

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 171

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE
ET THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE LUPIQUE :
EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE INTERNE,
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE - MARRAKECH
(A PROPOS DE 50 CAS)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed KAAKOUA

Né le 12 Avril 1991 à Marrakech

Médecin Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Lupus érythémateux systémique – Epidémiologie – Auto-anticorps –
Complications – Traitement.

JURY

Mr. M. BOUI

Professeur de Dermatologie

Mr. M. ZYANI

Professeur de Médecine Interne

Mme. B. AMINE

Professeur de Rhumatologie

Mr. R. HADEF

Professeur Agrégé d'Immunologie

Mr. Y. SEKKACH

Professeur Agrégé 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 ذريّتي
إنّي تبّئت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAIDYounes	Pathologie Chirurgicale
-------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACHAâcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DAYahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAHYahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie + Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALIHOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. ELALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANELounis

Chirurgie Générale- **DirecteurCHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie -**DirecteurHMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie

Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKIMounia

Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMARALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANEMajid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANAFatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOUYoussef *
 Pr. BELMEJDOUBGhizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSIZakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJIZakia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARIMina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISSMohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAHSamir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADASMalik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHIZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSIBadreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHILSaid
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMIFouad
Pr. ZARZURJamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie



(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZIMoulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZA OUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin général de brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Colonel

Zahnoune rachid

Commandant du groupement formation et instruction

ERSSM

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération





Je dédie cette thèse à ...

A Mes Chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude pour le soutien et les encouragements que vous m'avez prodigués tout au long de mes études.

Vous aviez été pour moi l'exemple de droiture, de labeur et de persévérance.

Merci pour votre présence, vos sacrifices le long de toutes ces années.

A mon très cher frère Omar

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite tout le bonheur, la santé et la prospérité.

A ma très chère sœur Rokaya

Vous avez toujours été à mes côtés, votre amour et votre confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de vos espérances.

Que dieu vous protège, vous préserve du mal et vous comble de bonheur et santé.

À tous mes amis, mes confrères et mes consœurs

Que j'avais rencontré le long de ce parcours

Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail, Avec tous mes remerciements.

À mes cher amis de l'enfance simohamed, ahmed, mjid, Youssef ichraq, Youssef et Badr.



Remerciements

A

Notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur BOUI MOHAMED

Professeur de Dermatologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines
ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un
exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre
profond respect.*

A

Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Mohammed ZYANI

Professeur de médecine interne

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et
avons trouvé auprès de vous le conseil et le guide.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités
humaines et professionnelle sont suscité en nous une grande admiration
et un profond respect.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre
profond respect.*

A

Notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur Bouchra AMINE

Professeur de rhumatologie.

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.

Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi votre modestie qui reste exemplaire.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

A

Notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Rachid HADEF

Professeur agrégé d'immunologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.

Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi votre modestie qui reste exemplaire.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

A

Notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Youssef SEKKACH

Professeur de médecine interne.

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet
honorable jury.*

*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi votre
modestie qui reste exemplaire.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre
grande estime.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations :

AAN	: Anticorps anti-nucléaires
Ac	: Anticorps
ACR	: American college of rheumatology
AND	: Acide désoxyribonucléique
AHAI	: Anémie hémolytique auto-immune
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANTI-RNP	: Anti-ribonucléoprotéine
ANTI-Sm	: Anti-Smith
APS	: Antipaludéen de synthèse
ARA II	: Antagoniste des récepteurs de L'angiotensine
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
CRP	: Protéine C réactive
ELISA	: Enzyme line immuno sorbent assay
ECG	: Electrocardiogramme
EEG	: Electroencéphalogramme
EMG	: Electromyogramme
EPP	: Electrophorèse des protéines plasmatiques

FAR	:Forces armées royales
HBV	:Hépatite virale B
HCV	:Hépatite virale
HLA	:Human leucocyteantigen
HTA	:Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRC	: Insuffisance rénale chronique
ITG	: Interruption thérapeutique de la grossesse
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LES	: Lupus érythémateux systémique
LCR	: Liquide céphalorachidien
MMF	: Mycophenolate mofétil
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PBR	: Ponction Biopsie rénale
SAPL	: Syndrome des anticorps anti-phospholipides
SLEDAI	:Systemic Lupus Eruthematosus Disease Activity
SLICC	: Index Systemic Lupus International Collaboratory
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique

TCD	: Test de Coombs direct
TCK	: Test de céphaline Kaolin
TDM	: Tomodensitométrie
TNF @	: Tumor necrosis factor Alfa
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VDRL	: Veneral disease research laboratory
VIH	: Virus de l'immunodéficience Humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des figures

Figure 1: Répartition des cas selon le sexe (n=50)	8
Figure 2: Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge. (n=50)	9
Figure 3: Répartition des cas selon le statut familial. (n=50)	10
Figure 4: Répartition des cas selon la couverture médicale.....	11
Figure 5: Nombre des cas selon le milieu d'origine. (N=50)	12
Figure 6: Pourcentage des cas selon le milieu d'origine. (N=50).....	12
Figure 7: Répartition des cas selon la présence des antécédents pathologiques. (n=50)	14
Figure 8: Délai entre le début du symptôme et l'admission des patients.	16
Figure 9: Érythème malaire en aile de papillon. Hôpital Militaire Avicenne.....	20
Figure 10: Lupus érythémateux discoïde. Hôpital Militaire Avicenne.	20
Figure 11: Phénomène de Raynaud. Hôpital Militaire Avicenne.	21
Figure 12: Répartition des cas selon le type d'atteinte pleuropulmonaires (n=11).....	30
Figure 13: Répartition des cas selon le type d'atteinte digestive. (N=4).....	34
Figure 14: Répartition des cas selon l'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN (n=49)....	37
Figure 15: Répartition des cas selon les différentes atteintes viscérale (n=50).	39
Figure 16: Nombre de cas présentant une perturbation du bilan immunologique (n=50).....	40
Figure 17: Répartition des cas selon le mode de diagnostic (n=50)	40
Figure 18: Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie.....	57
Figure 19: Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES.....	59
Figure 20: Participation des lymphocytes B dans la pathogénèse de LES.....	63
Figure 21: Contributions cellulaires au développement de SLE.....	64
Figure 22: Interaction entre un LT et une APC.	65
Figure 23: Interaction LT et LB :	66
Figure 24: Implication des cytokines dans le LES.....	67
Figure 25: Physiopathologie du LES.....	74
Figure 26: Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.....	95
Figure 27: Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.....	96
Figure 28: Nouvelles thérapies biologiques et cibles thérapeutiques.....	121

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition des cas selon la tranche d'âge.	9
Tableau 2: Distribution de la population selon la profession	10
Tableau 3: Répartition des cas selon les différents médicaments pris (n=50).....	15
Tableau 4: Répartition des cas selon le mode de recrutement. (n=50)	16
Tableau 5: Répartition des cas selon le motif d'admission. (N=50).....	17
Tableau 6: Répartition des cas selon les manifestations dermatologiques (n=38).	19
Tableau 7: Répartition des cas selon les différents signes ostéoarticulaires (n=39).....	23
Tableau 8: Répartition des cas selon les signes cliniques rénaux (n=20).	25
Tableau 9: Répartition des cas selon les stades de néphropathie lupique (n=20).....	25
Tableau 10: Répartition des cas selon les manifestations neuropsychiatriques (n=9).....	27
Tableau 11:: Répartition des cas selon les manifestations cardio-vasculaires (n=9).....	28
Tableau 12: Répartition des cas selon les principales atteintes cardio-vasculaires (n=9).....	28
Tableau 13: Répartition des cas selon les signes pleuropulmonaires (n=11).	30
Tableau 14: Répartition des cas selon les signes hématologiques (n=35).	32
Tableau 15: Répartition des cas selon les types d'anémies (n=23).....	32
Tableau 16: Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques (n=35).....	32
Tableau 17: Répartition des cas selon les signes cliniques digestifs. (N=4).	33
Tableau 18: Répartition des cas selon les signes cliniques oculaires. (N=8).	35
Tableau 19: Répartition des cas selon les atteintes oculaires. (N=8).....	35
Tableau 20: Résultats de l'EPP sérique (n50).	36
Tableau 21: Répartition des cas selon les anomalies immunologiques (n=50).....	38
Tableau 22: Les manifestations cliniques observées chez les 8 hommes.	42
Tableau 23: Niveau d'activité de la maladie définie selon le score SLEDAI (n=50).....	44
Tableau 24: Complications de la corticothérapie systémique. (N=50).	46
Tableau 25: Répartition des cas selon la thérapeutique. (N=50).	47
Tableau 26: Répartition des cas selon l'évolution au cours du suivi (n=50).....	47
Tableau 27: Comparaison des moyennes d'âge en fonction des items cliniques et biologiques. (N=50).....	50

Tableau 28: Relation entre le sexe et les manifestations cliniques et le profil immunologique. (N=50).....	50
Tableau 29: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et évolutives des patients en rémission par rapport à celles des patients en rechute. (N=43).	51
Tableau 30: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et immunologiques des patients décédés par rapport à celles des patients survivants. (N=50). ..	52
Tableau 31: Sexe ratio femme/homme selon les séries.....	76
Tableau 32: Lésions non spécifiques du lupus.	82
Tableau 33: Fréquence comparée des manifestations cutanées du LES dans plusieurs séries de la littérature nationale et internationale.....	83
Tableau 34: Fréquence comparée l'atteinte ostéo-articulaire dans plusieurs séries de la littérature nationale et internationale	84
Tableau 35: Fréquence des différentes classes histologiques de NL selon les séries :.....	86
Tableau 36: Pourcentage des atteintes hématologiques selon les différentes séries de la littérature.....	89
Tableau 37: Pourcentage des atteintes neuropsychiatriques selon les différentes séries de la littérature.....	90
Tableau 38: Pourcentage des manifestations immunologiques selon les différentes séries de la littérature.....	97



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL & METHODES	4
I. Type, date et lieu de l'étude :	5
II. Population étudiée :	5
III. Critères d'inclusion :	5
IV. Recueil des données :	5
V. Plan d'analyse :	6
RESULTATS) Etude descriptive	7
I. Étude épidémiologique	8
1. Sexe :	8
2. L'âge:	8
3. Le niveau socio-économique :	9
4. Répartition géographique	11
II. Etude clinique :	13
1. Antécédents des patients:	13
2. Manifestations inaugurales:	15
2.1. Le délai de consultation :	15
2.2. Mode d'admission :	16
2.3. Le motif d'admission :	17
3. différentes atteintes appareil par appareil :	18
3.1. Atteinte cutanéomuqueuse :	18
3.2. Atteinte de l'appareil locomoteur :	22
3.3. Atteinte rénale :	23
3.4. L'atteinte neuropsychiatrique :	25
3.5. L'atteinte cardiovasculaire :	27
3.6. l'atteinte respiratoire :	29
3.7. L'atteinte hématologique :	30
3.8. L'atteinte digestive et hépatique :	32
3.9. L'atteinte oculaire :	34

III. Caractéristiques biologiques et immunologiques :	36
1. Bilan inflammatoire :	36
2. Bilan immunologique :	36
IV. Résumé des différentes atteintes :	38
V. Les formes cliniques :	41
1. Lupus familial :	41
2. Lupus masculin :	41
3. Lupus et grossesse :	41
4. Lupus induit :	41
5. LES et syndrome d'anti-phospholipide :	42
6. Lupus pédiatrique :	42
7. Lupus chez le sujet âgé > 50 ans.	43
8. Lupus et les autres connectivites :	43
VI. Pathologies associées :	43
VII. Indice d'activité de la maladie :	44
VIII. Traitement et évolution :	44
RESULTATS ∪ Etude analytique	48
I. L'influence de l'âge sur le profil de la maladie :	49
II. L'influence du sexe sur le profil de la maladie :	49
III. Les facteurs influençant sur la survenue des rechutes :	49
IV. Les facteurs de mauvais pronostic de la maladie lupique:	51
DISCUSSION	53
I. L'historique :	54
II. L'étiopathogénie:	56
1. Immunopathologie :	58
1.1. La cellule apoptotique : source d'auto antigènes	58
1.2. Les auto-anticorps :	60
1.3. Rôle des cellules dendritiques CD et l'interféron alpha:	61
1.4. Rôle des lymphocytes T auxiliaires :	63
1.5. Rôle des cytokines :	66

1.6. Rôle du complément :	67
2. Susceptibilité génétique :	69
3. Facteurs hormonaux :	69
4. Facteurs environnementaux :	71
III. Les données épidémiologiques :	75
1. Le sexe :	75
2. L'âge :	77
3. Lupus familial :	78
IV. Les manifestations systémiques :	79
1. Les manifestations générales :	79
2. Les manifestations dermatologiques :	80
3. Les manifestations rhumatologiques :	83
4. Les manifestations rénales :	84
5. Les manifestations cardio-vasculaires :	86
6. Les manifestations pleuropulmonaires :	87
7. Les manifestations hématologiques :	88
8. Les manifestations neuropsychiatriques :	89
9. Les autres manifestations plus rares :	91
V. Le profil biologique et sérologique :	92
1. Les manifestations hématologiques :	92
2. Syndrome inflammatoire :	93
3. Le complément :	93
4. Le profil immunologique :	94
VI. Les formes cliniques :	99
1. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires :	99
2. Lupus induits :	100
3. Lupus et grossesse :	101
4. Formes associées :	102
VII. Diagnostic positif :	103
VIII. Traitements :	104

1. Objectifs thérapeutiques :	104
2. Education des patients :	105
3. Les thérapeutiques disponibles :	107
4. Les indications :	110
5. Formes cutanées.....	111
6. Formes articulaires.....	111
7. Pleurésies et péricardites.....	112
8. Signes généraux.....	112
9. Cas particuliers :	116
IX. Evolution et facteurs pronostiques :	118
X. Perspectives d'avenir :	121
1. Traitements dirigés contre les lymphocytes B :	121
2. Traitements dirigés contre les lymphocytes T :	122
3. Traitements anti-cytokines et anti-inflammatoires	122
CONCLUSION	123
RESUMES	125
ANNEXES	129
BIBLIOGRAPHIE	155



INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est un prototype des maladies auto-immunes systémiques non spécifiques d'organe.

D'étiologie encore mal élucidée et d'aspect clinique très polymorphe, il se caractérise par la présence d'auto-anticorps antinucléaires (AAN), en particulier anti-DNA natifs, impliqués dans l'atteinte d'un ou de plusieurs organes, avec une évolution spontanée faite de poussées entrecoupées de rémissions. [1][2]

La pathogénie du LES semble impliquer des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux qui sont associés à une dysfonction du système immunitaire, et qui vont conduire au développement de l'affection. Une rupture de la tolérance à certains antigènes par le biais d'anomalies de l'activation des lymphocytes B et T va conduire à la production des anticorps (AC) pathogènes. [3, 4, 5]

Sur le plan épidémiologique, Sa prévalence dans la population générale varie entre 20 et 150 cas par 100 000 selon les ethnies avec une large prédominance chez la femme en âge de procréer et un sex-ratio Femme/Homme de 9 avant la ménopause. [6]

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

Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet en effet de certifier le diagnostic, ce dernier est établi grâce aux critères de classification ACR mais aussi les nouveaux critères diagnostiques de SLICC qui ont été récemment élaborés dans le but de faciliter l'approche diagnostique initiale.

