pas plus loin d'un mètre. Elles se déposent sur les conjonctives ou les muqueuses de l'hôte.

C'est uniquement par ce contact rapproché que sont transmis les micro-organismes les plus fragiles qui ne peuvent subsister dans le milieu extérieur :

- Les agents de méningites à *Méningocoque* et à *Haemophilus* , les pneumonies ;
- Les virus fragiles : oreillons, rubéole, grippe, fièvres hémorragiques.

- ❖ **Transmission dite aéroportée par ces mêmes gouttelettes de salive asséchées par l'air**

Elles ne contiennent plus que les micro-organismes les plus résistants, qui ont supporté la dessiccation.

Les particules sont plus petites, < à 5µm.

Elles peuvent donc être véhiculées sur de plus longues distances (plusieurs mètres)

Elles sont inhalées par l'hôte.

Peuvent être ainsi transmises : tuberculose, varicelle, variole, rougeole, etc.

La voie aérienne permet la transmission de nombreuses maladies contagieuses.

b. Voie orale :

C'est la voie qui consiste à s'infecter en buvant de l'eau contaminée ou en mangeant des aliments contaminés. L'eau et les aliments sont contaminés par les déjections diverses de patients porteurs ou malades, et des animaux (surtout les selles). De nombreuses maladies infectieuses et parasitaires, dont les agents responsables se développent dans le tube digestif, sont transmises à l'homme de cette façon : gastro-entérites bactériennes et virales, Choléra, fièvres Typhoïdes et Paratyphoïdes, Salmonelloses digestives, Shigelloses, Brucelloses, Hépatite A, poliomyélite et parasitoses digestives.

c. Voie parentérale

La voie parentérale, ou sanguine, est la voie qui traverse la peau ou les muqueuses pour pénétrer dans l'organisme. La pénétration peut être accidentelle ou occasionnée par un geste thérapeutique.

Parmi les germes transmis par voie parentérale : hépatites B et C et du SIDA, ou des spores de bacilles anaérobies particulièrement résistants à la chaleur (tétanos).

d. Voie de contact :

Il s'agit de la transmission de microbes d'une personne à l'autre par contact : contact simple (peau à peau) et infections sexuellement transmissibles.

5.2. Manifestations cliniques des infections au cours du lupus :

a. Les infections bactériennes :

❖ **Tuberculose :**

La tuberculose est la première cause de mortalité infectieuse dans le monde (environ trois millions de décès par an)

La tuberculose demeure un véritable problème de santé publique non négligeable au Maroc.

Malgré les progrès du ministère de santé au Maroc et la mise en place d'un programme national de lutte contre la tuberculose on a une incidence de 103 nouveaux épisodes de tuberculose pour 100.000 habitants (101).

Cette incidence est d'autant plus élevée chez la population immunodéprimée (par maladie ou suite à la mise sous traitement immunosuppresseur).

L'infection par le *Mycobacterium tuberculosis* chez les malades ayant une maladie de système, notamment un LES dans notre cas, pose souvent des difficultés diagnostiques en raison des différents modes de présentations cliniques qui peuvent mimer une poussée de la maladie ainsi que les complications du traitement anti-bacillaire à savoir les interactions médicamenteuses.

La fréquence de la tuberculose est beaucoup plus élevée au cours des maladies systémiques que dans la population générale, le risque étant multiplié par 5 à 15 au cours du lupus érythémateux systémique (102)

Dans notre série, on avait 03 malades ayant une tuberculose latente avec un quantiféron positif.

Les formes extra-pulmonaire de la tuberculose sont les plus fréquentes dans 26 à 67% des formes cliniques au cours du LES notamment les localisations ostéo-articulaires et la miliaire tuberculeuse suivie des atteintes digestives, urinaires, neuro-méningée et génitales. (102,103)

La tuberculose peut être ainsi latente c'est-à-dire « un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* acquis antérieurement, sans signes cliniques manifestes d'une TB active » ; ou patente dite également tuberculose maladie où la tuberculose est active et symptomatique.

Selon l'OMS le dépistage de la tuberculose latente est systématique chez tous patient vivant avec le VIH, les contacts des cas de tuberculose pulmonaire, les patients débutant un traitement par immunosuppresseurs notamment par anti-TNF alpha entre autres, les patients en dialyse, en pré- greffe d'organe ou hématologique, et les patients souffrant d'une silicose.

Les outils de dépistage de la tuberculose latente sont : l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou test de détection d'interféron gamma (TDIG ou IGRA).

Quel que soit sa localisation ; la tuberculose maladie, est suspecté devant un ensemble de critères clinico-biologique.

Cliniquement on évoque une infection tuberculeuse devant :

- AEG (asthénie profonde, amaigrissement important au-delà des 10 kg dans les formes graves, anorexie)
- Sueurs nocturnes assez fréquemment
- Fébricule
- Signes spécifiques de la localisation qui sont souvent atypiques :
 - ♦ Toux chroniques parfois hémoptoïque, ne cédant pas aux traitements symptomatiques orientant vers une atteinte pulmonaire
 - ♦ Dyspnée, douleur thoracique : peu fréquentes
 - ♦ Dorso-Lombalgies inflammatoires en rapport avec un mal de pot
 - ♦ Douleurs abdominales, diarrhée chroniques, ascite, ictère, troubles de conscience, ADP

périphériques fluctuantes et parfois douloureuse ... : orientant vers d'autres localisations digestives, urinaires, neurologiques, ganglionnaires

Les examens paracliniques sont demandés au cas par cas en fonction de l'orientation clinique

Toutefois, une radiographie thoracique est demandée systématiquement chez tous les patients chez qui une tuberculose est suspectée ; vue que c'est la 1ère localisation à l'échelle mondiale à la recherche soit d'une localisation pulmonaire primaire seule ou associée à une autres atteinte d'organe dite secondaire.

Le diagnostic positif et de confirmation est bactériologique devant la positivité des tests diagnostiques rapides codifié par l'OMS : test Xpert MTB/RIF (105) sur l'échantillon biologique ou tissulaire ou par examen microscopique d'un prélèvement mis en culture à la recherche des *Bacilles de Koch*.

Concernant la prophylaxie et le traitement, les recommandations de l'organisation mondiale de la santé sont les suivantes (103) :

- ❖ Une monothérapie à l'isoniazide à la dose de 5mg/kg/j pendant 6 mois est recommandée pour le traitement de l'ITL chez les adultes et les enfants que l'incidence de la tuberculose dans le pays soit élevée ou faible.
- ❖ Un traitement associant rifampicine à la dose de 10mg/kg/j et isoniazide à la dose de 5mg/kg/j, une fois par semaine pendant 3 mois, peut-être proposé en remplacement d'une monothérapie d'isoniazide pendant 6 mois, comme traitement préventif pour les adultes et les enfants dans les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée.
- ❖ Schéma thérapeutique de 6 mois ou 9 mois selon la localisation pour les cas de tuberculose maladie active. (104)

En cas de tuberculose latente le traitement doit être débuté au moins 3 semaines avant la mise en œuvre du traitement immunosuppresseur, concernant les patients sous corticostéroïdes il n'y a pas de recommandations spécifiques de prévention chez eux. (105)

Si le patient développe une tuberculose maladie sous traitement immunosuppresseur, les recommandations imposent sont arrêt immédiat et la reprise ne serait possible qu'après stérilisation de la tuberculose. (105,106).

❖ **Pneumocoque :**

La bactérie *Streptococcus pneumoniae* (Pneumocoque) est le germe le plus incriminé dans les atteintes non compliquées du haut ou bas appareil respiratoire, toutefois elle représente également la cause la plus fréquente de pneumonie sévère et de décès dus à une pneumopathie dans le monde. (107,25).

Les sujets atteints de maladie systémique ont un risque élevé d'infections, en particulier d'infections invasives à pneumocoque pouvant être prévenues par la vaccination. (107,109)

Les études ont montré des taux plus élevés d'infection au pneumocoque au cours du LES allant de 2,4 % à 4,2 % en comparaison avec une population normale (107,110) ; les manifestations cliniques sont précoces, variables et sévères chez cette population en comparaison avec les malades non lupiques.

Cliniquement, les signes d'appels sont prédominés par toux productive ramenant des expectorations purulentes, des douleurs thoraciques, une dyspnée fébrile, ou des pleurésies. Ils sont souvent fébriles et la présence de fièvre, de tachycardie ou d'hypotension peut être un indicateur de septicémie.

Le diagnostic positif remonte sur les examens para-cliniques à savoir la recherche de la bactérie sur des prélèvements provenant du tractus respiratoire inférieur et mis en culture (C'est la technique de référence) et qui permettent non seulement d'évaluer la qualité de l'échantillon, mais également de donner une réponse rapide préliminaire au clinicien.

Récemment l'identification des agents pathogènes respiratoires de façon précoce (moins d'une heure), précise, rapide mais couteuse par PCR respiratoire : FilmArray® Respiratory Panel est devenue possible.

Les complications infectieuses à pneumocoque au cours du LES résultent probablement d'anomalies immunologiques qui altèrent la clairance des bactéries encapsulées telles qu'une hypogammaglobulinémie, une faible affinité ou un déséquilibre des sous-classes d'IgG, une asplénie fonctionnelle, une hypocomplémentémie et des taux plus faibles de MBL (Lectine liant le mannose) sérique (112,113).

❖ **Escherichia Coli :**

Les infections urinaires communautaires représentent le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire (21) ; néanmoins ces infections représentent le premier site rapporté dans plusieurs études chez les patients suivies pour un LES et sont le plus fréquemment secondaire à *Escherichia coli* (108,114).

Les signes fonctionnels urinaires témoignant de l'atteinte sont : les brûlures mictionnelles, pollakiuries et/ou la présence d'urines troubles ou hématuriques.

Le diagnostic positif repose sur l'identification des agents pathogène sur prélèvement des urines en respectant toutes les conditions d'asepsies : ECBU

Les facteurs de risques majeurs de survenues et récurrences des infections du tractus urinaire sont mal identifiées mais plusieurs études ont démontré que les facteurs de risques sont liés à l'âge, leucopénie, thrombopénie, notion d'hospitalisation ou un antécédent d'infection urinaire.

Dans notre étude, les infections du bas appareil urinaire ont été les plus fréquemment retrouvées et étaient dûes dans la majorité des cas à *E. Coli*.

❖ **N. Meningitidis et Gonorrhoeae :**

Les infections disséminées à *Neisseria*, essentiellement *N. Meningitidis* et *N. Gonorrhoeae*, sont favorisées par un déficit en fractions du complément, les dysfonctions du système réticuloendothélial et par l'asplénisme fonctionnel ; d'autres facteurs de risque peuvent s'y associer notamment le jeune âge, le sexe féminin et la présence d'une néphropathie lupique (115,116).

La présentation clinique peut mimer en tout point une poussée lupique (115) avec une atteinte ostéo-articulaire, pulmonaire et neuro-méningée.

b. Infections virales :

❖ **Cytomégalovirus CMV :**

L'infection à *Cytomégalovirus* demeure très fréquente dans la population mondiale sous sa forme latente. (117,118) Néanmoins ce dernier est le germe opportuniste le plus fréquemment incriminé chez les sujets immunodéprimés par maladie ou suite à un traitement, et peut être à l'origine d'une morbidité importante

Selon plusieurs études, L'infection à CMV au cours du LES est plus rare que les autres infections herpétiques et consiste habituellement à une réactivation du CMV due à l'immunodépression induite par la maladie ou le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs en particulier par le cyclophosphamide administré pour les atteintes graves rénales et neurologiques. Par contre, l'infection inaugurale est peu décrite dans la littérature (119-121).

Le diagnostic de cette infection est difficile. Les manifestations cliniques dues au virus sont très variables allant d'un simple syndrome pseudo-grippal ; passant par des manifestations pulmonaires ou gastro-intestinales simples ou une symptomatologie clinique mimant une poussée lupique à une défaillance multi-viscérale dans les formes les plus graves (119).

Dans une étude réalisée par Yu et Li et al. (2016), a été constaté un rapport corrélation positive entre la durée de la maladie à LED et la maladie à CMV. Les patients atteints de pneumonie à CMV avaient une durée plus longue de la maladie de LED par rapport aux patients sans maladie ; l'utilisation d'immunosuppresseurs (MMF et la cyclosporine) était plus courante dans le groupe pneumonie à CMV que dans le groupe asymptomatique ; un taux de lymphocytes bas a été également une des causes. (123)

Certaines études ont également examiné les facteurs de risque conduisant à une charge virale CMV élevée comme l'étude transversale de Fujimoto D. (122) qui a montré les mêmes résultats.

De ce fait, les chercheurs ont conclu à qu'une lymphopénie pourrait ainsi suggérer une réactivation du CMV. Le mécanisme d'action des médicaments de traitement du LED peut également expliquer le processus de la maladie à CMV chez les patients atteints de LED. Le cyclophosphamide supprime la prolifération et la fonction des lymphocytes, augmentant ainsi le risque de réactivation du CMV.

Bien que le mécanisme d'action de ces médicaments immunosuppresseurs utilisés dans le traitement du LED rend le développement de l'infection à CMV très probable, d'autres considérations telles que la dose d'immunosuppression, la durée du traitement et la thérapie combinée avec d'autres médicaments immunosuppresseurs peuvent jouer un rôle plus important dans la pathogenèse du CMV infection et maladie chez les patients atteints de LED. (124)

❖ **Virus Epstein-Barr EBV :**

Le Virus Epstein-Barr (EBV) infecte plus de 95 % de la population mondiale, principalement par voie salivaire (125)

L'infection à EBV est connue pour se produire pendant l'enfance étant asymptomatique ; cependant, il provoque une mononucléose infectieuse chez l'adulte qui se manifeste par une éruption cutanée, des arthralgies, des troubles rénaux, une cytopénie, une pharyngite et une lymphadénopathie.

Il présente un intérêt particulier chez les patients lupiques vu que les études faites ont rapportées que l'antigène nucléaire Epstein-Barr-1 (EBNA-1) présente un degré de similitude avec les auto-antigènes dans le LED ; ce qui suggère le mimétisme moléculaire comme mécanisme potentiel de réactivité croisée des anticorps et de pathogenèse de la maladie. Ce mimétisme moléculaire peut jouer un rôle essentiel dans l'induction d'anticorps par infection à EBV chez les patients atteints de LED (126,127).

Une méta analyse réalisée publiée récemment a soutenue l'hypothèse de l'association significative entre la séropositivité à l'EBV et le LED basée sur les tests d'anticorps VCA (IgG, IgA, IgM), EBNA IgA et EA (IgG, IgA, IgM). Cette analyse montre une association significative entre le taux d'ADN positif pour l'EBV et le LED (125).

❖ **VIH :**

L'infection à VIH est responsable d'une dysrégulation du système immunitaire qui peut favoriser la survenue de pathologies auto-immunes, différentes selon le degré d'immunodépression. De ce fait, les patients déjà connus pour un lupus semblent plutôt être protégés contre le VIH par rapport à la population générale, par le biais de multiples mécanismes (mimétisme moléculaire, médicaments antimalariques).

Le chevauchement des manifestations cliniques (fièvre, arthro-myalgies, arthrites, éruption cutanée, lymphadénopathies, cytopénies, glomérulonéphrite, atteinte neurologique centrale) et biologiques (autoanticorps) communes au SLE et au VIH rend leur distinction difficile.

❖ **Parvovirus B 19**

Le *Parvovirus B19* est un virus à ADN simple brin. La transmission se produit principalement via des gouttelettes respiratoires et, dans une moindre mesure, verticalement (c'est-à-dire de la mère à l'enfant).

L'infection est le plus souvent asymptomatique, toutefois les manifestations cliniques peuvent être subdivisées en 5 entités cliniques : cutanée (érythème), articulaire (arthrites), insuffisance médullaire, crises d'aplasie transitoire et les infections fœtales.

Les tests sérologiques montrent des anticorps IgM contre B19, confirmant le diagnostic d'une infection récente.

Chez 25% à 68% des patients et suite à une infection par ce virus, une production transitoire de certains auto-anticorps peut se produire y compris anticorps anti-nucléaires, anti-ADN, anti-SSA / SSB et anti-phospholipides. (128)

Une infection aiguë à B19 peut simuler un lupus érythémateux disséminé (LED) (éruption lupique sur les joues, cytopénie, etc.). De plus, il y a eu quelques cas SLE ou une polyarthrite rhumatoïde (PR) érosive se développant peu de temps après une infection à B19, avec des tests PCR positifs pour l'ADN de B19 dans le tissu synovial ou les cellules sanguines (128).

Les mécanismes proposés comprennent le mimétisme moléculaire et la propagation des épitopes, ainsi que l'apoptose anormale des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse infectés par le virus (129)

La distinction entre une infection récente au *Parvovirus B19* et une première présentation de lupus érythémateux disséminé peut être difficile dans le contexte aigu. Pour éviter un diagnostic incorrect ou prématuré de lupus, les professionnels de la santé doivent être conscients de l'association entre les auto-anticorps et l'infection à parvovirus. Cela est particulièrement pertinent chez les patients qui présentent des symptômes articulaires persistants après la disparition de leur éruption cutanée. Bien que les preuves de haut niveau manquent, dans le contexte aigu (c'est-à-dire <6 semaines de symptômes), les cliniciens peuvent vouloir envisager des tests de confirmation pour l'infection aiguë à parvovirus chez les patients ayant des antécédents et un tableau clinique compatibles lorsque le diagnostic n'est pas clair. (129)

❖ **Human papillomavirus (HPV) :**

L'HPV est un groupe de virus appartenant à la famille des papillomavirus, une famille de virus à ADN circulaire double brin capables d'infecter les cellules épithéliales de la peau ainsi que

les muqueuses buccales et génitales. L'infection par l'HPV est considérée comme la maladie sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde. Et est liée au développement du néo du col utérin.

Les infections par le *Papillomavirus humain* (HPV) sont plus fréquentes chez les patients atteints de LES par rapport à la population saine selon plusieurs études du monde entier (130–132).

Une méta-analyse réalisée par Zard et al récemment publié, examinant 27 articles, a révélée une prévalence accrue de dysplasie cervicale associée à l'infection par l'HPV chez les patients atteints de LED (59). Bien que la majorité des études aient montré que les patients SLE avaient plus de lésions pré-malignes que les femmes en bonne santé, la prévalence du cancer du col utérin était similaire entre les patients SLE et les populations saines dans presque toutes les études (130,132)

Une explication de la prévalence plus élevée de dysplasie cervicale chez les patients atteints de LED est que la clairance du HPV pourrait être liée à des réponses immunitaires innées et adaptatives adéquates. Comme ceux-ci sont altérés chez les patients atteints de LED, la clairance du virus pourrait également être altérée ou simplement retardée, entraînant un portage persistant du HPV, ainsi que des lésions persistantes (130)

Ainsi, il est raisonnable d'appliquer des critères plus rigoureux au dépistage du cancer du col de l'utérus chez les patients atteints de LED, avec des intervalles plus courts entre les examens que la population générale, associés à la vaccination contre l'HPV (133)

Pour les patientes lupiques non immunodéprimées, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale : les FCU sont recommandés chez les femmes âgées de 25 à 65 ans tous les trois ans après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervall.

❖ ***Virus Varicella Zoster (VZV) :***

Le *Virus Varicella Zoster* (VZV) est un virus à ADN double brin de la famille des *Herpesviridae* et de la sous-famille des *Alpha-Herpesvirinae*, dont le seul réservoir est l'être humain.

Après une infection primaire, connue sous le nom de varicelle, le VZV établit une latence dans les ganglions nerveux sensoriels puis pourra être réactivé à un certain moment de la vie sous forme de zona. L'incidence zona serait 5 à 16 fois plus élevée chez les patients atteints de LED que dans la population générale, et est associée à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs (134)

La réactivation du VZV est courante dans le LED, avec une incidence de 6,4 à 32,5 par 1000 années-personnes, significativement plus élevées que 1,5 à 3,0 pour 1000 années-personnes, comme indiqué dans la population générale (135)

Plusieurs études ont constaté, sans confirmer, une augmentation des niveaux d'anticorps spécifiques au VZV de la classe d'immunoglobulines (IGG) G chez les patients atteints de LED par rapport aux témoins sains de même âge, tandis que l'immunité cellulaire au VZV diminuait, ceci est probablement due à une réactivation infra-clinique du virus. (134)

❖ ***Herpes Simplex Virus HSV : (137)***

L'HSV est fréquemment étudié chez les patients atteints de LES. Bien qu'il infecte couramment les zones buccales et génitales, des formes plus graves de HSV peuvent se propager à des sites qui incluent les yeux, les poumons, le foie et le système nerveux gastro-intestinal et central.

Ces formes plus graves se propagent rapidement et sont associées à de moins bons résultats si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées à temps.

Malgré la gravité de ces infections, peu d'études ont examiné l'association entre le LED et le HSV, ou ont en outre examiné l'effet des immunosuppresseurs sur l'infection au HSV chez les patients atteints de LED.

Des chercheurs de Taïwan ont mené une étude de cohorte rétrospective à l'échelle nationale pour enquêter sur l'incidence et les facteurs de risque des infections graves à l'HSV chez les personnes atteintes de LED.

Les résultats ont indiqué que plus de patients atteints de LED développent une infection à HSV sévère (0,5%) par rapport aux témoins (0,2%). En fait, l'incidence de l'infection grave était de 5,36 pour 10 000 années-personnes dans ce groupe, contre 1,36 pour 10 000 années-personnes chez les témoins.

Les facteurs de risque associés incluent le fait d'avoir plus de 18 ans, des antécédents d'infection cutané-muqueuses par l'HSV, la mise d'un traitement à base de stéroïdes soit en perfusions en intraveineux ou une dose orale quotidienne supérieure à 7,5 mg de prednisolone.

Une autre étude réalisée en Philipine, a objectivé que les immunosuppresseurs et l'utilisation de corticostéroïdes sont des facteurs de risque associés au développement du HZ dans le LES. L'activité de la maladie de LED n'a pas montré d'association directe avec l'occurrence de HZ. L'utilisation de HCQ semble avoir un rôle protecteur contre l'infection à HZ. (136)

c. Infections fongiques :

Les infections fongiques sont rares au cours du LED, avec des fréquences relatives allant de 2 à 28 % des complications infectieuses, mais grave nécessitant un diagnostic et un traitement urgent. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients recevant le CYC pour une atteinte lupique multiviscérale par rapport à ceux traités pour une néphropathie lupique isolée. Ces infections sont probablement sous diagnostiquées, du fait de la nécessité de réaliser des prélèvements invasifs et de l'existence de similitudes cliniques avec le LED pouvant conduire à tort à intensifier son traitement de fond. (113)

Les agents pathogènes les plus couramment incriminés sont : *Candida Albicans*, *C. Neoformans*, *Cryptocoque*, *Aspergillus*.

❖ **Infections à levures :**

Ce sont les plus pathogènes au cours du LED dont les pathogènes sont *Candida spp.* et *C. Neoformans* (137)

♦ ***Candida :***

Champignons commensaux de l'homme, elles sont responsables du plus grand nombre de cas d'IFI aux États-Unis avec une incidence de 22 à 24 pour 100000 habitants.

Les localisations les plus fréquentes sont œsophagiennes, buccales et parfois génital.