(Annexe 1 et 2). Toutes ces listes de critères ont un défaut essentiel : il s'agit de critères de classification et non pas de critères diagnostiques. [7]

S'agit d'une maladie grave vu la multitude des atteintes et la gravité potentielle de certaines de ses localisations notamment rénale et neurologique [8] .

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

L'objectif de notre travail était donc de préciser les différentes particularités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de la maladie lupique à travers une étude rétrospective incluant 50 cas de LES diagnostiqués et suivis au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne –Marrakech.



MATERIEL & METHODES

I. Type, date et lieu de l'étude :

Nous avons mené une étude épidémiologique transversale rétrospective monocentrique de type descriptif et analytique au sein du service de médecine interne de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 6 ans allant de janvier 2012 au décembre 2017.

II. Population étudiée :

Ce travail a porté sur un échantillon de 50 malades atteints de LES, qui ont été pris en charge et suivis au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant une période de 06 ans.

III. Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant au moins 4 critères sur les 11 critères de l'ACR et /ou au moins 4 critères sur les 17 critères de SLICC ont été inclus dans l'étude.

IV. Recueil des données :

Les données ont été collectées à partir des informations renseignées dans les dossiers médicaux des patients en se basant sur une fiche d'exploitation type (annexe 7) regroupant l'ensemble des items épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif au cours de l'hospitalisation et pendant le suivi et qui étaient définis comme suit :

- L'âge.
- Le sexe.
- Le mode de présentation.
- Le délai du diagnostic.

- Les manifestations cliniques.
- Les explorations pratiquées.
- Les complications.
- Les modalités thérapeutiques.
- Le profil évolutif.

V. Plan d'analyse :

Une analyse descriptive de la population étudiée a été faite en fonction des différentes caractéristiques. Les variables quantitatives ont été décrites par des moyennes et leur écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages.

Les données ont été saisies et codées sur le logiciel IBM SPSS Statistics 24. Une analyse univariée a été menée, le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes. UN seuil de $P < 0.05$ était considéré comme significatif.



RESULTATS

Etude descriptive

I. Étude épidémiologique

Notre étude concerne 50 cas colligés au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 6 ans allant de janvier 2012 au décembre 2017.

1. Sexe :

Notre population est caractérisée par une prédominance féminine avec 42 femmes (84 %) et 8 hommes (16 %) soit un sex-ratio Femme/Homme de 5.25 (figure n° 1).

2. L'âge:

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients est de 37,73 ans avec des extrêmes allant de 17 à 85 ans.

Les tranches d'âge supérieur à 50 ans et de 30 à 39 ans représentent respectivement 26 % et 28 % de l'ensemble des patients. 24 % des patients ont un âge entre 20 et 29 ans et la tranche d'âge inférieure à 20 ans représentent 12 % des patients. Seulement 10 % ont un âge situé entre 40 et 49 ans. (Tableau 1, figure n°2)

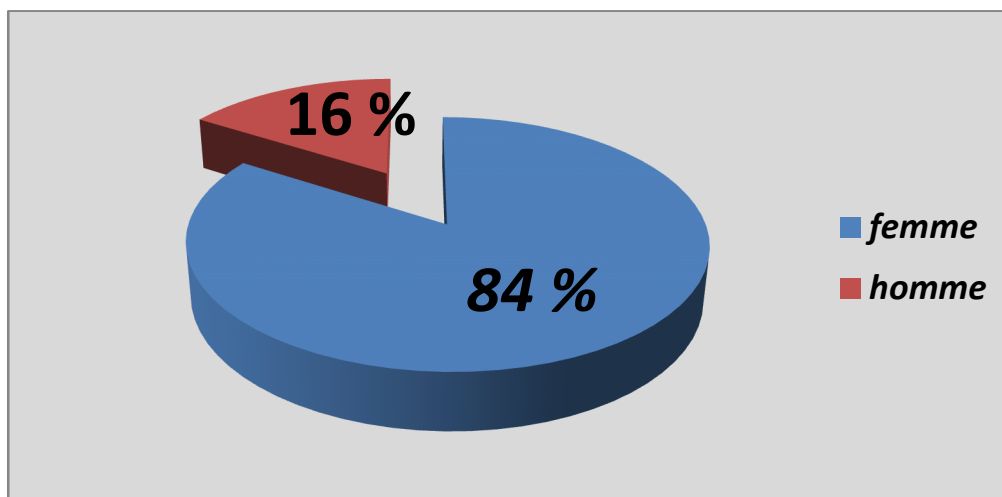


Figure 1: Répartition des cas selon le sexe (n=50)

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

		Sexe		Total	Pourcentage
		Femme	Homme		
Tranche d'âge	< 20 ans	6	0	6	12 %
	20 - 29 ans	9	3	12	24 %
	30 - 39 ans	14	0	14	28 %
	40 - 49 ans	4	1	5	10 %
	> 50 ans	9	4	13	26 %
Total		42	8	50	100.0%

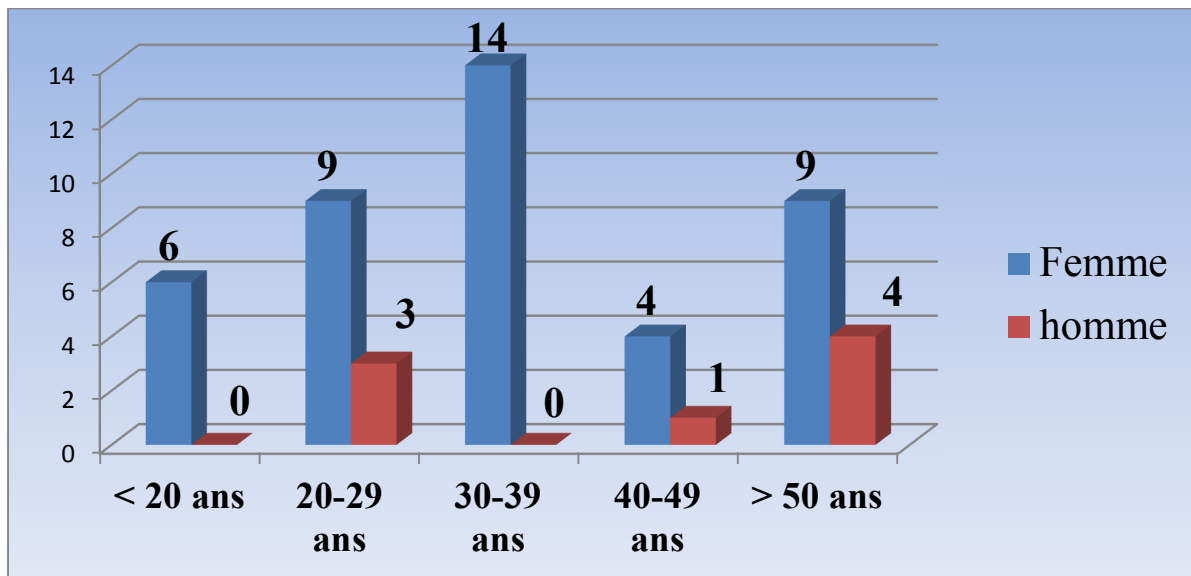


Figure 2: Répartition des cas selon le sexe et la tranche d'âge. (n=50)

3. Le niveau socio-économique :

En ce qui concerne statut marital, 34 cas étaient mariés, 12 célibataires, 1 divorcé et 3 veufs (figure n°3). Nos patients étaient inactifs dans leur

majorité (n=31) avec une prédominance dans la catégorie des femmes au foyer (n=24) (Tableau 2).

Etant donné que le lupus est une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours, nous nous sommes penchés sur la couverture sociale des patients. Une majorité de 48 cas (96 %) bénéficiaient d'une couverture médicale (FAR, CNOPS et CNSS). Uniquement 2 cas de nos patients n'avaient aucune couverture sociale. **(Figure n °4)**

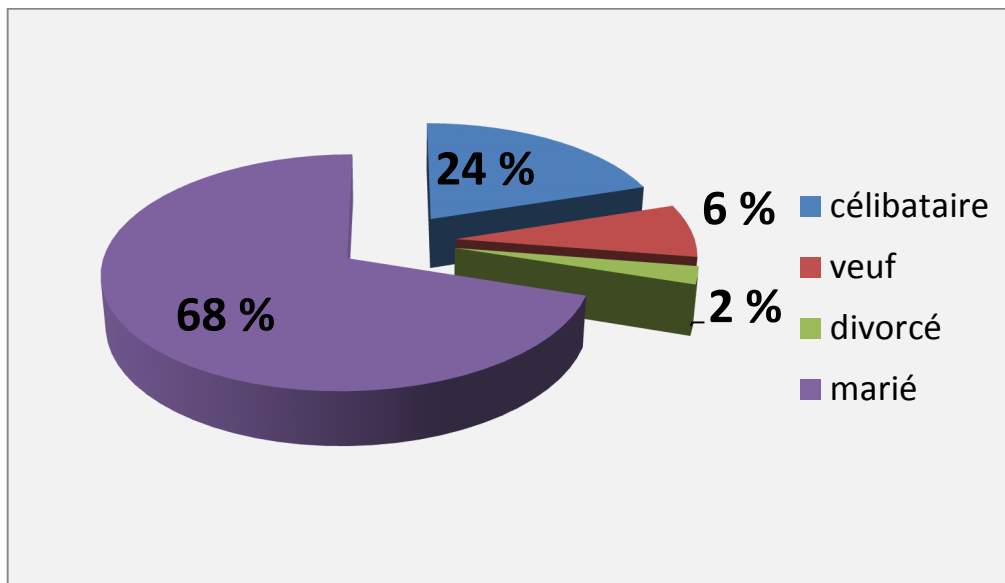


Figure 3: Répartition des cas selon le statut familial. (n=50)

Tableau 2: Distribution de la population selon la profession

	Nombre	Pourcentage
Femmes au foyer	24	48 %
Fonctionnaires	6	12 %
Militaires en activité	5	10 %
Scolaires	8	16 %
Militaires en retraite	7	14 %
Total	50	100,0 %

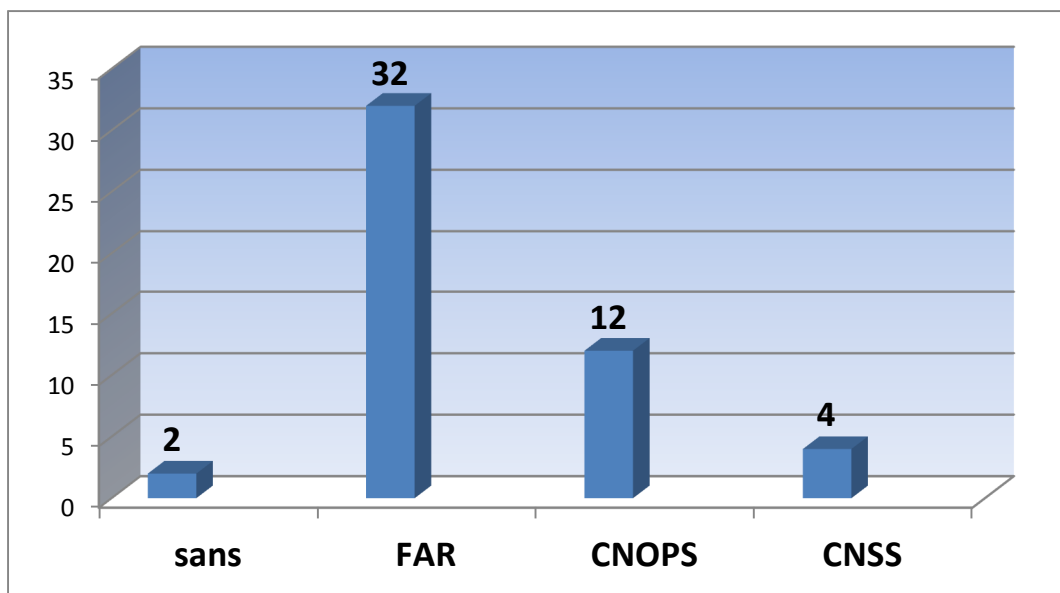


Figure 4: Répartition des cas selon la couverture médicale.

4. Répartition géographique

Environ 48 % des patients (n=24) provenaient de la ville de Marrakech.

La majorité des patients appartenait au milieu urbain soit 50 % (n=25), 28 % (n=14) étaient de milieu semi-urbain et 22 % des cas (n=11) de milieu rural. (Figure n° 5 et 6)

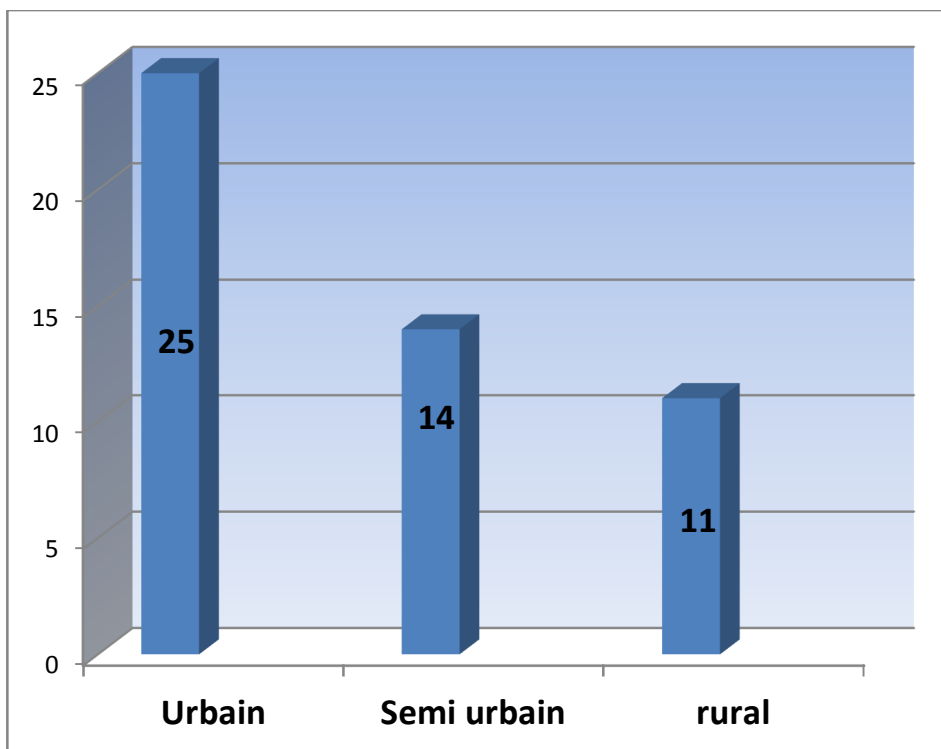


Figure 5: Nombre des cas selon le milieu d'origine. (N=50)

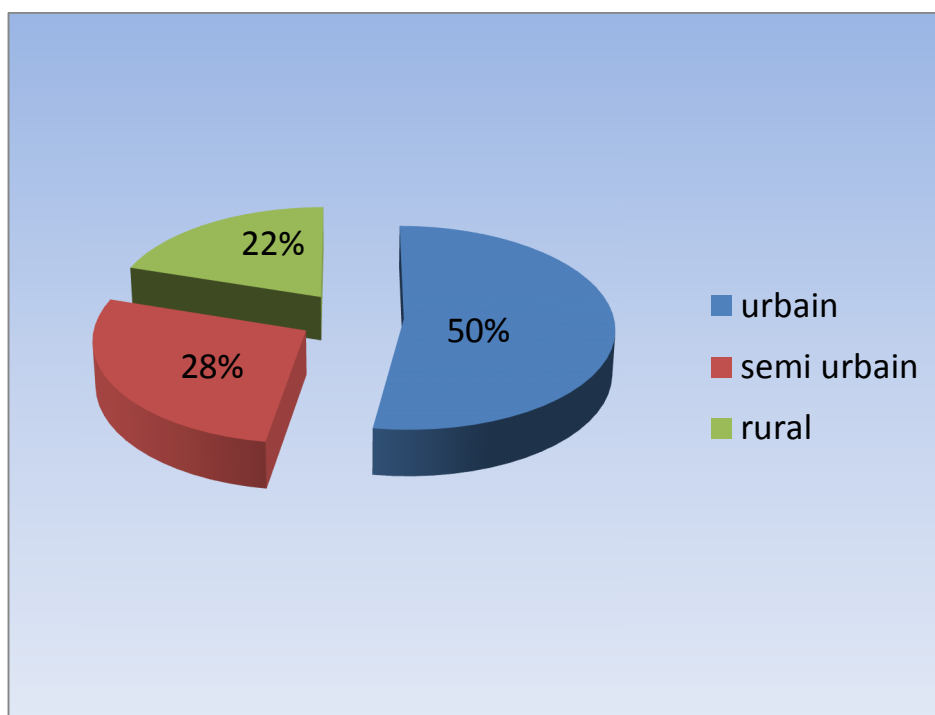


Figure 6: Pourcentage des cas selon le milieu d'origine. (N=50)

II. Etude clinique :

1. Antécédents des patients:

Environ 60 % (n=30) de nos patients avaient des antécédents pathologiques (figure n°7).