♦ ***Cryptocoque :***

Il s'agit d'une levure encapsulée présente dans le sol. Le *Cryptococcus Neoformans* est inhalé sous forme de spore (<3 microns). L'atteinte pulmonaire est fréquente mais la dissémination peut se faire aux méninges, aux os et à la peau. Le facteur prédisposant classique est la séropositivité pour le *Virus de l'Immunodéficience Humaine* (VIH) mais 20 % des cas sont décrits chez les patients séronégatifs pour le VIH. (138)

La localisation neuro-méningée (méningo-encéphalite disséminée) est la plus fréquente et doit être évoquée devant tout trouble de conscience fébrile chez les patients immunodéprimés en l'occurrence dans notre contexte les patients lupiques.

Le début clinique est insidieux et variable fait de céphalées et fièvre modérée surviennent chez plus de 70% des malades tandis que vertiges, irritabilité, troubles de l'idéation, crises convulsives, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien, déficit moteur peuvent apparaître dans 20 à 50% des cas.

Des manifestations pulmonaires atypiques ou cutanées sont également possibles mais peu probables.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence à l'examen direct ou en histologie de levures entourées d'un halo clair dans les tissus ou liquides prélevés, par l'identification de *Cryptococcus Neoformans* dans ces mêmes échantillons et/ou par la détection de l'antigène spécifique dans le sérum et/ou le liquide céphalorachidien. (139)

♦ **Champignons filamenteux : *Aspergillus***

L'aspergillose est liée à l'infection par un champignon filamenteux, saprophyte ubiquitaire, suite à l'inhalation de spores contenues dans n'importe quel débris organique. Chez l'immunodéprimé (neutropénie, maladies hématologiques malignes, transplantations d'organe, granulomatoses chroniques, VIH, cirrhose, corticothérapie), le tableau est celui d'une aspergillose invasive, le plus souvent caractérisée par une atteinte pulmonaire angio-invasive, parfois associée à une atteinte rhino-sinusienne ou cérébrale. (138)

La manifestation clinique la plus fréquente est une pneumopathie fébrile sévère hypoxémiante. Le diagnostic bactériologique se fait par la recherche de l'antigène aspergillaire (galactomanane) dans le LBA.

♦ **Mycoses endémiques**

Les mycoses endémiques sont des infections à champignons dimorphiques (filamenteux en culture à 30°C et levuriformes à 35–37°C), dont l'incidence est élevée dans certaines régions du monde. (138)

• **Histoplasmose**

Elle est liée à *Histoplasma capsulatum*, un champignon dimorphique. La contamination se fait par inhalation de conidies transportées dans l'air à proximité de sols enrichis de déjection d'oiseaux et de chauve-souris.

La majorité des hôtes contrôlent l'infection : pneumopathie d'évolution spontanément favorable. Chez les patients ayant un déficit immunitaire cellulaire, une histoplasmose disséminée progressive peut survenir. L'évolution est torpide avec atteinte pulmonaire et extra

pulmonaire [hépato-splénomégalie, lésions cutanées, atteinte gastro-intestinale, pancytopenie, cytolyse hépatique, hyper-ferritinémie, élévation des lactates déshydrogénases (LDH)] qui peuvent mimer une poussée lupique.

Le diagnostic est posé sur la découverte d'un granulome avec des petites levures sur tissus extra-pulmonaires et culture positive à *Histoplasma* (dont hémocultures sur flacons isolator) (138)

- **Pneumocystose (PC)**

La pneumocystose humaine est une mycose profonde due à un champignon, *Pneumocystis Jirovecii*, à comportement opportuniste responsable de pneumopathies interstitielles. L'expression pathologique de cette anthroponose est le signe d'une dégradation de l'immunité cellulaire de l'hôte, en particulier de l'action des lymphocytes T. Elle fait partie des infections fongiques invasives (IFI) et survient chez des patients immunodéprimés.

L'infection se manifeste le plus souvent par une pneumopathie fébrile, à début brutal, grave, hypoxémiant, extensive et bilatérale, fatale en l'absence de traitement. (140)

Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de *P. Jirovecii* au niveau des liquides biologiques, tissus et sécrétions broncho-pulmonaires (LBA).

Un traitement probabiliste doit être débuté au moindre doute associé à une antibiothérapie à large spectre. (113)

La littérature fait apparaître un manque de consensus en matière de patients cibles pour la prophylaxie primaire et la durée du traitement prophylactique. Toutefois, l'European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5) a publié en 2016 la recommandation suivante : le cotrimoxazole en prophylaxie est recommandé chez l'adulte pendant toute la période de risque (maladie lupique très active, surtout en cas d'atteinte rénale, traitement par corticoïdes à doses importantes ou par immunosuppresseur, surtout en cas de lymphopénie profonde) (1,141).

d. Infections parasitaires :

❖ **Anguillule** (142,143)

L'anguillulose ou strongyloïdose est une parasitose intestinale due à un petit nématode remarquable par sa biologie, *Strongyloides stercoralis*, et parfois *S. Fuelleborni*.

L'anguillulose à *S. Stercoralis* a été et est encore considérée parfois comme de peu d'importance par les médecins exerçant dans les pays en voie de développement en raison de la banalité de sa découverte. Cette parasitose unique et complexe se distingue pourtant de toutes les autres helminthiases digestives. La contamination d'un individu se fait par pénétration de la larve à travers la peau, principalement au niveau des pieds.

Considérée à tort comme une parasitose mineure, elle peut parfois évoluer vers une forme sévère, gravissime, fulminante et mortelle par dissémination larvaire polyviscérale à la faveur d'une immunodépression.

Le diagnostic de certitude repose sur l'observation des larves de *S. Stercoralis* dans les selles. Cette observation nécessite un examen parasitologique des selles « classique » auquel peut être ajoutée la méthode de Baermann. Il s'agit d'une technique d'extraction basée sur la capacité des larves à être attirées par l'eau et la chaleur

Son traitement, longtemps difficile, a été transformé par la découverte de l'efficacité de l'ivermectine (per os 200µg/kg), molécule d'usage initialement vétérinaire, qui a simplifié la prise en charge des malades.

Le risque de survenue d'une anguillulose maligne impose de traiter de façon présomptive les patients avant initiation d'une corticothérapie de façon systématique.

❖ **Toxoplasmose :**

Toxoplasma Gondii : C'est un parasite intra-cellulaire obligatoire appartenant à l'ordre des Coccidies, phylum Apicomplexa, Le réservoir parasitaire est à la fois animal (chat et autres félinés en tant qu'hôtes définitifs, animaux homéothermes en tant qu'hôtes intermédiaires),

tellurique et hydrique, en raison de la dispersion et de la résistance des oocystes dans l'environnement.

La toxoplasmose est une infection opportuniste affectant principalement les patients atteints de déficits immunitaires. Il est couramment observé chez les patients atteints du VIH et c'est une cause importante de morbidité et de mortalité. La toxoplasmose compliquant le LED a été rapportée dans la littérature et est une cause majeure de décès. En outre, il est important de distinguer une infection du système nerveux central (SNC) du lupus neuropsychiatrique, ce qui peut être un défi diagnostique (144)

La présentation clinique est variable selon la localisation, céphalées persistante fébrile avec parfois un déficit neurologique focalisé (atteinte neurologique), baisse d'acuité visuel avec l'impression d'une 'mouche volante' (oculaire), pneumopathie fébrile (pulmonaire), fièvre isolée inexpliquée.

Le diagnostic de toxoplasmose est généralement posé par des tests sérologiques. Un test qui mesure l'immunoglobuline G (IgG) est utilisé pour déterminer si une personne a été infectée. Le diagnostic peut également être établi par observation directe du parasite dans des coupes de tissus colorés, du liquide céphalorachidien (LCR) ou d'autres matériaux de biopsie. Ces techniques sont utilisées moins fréquemment en raison de la difficulté d'obtenir ces spécimens. (145)

Le traitement de première intention est l'association pyriméthamine et sulfadiazine, couplée à la prise d'acide folique. L'alternative est l'association pyriméthamine et clindamycine.

❖ **Leishmaniose :**

La leishmaniose est une maladie due à des protozoaires appartenant au genre *Leishmania*, C'est une infection opportuniste grave du système réticulo-histiocytaire qui peut se présenter sous la forme cutanéomuqueuse ou viscérale (LV).

L'association de leishmaniose viscérale (LV) et lupus érythémateux systémique (LES) est rare et grave, et doit être recherchée systématiquement chez les patients suivis pour LES particulièrement devant une exacerbation d'une poussée évolutive, une fièvre inexpliquée au long cours et une cytopénie (146).

La similitude des signes cliniques peut être responsable de difficultés diagnostiques. Elle peut se manifester par de la fièvre, altération de l'état général, pâleur, HSM, douleurs abdominales, toux. Il peut exister également des manifestations auto-immunes (arthralgies, purpura vasculaire...) associées à des auto-anticorps : AAN, anti-ADN, FR. Ces signes peuvent faire penser à tort à une poussée de maladie auto-immune. Le diagnostic biologique se fait par PCR, microscopie, culture ; la sérologie peut être négative chez les patients immunodéprimés. Le SAM accompagnant la LV est rare et souvent fatal. Le traitement de choix est l'AmphoBl. Il doit être prolongé en cas d'immunodépression, la dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions : une perfusion par jour pendant 5 jours consécutifs puis une 6ème perfusion le 10ème jour. (147)

VIII. Prévention :

1. L'évaluation pré-traitement immunosuppresseur :

La mise en route d'un traitement par corticothérapie au long cours et un traitement immunosuppresseur expose, comme déjà cité, à un risque majeur d'infection ou de réactivation virale ou bactérienne, de ce fait vient l'intérêt d'un dépistage de foyers infectieux latents.

1.1. Dépistage clinique :

❖ A l'interrogatoire vérifier l'absence :

- **D'infection sévère, chronique ou récidivante** : bactériennes (spécialement urinaire), fongiques, virales : VHB, varicelle- zona, herpès simplex.
- **De tuberculose latente ou active :**

- Notion de vaccination par le BCG ou pas ?

- Contact avec des patients tuberculeux ?
- Pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose – antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
 - De séjour ou de **voyage en zone tropicale** ou dans des régions d'infections endémiques.
 - D'une **Néoplasie récente < 5 ans, hémopathie, lymphome.**
 - De neuropathie démyélinisante comme la SEP (CI : anti-TNF), névrite optique.
 - D'insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA (CI : anti-TNF).
 - De pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère.
 - De **grossesse** évolutive ou un désir.
 - De Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).

❖ **A l'examen physique**

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés.

- **Vérifier l'absence :**
 - de signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo...)
 - de foyer infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL...
 - d'adénopathies
 - de signes broncho pulmonaires ou insuffisance cardiaque – de signes d'auto immunité
 - de signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie.

1.2. Le dépistage paraclinique :

a. Dépistage de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire :

La tuberculose représente un problème majeur de santé public dans notre pays.

La réactivation des formes extra-pulmonaires est la plus courantes au cours du LES (102).

Selon l'OMS il est indispensable de la dépister avant de démarrer un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie sans aucune recommandation spécifique concernant le dépistage chez un maladie lupique. Aussi, Il n'existe aucune donnée sur la valeur des tests in vitro de sécrétion d'Interféron-Gamma par les lymphocytes T dans le dépistage des infections tuberculeuses au cours du LES.

En fonction des résultats du dépistage une chimioprophylaxie pourra être proposée.

b. Dépistage d'une hépatite B inactive :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est une cause majeure de morbidité et mortalité dans le monde.

L'histoire naturelle du VHB dépend d'une interaction complexe entre le virus et le système immunitaire de l'hôte. En raison de cette interaction entre l'hôte et le virus, toute situation diminuant l'immunité de l'hôte, par exemple l'introduction de médicaments immunosuppresseurs, est à risque de mener à une réactivation du VHB. Les répercussions cliniques de cette réactivation virale sont parfois nulles, mais peuvent également mener à une hépatite virale aiguë sévère, compliquée d'insuffisance hépatocellulaire, voire de décès. (148)

Tous les sujets candidats à une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent être dépistés pour l'antigène HBs et les anticorps anti Hbc et les anticorps anti HBs avant la mise en route du traitement.