Des antécédents cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle étaient notés dans 14 % (n=7), un rhumatisme articulaire aigu dans 2 % (n=1) et une thrombose veineuse profonde chez 2 % des patients (n=1).

Des antécédents endocriniens étaient retrouvés chez 12% des patients (n=6) avec un diabète de type 1 dans 2% (n=1), un diabète de type 2 dans 4% (n=2), une dysthyroïdie dans 2% (n=1) et une dyslipidémie dans 4% (n=2).

Des antécédents pulmonaires étaient observés chez 1 seul patient (2 %), traité pour une tuberculose pulmonaire et qu'est déclaré guéri.

Des antécédents néphrologiques étaient observés chez 1 seul patient (2 %), suivi pour une insuffisance rénale chronique stade d'hémodialyse sur deux reins de petites tailles et d'étiologie indéterminée.

Des antécédents hépatiques étaient observés chez 1 seul patient (2 %), suivi pour une hépatopathie chronique idiopathique.

On a noté également des antécédents neuropsychiatriques chez 2% des cas (n=1), une patiente était suivie pour un syndrome dépressif.

Dans notre série, 4 cas (8 %) étaient déjà suivis pour d'autres pathologies inflammatoires chroniques, 2 cas suivis pour polyarthrite rhumatoïde, un cas suivi pour maladie de Crohn, et un cas pour le syndrome de Sjögren.

Concernant les antécédents gynécologiques, 7 patientes (16,6 %) étaient ménopausées au moment du diagnostic, 7 patientes (16,6 %) avaient eu un avortement, un accouchement prématuré ou une mort in utéro et une patiente (2,3 %) avait un antécédent de pré éclampsie.

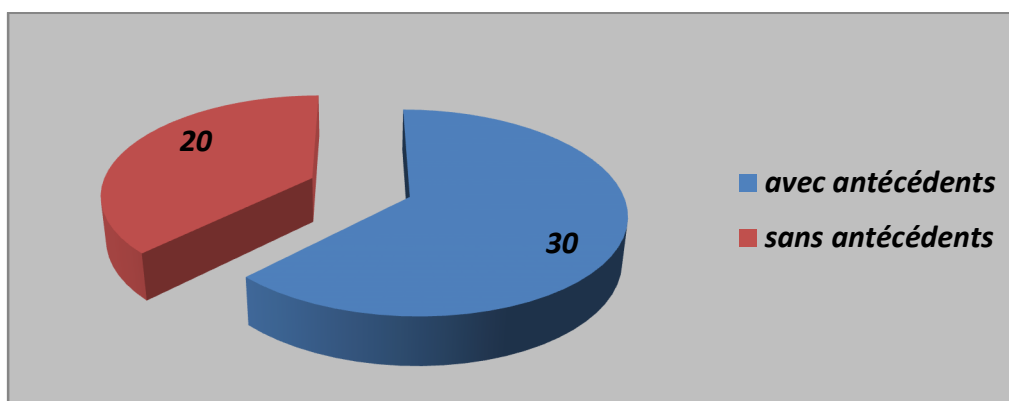


Figure 7: Répartition des cas selon la présence des antécédents pathologiques. (n=50)

Pour ce qui est des antécédents chirurgicaux, on a noté une cholécystectomie dans 4 cas, une cure d'hernie crurale dans 2 cas, une thyroïdectomie dans un seul cas et une chirurgie pour syndrome de la jonction pyélo-urétérale chez un autre.

Concernant les antécédents familiaux, nous avons recensé l'existence d'un lupus familial chez une tante dans un seul cas. Un antécédent familial de diabète type 1 dans 2 cas et de thyroïdite auto immune dans un cas.

Tableau 3: Répartition des cas selon les différents médicaments pris (n=50)

Type de médicament	Nombre de cas	Pourcentage
Anti-hypertenseurs :	12	24 %
IEC	7	14 %
Inhibiteur calcique	3	6 %
ARA II	1	2 %
A-bloquant	1	2 %
AINS	7	14 %
Corticoïde	3	6 %
Méthotrexate	2	4 %
Statine	3	6 %
Insuline	2	4 %
Metformine	1	2 %
Mésalazine	1	2 %
Hormone thyroïdienne	1	2 %
Acide acétylsalicylique	1	2 %

2. Manifestations inaugurales:

2.1. Le délai de consultation :

Dans notre série le délai moyen de consultation est de 7 mois avec des extrêmes délais allant de 3 jours à 10 ans.

Environ 44% des patients ont consulté dans le mois ayant suivi les premiers symptômes, 32% entre un et six mois, 8 % entre six et 12 mois et 16 % après une durée supérieure à 12 mois. (Figure n°8)

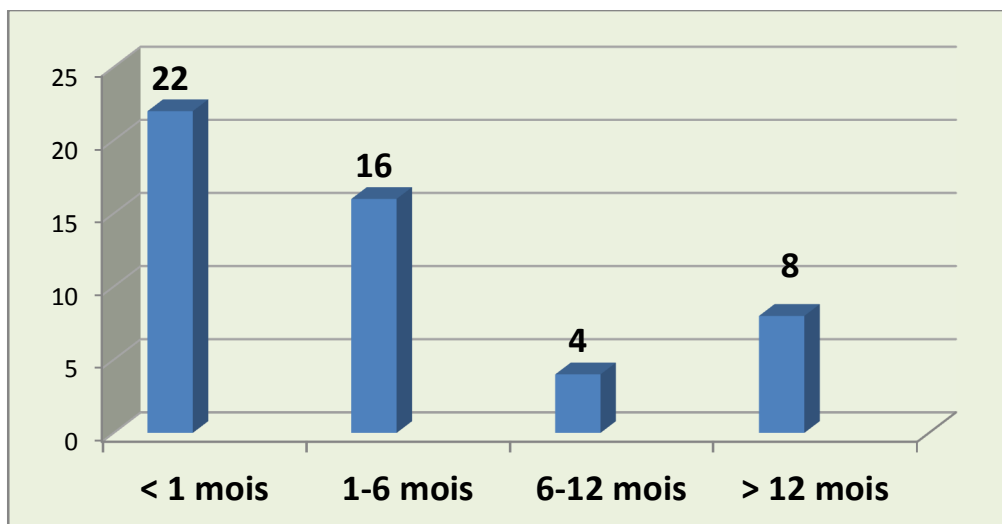


Figure 8: Délai entre le début du symptôme et l'admission des patients.

2.2. Mode d'admission :

Dans notre série le recrutement des patients a été pratiqué selon trois modes, soit par le biais : (tableau n°5)

- de consultation : le plus fréquent, 28 cas soit 56 %.
- référé d'un autre service : observé chez 13 cas soit 26 %.
- des urgences constaté chez 9 cas soit 18 %.

Tableau 4: Répartition des cas selon le mode de recrutement. (n=50)

	Nombre	Pourcentage
consultation médecine interne	28	56 %
service des urgences	9	18 %
Autres services :	13	26 %
Cardiologie.	3	6 %
Rhumatologie.	3	6 %
Dermatologie.	2	4 %
Néphrologie.	3	6 %
Ophtalmologie.	1	2 %
Réanimation.	1	2 %
Total	50	100,0 %

Tableau 5: Répartition des cas selon le motif d'admission. (N=50).

Motif d'admission	Nombre de cas	Pourcentage
Manifestations générales :	38	76%
AEG	34	68 %
Fièvre	13	26 %
Manifestations ostéoarticulaires :	33	66 %
Polyarthralgie	32	64 %
Autres	1	2 %
Manifestations dermatologiques :	17	34 %
Érythème en vespertilio	8	16 %
Photosensibilité	7	14 %
Autres	2	4 %
Manifestations pleuropulmonaires	8	16 %
Dyspnée	4	
Douleurs thoraciques	1	8 %
Autres	3	2 %
		6 %
Manifestations cardiovasculaires	5	10 %
Douleurs thoraciques	2	4 %
TVP-EP	1	2 %
Manifestations rénales :	8	16 %
syndrome œdémateux		
Manifestations digestives	3	6 %
Manifestations neurologiques	2	4 %
Manifestation ophtalmologique	1	2 %

2.3. Le motif d'admission :

Dans notre série les principaux motifs d'admission étaient dominés par les signes ostéo-articulaires dans 66 % des cas (n=33) et les signes cutané-muqueux (érythème en vespertilio, photosensibilité, alopecie, ulcérations des muqueuses, et les lésions de vascularites) dans 34 % des cas (n=17).

Les signes pleuro-pulmonaires (dyspnée, douleurs pleurales et syndrome d'épanchement pleural) sont observés dans 16 % des cas (n=8),

les signes cardiovasculaires (douleurs thoraciques, palpitation, thrombophlébite des membres inférieurs) dans 10 % des cas (n=5) et les signes néphrologiques (œdème des membres inférieurs, HTA) dans 16 % des cas (n=8).

Enfin, les signes digestifs (douleurs abdominales, ictère, ascite) sont trouvés dans 6 % des cas (n=3), les signes neuropsychiatriques (agitation, tableau d'AVCI et syndrome dépressif) dans 4 % des cas (n=2) et les signes ophtalmologiques dans 2 % des cas (n=1).

Plus de 76 % des patients (n=38) présentaient des manifestations générales à l'admission. L'altération de l'état général était constatée dans la majorité des cas avec un pourcentage de 68 % (n=34). La fièvre était rapportée par 13 patients (26 %).

Les fréquences cumulées des différentes manifestations cliniques inaugurales sont résumées dans le tableau n°5.

3. différentes atteintes appareil par appareil :

3.1. Atteinte cutanéomuqueuse :

Sur 50 malades recensés, 38 cas (76 %) avaient développé des manifestations dermatologiques du lupus.

Les manifestations cutanéomuqueuses étaient dominées par la photosensibilité (71 %) suivie par l'érythème en vespertilio (60 %), l'alopecie (34 %), les ulcérations (21 %), les lésions cutanées vasculaires (15.7 %). Le lupus discoïde était noté chez 4 patients (10,5 %). Les fréquences cumulées des signes cliniques cutanéomuqueux retrouvés sont résumées dans le tableau n°6.

Au plan paraclinique, une biopsie cutanée avec immunofluorescence a été pratiquée chez 5 patients (13.1 %). Dans 2 cas les résultats de la biopsie étaient compatibles avec les lésions cutanées du lupus, dans 2 autres cas étaient en faveur de lésion inflammatoire chronique et le dernier cas en faveur d'une vascularite leucocytoclassique.

La recherche d'une Cryo globulinémie a été demandée chez 2 patients (5.2 %), revenait positive dans un seul cas.

Sur le plan immunologique, 37 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs (97.3 %), les anti-DNA natifs étaient présents chez 31 patients (81.5 %) et les anti-Sm chez 8 patients (21 %).

Tableau 6: Répartition des cas selon les manifestations dermatologiques (n=38).

Atteinte cutanéomuqueuse	Nombre de cas	Pourcentage
Lésions spécifiques du lupus :	35	92 %
Erythème en vespertilio	23	60,5 %
Erosion des muqueuses	8	21 %
Lupus discoïde	4	10,5 %
Photosensibilité	27	71 %
Alopécie	13	34 %
Lésions cutanées vasculaires :	6	15.7 %
Phénomène de Raynaud	4	10,5 %
Purpura	1	2.6 %
Livedo	1	2.6 %
Erythème de la main	1	2.6 %
Signe de la manucure	1	2.6 %



Figure 9: Érythème malaire en aile de papillon. Hôpital Militaire Avicenne.



Figure 10: Lupus érythémateux discoïde. Hôpital Militaire Avicenne.



Figure 11: Phénomène de Raynaud. Hôpital Militaire Avicenne.

3.2. Atteinte de l'appareil locomoteur :

L'atteinte ostéo-articulaire représente l'atteinte la plus fréquente dans notre étude. Elle était présente chez 78 % des cas (n=39) touchant 84.6 % des femmes (n=33) et 15.4 % des hommes (n=6).

Les polyarthralgies de type inflammatoire étaient rapportées chez tous les patients ayant une atteinte ostéo-articulaire (n=39) intéressant les grosses et/ou les petites articulations (genou, hanche, coude, et main). L'arthrite était présente dans 30.7 % des cas (n=12) touchant essentiellement les petites articulations (MCP et MTP). Les myalgies ont été trouvées chez 2.5 % (n=1). Tableau n°7

Au plan paraclinique, le facteur rhumatoïde a été recherché chez 31 patients (79,4 %) et il est revenu positif dans 5 cas (16 %). Les anticorps anti Peptides Cycliques Citrullinés ont été recherché chez 16 patients (41 %), les résultats étaient positifs dans un seul cas (6,25 %). Des radiographies standards des articulations symptomatiques ont été pratiquées chez 30 patients (77 %) dont 25 patients étaient normales. Des signes radiologiques de destructions articulaires ont été objectivé dans 5 cas.

L'échographie articulaire avait objectivé des ténosynovites des fléchisseurs dans 2 cas.

Sur le plan immunologique, 38 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs (97.4 %), les anti-DNA natifs étaient présents chez 31 patients (79,4%) et les anti-Sm chez 9 patients (23 %).

Concernant les autres examens paracliniques à visée articulaire, l'uricémie a été réalisée chez tous les patients, revenue élevée dans 6 cas. Une carence en vitamine D était retrouvée chez 25 patients (50 %).

Une ponction articulaire était réalisée chez un seul patient devant la suspicion d'une arthrite septique. Dans ce cas le liquide articulaire était inflammatoire et stérile. La biopsie synoviale n'a été réalisée dans aucun cas.

L'ostéodensitométrie était demandée chez tous les patients et avait retrouvé une ostéopénie et/ou ostéoporose chez environ 30.7 % des patients (n=12).