La vaccination des patients séronégatifs pour le VHB est recommandée. Des doses plus élevées ou un vaccin renforcé peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse anti-HBs chez les patients immunodéprimés. (149)

Selon l'EASI (150):

- ❖ Tous les patients ayant un AgHBs positif candidat à la chimiothérapie et le traitement immunosuppresseur doivent être référés d'urgence à un spécialiste pour une évaluation plus approfondie et un diagnostic de la phase de l'infection par le VHB pour enfin guider le traitement convenable à savoir les analogues nucléos(t)idiques.
- ❖ Si le patient a un AgHBs négatifs, anti-HBc positifs. Le risque de réactivation du VHB dans ce groupe varie considérablement en haut risque (>10%), modérée (<10%) ou faible (<1%) et ceci selon le profil virologique, la maladie sous-jacente et le type et la durée du régime immunosuppresseur. Ces sujets peuvent être testés pour l'ADN du VHB sérique avant immunosuppression. S'ils sont virémiques, ils doivent être traités de la même manière que les patients positifs pour l'HBsAg.
- ❖ La prophylaxie doit se poursuivre pendant au moins 12 mois (18 mois pour les schémas à base de rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur et arrêtée uniquement si la maladie sous-jacente est en rémission.
- ❖ Les tests de la fonction hépatique et l'ADN du VHB doivent être testés tous les 3 à 6 mois pendant la prophylaxie et pendant au moins 12 mois après le retrait du traitement.

Dans notre série 03 patiente avaient le profil d'une hépatite B résolue, et la décision était une surveillance des transaminases et de la charge virale tous les 3mois. Et on n'a pas noté une réactivation du virus au cours du suivi clinico-biologique.

c. Dépistage du VIH : (151)

L'infection rétrovirale reste un problème majeur de santé publique de portée mondiale. La plupart des tests de dépistage du VIH les plus courants détectent les anticorps produits par le sujet dans le cadre de sa réponse immunitaire contre le virus.

- ❖ Le test de dépistage doit se faire avec consentement du patient on lui expliquant l'imperativité de l'examen dans ce contexte.

- ❖ Si test positif, la confirmation se fera par la technique western blot et immuno blot.
- ❖ Et La décision d'initier un traitement anti-retro-viral chez une personne asymptomatique est obligatoire et tient compte des bénéfices apportés par le contrôle de la réplication virale sur la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH et sur la réduction majeure du risque de transmission du VIH et tenant compte de son taux de lymphocytes CD4.
- ❖ Il est recommandé que le traitement par immunosuppresseurs ne soit débuté que si le patient est estimé contrôlé d'un point de vue immunovirologique en termes de lymphopénie CD4 et de charge virale
- ❖ Sous traitement, un suivi clinique et biologique (lymphocytes CD4 et charge virale) régulier auprès d'un médecin infectiologue spécialiste du VIH est recommandé.

d. Dépistage d'autres infections latentes :

Hépatite c : Le dépistage des anticorps dirigés contre le VHC par un test sérologique permet d'identifier les personnes qui ont été infectées par le virus ; Si ce test est positif pour les anticorps de l'hépatite C, un test d'amplification des acides nucléiques pour l'acide ribonucléique (ARN) du VHC (recherche d'ARN viral) est nécessaire pour confirmer l'infection chronique (142)

Syphilis : pas de recommandations pour son dépistage avant la mise en œuvre d'un traitement immunosuppresseur. (152)

Dans notre série, aucun malade n'avait une infection rétroviral, d'hépatite C ou de tuberculose active.

2. Vaccination :

La vaccination est souvent ignorée chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) en raison de leur état immunodéprimé. Les craintes incluent les craintes d'infection et de poussées, l'induction possible de l'auto-immunité et la génération d'auto-

anticorps. Cependant, l'immunodépression rend la vaccination importante pour les patients atteints de LES pour prévenir les infections dans ces populations de patients à haut risque.

Selon les recommandations de la HAS avant la mise sous traitement immunosuppresseur:

(1)

- Les vaccinations recommandées sont :
 - 1) Celles du calendrier vaccinal en vigueur pour la population générale
 - 2) La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque.
- Il est également recommandé chez les patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie (> 10 mg/j d'équivalent prednisone) de faire une vaccination contre la grippe saisonnière.
- Les patients lupiques immunodéprimés ne doivent pas recevoir de vaccin vivant en raison du risque de survenue d'une maladie vaccinale.
- La mise à jour des vaccinations doit se faire le plus tôt possible au cours de la maladie, si possible avant la mise en route d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie en particulier pour les vaccins vivants atténués qui ne pourront plus être administré ensuite (ROR, varicelle et fièvre jaune)
- Les vaccins inactivés ou sous-unitaires peuvent être administrés sans restriction particulière.
- Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive.
- Produits sanguins et vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune) : un délai doit être respecté entre l'administration d'un vaccin vivant (contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) et l'administration d'un produit sanguin (produit labile ou

immunoglobulines intraveineuses), afin de ne pas inactiver le vaccin par les immunoglobulines présentes dans le produit sanguin,

- Le BCG est contre-indiqué dans tous les cas.
- Les vaccinations doivent être réalisées de préférence au cours d'une phase inactive de la maladie lupique. Pendant les poussées, la vaccination reste cependant tout à fait possible en particulier contre la grippe et le pneumocoque, si elles n'ont pas été proposées avant.
- Avant de vacciner, il faut s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination.
- Après avoir vacciné, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).
- L'efficacité des vaccins peut être considérablement diminuée. Les vaccins peuvent nécessiter des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées.
- Pendant une corticothérapie, l'administration d'un vaccin vivant est contre indiquée au-delà des doses et durées suivantes (corticothérapie immunosuppressive) :
 - Chez l'adulte : 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de deux semaines.
 - Les « bolus » de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les trois mois qui suivent.

2.1. Vaccins recommandés (1 ;64) :

Le groupe EULAR a présenté des recommandations pour la vaccination des patients adultes atteints de rhumatismes inflammatoires dont le LES notamment.

a. Vaccin anti-pneumocoque:

- Il doit être proposée à tous patients lupiques :
- Il est bien toléré et n'induit pas d'aggravation de la maladie ;
- Il est moins immunogène que chez les sujets sains, surtout si la maladie est active et traitée par immunosuppresseur.

- Deux vaccins antipneumococciques sont désormais disponibles: le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23 valents (PPSV23) et le vaccin conjugué pneumococcique 13 valents (PCV13) avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les deux vaccinations, est désormais recommandé sur la base des recommandations du CDC et de la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses (ESCMID) pour les jeunes enfants, adultes de plus de 65 ans et patients à risque de pneumococcie.

b. Vaccin anti-grippale :

- ❖ Le vaccin doit être envisagé pour la majorité des patients et non pour tous.
- ❖ Il doit être proposé chaque année aux patients lupiques qui ont une immunodépression médicamenteuse.
- ❖ Il a été démontré que la vaccination antigrippale est immunogène chez les patients atteints de LES.
- ❖ Il doit être proposé chaque année aux patients lupiques qui ont une immunodépression médicamenteuse ou un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale ou une splénectomie ou un asplénisme et ceci entre les mois de septembre – novembre.

c. Vaccin anti-tétanique :

- ❖ Le groupe EULAR recommande une vaccination contre le tétanos conformément aux recommandations destinées à la population générale.
- ❖ Ce vaccin suit le schéma suivant :

- Chez la femme 5 doses :
 - VAT1 : Premier contact.
 - VAT2 : Un mois après VAT1.
 - VAT3 : Six mois après VAT2 ou en cas de grossesse.
 - VAT4 : Un an après le VAT3 ou en cas de grossesse.
 - VAT5 : Un an après le VAT4 ou en cas de grossesse.

d. Vaccins contre l'hépatite A et B

- ❖ Il est recommandé aux patients atteints de TIRA à risque de contracter l'hépatite A de se faire vacciner contre l'hépatite A. Les patients à risque comprennent les patients séronégatifs pour le VHA voyageant ou résidant dans des pays d'endémie.
- ❖ La vaccination des patients séronégatifs pour le VHB est recommandée. Des doses plus élevées ou un vaccin renforcé peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse anti-HBs chez les patients immunodéprimés.
- ❖ Un taux d'Ac antiHbs >100 est en faveur d'une vaccination protectrice.
- ❖ L'administration se fait selon le schéma suivant (M0, M1, M2 et M12).
- ❖ Concernant la surveillance de l'efficacité du vaccin :

Dans la population générale, un contrôle sanguin après vaccination est inutile car le vaccin est très efficace.

En effet, même si les anticorps peuvent disparaître quelques années après la vaccination, de nombreuses études ont formellement démontré la persistance de la protection au-delà de leur disparition, grâce à la mémoire immunitaire. (153)

e. Vaccin contre l'HSV :

- ❖ Le risque d'infection est plus élevé chez les patients atteints de LED de tous âges. Un vaccin vivant atténué contre le HZ a réduit le risque d'infection à ce dernier de 51% à 70% chez les personnes immunocompétentes de 50 ans et plus.
- ❖ Il est important de noter qu'un nouveau vaccin adjuvant contre le zona recombinant non vivant, appelé Shingrix, est autorisé en Europe depuis Mars 2018 et disponible dans certains pays. Le vaccin est recommandé pour les adultes de 50 ans et plus, y compris les patients immunodéprimés, et administré en deux doses intramusculaires à intervalles de 2 à 6 mois.

f. Vaccin contre l'HPV :

- ❖ Les femmes lupiques ont un risque significativement plus important d'avoir une infection persistante par les papillomavirus humains à haut risque oncogène et des anomalies cytologiques de haut grade du col utérin.

Dans le LES, il est recommandé que :

- Les patientes lupiques soient vaccinées contre l'HPV 16 et 18 comme la population générale :
- Vaccin HPV bivalent (Cervarix©, contenant l'adjuvant AS04) : entre 11 et 14 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois ; entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois.
- Ou vaccin HPV quadrivalent (Gardasil© qui immunise également contre les génotypes 6 et 11, non oncogène mais à l'origine de condylomes génitaux) : entre 11 et 13 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois ; entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 2 et 6 mois.

Depuis 2014, il est recommandé en population générale pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans que le nombre de doses soit réduit de trois à deux. Cette réduction n'est peut-être pas souhaitable dans le LS étant donné la moins bonne immunogénicité du vaccin dans cette population. La vaccination ne se substitue pas au dépistage par frottis cervico-utérins (FCU) car les vaccins ne protègent que contre 70% des papillomavirus oncogènes.

- ❖ Cette vaccination doit être proposée aux patientes lupiques âgées de plus de 19 ans qui n'auraient pas encore été vaccinées et qui n'ont pas eu de rapports sexuels.
- ❖ Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérins (FCU) doit être proposé annuellement aux patientes lupiques immunodéprimées (c'est à dire en cas d'antécédent de prescription, ou prescription actuelle d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie). Pour les patientes lupiques non immunodéprimées, les

recommandations sont les mêmes que dans la population générale : les FCU sont recommandés chez les femmes âgées de 25 à 65 ans tous les trois ans après deux frottis normaux réalisés à un an d'intervalle.

g. Vaccin anti VZV :

Pourra être proposé pour les patients atteints de lupus non immunisés, et ceci en l'absence de toute contre-indication, à savoir corticothérapie >10mg/j, traitement immunosuppresseur, ou asplénie.