Tableau 7: Répartition des cas selon les différents signes ostéoarticulaires (n=39)

Atteinte ostéoarticulaire	Nombre de cas	Pourcentage
Poly arthralgies	39	100 %
Arthrite	12	30.7 %
Myalgies	1	2.5 %
Ténosynovites	2	5.1 %
Rhumatisme de Jaccoud	1	2.5 %

3.3. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale a été notée chez 20 malades (40 %). Elle a fait partie du tableau du LES au moment du diagnostic chez 15 patients (75 %) et elle s'est manifestée ultérieurement chez 5 patients (25 %). Elle était observée chez 18 femmes (90 %) et 2 hommes (10 %).

Dans notre série, l'atteinte rénale était cliniquement symptomatique dans 14 cas (70 %). Le syndrome œdémateux était le mode de révélation le plus fréquent chez 10 patients (50 %). Une HTA était observée chez 9 patients (45%). Une hématurie macroscopique était rapportée dans un seul

cas. Les fréquences cumulées des signes cliniques d'atteinte rénale sont résumées dans le tableau n° 8.

Au plan paraclinique, la recherche de protéinurie de 24 heures était positive dans 20 cas avec une moyenne de 1.5 g/ 24H et des extrêmes de 700 et 3000 mg/ 24H. (Tableau n° 9). Un syndrome néphrotique impur était retrouvé dans 3 cas (15 %). Les anomalies du sédiment urinaire ont été retrouvées chez 15 patients (75 %), avec 10 cas d'hématurie microscopique (50 %) et 5 cas de leucocyturie sans germes (25 %).

La fonction rénale était conservée chez 12 patients (60 %) et altérée avec élévation de taux sérique de la créatinine chez 8 patients dont 3 cas classés en stade d'IRC stade terminale.

La principale indication de la ponction biopsie rénale (PBR) était l'existence d'une protéinurie supérieure à 500 mg/ 24H. Chez une seule patiente, la présence d'une HTA maligne non contrôlable avec deux reins de petite taille avaient contre-indiqué la PBR. Cette biopsie a été étudiée par un anatomopathologiste expérimenté. Elle a été examinée en microscopie optique et en immunofluorescence (IF).

L'étude histologique a ainsi révélé une néphropathie lupique stade I dans un seul cas (5 %), stade II dans 11 cas (55 %), stade III dans 3 cas (15 %) et stade IV dans 4 cas (20 %). Le stade V et VI n'ont pas été observés. (Tableau N°9).

Sur le plan immunologique, les 20 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs, les anti-DNA natifs étaient présents chez 19 patients (95%) et les anti-Sm chez 6 patients (30 %).

Tableau 8: Répartition des cas selon les signes cliniques rénaux (n=20).

<i>Atteinte rénale</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
Syndrome œdémateux	10	50 %
HTA	9	45 %
Asymptomatique	6	30 %
Hématurie macroscopique	1	5 %

Tableau 9: Répartition des cas selon les stades de néphropathie lupique (n=20)

<i>Stades de la néphropathie lupique</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
Stade I	1	5%
Stade II	11	55 %
Stade III	3	15 %
Stade IV	4	20 %
Non stadifiée	1	5 %

3.4. L'atteinte neuropsychiatrique :

Elle a été recensée chez 9 patients (18 %). Sur les 9 malades avec neurolupus, 55.50 % (n=5) avaient des signes neurologiques purs, 22.25 % (n=2) avaient des signes psychiatriques isolés et 22.25 % (n=2) avaient des signes neurologiques associés à des signes psychiatriques.

Les manifestations neurologiques centrales étaient représentées par des troubles de conscience chez un patient, un déficit moteur de l'hémicorps droit chez un autre patient et une dysfonction cognitive à type d'altération de la mémoire dans un seul cas. Les manifestations neurologiques périphériques étaient à type de neuropathie périphérique chez 3 malades (33.33 %).

Les manifestations psychiatriques étaient dominées par les troubles d'humeur à type de dépression dans 2 cas, la confusion mentale dans un cas et un état d'agitation dans un cas.

Les fréquences cumulées des différents signes neuropsychiatriques sont résumées dans le tableau n°10.

Au plan paraclinique, l'étude du liquide céphalorachidien était réalisée chez 3 patients (33.33 %). Les résultats notés étaient normaux chez tous les patients.

La TDM cérébrale a été réalisée chez 6 patients (66.6 %). Elle était normale chez 4 patients, or elle avait montré un AVCI dans un cas et une atrophie cortico-sous corticale dans l'autre cas.

L'électro-encéphalogramme a été réalisé chez 3 patients, il était normal chez 2 patients et il avait objectivé une neuropathie axonale myélinisante des membres inférieurs dans un seul cas.

Sur le plan immunologique, 8 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs (88.8 %), les anti-DNA natifs étaient présents chez 7 patients (77.7 %) et les anti-Sm chez 2 patients (22.2 %). Les Ac anti-phospholipides (APL) étaient positifs chez 2 patients (22.2 %) dont le diagnostic de SAPL avait été retenu.

Tableau 10: Répartition des cas selon les manifestations neuropsychiatriques (n=9).

<i>Atteinte neuropsychiatrique</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Neuropathie périphérique</i>	3	33.33 %
<i>Dépression</i>	2	22.22 %
<i>Confusion mentale</i>	1	11.11 %
<i>Etat d'agitation</i>	1	11.11 %
<i>Hémiplégie</i>	1	11.11 %
<i>Trouble de mémoire</i>	1	11.11 %
<i>Trouble de conscience</i>	1	11.11 %

3.5. L'atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiovasculaire était observée chez 9 patients (18 %). Elle était cliniquement symptomatique chez 7 patients (77.7 %) et purement écho-cardiographique chez 2 patients (22.3 %). Les signes cliniques étaient une dyspnée isolée dans 3 cas (33.3 %), des douleurs thoraciques dans 2 cas (22.22 %), des signes d'insuffisance cardiaque droite dans un cas (11.11 %) et une grosse jambe aigue dans un autre (11.11%). (Tableau n°10).

Au plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez tous nos malades. La majorité de nos patients étaient en rythme régulier sinusal. Une hypertrophie ventriculaire gauche était notée chez 1 patient (11.11 %), une onde T négative en antéro-septale dans un cas (11.11 %), l'aspect S1Q3 chez un autre et enfin un micro voltage chez un malade.

L'échographie trans-thoracique était demandée chez tous nos malades. Elle a montré une anomalie dans 9 cas. L'atteinte cardiovasculaire était dominée par la péricardite lupique dans 6 cas (66.6 %). L'endocardite de Libman Sacks était confirmée par l'échographie trans-œsophagienne dans 1 cas. Une insuffisance mitrale était observée chez un seul malade.

Enfin, les thromboses vasculaires étaient observées chez 3 malades. Il s'agissait d'une thrombophlébite des membres inférieurs associée à une embolie pulmonaire, un cas d'AVCI et un cas de thrombose du tronc porte. (Tableau n°11).

Sur le plan immunologique, 8 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs (88.2 %), les anti-DNA natifs étaient présents chez 8 patients (88.2 %) et les anti-Sm chez 3 patients (33.3 %). Les Ac anti-phospholipides (APL) étaient positifs chez 3 patients (33.3 %) dont le diagnostic de SAPL avait été retenu chez un seul patient.

Tableau 11: Répartition des cas selon les manifestations cardio-vasculaires (n=9).

<i>Signes cardiovasculaires</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Dyspnée isolée</i>	3	33.3 %
<i>Douleur thoracique</i>	2	22.2 %
<i>Insuffisance cardiaque droite</i>	1	11.1 %
<i>Grosse jambe aigue</i>	1	11.1 %
<i>Asymptomatique</i>	2	22.2 %

Tableau 12: Répartition des cas selon les principales atteintes cardio-vasculaires (n=9).

<i>Type d'atteinte</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Péricardite</i>	6	66.6 %
<i>Thrombose vasculaire</i>	3	33.3 %
<i>HTAP</i>	1	11.1 %
<i>Endocardite de Libman Sacks</i>	1	11.1 %

3.6. L'atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire était observée chez 11 patients (22 %). Elle était cliniquement symptomatique chez 8 patients (72 %) et purement radiologique chez 3 patients (30 %). Les signes cliniques étaient essentiellement manifestés par une toux dans 4 cas (36 %), une dyspnée dans 3 cas (27 %), un syndrome d'épanchement pleural dans 3 cas (27 %), des douleurs pleurales dans 1 cas (9 %), et des crachats hémoptoïques dans un cas (9 %). (Tableau n°13).

Au plan paraclinique, la radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une TDM thoracique. Ces explorations radiologiques ont retrouvé un épanchement pleural dans 7 cas (63 %), de faible abondance dans 4 cas et de moyenne abondance dans 3 cas.

Une pneumopathie interstitielle chronique a été notée dans 3 cas (27 %) et une embolie pulmonaire dans un seul cas (9 %). Des bronchectasies ont été retrouvées dans 2 cas (18 %).

L'exploration fonctionnelle respiratoire était réalisée chez 2 patients (18 %), elle a objectivé un syndrome restrictif dans un cas.

L'analyse du liquide pleural avait révélé un liquide exsudatif lymphocytaire chez 3 patients (27%). Le bilan phtisiologique était négatif chez les 11 patients.

Sur le plan immunologique, les 11 patients avaient des anticorps antinucléaires positifs (100 %), les anti-DNA natifs étaient présents chez 10 patients (90 %) et les anti-Sm chez 5 patients (45 %).

Au total, l'atteinte pleurale était soulignée chez 7 patients (63 %), l'atteinte du parenchyme pulmonaire avec une pneumopathie interstitielle caractérisée chez 3 patients (27 %), l'atteinte bronchique chez 2 patients (18 %) et l'atteinte vasculaire chez un seul patient (une embolie pulmonaire). (Figure n°9)

Tableau 13: Répartition des cas selon les signes pleuropulmonaires (n=11).

<i>Signes pleuropulmonaires</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
Toux	4	36 %
Dyspnée	3	27 %
Syndrome d'épanchement pleural	3	27 %
Crachats hémoptoïques	1	9 %
Douleur pleurale	1	9 %

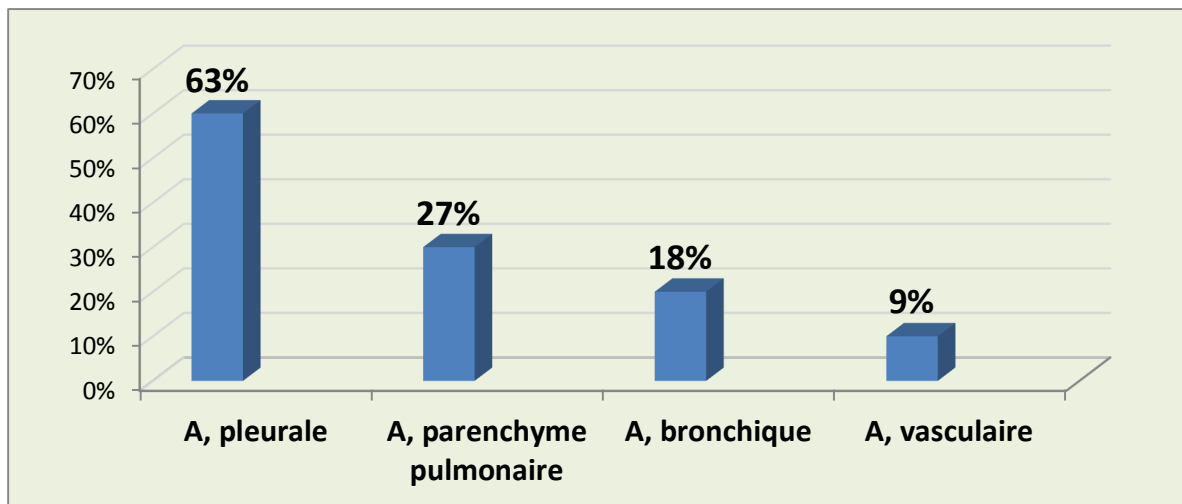


Figure 12: Répartition des cas selon le type d'atteinte pleuropulmonaires (n=11).

3.7. L'atteinte hématologique :

L'atteinte hématologique était observée chez 35 patients (70 %). Elle était cliniquement symptomatique chez 16 patients (45.7 %) et purement biologique chez 19 patients (54.3 %). Le syndrome anémique était retrouvé

chez 11 cas (31.4 %), le syndrome hémorragique dans 5 cas (14.3 %) : épistaxis dans 3 cas, gingivorragie dans 1 cas et une métrorragie chez une patiente. (Tableau n°14).

La numération formule sanguine avait objectivé une anémie dans 23 cas (65,7 %), elle était associée à d'autres manifestations hématologiques type pancytopenie (n=2) et de bi cytopénie (n=10). L'anémie était normochrome normocytaire dans 14 cas (60,8 %), hypochrome microcytaire dans 8 cas (34 %) et macrocytaire dans un seul cas (n=4,3 %). Le mécanisme hémolytique auto immun a été retenu chez 9 cas (40 %) devant la positivité du bilan d'hémolyse et du test de Coombs. Les anémies pour lesquelles des mécanismes autres que l'auto-immunité avaient été retenus, n'ont pas été considérées comme des atteintes lupiques spécifiques. Il s'agit d'une anémie inflammatoire chez 5 patients (21 %), carencielle chez 4 patients (18 %) et mixte chez 5 autres (21 %) tableau n° 15.

La leucopénie était constatée dans 21 cas (42%), la lymphopénie dans 17 cas (75.6 %), isolée dans 2 cas et associée à une neutropénie dans 4 cas. Chez tous les patients avec lymphopénie et/ou leucopénie, la sérologie HIV était négative ainsi que le bilan phtisiologique. Une thrombopénie a été marquée dans 7 cas (20 %). Tous les patients ayant une thrombopénie avaient une lymphopénie et / ou une leuco-neutropénie.

Au terme de ce bilan, l'atteinte hématologique était à type d'AHAI dans 9 cas (26%), une thrombopénie périphérique immune dans 7 cas (20%), une lymphopénie dans 17 cas (48.5%) et une neutropénie dans 4 cas (11.4%).
Tableau 16.

Tableau 14: Répartition des cas selon les signes hématologiques (n=35).

<i>Signes hématologiques</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Syndrome anémique</i>	<i>11</i>	<i>31.4 %</i>
<i>Syndrome hémorragique</i>	<i>5</i>	<i>14.3 %</i>
<i>Syndrome anémique / hémorragique</i>	<i>1</i>	<i>2.8 %</i>

Tableau 15: Répartition des cas selon les types d'anémies (n=23).

<i>Types d'anémie</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>AHAI</i>	<i>9</i>	<i>40 %</i>
<i>A. Carentielle</i>	<i>4</i>	<i>1. %</i>
<i>A. Inflammatoire</i>	<i>5</i>	<i>21 %</i>
<i>A. Mixte</i>	<i>5</i>	<i>21 %</i>

Tableau 16: Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques (n=35).

<i>Atteintes hématologiques</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>AHAI</i>	<i>9</i>	<i>26 %</i>
<i>Thrombopénie</i>	<i>7</i>	<i>20 %</i>
<i>Lymphopénie</i>	<i>17</i>	<i>48,5 %</i>
<i>Neutropénie</i>	<i>4</i>	<i>11.4 %</i>
<i>leucopénie</i>	<i>21</i>	<i>42 %</i>

3.8. L'atteinte digestive et hépatique :

Elle était notée chez 4 patients (8 %). Elle était associée à d'autres manifestations viscérales dans tous les cas. Cette atteinte était symptomatique dans tous les cas par des douleurs abdominales dans 3 cas, ascite de grande abondance dans 2 cas, des vomissements dans 1 cas, et des diarrhées chroniques dans un dernier cas. Les fréquences cumulées des différents signes cliniques sont résumées dans le tableau n°17.