Calendrier vaccinal proposé au cours du lupus systémique

Tableau XXII : Calendrier vaccinal proposé au cours du lupus systémique (1)

Vaccination contre :	Est-ce que ces vaccins sont contre-indiqués dans le LS ?	Indications et schéma vaccinal recommandés dans le LS
Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche	Non	Les rappels sont recommandés: - entre 11 et 13 ans par une dose de vaccin combiné dTcaPolio^a ; - à 25 ans par une dose de dTcaPolio ou, si la personne a reçu une dose de vaccin antioquelucheux depuis moins de 5 ans, une dose de dTPolio^b. Pour les personnes âgées de plus de 25 ans n'ayant pas reçu de rappel coquelucheux, un rattrapage avec un vaccin dTcaPolio pourra être proposé jusqu'à l'âge de 39 ans révolu ; - après 25 ans : - o patients immunodéprimés^c: rappel par une dose de dTPolio tous les 10 ans ; - o patients non immunodéprimés^d : rappel par une dose de dTPolio à 45, 65, 75, 85 ans, etc. (intervalle de dix ans au-delà de 65 ans) ; - chez les adultes ayant un projet parental dans les mois ou années à venir (« stratégie du cocooning »), à l'occasion d'une grossesse pour l'entourage familial et les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses 6 premiers mois (père, fratrie, adulte chargé de la garde du nourrisson), à la naissance pour la mère (l'allaitement n'est pas une contre-indication à la vaccination antioquelucheuse) et si la personne n'a pas reçu de vaccination antioquelucheuse dans les cinq dernières années: une dose avec le vaccin dTcaPolio. Les personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte contre la coqueluche et à nouveau en situation d'être en contact avec un nourrisson de moins de 6 mois recevront un vaccin dTcaPolio si la vaccination coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus ; nb : Le délai minimal séparant une vaccination dTPolio d'une dTcaPolio peut être ramené à un mois.
Pneumocoque	Non	Le vaccin est recommandé pour tous les patients atteints d'un LS : - patients immunodéprimés^e ou aspléniques ou néphrotiques ou atteint d'une brèche ostéo-méningée ou porteur d'un implant cochléaire ou candidat à une implantation : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose (au moins 2 mois après) de vaccin non conjugué 23-valent ; nb : pour les patients ayant reçu antérieurement un vaccin non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent. - autres patients : une dose de vaccin non conjugué 23-valent. La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.
Grippe saisonnière (vaccin inactivé)	Non	Une dose de vaccin chaque année est recommandée chez les patients exposés à un risque particulier : - les patients immunodéprimés^e ou aspléniques ; - les patients âgés de 65 ans et plus ; - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ; - les patients atteints des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, insuffisances cardiaques graves, valvulopathies graves, maladies des coronaires, antécédents d'accident vasculaire cérébral, néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques, drépanocytoses homozygotes, diabètes de type 1 et de type 2, maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose...(l'ensemble des sous populations concernées est listé dans le document original [1]) ; - les patients avec IMC ≥ 40 ; - Les patients séjournant dans un établissement de soins de suite ou un établissement médicosocial d'hébergement quel que soit leur âge ; - Les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ; - l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1].
Haemophilus influenzae de type b	Non	Une dose de vaccin est recommandée chez les patients ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.
Méningocoques	Non	Le vaccin est recommandé: - pour les patients ≤ 24 ans, n'ayant jamais reçu ce vaccin. En effet, en France, il est maintenant recommandé de vacciner les nourrissons de 12 mois avec le vaccin conjugué méningococcique C. Durant la période de mise en place de cette stratégie, il est recommandé de vacciner systématiquement jusqu'à l'âge de 24 ans révolus par une dose de vaccin conjugué méningococcique C [1] ; - pour les patients ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine, recevant un traitement par inhibiteur du C5a ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique : le vaccin conjugué tétravalent ACYW135 (deux doses à six mois d'intervalle en cas d'asplénie, une dose dans les autres situations) et le vaccin contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B (deux doses à un mois d'intervalle) sont recommandés. Si la personne a reçu antérieurement un vaccin non conjugué, un délai de trois ans est recommandé avant de la vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué [1]. La fréquence des rappels ne peut pas être précisée en l'état actuel des connaissances.
Hépatite A	Non	Deux doses selon le schéma 0 et 6 mois sont recommandées chez les patients exposés à un risque particulier :

La gestion du risque infectieux chez les patients suivis pour un lupus érythémateux disséminé

		- patients atteints de pathologie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; - les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ; - certaines professions et certains voyageurs ; - l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1].
Hépatite B	Non	Trois doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois sont recommandées chez : - les enfants ou les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus s'ils n'ont jamais été vacciné antérieurement [1]. - les patients exposés à un risque particulier : - o personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; - o usagers de drogues par voie parentérale ; - o personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...) ; - o personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ; - o l'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1] ; - o Cette vaccination est obligatoire pour certaines professions, dont les professions de santé (et leurs étudiants). La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée. Mais ceci ne s'applique pas aux patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et aux personnes immunodéprimées exposées au risque chez lesquels une sérologie annuelle est recommandée avec rappel dès que le taux d'anticorps descend au-dessous du seuil protecteur (10 UI/l).
Vaccin vivant : fièvre jaune, rougeole, oreillon, rubéole et varicelle	contre indiqués - chez les patients immuno déprimés^c - chez les femmes enceintes	• ROR, mise à jour selon les recommandations de la population générale [1, 2]: - o chez les personnes nées depuis 1980, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies : rattrapage pour obtenir, au total, 2 doses de ROR, en respectant un délai minimum d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies (ces deux doses de vaccin sont normalement administrées dans la petite enfance) ; - o chez les femmes nées avant 1980, non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse : une dose de ROR ; - Fièvre jaune : la vaccination (une dose tous les 10 ans) est indispensable pour un séjour dans une zone endémique. Elle doit donc être envisagée avant l'instauration (au moins 4 semaines et pas moins de 2 semaines) d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, s'il n'y a pas d'urgence à traiter, aux sujets susceptibles de voyager ultérieurement en zone d'endémie et n'ayant pas été préalablement vaccinés au cours des dix dernières années [2] ; - Varicelle : la vaccination (deux doses à quatre à huit semaines d'intervalle) est recommandée : - o en cas de risque particulier [1]. Par exemple, les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse ou dans les suites d'une première grossesse et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué. L'ensemble des sous-populations concernées est listé dans le document original [1]. - o avant l'instauration (au moins 6 semaines) d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, s'il n'y a pas d'urgence à traiter, et en l'absence d'antécédent de varicelle ou en cas d'histoire douteuse si la sérologie est négative [2].
Papillomavirus humain	Non	Recommandé chez toutes les filles âgées de 11 à 14 ans et en rattrapage pour les filles de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées : - vaccin quadrivalent : entre 11 et 13 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois / entre 14 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 2 et 6 mois ; - ou - vaccin bivalent : entre 11 et 14 ans révolus: 2 doses espacées de 6 mois / entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses selon le schéma 0, 1 et 6 mois. remarque : depuis 2014, il est recommandé en population générale pour les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans que le nombre de doses soit réduit de trois à deux [1]. Cette réduction n'est peut-être pas souhaitable dans le LS étant donné la moins bonne immunogénicité du vaccin dans cette population.

IX. Recommandations :

- ❖ Poser la bonne indication du traitement.
- ❖ Renforcer la surveillance (clinico-biologique) chez les sujets à risque : cytopénie, traitement immunosuppresseur, corticothérapie...
- ❖ Éduquer le malade lupique : risques d'infections, l'importance de consulter en cas d'apparition de signes infectieux spécifiques ou pas (fièvre, toux ...)
- ❖ L'importance de la vaccination
- ❖ Prophylaxie en cas de tuberculose latente doit être débuté 03 semaines avant de démarrer un traitement immunosuppresseur.
- ❖ Prophylaxie vaccinale en cas d'hépatite virale B non séroconvertie.
- ❖ Prophylaxie anti pneumocystose et anguillulose doit être envisagé chez la population à risque : Patients mis sous traitement par corticothérapie ou immunosuppresseurs et ayants séjournés dans une zone d'endémie parasitaire.
- ❖ La bonne observance du calendrier vaccinale prophylactique : le patient doit veiller sur le respect des dates, doses et intervalles
- ❖ Prévoir de créer une consultation de vaccinologie pour les patients candidats à un traitement immunodéprimant pour les mieux surveiller



CONCLUSION

*L*e lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique, caractérisée par une atteinte multi systémique dont les manifestations cliniques et l'expression biologique et immunologique sont variables dominées par la présence d'anticorps antinucléaires, particulièrement l'anti-DNA natif, évoluant par des périodes de poussées entrecoupées de rémission.

*C*est une pathologie à prédominance féminine frappante avec un pic d'incidence au cours de la période d'activité ovarienne, qui fait appel à un panel thérapeutique à l'origine d'une immunodépression du système immunitaire inné, exposant le malade lupique à un risque élevé d'infections.

*L*es infections sont des complications fréquentes au cours du LES et constituent une des principales causes de morbidité et de mortalité de la maladie.

*L*e risque infectieux est plus élevé chez les malades ayant une cytopénie ; mis sous traitement immunosuppresseurs ou une corticothérapie.

*L*a distinction entre une infection aiguë et une poussée de lupus est un défi clinique courant dans le traitement des patients atteints de LES.

*E*lles doivent être systématiquement évoquées devant toute fièvre, signes généraux ou localisation viscérale.

*U*n bilan infectieux préalable, un suivi régulier et une vaccination efficace occupent une place importante dans l'éventail des moyens préventifs pour lutter contre le risque infectieux.



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I- Identité

Date d'entrée :

Date de sortie :

Nom et prénom :

Dossier N°:

Age :

Sexe : F ☐ M ☐

Profession :

Lieu de résidence : Urbain ☐ Rural ☐

Statut matrimonial : célibataire ☐ marié(é) ☐ divorcé(é) ☐
veuf(ve) ☐

Régime d'assurance : FAR ☐ CNOPS ☐ CNSS ☐ AUTRE ☐ SANS ☐

II- Antécédents

1 – Personnels :

a- Médicaux :

– Diabète HTA

– Tuberculose : oui non

→ Si oui : localisation : Pulmonaire Abdominale ganglionnaire
osseuse autres

– Hépatite : oui non

→ Si oui quel type : A B C

–autres infections à préciser :

–prise médicamenteuse : oui non

 ➔ Si oui à préciser : oui non

–Rapports sexuelles à risque :

–Maladie auto-immune connue :

 ➔Si oui ; laquelle :

 ➔Si femme : gynécologique : Gestité :

Parité :

Notion de fausses couches à répétitions : oui non

 b- Chirurgicaux :

➔ oui Δ non Δ

 Localisation :

 Raison :

 c- Toxico allergiques :

➔Tabagisme : oui Δ non Δ

 Si oui : Passif Δ Occasionnel Δ Actif Δ

➔ Ethylisme : oui Δ non Δ

➔Drogues : oui Δ non Δ

➔Autres :

 2- Familiaux :

Oui ☐ non ☐

Si oui : à préciser :

III- Diagnostic positif

1– Délai de consultation

2– Motif de consultation :

Signe d'appel généraux : oui ☐ non ☐

Signe d'appel spécifique d'organe : oui ☐ non ☐

Si oui lequel : Cutané ☐ Rénale ☐ Neurologique ☐
Articulaire ☐

Autre :

3– Signes généraux :

Etat clinique du malade : FC : FR : TA

Pâleur cutanéomuqueuse ☐

Bandelette urinaire : Protéine ☐ Glucose ☐ hématurie ☐
☐ PH urinaire ☐

Asthénie ☐ Amaigrissement ☐
Fièvre ☐

→ Classification OMS de l'état général

0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

4– Signes physiques :

→ Atteinte cutanée : oui ☐ non ☐

→ Atteinte articulaire : oui ☐ non ☐

- Atteinte rénale : oui Δ non Δ
- Atteinte neurologique : oui Δ non Δ
- Atteinte hématologique : oui Δ non Δ
- Atteinte cardiovasculaire : oui Δ non Δ
- Atteinte respiratoire : oui Δ non Δ
- Atteinte oculaire : oui Δ non Δ
- Syndrome sec : Xérophtalmie Δ Xérostomie Δ
- Autre manifestation :

IV- Examen paraclinique :

1- Bilan biologique :