Au plan paraclinique, le bilan hépatique était normal chez 3 patients et perturbé chez un autre. Chez ce dernier le diagnostic d'hépatite lupique était retenu sur la négativité des sérologies virales, du bilan d'hépatite auto-immune (anticorps anti-mitochondries, anticorps anti-muscles lisses et anticorps anti-LKM 1), de cirrhose biliaire primitive, du bilan métabolique et les résultats anatomopathologiques de la ponction biopsie hépatique (hépatite chronique stade A2 F2 de score de Metavir). Grâce à l'échographie abdominale, le doppler abdominal et la TDM abdomino-pelvienne, nous avons retrouvé un épanchement péritonéal de grande abondance dans 3 cas (75 %), des adénopathies profondes dans un cas (25%), une hépatomégalie dans un cas (25 %) et un foie atrophique associé à une thrombose du tronc porte dans un autre cas (25 %).

Sur le plan immunologique, les 4 patients avaient des anticorps antinucléaires et les anti-DNA natifs positifs (100 %) alors que les anti-Sm étaient présents seulement chez 2 patients (50 %).

Au terme de ces explorations, on avait retenu le diagnostic d'hépatite lupique dans 1 cas et une ascite isolée dans 3 cas (75 %).

On n'avait retrouvé aucun cas d'infection par les virus hépatotropes, d'hépatite auto-immune, d'origines iatrogènes ou toxiques. (Figure n°10).

Tableau 17: Répartition des cas selon les signes cliniques digestifs. (N=4).

<i>Signes digestifs</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Douleurs abdominales</i>	<i>3</i>	<i>75 %</i>
<i>Ascite de grande abondance</i>	<i>2</i>	<i>50 %</i>
<i>Vomissements</i>	<i>1</i>	<i>25 %</i>
<i>Diarrhée chronique</i>	<i>1</i>	<i>25 %</i>

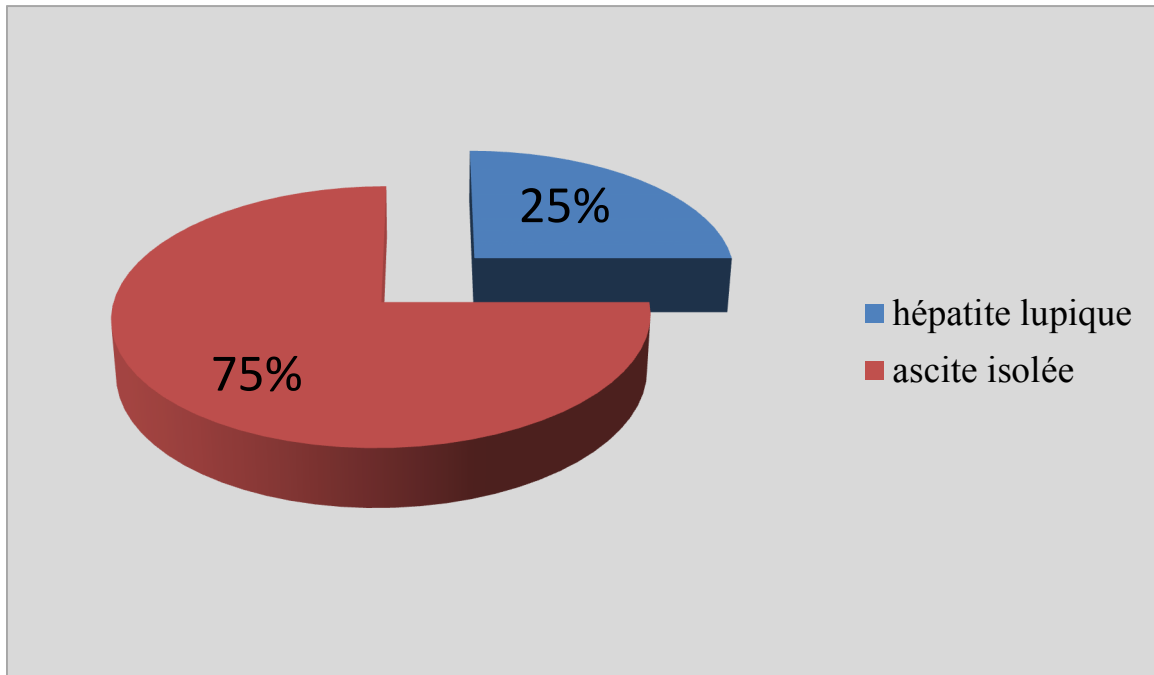


Figure 13: Répartition des cas selon le type d'atteinte digestive. (N=4).

3.9. L'atteinte oculaire :

Elle était présente chez 8 patients (16 %). Les principales manifestations cliniques rapportées par les patients étaient la sécheresse oculaire dans 8 cas, la baisse de l'acuité visuelle dans 2 cas, des scotomes dans 1 cas et des douleurs avec rougeur oculaire aigue dans un autre cas. Les fréquences cumulées des différents signes cliniques sont résumées dans le tableau n°18.

L'examen clinique et le fond d'œil confirmaient la sécheresse oculaire chez 5 patients (62.5 %) dont 4 avaient un syndrome de Sjögren confirmé histologiquement, une uvéite antérieure dans un cas (12.5 %) et une kératite superficielle dans un autre (12.5 %). Tableau n°19.

Tableau 18: Répartition des cas selon les signes cliniques oculaires. (N=8).

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Sécheresse oculaire	8	100 %
Baisse de l'acuité visuelle	2	25 %
Scotomes	1	12.5 %
Œil rouge aigu douloureux	1	12.5 %

Tableau 19: Répartition des cas selon les atteintes oculaires. (N=8).

Type d'atteinte oculaire	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome sec isolé	1	12.5 %
Syndrome sec (Sjögren)	4	50 %
Uvéite antérieure	1	12.5 %
Kératite superficielle	1	12.5 %
Sclérite	1	12.5 %

III. Caractéristiques biologiques et immunologiques :

1. Bilan inflammatoire :

Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 60 mm à la première heure dans tous les cas.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques était pratiquée chez tous nos patients. On a noté une hypo albuminémie dans 22 cas (44 %), une hyper-gammaglobulinémie polyclonale dans 13 cas (26 %), une hyper-alphaglobulinémie dans 11 cas (22 %) et elle était normale dans 4 cas (8 %).
Tableau n°20

Le dosage de la protéine C réactive était pratiqué à l'admission chez tous les patients, on a constaté une augmentation chez 25 cas (50 %), dont 6 patients étaient en rapport avec une infection confirmée.

Tableau 20: Résultats de l'EPP sérique (n50).

<i>Résultats</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Hypo albuminémie</i>	22	44 %
<i>Hyper-gammaglobulinémie polyclonale</i>	13	26 %
<i>Hyper-alphaglobulinémie</i>	11	22 %
<i>Normal</i>	4	8%

2. Bilan immunologique :

Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 49 patients (98%), l'aspect en immunofluorescence indirect des AAN était précisé sur tous les dossiers. L'aspect moucheté était retrouvé dans 34 cas (69,5 %), L'aspect homogène dans 13 cas (26,5 %) et L'aspect nucléolaire dans 2 cas

(4 %). (Figure n°11). Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez 43 patients (86 %) et les anti-Sm chez 10 patients (20 %). La recherche d'antigènes solubles a été effectuée chez tous nos patients. Le tableau n°21 résume les principales anomalies immunologiques et leurs fréquences cumulées.

Le facteur rhumatoïde a été recherché chez 31 patients (62 %) et il est revenu positif dans 5 cas (10 %).

Les anti-cardiolipines étaient positifs chez 9 patients (18 %), l'anticoagulant de type lupique chez 9 patients (18 %) et les anti bêta 2 glycoprotéine I chez 6 patients (12 %).

La fraction C3 et C4 du complément étaient mesurées chez 44 patients, elles étaient basses chez 24 d'entre eux (54 %).

La recherche du Cryo globuline a été demandée chez 2 patients (4 %), revenait positive dans un seul cas.

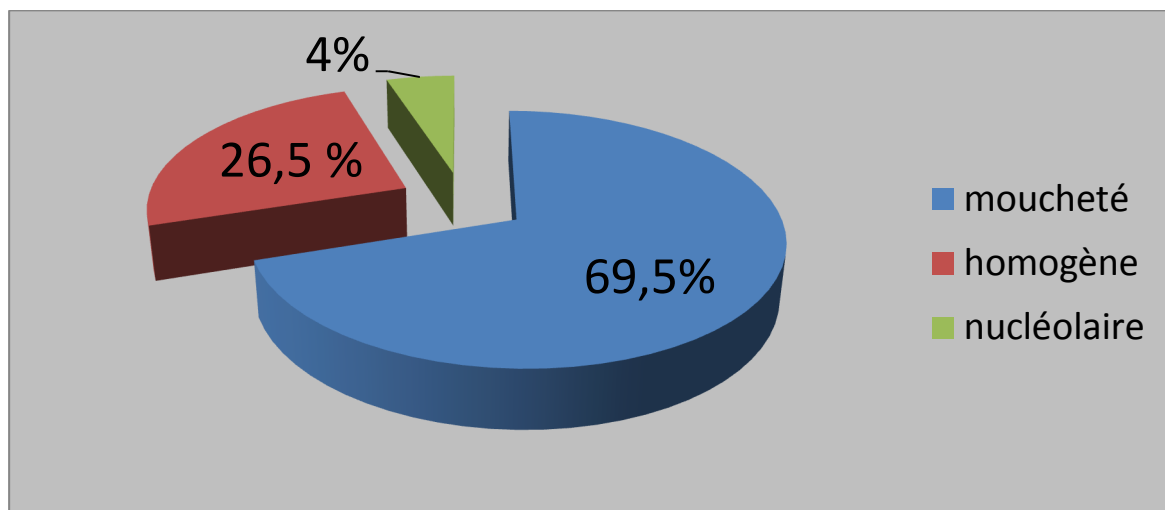


Figure 14: Répartition des cas selon l'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN (n=49).

Tableau 21: Répartition des cas selon les anomalies immunologiques (n=50).

<i>Bilans immunologiques</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Ac anti DNA natifs</i>	<i>43</i>	<i>86 %</i>
<i>Ac anti SSa</i>	<i>26</i>	<i>52 %</i>
<i>Ac anti SSb</i>	<i>18</i>	<i>36 %</i>
<i>Ac anti-Sm</i>	<i>10</i>	<i>20 %</i>
<i>Ac anti RNP</i>	<i>9</i>	<i>18 %</i>
<i>Ac anti Scl70</i>	<i>6</i>	<i>12 %</i>
<i>Ac anti Jo 1</i>	<i>1</i>	<i>2 %</i>
<i>Ac anti histone</i>	<i>1</i>	<i>2 %</i>

IV. Résumé des différentes atteintes :

Les fréquences cumulées des différentes manifestations cliniques et immunologiques observées à un moment ou un autre de l'évolution du LES étaient variables : articulaires chez 39 patients (78 %), dermatologiques chez 38 patients (76 %), hématologiques chez 35 patients (70 %), néphropathie lupique chez 20 patients (40 %), respiratoires dans 11 cas (22 %), cardiovasculaires dans 9 cas (18 %), neurolupus dans 9 cas (18 %), oculaires dans 8 cas (16 %) et digestives dans 4 cas (8 %). (Figure n°12).

Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 49 patients (98%), Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez 43 patients (86 %) et les anti-Sm chez 10 patients (20 %). Un syndrome des anti-phospholipides a été diagnostiqué dans 6 cas (12 %). (Figure n°13).

Dans notre série (n=50), le diagnostic du LES a été retenu à la fois par les critères de classification SLICC et ACR chez 47 patients, tandis que 2 patients par le SLICC seul (sensibilité à 97.5 %) et 1 patient par l'ACR seul (sensibilité à 95 %).

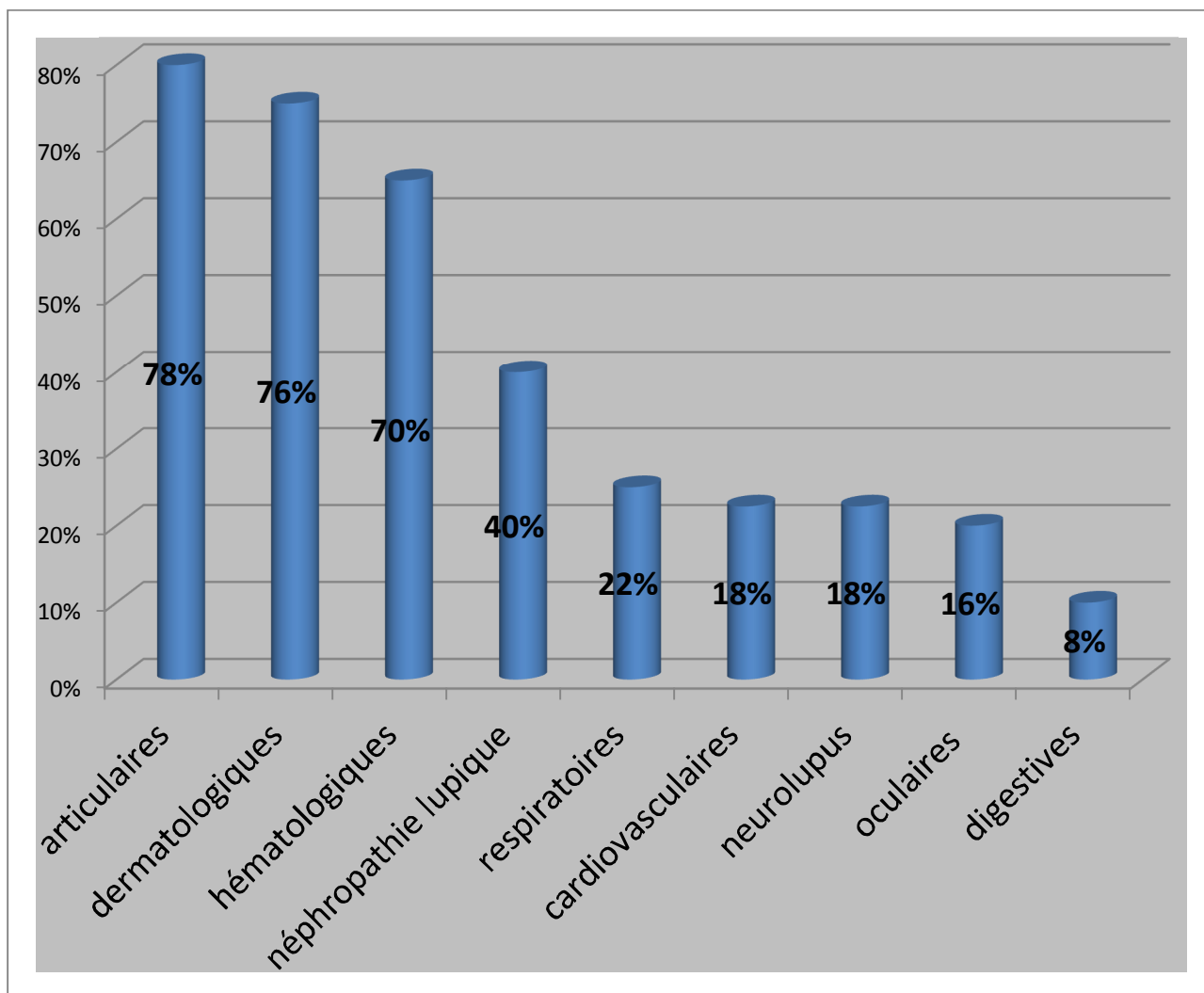


Figure 15: Répartition des cas selon les différentes atteintes viscérale (n=50).