Anémie : oui Δ non Δ

→ Hémolytique : oui Δ non Δ

→ Inflammatoire : oui Δ non Δ

Leucopénie : oui Δ non Δ

→ neutropénie : oui Δ non Δ

→ lymphopénie : oui Δ non Δ

Thrombopénie : oui Δ non Δ

Fonction rénale : Normale Δ perturbée Δ DFG : Stade de l'IR :

Fonction hépatique : Normale Δ cytolysé hépatique Δ cholestase hépatique Δ

Proteinurie de 24h : normale Δ perturbée Δ non faite Δ

2- Bilan inflammatoire :

VS : normale Δ augmentéeΔ

Fibrinogène : oui Δ non Δ normal Δ augmentéeΔ

CRP : normal Δ augmentéeΔ

Ferritinémie : normale Δ basse Δ élevée Δ non faiteΔ

Ponction lombaire :Δ

Dosage du complément : oui Δ nonΔ

C3 : normal Δ basseΔ

C4 : normal Δ basseΔ

CH50 : normal Δ basseΔ

Electrophorèse des protéines sérique : normale Δ perturbée à Δ

3- Bilan Infectieux :

Pro calcitonine : normal Δ augmentéeΔ

ECBU : normal ΔinfectéeΔ

4- Bilan pré-thérapeutique :

❖ Sérologie Hépatite B :

AgHbs : positif Δ négatif Δ AgHbe : positif Δ négatif Δ

AcHbs : positif Δ négatif Δ AcHBc : positif Δ négatif Δ

AcHbe : positif Δ négatif Δ

ADN VHBΔ

Profil en faveur de :

Hépatite B ancienne guérieΔ

Hépatite B activeΔ

Patient vacciné contre l'hépatite BΔ

❖ Sérologie Hépatite C :

Ac HVC Δ AgHVCΔ

ARN VHCΔ

Profil en faveur de :

Hépatite C activeΔ

Hépatite C guérieΔ

Absence d'hépatite CΔ

❖ Sérologie syphilitique :

TPHA quantitative VDRL qualitativeΔ

Profil en faveur :

Absence de tréponématoseΔ

Présence d'une tréponématoseΔ

❖ Sérologie VIH 1 et 2 :Δ

❖ Tuberculose :

Quantiféron : positif Δ négatif Δ

PCR du BK : positive Δ négativeΔ

5- Bilan radiologique et fonctionnel :

- ❖ Radio thorax : Normale Δ anormal Δ
- ❖ ECG : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ ETT : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ Echographie rénale : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ Echographie abdominale : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ Tomodensitométrie cerebral : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ IRM encéphalique : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ TDM TAP : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ EFR : oui Δ non Δ normal Δ anormal Δ
- ❖ Radio des mains : oui Δ non Δ
- ❖ Radio des pieds : oui Δ non Δ

6- Anatomo-pathologie :

- ❖ Ponction biopsie rénale : oui Δ non Δ

Classification de la maladie rénale lupique :

Stade I Δ

Stade II Δ

Stade III Δ

Stade IV Δ

Stade V Δ

- ❖ Biopsie des glandes salivaires :

Absence de sialadénite Δ

Sialadénite chronique grade 01 Δ

Sialadénite chronique grade 02 Δ

Sialadénite chronique grade 03 Δ

Sialadénite chronique grade 04 Δ

❖ Biopsie cutanée : Δ

❖ Autres :

7– Bilan Immunologique :

Anticorps anti-nucléaire : Positif Δ négatif Δ

IF : Homogène Δ périphérique Δ

Moucheté Δ

Anti DNA natifs: Positif Δ négatif Δ

Ac Antiphospholipides : Positif Δ négatif Δ

Ac anti cardiolopines : Positif Δ négatif Δ

Ac anti B2 glycoprotéines : Positif Δ négatif Δ

Anti Histones : Positif Δ négatif Δ

Anti Sm : Positif Δ négatif Δ

Anti SSA : Positif Δ négatif Δ

Anti SSb : Positif Δ négatif Δ

Anti RNP : Positif Δ négatif Δ

Anti SLC 70 : Positif Δ négatif Δ

Anti Jo-1 : Positif Δ négatif Δ

Test de coombs : Positif Δ négatif Δ

Ac anti-plaquettes : Positif Δ négatif Δ

Facteur rhumatoïde : Positif Δ négatif Δ

Ac Anti coagulants circulants : Positif Δ négatif Δ

Autres :

V- Conduite à tenir thérapeutique :

1– Mesures symptomatiques :

2– Traitement de la maladie lupique :

AINS Δ

Aspirine Δ

Corticothérapie : bolus Δ

VO Δ

Durée :

Antipaludeins de synthèse : Δ

Immunosuppresseurs : Cyclophosphamides Δ

Azathioprine : Δ

Anti CD 20 : Δ

3– Vaccinations :

Antipneumocoque : oui Δ non Δ

Virus de la grippe : oui Δ non Δ

Vaccination contre l'hépatite B : oui Δ non Δ

VI- SURVEILLANCE :

Clinique :

Biologique :

VII- Evolution :

❖ Complications Liés au traitement :

❖ Complications liés à la maladie :

❖ Infection :

Oui Δ non Δ

Localisation : pulmonaire Δ urinaire Δ neurologique Δ ORL Δ cutanée Δ

Gravité :

Confirmation bactériologique :

Traitement

Évolution après traitement

❖ Décès : oui Δ non Δ

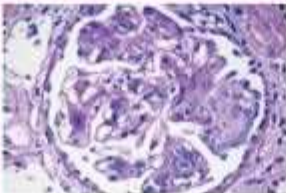
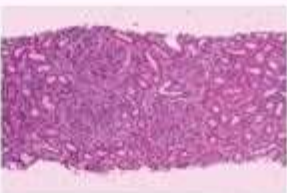
 quand Δ cause Δ

Annexe 2 : Critères de classification de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le LES

Critères "cliniques"	
Lupus cutané aigu / subaigu	<u>Aigu</u> : érythème malaire, lupus bulleux, nécrolyse toxique épidermique, érythème maculo-papuleux ou photosensible (sans dermatomyosite) <u>Subaigu</u> : lésions psoriasiformes ou polycycliques résolutives sans cicatrice ou avec dépigmentation / télangiectasies
Lupus cutané chronique	≥ 1 parmi : - Lupus discoïde classique - Lupus hypertrophique ou verruqueux - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus - Lupus chronique muqueux - Lupus timidus - Lupus engelure - Forme frontière lupis discoïde / lichen plan
Ulcérations	Buccales, ou nasales
Alopécie non-cicatricielle	Eclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec cheveux cassés (éliminer les différentiels: pelade, mdct, carence martiale...)
Atteinte rhumato	Synovite touchant ≥ 2 art. Ou arthralgies avec dérouillage matinal >30 min touchant ≥ 2 art.
Sérites	<u>Pleurésie</u> - Typique > 24h - Ou épanchement ou frottement pleural <u>Péricardite</u> - Douleur typique > 24h - Ou épanchement ou frottement péricardique - Ou signes ECG

Atteinte rénale	ProtU > 500 mg/24h Ou cylindres hématiques
Atteinte neurologique	<u>≥ 1 parmi :</u> - Convulsions - Psychose - Myélite - Mononévrite multiple - Neuropathie périph. / atteinte des PC - Sd confusionnel
Anémie hémolytique	-
Leucopénie (1 épisode suffit)	Leuco < 4 G/L Ou lympho < 1 G/L
Thrombopénie (1 épisode suffit)	Plaquettes < 100 G/L
Critères immunologiques	
AAN	(norme du laboratoire)
Anti-ADN natif	(norme du laboratoire)
Anti-Sm	-
Anti-phospholipide	<u>≥ 1 parmi :</u> - Anticoagulant circulant - Faux + au VDRL - IgA/G/M anticardiolipine à titre moyen ou fort - IgA/G/M anti-β2-GP1
Hypocomplémentémie	Portant sur le C3, C4 ou CH50
Test de Coombs direct positif	(en l'absence d'anémie hémolytique)

Annexe 3 : Classification des lésions rénales au cours de LES

TABLE: INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY/RENAL PATHOLOGY SOCIETY (ISN/RPS) 2003 CLASSIFICATION OF LUPUS NEPHRITIS (CLASSES II-V)			
Class II	Class III	Class IV	Class V
Mesangial proliferative LN	Focal LN	Diffuse LN	Membranous LN
			
			
The glomeruli show mesangial proliferation with mesangial immune deposits by IF (lower panel) and EM. Isolated subepithelial or subendothelial deposits may be present by IF or EM.	Active or inactive segmental or global endocapillary or crescentic GN involving less than 50% of all glomeruli. Segmental is defined as a lesion that involves less than half of the glomerular tuft.	Active or inactive segmental or global lesions in > 50% of all glomeruli. The glomerular lesions are classified as global (G) when > 50% of the involved glomeruli have global lesions (upper panel), and as segmental (S) when > 50% of the involved glomeruli have segmental lesions (lower panel).	Global or segmental subepithelial immune deposits, usually with mesangial alterations. Class V LN may occur in combination with Class III or IV LN.

LN = Lupus Nephritis; IF = Immunofluorescence; EM = Electron Microscopy



RESUMES

Résumé

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, d'étiopathogénie complexe, touchant principalement la femme et évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission ; dont L'infection, représente la complication majeure la plus redoutable.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, s'étalant de janvier 2014 à décembre 2018 réalisé au sein du service médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et dont le but est de dégager les facteurs de risques de survenue d'un épisode infectieux, d'identifier ses différents modes de présentation, les moyens diagnostics, thérapeutiques et de prévention primaire et secondaire efficaces

Notre série a comporté 50 cas dont 47 femmes et 3 hommes avec un sexe ratio femme/homme est de 15.6. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 34.44 ans. Le tableau clinique était dominé par l'atteinte cutanée (52%) articulaire (38%), l'atteinte rénale (26%).

Sur le plan biologique, la leucopénie a été retrouvée dans 26% des cas, lymphopénie 18% et l'anémie dans 46% ; le bilan infectieux avait montré 04 sites d'infections préexistantes au moment du diagnostic (3 au niveau pulmonaire et 1 au niveau urinaire) ; le bilan pré thérapeutique a objectivé un portage chronique d'HVB dans 03 cas, et un quantiféron positif dans 6% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 100% de nos patients ont reçu une corticothérapie systémique et 44% ont été mis sous traitement immunosuppresseur.

En ce qui concerne le statut vaccinal, 56% de nos malades ont eu une triple vaccination préventive (anti-grippale, antipneumococcique et anti-HVB)

Sur le plan statistique, notre étude a montré que la leucopénie ($p=0.04$), la lymphopénie ($p=0,043$), l'hyperleucocytose ($p=0,043$), la mise sous corticothérapie ($p=0,047$) ou sousimmunosuppresseurs ($p=0,027$) sont des facteurs de risque d'avènement d'un épisode infectieux au décours du suivi des malades lupiques.

Notre série rejoint les données retrouvées dans les différentes séries de la littérature ainsi que les recommandations du groupe EULAR pour la vaccination préventive.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease, of complex etiopathogenesis, occurring predominantly in young women and progressing by relapses interspersed with phases of remission; infection, represents it's major complication.

This is a retrospective descriptive and analytical study, spanning from January 2014 to December 2018 carried out in the internal medicine service at the Avicenne Military Hospital in Marrakesh, the goal is to identify the risk factors for occurrence of an infectious episode, identify its different modes of presentation, methods of diagnosis, therapeutic and effective primary and secondary prevention means.

Our series included 50 cases: 47 women and 3 men with a female / male sex ratio of 15.6. The average age of our patients at the time of diagnosis was 34.44 years. The clinical manifestations were dominated by Skin and mucous membrane manifestations (52%) joint (38%), renal manifestations (26%).

Biologically, leukopenia was found in 26% of cases, lymphopenia 18% and anemia in 46%; the infection report had shown 04 pre-existing infections at the time of diagnosis (3 pulmonary and 1 urinary); the pre-therapeutic assessment objectified a Chronic HBV infection in 03 cases, and a positive IGRAs in 6% of the cases.