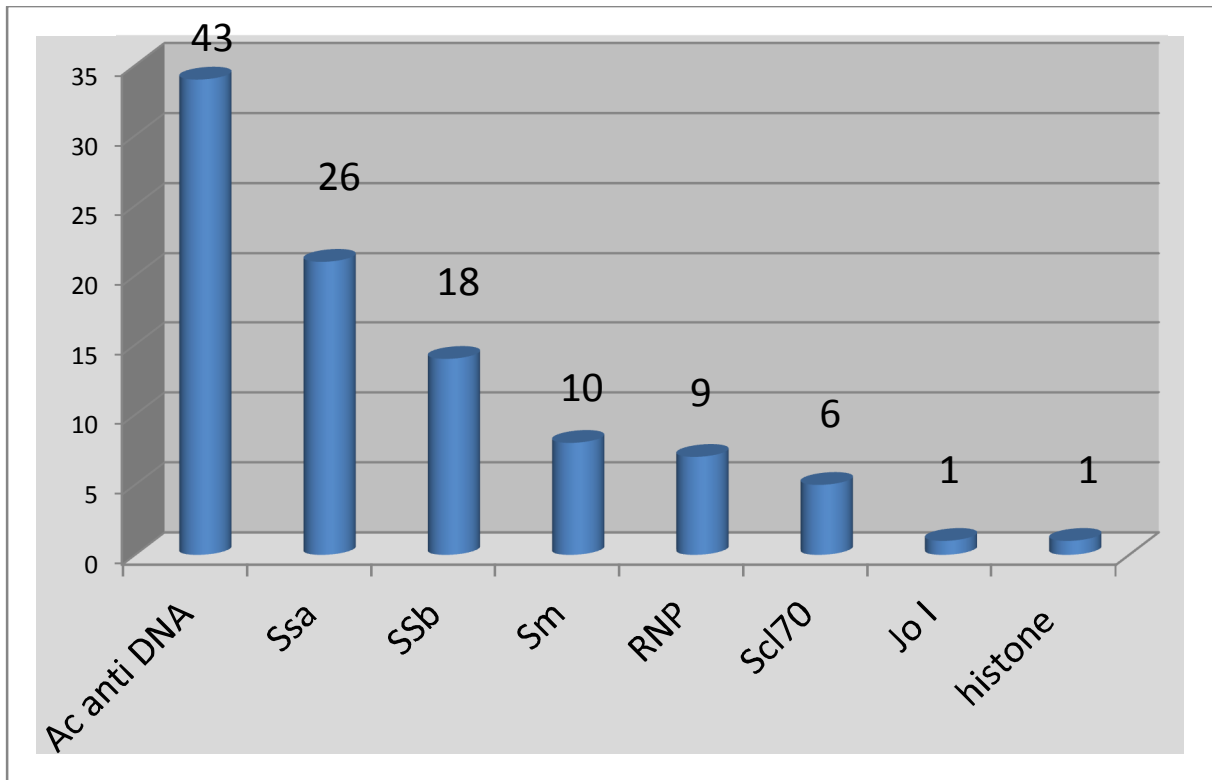


Figure 16: Nombre de cas présentant une perturbation du bilan immunologique (n=50).

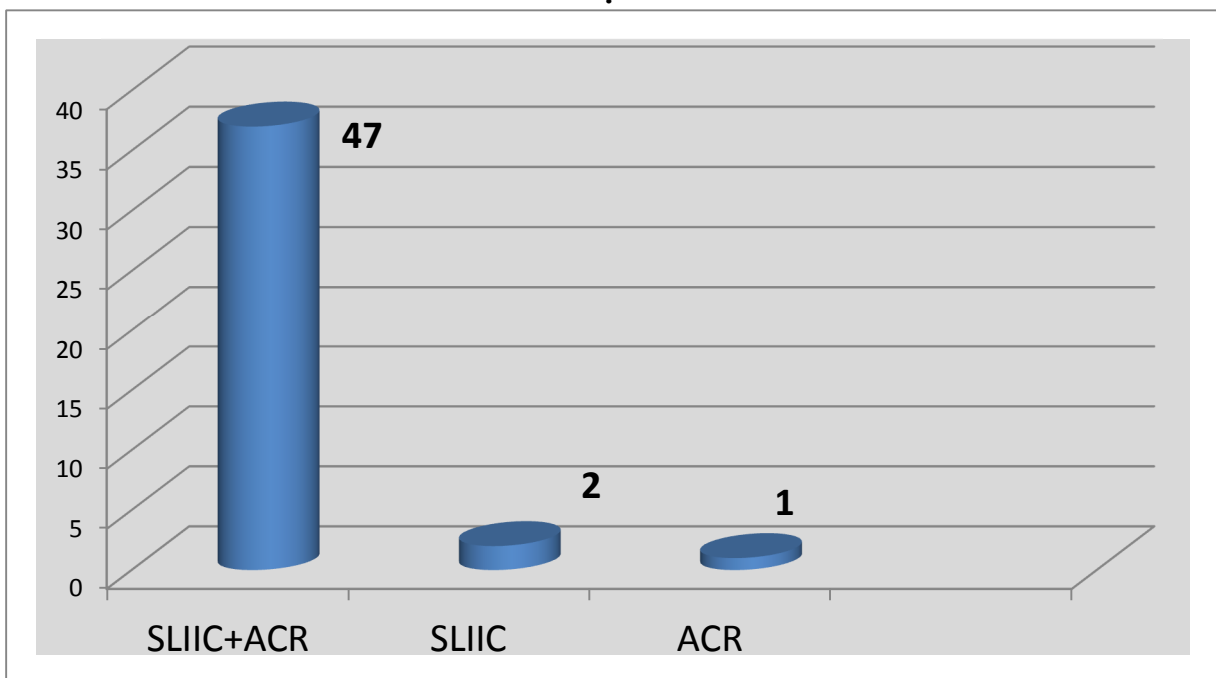


Figure 17: Répartition des cas selon le mode de diagnostic (n=50)

V. Les formes cliniques :

1. Lupus familial :

On a noté un antécédent familial de lupus chez une seule patiente. Elle avait une forme grave avec atteinte rénale.

2. Lupus masculin :

Dans notre travail, nous avons colligé 8 hommes (16 %). L'âge moyen au moment de diagnostic était de 47,8 ans (23-85 ans).

Le tableau n°22 résume les différentes atteintes viscérales chez les 8 patients.

3. Lupus et grossesse :

Notre série a compris 2 femmes enceintes dont la première poussée de lupus a été déclenchée par la grossesse.

4. Lupus induit :

Dans notre travail, une patiente qui avait au début une histoire compatible avec un lupus induit. Elle était hypertendue sous acébutolol, sur le plan immunologique, elle avait anticorps anti-histone positif. L'apparition d'une atteinte rhumatologique et rénale 6 mois après l'arrêt du produit incriminé a permis de retenir le diagnostic d'un lupus authentique.

Tableau 22: Les manifestations cliniques observées chez les 8 hommes.

	<i>A. Cutanée</i>	<i>A. Articulaire</i>	<i>A. Hématologique</i>	<i>A. Rénale</i>	<i>A. Cardio- vasculaire</i>	<i>Autres</i>
<i>Patient 1 (23ans)</i>	-	+	+	-	+	-
<i>Patient 2 (62ans)</i>	+	+	-	-	-	-
<i>Patient 3 (27 ans)</i>	-	+	+	-	-	Digesti ve
<i>Patient 4 (49 ans)</i>	-	+	+	+	-	-
<i>Patient 5 (53ans)</i>	-	-	+	+	-	Neurol- ogique
<i>Patient 6 (61 ans)</i>	-	-	+	-	-	Digesti ve+ SAPL
<i>Patient 7 (85 ans)</i>	+	-	-	-	-	Pulmon aire
<i>Patient 8 (23 ans)</i>	+	+	+	-	-	-

5. LES et syndrome d'anti-phospholipide :

Nous avons colligé 6 cas (12 %) de SAPL. Cinq cas étaient de sexe féminin et un de sexe masculin. Cliniquement quatre patientes avaient des manifestations obstétricales isolées, une patiente avait des manifestations obstétricales associées à une embolie pulmonaire et le cinquième cas avait un SAPL thrombotique type : thrombose du tronc porte. Un seul cas de syndrome catastrophique des anti-phospholipides a été noté dans notre série.

6. Lupus pédiatrique :

Dans notre travail, la forme pédiatrique n'a pas été observée.

7. Lupus chez le sujet âgé > 50 ans.

13 patients ont été inclus dans notre série, 9 femmes (69.2 %) et 4 hommes (30.8 %) dont l'âge moyen au moment du diagnostic était de 58,5 ans (51–85 ans). Le délai moyen entre les premiers symptômes et le moment du diagnostic était de huit mois (2 semaines-2 ans). Les manifestations révélatrices étaient des poly arthralgies inflammatoires dans six cas, une détresse respiratoire dans quatre cas (deux cas d'origine néphrologique et deux cas en rapport avec une pleurésie), une atteinte digestive dans deux cas (ascite de grande abondance dans un cas et une hépatite lupique dans un autre) et une atteinte neurologique centrale type AVC ischémique dans un cas.

8. Lupus et les autres connectivites :

Dans notre série, on a noté 7 cas de syndrome de Sjögren secondaire, il est objectivé cliniquement (syndrome sec oculaire et/ou buccal), biologiquement (positivité du bilan immunologique Ac anti SSa et SSb) et histologiquement (sialadénite chronique stade 4 sur les BGSA).

Une polyarthrite rhumatoïde chez un patient.

Un cas de syndrome de SHARP (connectivites mixtes) dont le diagnostic a été retenu devant la présence de 5 critères majeurs de diagnostic.

VI. Pathologies associées :

Une maladie de Crohn associée a été diagnostiquée chez un patient et une thyroïdite auto-immune chez 2 autres.

VII. Indice d'activité de la maladie :

L'activité de la maladie était mesurée de façon rétrospective par le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) chez nos patients à leur première admission au service (Annexe 9-10).

Le SLEDAI moyen dans notre étude était de 13 (5-42). Tableau n°23.

Tableau 23: Niveau d'activité de la maladie définie selon le score SLEDAI (n=50).

<i>Niveau d'activité</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Pas d'activité</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>Activité légère</i>	<i>2</i>	<i>4 %</i>
<i>Activité moyenne</i>	<i>24</i>	<i>48 %</i>
<i>Activité élevée</i>	<i>18</i>	<i>36 %</i>
<i>Activité très élevée</i>	<i>6</i>	<i>12 %</i>
<i>Total</i>	<i>50</i>	<i>100 %</i>

VIII. Traitement et évolution :

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

Une protection solaire était prescrite chez tous nos malades. Les mesures hygiéno-diététiques étaient focalisées essentiellement sur l'activité physique en dehors des poussées, régime alimentaire hypocalorique et hypo sodique.

Les contraceptifs oraux à type micro-progestatifs étaient prescrits chez tous nos malades nécessitant un moyen de contraception (n=22).

Dans notre série, le traitement immunosuppresseur d'attaque reposait sur une série de 3 bolus de Méthylprednisolone pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/ jour relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/ jour avec une dégression progressive et des bolus mensuels de Cyclophosphamide pendant 6 mois à 1an essentiellement dans les atteintes glomérulaires et neurologiques.

Le traitement de LES avait fait appel à la corticothérapie systémique chez 40 patients (80 %). Celle-ci était initiée par des bolus de Méthylprednisolone dans 20 cas (40 %), en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive (17 cas). Les principales complications de la corticothérapie étaient dominées par l'infection chez 12 patients, l'ostéoporose cortisonique chez 3 patients, le diabète cortisonique chez 3 patients, le syndrome de Cushing chez 2 patients et une nécrose aseptique de la tête fémorale chez une seule patiente. (Tableau n°24).

Les antipaludéens de synthèse étaient prescrits chez tous nos patients.

Le traitement immunosuppresseur d'attaque avait fait appel essentiellement au mycophénolate mofétil (MMF) prescrit chez 8 patients en raison d'une néphropathie lupique et/ou atteinte neurologique active.

Le cyclophosphamide (bolus mensuels) prescrit chez 6 patients. Essentiellement en raison de l'atteinte rénale évolutive. Le traitement d'entretien était ensuite assuré par l'azathioprine (AZA) dans 2 cas.

Deux patients étaient traités par Méthotrexate devant l'atteinte articulaire corticodépendante sans autres atteintes graves.

Concernant les autres traitements, l'antiagrégant plaquettaire était instauré chez 5 patients devant l'association au SAPL secondaire. Nous avons eu recours à l'héparinothérapie avec relais par les anti vitamine K (AVK) dans 3 cas (embolie pulmonaire, thrombose du tronc porte et syndrome catastrophique des anti-phosphalipides). Un traitement martial dans 6 cas, un traitement par biphosphonate dans 1 cas. Deux patientes étaient mises sous antidépresseur. Les AINS locaux étaient prescrits chez 3 patients. Les antalgiques étaient plus prescrits au cours des poussées. Les différents traitements instaurés sont résumés dans le tableau n°25.

Le recul moyen dans notre série était de 24 mois.

Dans notre série, les rechutes ont été notées chez 25. L'infection était la cause déclenchante la plus fréquente suivie de la mal observance thérapeutique, la dégression de la corticothérapie puis la grossesse dans un seul cas. Quatre cas étaient perdus de vue et trois étaient décédés lors d'une poussée grave de leurs atteintes rénales. Le tableau n°26 résume les différents aspects évolutifs chez nos malades.

Tableau 24: Complications de la corticothérapie systémique. (N=50).

<i>Complications</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Infectieuses</i>	12	24 %
<i>Diabète cortisonique</i>	3	6 %
<i>Ostéoporose cortisonique</i>	3	6 %
<i>Syndrome du cushing</i>	2	4 %
<i>une nécrose aseptique de la tête fémorale</i>	1	2 %

Tableau 25: Répartition des cas selon la thérapeutique. (N=50).

<i>Traitement reçu</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>APS :</i>	50	100 %
<i>hydroxychloroquine</i>		
<i>Corticothérapie</i>	40	80 %
<i>Bolus de méthylprednisolone</i>	20	40 %
<i>Cyclophosphamide</i>	6	12 %
<i>Azathioprine</i>	2	4 %
<i>Méthotrexate</i>	2	4 %
<i>MMF</i>	8	16 %
<i>Rituximab</i>	1	2 %
<i>Héparine à dose curative</i>	3	6 %
<i>Avec relais AVK</i>		
<i>AINS local</i>	3	6 %
<i>Aspirine</i>	4	8 %

Tableau 26: Répartition des cas selon l'évolution au cours du suivi (n=50).

<i>L'évolution</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Rechute</i>	25	50 %
<i>Rémission</i>	18	36 %
<i>Perdu de vue</i>	4	8 %
<i>Décès</i>	3	6 %



RESULTATS

Etude analytique

I. L'influence de l'âge sur le profil de la maladie :

En premier, nous nous sommes intéressés à l'influence de l'âge de nos patients sur les différentes atteintes cliniques et biologiques. La comparaison des résultats ne montre pas de corrélations significatives entre la moyenne d'âge et les différentes atteintes systémiques et le profil immunologique. (Tableau n°27).

II. L'influence du sexe sur le profil de la maladie :

Ensuite, nous avons essayé de déduire une corrélation significative entre le sexe et les différentes atteintes. L'atteinte cutanée chez les femmes est nettement élevée que chez les hommes avec une corrélation significative ($p=0.001$). Ainsi, dans notre série, l'atteinte digestive était fréquemment observée chez les hommes ($p=0.02$). (Tableau n°28).

III. Les facteurs influençant sur la survenue des rechutes :

Nous nous sommes focalisés à rechercher les facteurs influençant sur la survenue des rechutes de la maladie lupique. Dans notre série, nous avons constaté qu'il y a une corrélation significative entre le lieu de résidence des patients et la rechute de maladie ($p=0.05$): les patients qui rechutent fréquemment résident significativement loin de notre formation (milieu rural ou semi urbain).

Les patients ayant une activité lupique d'emblée élevée reconnaissent souvent des rechutes ultérieures ($p=0.01$). (Tableau n°29).

Tableau 27: Comparaison des moyennes d'âge en fonction des items cliniques et biologiques. (N=50).

Items	Moyenne d'âge (ans)			
	Avec atteinte	Sans atteinte	Valeur p	Signification
AEG	40.7	38.6	0.67	N. S
Atteinte dermatologique	39.2	40.5	0.70	N. S
Atteinte articulaire	41.2	37.8	0.47	N. S
Atteinte cardiovasculaire	31.8	41.2	0.10	N. S
Atteinte pulmonaire	40.5	39.9	0.90	N. S
Atteinte rénale	43.6	39.5	0.48	N. S
Atteinte neurologique	44	39.8	0.70	N. S
Atteinte ophtalmologique	39	40.1	0.94	N. S
Atteinte digestive	48.3	39.4	0.30	N. S
Atteinte hématologique	24	40.4	0.20	N. S
Anticorps antinucléaire	40.2	33	0.65	N. S
Anticorps anti DNA natif	39.1	45.5	0.25	N. S
Anticorps anti Sm	32.8	41.8	0.15	N. S

N.S: non-significative

S : significative.

Tableau 28: Relation entre le sexe et les manifestations cliniques et le profil immunologique. (N=50).

Paramètres	Femme N=42 N (%)	Homme N=8 N (%)	Valeur p	Signification
Moyenne d'âge	35.7	47,8	0.03	S
Atteinte dermatologique	35(83)	3(37)	0.001	S
Atteinte articulaire	34(80)	5(62)	0.63	N. S
Atteinte cardiovasculaire	9(21)	0(0)	0.20	N. S
Atteinte pulmonaire	9(21)	2(20)	0.30	N. S
Atteinte rénale	18(43)	2(25)	0.27	N. S
Atteinte neurologique	8(19)	1(12,5)	0.70	N. S
Atteinte ophtalmologique	8(19)	0(0)	0.94	N. S
Atteinte digestive	2(4,7)	2(25)	0.02	S
Anticorps antinucléaire	41(97)	8(100)	0.60	N. S
Anticorps anti DNA natif	36(85)	7 (87)	0.90	N. S
Anticorps anti Sm	10(24)	0(0)	0.15	N. S

N.S: non-significative

S: significative.

IV. Les facteurs de mauvais pronostic de la maladie lupique:

Nous nous sommes concentrés également à la recherche des facteurs de mauvais pronostic de la maladie lupique. En comparant les caractéristiques cliniques, immunologiques des patients décédés et celles des patients survivants. Les facteurs de mauvais pronostic dans notre série étaient l'atteinte rénale ($p=0.036$), le syndrome néphrotique ($p=0.04$), la néphropathie lupique stade IV ($p=0.042$) et le SLIDAI élevé ($p=0.009$).
Tableau n°30.

Tableau 29: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et évolutives des patients en rémission par rapport à celles des patients en rechute. (N=43).

Paramètres	Rémission N=18 N (%)	Rechute N=25 N (%)	Valeur p	Signification
Moyenne d'âge	42.4 ans	37 ans	0.34	N. S
Sexe féminin	17(94)	20(80)	0.36	N. S
Lieu de résidence :				
- Rural	1(5.5)	7(28)	0.05	S
- Semi urbain	5(28)	11(44)		
- Urbain	12(66.5)	7(28)		
Statut :				
- Marié	14(77,7)	14(56)	0.08	N. S
- Célibataire	4(22.3)	8(32)		
- Veuf	0	3(12)		
SLEDAI (moyenne)	6.9	14.2	0.01	S

N.S: non-significative

S: significative.

Tableau 30: Comparaison des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et immunologiques des patients décédés par rapport à celles des patients survivants. (N=50).

Paramètres	Patients survivants N=47 N (%)	Patients décédés N=3 N (%)	Valeur p	Signification
Atteinte dermatologique :				
- Ulcération	6(12.7)	2(66)	0.27	N. S
- Photosensibilité	27(57.4)	0	0.02	S
- Erythème malaire	20(42.5)	3(100)	0.2	N. S
Atteinte articulaire	36(76,6)	3(100)	0.5	N. S
Atteinte cardiovasculaire	9(19)	0(0)	0.9	N. S
Atteinte pulmonaire	11(23)	0(0)	0.40	N. S
Atteinte rénale :	17(36.1)	3(100)	0.036	S
- Syndrome néphrotique	1(2.1)	2(66,6)	0.04	S
- néphropathie Stade IV	2(4.2)	2(66,6)	0.042	S
Anticorps antinucléaire	46(97)	3(100)	0.80	N. S
Anticorps anti DNA natif	40(85)	3(100)	0.50	N. S
Anticorps anti SM	10(21)	0(0)	0.40	N. S
SLEDAI initial (moyenne)	11.5	35	0.009	S

N.S: non-significative

S: significative.



DISCUSSION

I. L'historique :

Des premières descriptions dermatologiques de la maladie jusqu'au concept actuel de maladie auto-immune, le lupus a connu plusieurs variations au cours des années.

Tout d'abord furent décrites les lésions du visage, rattachées au terme « lupus » (loup en latin) à cause de leur aspect et de leur localisation ; En effet, l'aspect ulcérant de ces lésions ressemble aux morsures de loup, et leur localisation rappelle le loup qui est un masque de carnaval recouvrant le nez et les pommettes. C'est Bielt qui fut le premier à décrire ces lésions en les qualifiant d' « érythème centrifuge », mais n'a rien publié à ce sujet [9]. Ce sont ses élèves, Cazenave et Schédel, qui vont publier ses leçons dans un abrégé pratique des maladies de la peau, régulièrement mis à jour [10]. Hebra, en 1845, utilise l'expression « ailes de papillon », et Cazenave introduit le terme de « lupus érythémateux » en 1951.

Ce n'est qu'en 1904 qu'est introduit l'adjectif « systémique » par Jadassohn, en référence à l'atteinte multiviscérale accompagnant l'atteinte cutanée, initialement remarquée par Kaposi en 1872 [11], puis décrite par William Osler.

La cellule LE est découverte en 1948 par Hargraves [12], puis en 1957, Cepellini [13] et Seligmann [14] découvrent l'existence des anticorps anti-DNA natifs, signature biologique caractéristique de l'affection.

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

lupiques, au cours des années 1959-1964 [15]. Les années 80 ont vu la description de nouvelles facettes de la maladie comme le SAPL, qui peu à peu s'est autonomisé de la maladie lupique, ou le lupus séronégatif. L'amélioration de critères de qualité de vie des patients a été permise durant les années 90 grâce à un meilleur contrôle par des traitements antibiotiques, diurétiques et immunosuppresseurs.

Actuellement, les connaissances physiopathologiques des maladies auto-immunes, et du lupus en particulier, ont connu une croissance exponentielle, établissant de nouvelles approches thérapeutiques donnant des résultats prometteurs dans les formes réfractaires.

II. L'étiopathogénie: [16], [17].

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

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

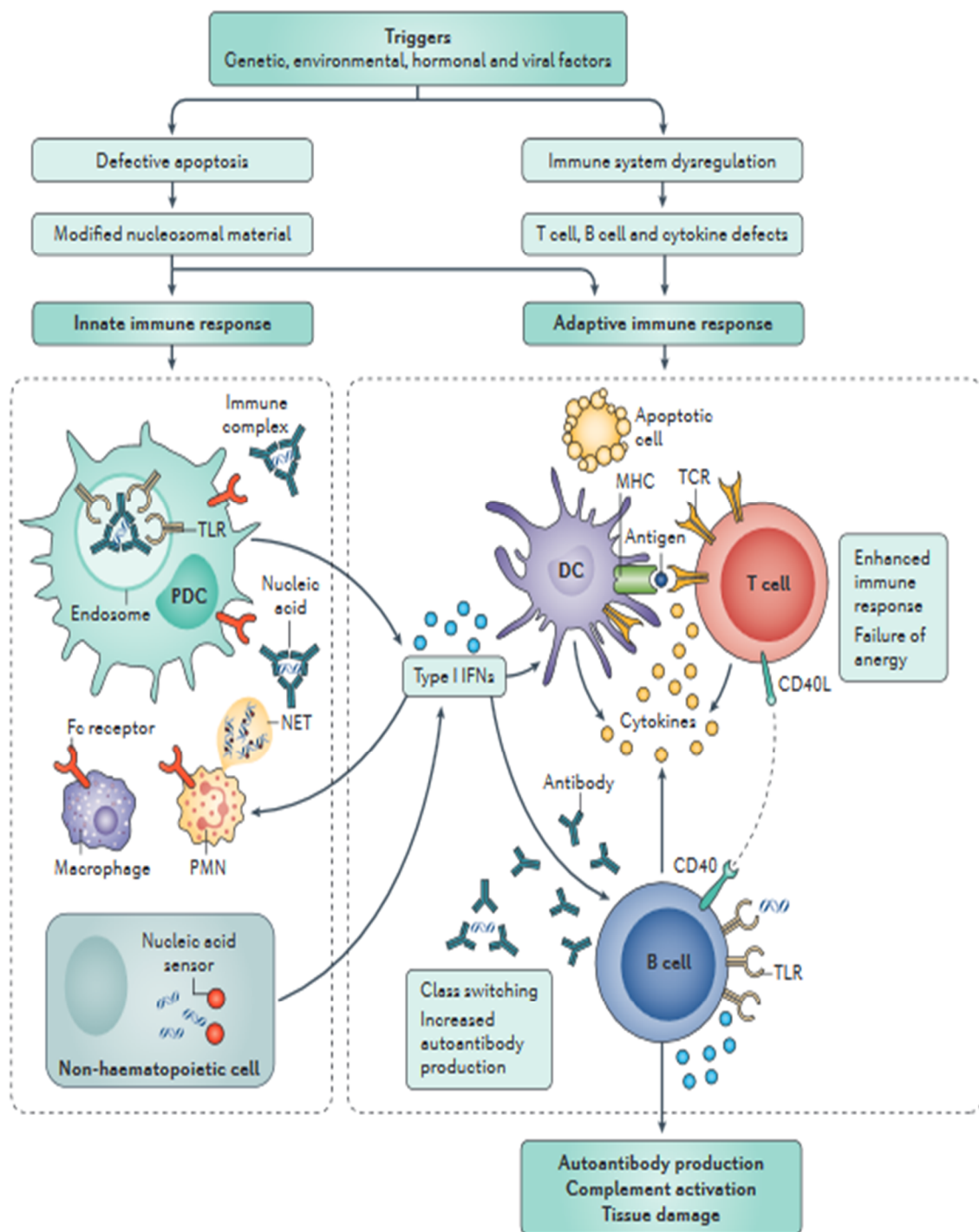


Figure 18: Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie [16]

1. Immunopathologie :

1.1. La cellule apoptotique : source d'auto antigènes

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques [18]. Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induisent l'accumulation de corps apoptotiques et donc des auto antigènes du lupus systémique. L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux lymphocytes seraient responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs [19]. Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto-antigènes du lupus systémique.

Au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, le neutrophil extracellular trap (NETose), le polynucléaire neutrophile subit un processus actif et rapide de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine sous l'influence de signaux extérieurs. Ce processus aboutit au relargage extracellulaire de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules sous la forme de filets (les neutrophil extracellular trap [NET]) qui ont un pouvoir bactéricide très important. Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-antigènes nucléaires. [20].

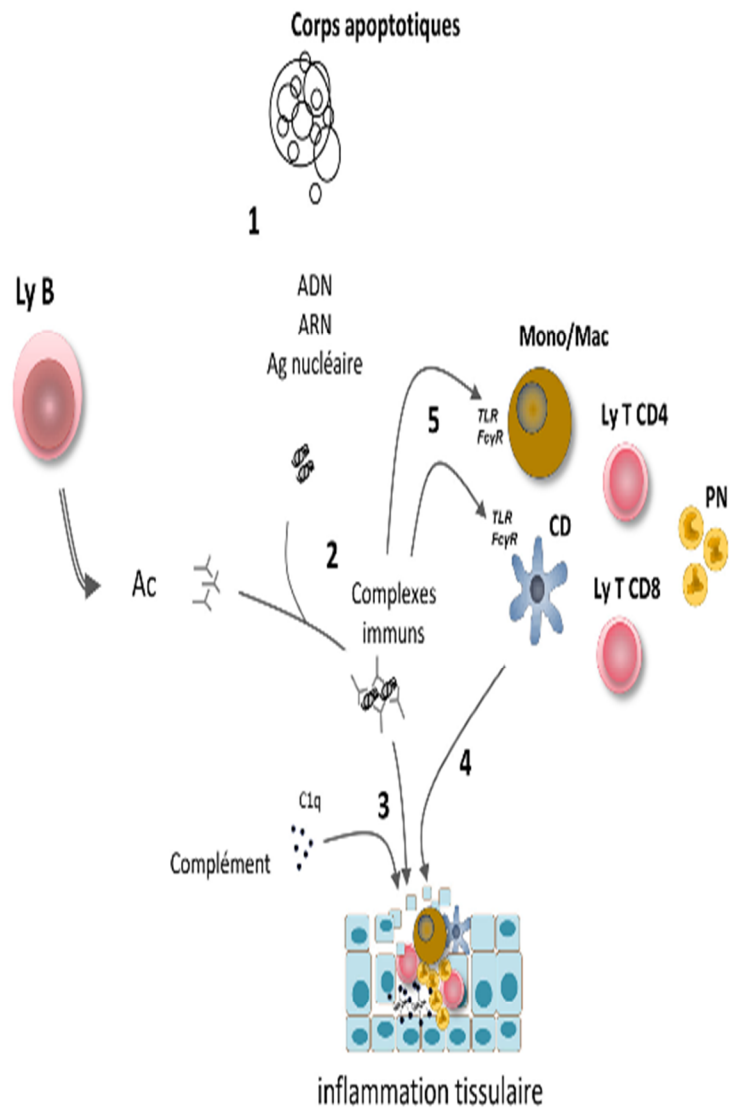


Fig. 1. Les complexes immuns initient les lésions tissulaires. (1) une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto-Ag apoptotiques; (2) les auto-Ac se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI); (3) les CI activent la voie classique du complément (C1q); (4) la cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire; (5) les CI activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-8). Ac : anticorps; CD : cellule dendritique; Ly : lymphocyte; PN : polynucléaire neutrophile; Mono/Mac : monocyte/macrophage.

Figure 19: Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES [17]

1.2. Les auto-anticorps :

Les AC Anti-nucléaires (AAN) sont les anticorps les plus caractéristiques du lupus et sont présents chez plus de 95% des patients. Les anti-ADNdb (double brin) et les anti-Sm sont spécifiques du LES. Leur présence est d'ailleurs incluse dans les critères de classification du Lupus systémique.