Therapeutically, 100% of our patients received systemic corticosteroid therapy and 44% were put on immunosuppressive therapy.

Regarding the vaccination status, 56% of our patients have had a triple preventive vaccination (anti flu, anti pneumococcal, anti HVB).

Statistically, our study showed that leukopenia ($p = 0.04$), lymphopenia ($p = 0.043$), hyperleukocytosis ($p = 0.043$), corticosteroid therapy ($p = 0.047$) or immunosuppressive therapy ($p = 0.027$) are risks factors of the advent of an infectious episode after the follow-up of lupus patients.

Our series joins the data found in the various series of the literature as well as the recommendations of the EULAR group for preventive vaccination.

ملخص

يعتبر داء الذئبة الحمراء مرضا مناعيا ذاتيا سببه الرئيسي مجهول لحد الساعة ويعتقد أنه ينطوي على العديد من العوامل منها الهرمونية والبيئية والجينية. هو مرض يؤثر على النساء خصوصا و يتميز بانتكاسات تتخللها بعض مراحل السكون، و تعتبر العدوى إحدى أكثر وأخطر المضاعفات التي يجب تجنبها و محاولة التصدي لها .

لأجل هذا قمنا بإجراء دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي، تمتد على مدى 05 سنوات من يناير 2014 إلى دجنبر 2018، أجريت داخل مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا في مراكش، والتي تهدف إلى تحديد عوامل الخطر لحدوث حالة عدوى، طرق العرض المرضية المختلفة، ووسائل التشخيص و العلاج و الوقاية الأولية و الثانوية الفعالة.

تضمنت سلسلتنا 50 حالة بما في ذلك 47 امرأة و 3 رجال بنسبة للإناث / الذكور بلغت 15.6. كان متوسط عمر مرضانا وقت التشخيص 34.44 سنة، فيما كانت الحالات المرضية السريرية عبارة عن إصابات جلدية في (52٪ من الحالات) العظام و المفاصل في (38٪ من الحالات) و تلف للكلي في (26٪ من الحالات).

من الناحية البيولوجية، تم العثور على نقص الكريات البيضاء في 26٪ من الحالات، وقلة اللبافويات في 18٪ من الحالات وفقر الدم في 46٪ من الحالات. أظهر التقييم المعدي 04 حالات عدوى موجودة مسبقاً وقت التشخيص (3 حالات منها كانت رئوية و حالة بولية) ؛ أظهر التقييم السابق للعلاج وجود ناقل مزمن لفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي باء في 03 حالات، ومقاس إيجابي لداء السل في 6٪ من الحالات.

من الناحية العلاجية، تلقى 100٪ من مرضانا العلاج بالكورتيكوستيرويدات و 44٪ منهم خضعوا للعلاج بمثبطات للمناعة.

و فيما يتعلق بحالة التطعيم، حصل 56٪ من مرضانا على تطعيم وقائي ثلاثي ضد فيروس الالتهاب الكبدي باء، فيروس الإنفلونزا، بكتيريا المكورات الرئوية.

إحصائيًا، أظهرت دراستنا أن قلة الكريات البيض ($P=0.04$) أو قلة اللبافويات ($P=0.043$) أو فرط في الكريات البيضاء ($P=0.047$) أو استعمال أدوية مثبطة للمناعة كلها كانت عوامل تجعل الفرد عرضة للعدوى المرضية خلال مراحل تطور داء الذئبة على المدى القصير أو الطويل.

و في الأخير، فإن نتائج سلسلتنا تنضم للعديد من البيانات الموجودة في مختلف الدراسات المحلية منها و العالمية بالإضافة إلى توصيات المجموعة العالمية للتطعيم الوقائي.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Zahir Amoura**
Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique
Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres
maladies auto-immunes rares/ 2017
2. **René-Louis HUMBEL**
Le Lupus – Histoire du Lupus
2010
3. **Manuel CUEN 2018**
Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides
Néphrologie 8^{ème} édition chapitre 12 – item 190
4. **Said El Kettani**
Profil épidémiologique du lupus érythémateux systémique dans un
cabinet libéral de Médecine Interne
communication affichée lors du XXI^{ème} Congrès Maghrébin de Médecin Interne
Les 27, 28 et 29 Avril 2017 Hôtel Océana Hammamet, Tunisie
5. **F. Z. Elhattab, L. Essaadouni**
Incidence du lupus systémique à Marrakech
Thèse N° X 2013
6. **Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS**
Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus
erythematosus.
Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb ;39(4):257–68
7. **Peter H Schur, MDBevra H Hahn, MD**
Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus
Avril, 2019
8. **Mathian.A.**
Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update.
Rev Med Interne. 2014 Aug;35(8):503–11

9. **Shlomchik MJ.**
From T to B and back again: positive feed- back in systemic autoimmune disease.
Nat Rev Immunol 2001;1:147-53.

10. **Nagata S.**
Autoimmunity and the clearance of dead cells.
Cell 2010;140:619-30.

11. **Petitpierre.S, Aubert.V.**
Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne
Rev Med Suisse 2009; volume 5. 823-831

12. **Choi.J.**
The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update
Curr Opin Immunol. 2012 Dec; 24(6): 651-657.

13. **Bernard .F .**
Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire
La Revue de médecine interne 31 (2010) 116-127

14. **Peter.A.**
Expanding the B Cell-Centric View of Systemic Lupus Erythematosus
Trends in Immunology, May 2017, Vol. 38, No. 5

15. **Podolska MJ, Biermann MHC.**
Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update
J Inflamm Res. 2015; 8: 161-171

16. **Sandhu V.**
SLE and Serum Complement: Causative, Concomitant or Coincidental?
Open Rheumatol J. 2017; 11: 113-122

17. **S. Ketari, O. Cherif.**
Rôle des œstrogènes dans le lupus érythémateux systémique.
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 783-790.

- 18. Caza.T.**
Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus.
Int Rev Immunol. 2014 Jul-Aug;33(4):330-63
- 19. Cruz.D.**
Systemic lupus erythematosus
Lancet 2007; 369: 587-96
- 20. Tan.T, Fang.H.**
Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population.
J Rheumatol. 2012 Apr;39(4):759-69
- 21. Mok.C, Lau.C.**
Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus.
Lupus. 1999;8(3):188-96.
- 22. Garcia.MA,Marcos.JC.**
Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients.
Lupus. 2005;14(12):938-46.
- 23. Renau.AI,Isenberg.DA**
Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period.
Lupus. 2012 Sep;21(10):1041-8. Epub 2012 Apr 13.
- 24. M. Lehraiki,**
Le lupus érythémateux systémique , expérience du service de médecine interne au CHU d'Oujda, 54 observations, 2015, 47-15.

25. **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.
26. **Shim.JS,Sung.YK.**
Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea.
Rheumatol Int. 2014 Jul;34(7):909–17
27. **Arnaud L, Fagot JP.**
Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation–wide population–based study.
Autoimmun Rev. 2014 Nov;13(11):1082–9.
28. **Pons–Estel Gjet.**
Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Expert Rev Clin Immunol. 2017 Aug;13(8):799–814
29. **Heshin–Bekenstein.M, Perl.L.**
Final adult height of patients with childhood–onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis
Pediatr Rheumatol Online J. 2018; 16: 30
30. **Brailovski.E, Vinet.E.**
Marital status and age of systemic lupus erythematosus diagnosis: the potential for differences related to sex and gender
Lupus Sci Med. 2019; 6(1): e000325
31. **Rabbani.MA,Habib.HB.**
Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients.
Lupus. 2009 Aug;18(9):848–55
32. **AS Al Arfaj, N Khalil.**
Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia.
Lupus (2009) 18, 465–473

33. **J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb.**
Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai.
Lupus (2008) 17: 62–66.

34. **Cush Jack**
New EULAR/ACR Classification Criteria for SLE
RheumNow – Rheumatology News & Information, august 2019

35. **Wallace.D, Gladman.D.**
Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults
Up to date, 2019, Topic 4668

36. **Cojocaru.M.**
Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus
Maedica (Buchar). 2011 Oct; 6(4): 330–336

37. **Cruz.DP.**
Systemic lupus erythematosus.
Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):587–96.

38. **Borba EF.**
Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations.
Lupus. 2013 Jun;22(7):744–9.

39. **Soufia Dadoui**
Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du lupus érythémateux systémique expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 23 cas) 2016

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

41. **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
42. **Wilson.H, lighstone.L**
Manifestations of lupus in the kidney and how to manage them
Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 32, Issue 10, October 2017, Pages 1614-1616
43. **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.
44. **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
45. **V.A .Seligman, C. Suarez, R. Lum, S.E. Inda, D. Lin and H.**
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
46. **Vila.LM,Mayor.AM.**
Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus.
Lupus. 1999;8(4):279-86.
47. **R. Klii, I. Chaabene.**
Atteinte cutanée au cours du Lupus érythémateux systémique : à propos d'une série de 103 cas
76e congrès SNFMI, Paris, 6 au 8 décembre 2017 / La Revue de médecine interne 38S
(2017) A109-A248

48. **MA Rabbani, HB Habib.**
Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients.
Lupus (2009) 18; 848–855.
49. **Arriens C, Wren J.**
Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest
Rheumatology, Volume 56, Issue suppl_1, April 2017, Pages i32–i45
50. **Bhatt A and Berliner N.**
Hematologic Manifestations of SLE
Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment, 2012
51. **Janoudi N and Bardisi S.**
Haematological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus
InTech, 2012, 363–382
52. **Fayyaz A, Iggoe A.**
Haematological manifestations of lupus
Lupus Sci Med. 2015; 2(1): e000078
53. **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
54. **Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J**
Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus.
Rheumatology (Oxford). 2006 Aug; 45(8):994–8.
55. **Chen W, Lin J**
Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus.
Clin Rheumatol. 2011 Nov; 30(11):1515–6.
56. **<http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/1800faq.html>**

57. **Laurence Guis**
Anticorps Anti-Nucléaires : l'aspect DFS70
www.biomnis.com
58. **Zian Z, Maamar.M.**
Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco
Biomed Res Int. 2018; 2018: 3139404
59. **S. Haddouk ^a, M. Ben Ayed.**
Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations
Pathologie Biologie 2005, 53, pages 311-317
60. **Pascale Chrétien**
Les anticorps anti-ADN
7e colloque GEAI, Paris, juin 2012.
61. **Baline K, Zaher K.**
Systemic Lupus and kidney disease : contribution of anti-SSA
Pan Afr Med J. 2015; 20: 39
62. **S. Mehlal, F. Batteux**
Auto-anticorps anti-ADN natif
EMC 2016 ; 90-30-0015-A
63. **GS Alarcon, AW Friedman.**
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
64. **Fanouriakis.A, kostopoulou.M.**
2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus
Rheum Dis 2019;78:736-745
65. **G. Stojan and M. Petri**

The risk benefit ratio of glucocorticoids in SLE: have things changed over the past 40 years?

Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017 Sep; 3(3): 164-172.

66. American health and drug benefits

Serious Infections among Patients with Lupus Who Receive Corticosteroids and Immunosuppressants

<http://www.ahdbonline.com/articles/1601-serious-infections-among-patients-with-lupus-who-receive-corticosteroids-and-immunosuppressants>

67. Utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes (hors PR et vascularites à ANCA)

club rhumatismes et inflammations – item 22

68. Ankita Srivastava

Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus

Indian J Dermatol. 2016 Sep-Oct; 61(5): 550-553.

69. Anne Savey et Jacqueline Grando

Prévention du risque infectieux : Du savoir à la pratique infirmière

Centre de Coordination de la lutte contre les Infections Nosocomiales Sud-Est

70. Esposito S, Bosis S.

Infections and systemic lupus erythematosus.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Sep;33(9):1467-75.

71. Paton.N, Cheong.K.

Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus

Q J Med 1996; 89:531-538

72. Ruiz.J, Dominguez.N.

The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): A Clinical-Immunological Tool to Predict Infections in Lupus Patients

Front. Immunol., 14 January 2019

73. Jung.J, Yoon.D.

- Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus
Sci Rep. 2019; 9: 9704.
74. **Hou.C, Jin.O.**
Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus.
Clin Rheumatol. 2018 Oct;37(10):2699–2705
75. **Khedher.M, Said.F.**
Les infections au cours du lupus érythémateux systémique
La Revue de Médecine Interne, Volume 38, June 2017, Page A176
76. **Hou.C.**
Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus.
Clin Rheumatol. 2018 Oct;37(10):2699–2705
77. **Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC.**
Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am
J Kidney Dis. 2004;43(2):197–208.
78. **Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X, Yu H.**
Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Nephrol Dial Transplant. 2007;22(7):1933–42.
79. **Jallouli.M, Frigui.M.**
Infectious complications in systemic lupus erythematosus: A series of 146 patients
La revue de médecine interne 2008, 29, pages 626–631
80. **Singh.J, Hossain.A.**

Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis
BMC Medicine volume 14, Article number: 137 (2016)

81. Ruiz-Irastorza G.

Glucocorticoid use and abuse in SLE.
Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51(7):1145–53

82. Atzeni F, Bendtzen K.

Infections and treatment of patients with rheumatic diseases.
Clin Exp Rheumatol. 2008 Jan–Feb;26(1 Suppl 48):S67–73.

83. Kasturi.S.

Corticosteroids in Lupus.
Rheum Dis Clin North Am. 2016 Feb;42(1):47–62

84. Ruiz-Irastorza G, Olivares.N.

Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Res Ther. 2009;11(4):R109

85. Jung.YJ, Yoon.D .

Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus
Sci Rep. 2019; 9: 9704.

86. Muñoz-Grajales.C, Peñaranda.L.

Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico
Rev.Colomb.Reumatol. vol.20 no.3 Bogotá july/Sept. 2013

87. Ju–Yang,J, Chang–Hee.S

Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare
Korean J Intern Med. 2017 May; 32(3): 429–438.

88. Ospina FE, Echeverri A.

- Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus.
Rheumatology (Oxford). 2017 Apr 1;56(suppl_1):i46–i54
89. **Meyer .O**
Les anticorps anti-CRP dans le lupus
Revue du rhumatisme 77 (2010) 424–429
90. **Ospina.F, Echeverri.A.**
Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus
Rheumatology, Volume 56, April 2017, Pages i46–i54
91. **Littlejohn E.**
The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever
Lupus. 2018 Jun; 27(7): 1123–1129.
92. **Wang.J, NIU.R.**
The diagnostic values of C-reactive protein and procalcitonin in identifying systemic lupus erythematosus infection and disease activity.
Medicine (Baltimore). 2019 Aug;98(33):e16798
93. **Aringer.M**
Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus
Journal of Autoimmunity 2019, 102374
94. **Echeverri A, Naranjo-Escobar Jet.**
Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS.
Lupus. 2018 Jun;27(7):1130–1139
95. **Yu J, Xu B.**
Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.
Mod Rheumatol. 2014 May;24(3):457–63
96. **Serio I, Arnaud L.**
-

Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review.

Clin Rheumatol. 2014 Sep;33(9):1209–15

97. Sawada Tet.

Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency.

Immunol Med. 2019 Mar;42(1):1–9

98. Pradhan Vet.

Mannose binding lectin (MBL) in autoimmunity and its role in systemic lupus erythematosus (SLE).

J Assoc Physicians India. 2010 Nov;58:688–90.

99. Perazzio SF, Silva NP.

Mild and moderate Mannose Binding Lectin deficiency are associated with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Brazilian patients.

Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016 May–Jun;56(3):220–7.

100. Catherine Dupeyron

Modalités de transmission des infections

Développement et santé, 2018

101. João Cláudio Barroso Pereira

Systemic lupus erythematosus association with tuberculosis – Critical review

Rev Port Pneumol 2008; XIV: 843–855

102. Ben m'rad M, Gherissi D, Mouthon L.

Risque de tuberculose au cours des maladies systémiques.

Presse Med 2009;38: 274–90.

103. Organisation mondiale de la Santé 2018

Infection tuberculeuse latente : Lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique.

104. Organisation mondiale de la Santé 2019

Tuberculose

105. Lioté.H

Tuberculose, agents anti-TNF- et autres immunosuppresseurs

Revue des Maladies Respiratoires ;25 N° CPLF – juin 2008

106. Olivier Epaulard

Infections et biothérapies

DU de thérapeutiques anti-infectieuses 20 mars 2015

107. Organisation mondiale de la Santé 2018.

Pneumocoque

Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination

108. Van Aalst.M , Lötsch.F.

Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Immunocompromised Patients: a Systematic Review and Meta-analysis

Travel Medicine and Infectious Disease, 2018 ; doi: 10.1016

109. Haute autorité de la santé.

Vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13 valents

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

110. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW.

Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections.

Lupus 2014;23:1512-6.

111. Duchet-Niedziolka.P , Hanslik.T.

Pneumococcal infections and vaccination in patients with systemic autoimmune and/or inflammatory diseases

La Presse Médicale 2009 ; 38 : 243-50

112. Schurder.J, Goulenok.T.

- L'infection à pneumocoque au cours du lupus érythémateux systémique
Revue du Rhumatisme 2018 ; 85 : 564-67
113. **El Fane.M, Esseban.M.**
Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux disséminé.
Rev Mar Rhum 2015; 32: 3-9
114. **Tsai.Y, Hou.C.**
Risk Factors and Bacterial Profiles of Urinary Tract Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus
ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY (2007) 25: 155-161
115. **Vaughan.KD, Aquart.AM**
Systemic Lupus Erythematosus and Neisseria gonorrhoea A Case of the Arthritis-dermatitis Syndrome
West Indian Med J 2011; 60 (6): 688
116. **Sorin.C, Gulati.R.**
A case of disseminated gonococcal infection in a patient with severe systemic lupus erythematosus, lupus nephritis
Journal of Hospital Medicine 2018; April 8-11
117. **Gandhi MK, Khanna R.**
Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments.
Lancet Infect Dis 2004;4:725-738
118. **[118] Kenneth M. Kaye**
Infection à cytomégalo virus (CMV)
Le manuel MSD, 2018
119. **Hui Min .C , Wen Qi.C.**
Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review
Advances in Rheumatology (2019) 59:12
120. **Ben Ghorbel.I, Boussetta.N.**

Une colite à CMV révélant un lupus érythémateux systémique
Pan Afr Med J. 2014; 19: 380.

121. Bushyakanist.A Rotjanapan.P

A Prospective Study of Cytomegalovirus Infection in Active Systemic Lupus Erythematosus Patients with Intense Immunosuppressive Therapy: Epidemiology, Associated Risk Factors, Pathogenesis, and Clinical Outcomes
IDSA,6,6, October 2019, Page S929

122. Fujimoto D, Matsushima A, Nagao M, Takakura S, Ichiyama S.

Risk factors associated with elevated blood cytomegalovirus pp65 antigen levels in patients with autoimmune diseases.
Mod Rheumatol. 2013;23:345-50

123. Xue Y, Jiang L, Wan WG, Chen YM, Zhang J, Zhang ZC.

Cytomegalovirus pneumonia in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy: a single center study in China.
Chin Med J. 2016;129:267-73.

124. Choo.C, Cher.W.

Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review
Advances in Rheumatology volume 59, Article number: 12 (2019)

125. Germe.R.

Infections à virus Epstein-Barr
Elsevier Masson – 2011 ; 8-070-K-10

126. Zhao-Xia.L, Shan.Z.

The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis
Clinical and Experimental Medicine, 2019 ; volume 19, pages23-36

127. **Ju–Yang,J, Chang–Hee.S**
Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare
Korean J Intern Med. 2017 May; 32(3): 429–438.
128. **Meyer O**
Parvovirus B19 and autoimmune diseases.
Joint Bone Spine. 2003 Feb;70(1):6–11.
129. **Cooray.M, Manolakos.JJ.**
Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus
CMAJ. 2013 Oct 15; 185(15): 1342–1344.
130. **Grein.I, Groot.N.**
HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know
Pediatr Rheumatol Online J. 2016; 14: 12
131. **Segal Y, Calabrò M.**
Human papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease.
Curr Opin Rheumatol. 2017 Jul;29(4):331–342
132. **Raposo A, Tani C.**
Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review.
Acta Reumatol Port. 2016 Jul–Sep;41(3):184–190.
133. **Lyrío Ld, grassi MF.**
Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus.
Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):335–40
134. **Rondaan.C, Van Leer.C.**

- Longitudinal analysis of varicella-zoster virus-specific antibodies in systemic lupus erythematosus: No association with subclinical viral reactivations or lupus disease activity
Lupus. 2018 Jul; 27(8): 1271-1278
135. **Fangfang.S,Chen.Y.**
Varicella zoster virus infections increase the risk of disease flares in patients with SLE: a matched cohort study
Lupus Science & Medicine 2019;6
136. **Zamora.L.**
Risk factors for herpes zoster infection among Filipinos with systemic lupus erythematosus
International Journal of Rheumatic Diseases Volume 23, Issue 2
137. **Chen.H, Tsai.W.**
Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review
Rheumatology 2007;46:539-544
138. **Lebeaux.D, Lantermier.**
Risque infectieux fongique au cours des maladies systémiques
La Presse Médicale – Vol. 38 – N° 2 – p. 260-273
139. **Institut pasteur – 2013**
La cryptococcose
140. **Latouche S, santos.L.**
Approche moléculaire de la pneumocystose
Revue Française des Laboratoires 2000, Issue 320, Pages 63-69.
141. **Haute autorité de la santé**
Évaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*)
Septembre 2017
142. **S Ntsame Ngoua, J Libaba.**

Gastroentérite fébrile due à une anguillulose maligne chez une patiente gabonaise traitée pour un lupus : à propos d'un cas

The journal of medicine and health sciences, Vol 20, No 6 S1 (2019)

143. Haute autorité de la santé

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose)

Avril 2017

144. L Pagalavan, F K Kan

Cerebral Toxoplasmosis in Systemic Lupus Erythematosus Following Intravenous Methylprednisolon

Med J Malaysia Vol 66 No 1 March 2011

145. <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/>

146. Ben brahim.H, Ben Nasr.M.

Pericardial tamponade revealing systemic lupus erythematosus in an unusual visceral leishmaniasis

Pan Afr Med J. 2014; 18: 323.

147. Malezieux.M, Garzaro.M.

Hemophagocytosis : lupus flare or visceral leishmaniosis ?

La revue de médecine interne 2014, Volume 35, page A102

148. Goossens.N, Negro.F

Réactivation de l'hépatite B au cours de l'immunosuppression

Rev Med Suisse 2013; volume 9. 1566–1571

149. European Association for the Study of the Liver

Recommandations de pratiques cliniques de l'EASL. Prise en charge de l'hépatite chronique B

Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009, Volume 33, n° 6–7

pages 539–554

150. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Journal of Hepatology 2017 vol. 67 370–398

151. Manuel Pratique sur la vaccination à l'intention des Professionnels de Santé – Maroc – 2015
152. X.Nicolas, Chevalier.B.
Anguillule et anguillulose
EMC, 2004, 8-514-A-60
153. INPES
Questions-réponses sur la vaccination contre l'hépatite b –2014

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.



وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ،
وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ،
بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ
وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ
الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعِلَانِيَّتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

أطروحة رقم 060

سنة 2020

تدبير خطر العدوى لدى مرضى داء الذئبة الحمراء

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/06/12
من طرف

السيدة هالة أروض

المزداة في 05 مارس 1992 بمراكش
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

داء الذئبة - مثبطات المناعة - علاج بالكورتيكوستيرويد - خطر العدوى - وقاية

اللجنة

الرئيسة

المشرف

الحكام

{

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

م. زياتي

أستاذ في الطب الباطني

ل. أرسلان

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

ح. قاصف

أستاذ في الطب الباطني

السيدة

السيد

السيدة

السيد