L'antigène Sm désigne une petite protéine ribonucléique du noyau : snRNP. Le titre des AC Anti-ADN varie en fonction de l'activité de la maladie, par contre le titre des AC anti-Sm reste généralement constant.

La glomérulonéphrite lupique résulterait de deux mécanismes :

1-Dépôt de complexes immuns circulants ADN-anti ADN au niveau des reins.

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

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

1.3. Rôle des cellules dendritiques CD et l'interféron alpha: [21-22]

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

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

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

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

La sécrétion d'IFN- α par les CD plasmocytoides est induite par les complexes immuns. [22]

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

Dans un modèle murin, il a été démontré que des complexes immuns contenant des motifs CpG étaient capables, via TLR9 (présent dans le cytoplasme des lymphocytes B et des CD plasmocytoides) et le fC gamma-R, de favoriser la sécrétion, d'IFN- α , d'activer les LB et de favoriser la sécrétion d'autoanticorps.

Rôle des lymphocytes B :

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes).

Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-sigaux activateurs (le ligand de CD40, le B lymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN γ , IL-6, IL-17, IL-21]).

L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs auto réactifs antinucléaires.

La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies comme le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B et le belimumab, anticorps monoclonal anti-BLyS qui neutralise le BLyS soluble, cytokine clef dans la physiologie des lymphocytes B.

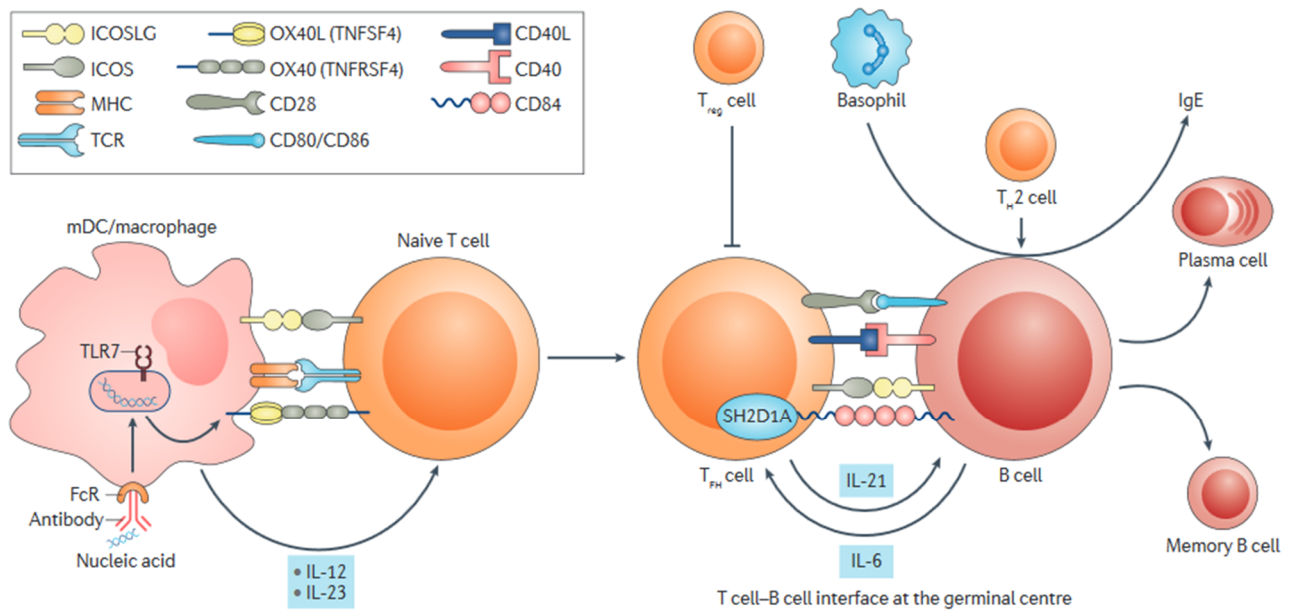


Figure 20: Participation des lymphocytes B dans la pathogénèse de LES.[17]

1.4. Rôle des lymphocytes T auxiliaires :

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

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

Il existe aussi une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec sécrétion, par ces clones auto-réactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6, cytokine impliquée dans la différenciation et la

prolifération des LB, et une hyposécrétion d'IL12 (joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale).

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

Il existe plusieurs paires de molécules de costimulation telles que CD40-CD40L et CD28-B7 qui peuvent générer le second signal nécessaire à l'activation des LT helper. [23]

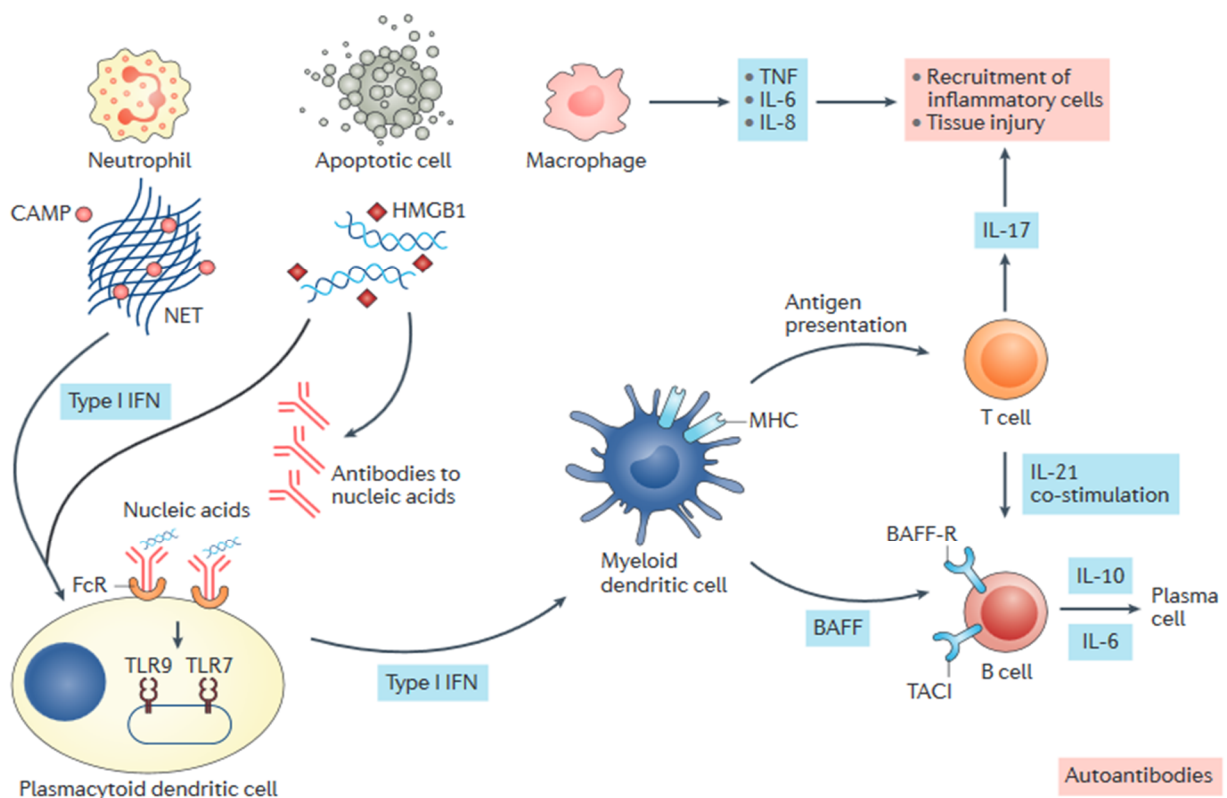


Figure 21: Contributions cellulaires au développement de SLE. (17)

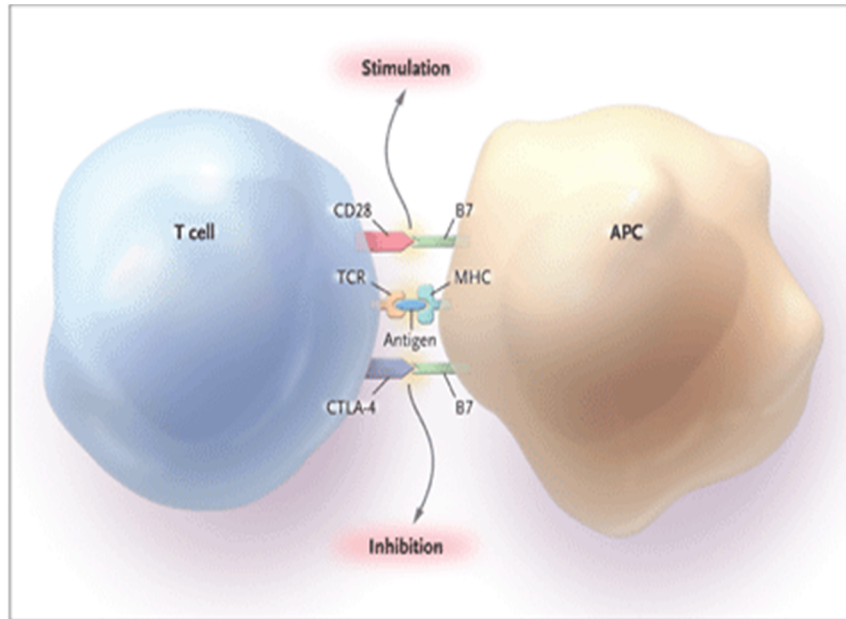


Figure 22 Interaction entre un LT et une APC. [17]

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

Si l'interaction de B7 avec CD28 est dominante, elle va entraîner une stimulation avec activation du

LT, production de cytokines, effet helper sur les LB et inflammation. Si l'interaction de B7 avec CTLA-4 domine, il va y avoir inhibition. CTLA-4 : cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4 [24]

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

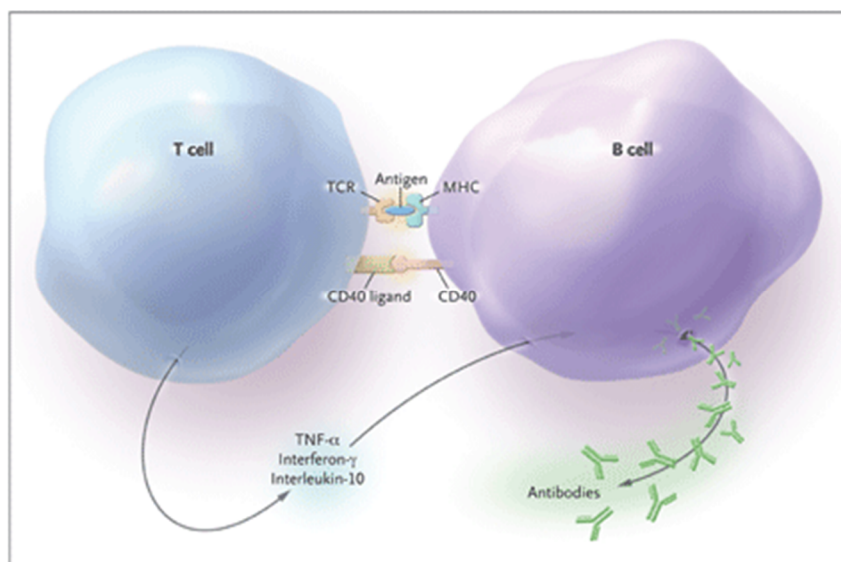


Figure 23: Interaction LT et LB :

Le lymphocyte B faisant office de cellule présentatrice d'antigène avec costimulation par l'interaction

CD40-CD40L. Cette interaction stimule le LT entraînant la production d'un grand nombre de cytokines dont certaines agissent sur les LB entraînant la production d'AC. [24]

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

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

1.5. Rôle des cytokines :

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

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

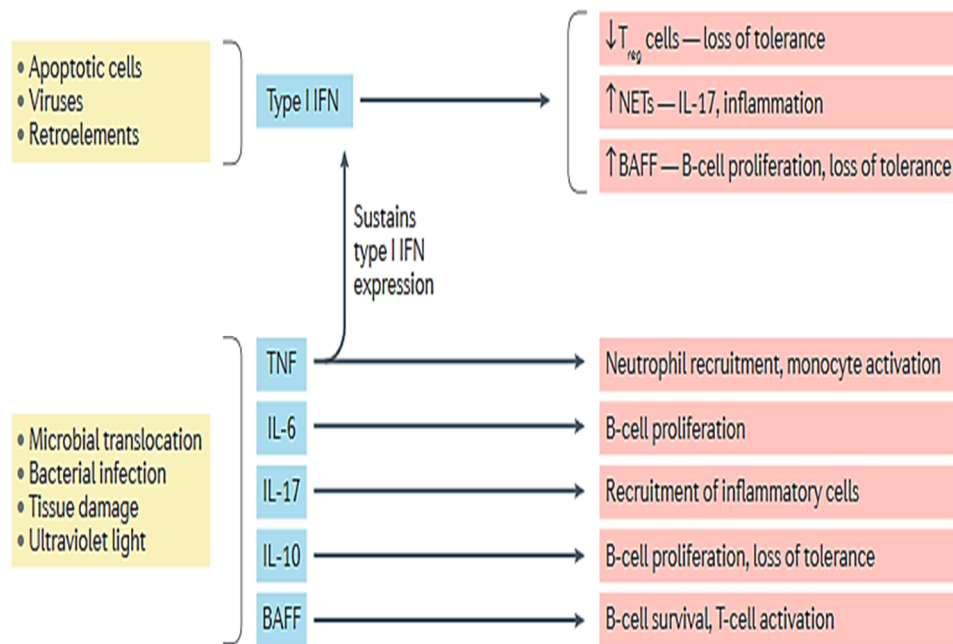


Figure 24: Implication des cytokines dans le LES. [17]

1.6. Rôle du complément :

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Susceptibilité génétique :

La concordance du LES chez les vrais jumeaux, l'augmentation de la fréquence du LES chez les parents de 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie de patients lupiques reflète l'hérédité polygénique du lupus. [29]

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

Les gènes du CMH, particulièrement HLA-A1, B8, et DR3 sont fortement associés au lupus. [30-31]

3. Facteurs hormonaux : [32]

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique est depuis longtemps constatée. Il a été bien établi, grâce aux différentes études

épidémiologiques, que cette affection touche plus souvent les femmes et en période d'activité génitale. De plus, l'activité clinique de la maladie est différente selon le statut hormonal des patientes. C'est ainsi que le LES débutant avant la puberté est plus sévère et entraîne une mortalité plus élevée que lorsqu'il débute à l'âge adulte. A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause.

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

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

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

Des doses élevées d'œstrogènes inhibent l'activité des LT telle que la prolifération et la production d'IL2. L'IL2 est une cytokine qui, libérée par les LT helper activés, agit comme un facteur de croissance autocrine et paracrine sur les cellules qui expriment le récepteur à l'IL2. Elle favorise aussi la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

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

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

4. Facteurs environnementaux :

Les facteurs génétiques ainsi que le milieu hormonal créent une prédisposition au LES. Le déclenchement de la maladie résulterait de plusieurs facteurs environnementaux et facteurs exogènes. Des agents infectieux peuvent induire une réponse immune spécifique par des phénomènes de mimétisme moléculaire et perturber la régulation du système immunitaire.

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

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

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

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

On peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit : [35-34-35]

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

- Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto antigènes par le biais de la formation des NETs ;
- Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto anticorps par les lymphocytes B ;
- Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation ;

- Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;
- L'IFN-alpha est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;
- BLYS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;
- Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place.

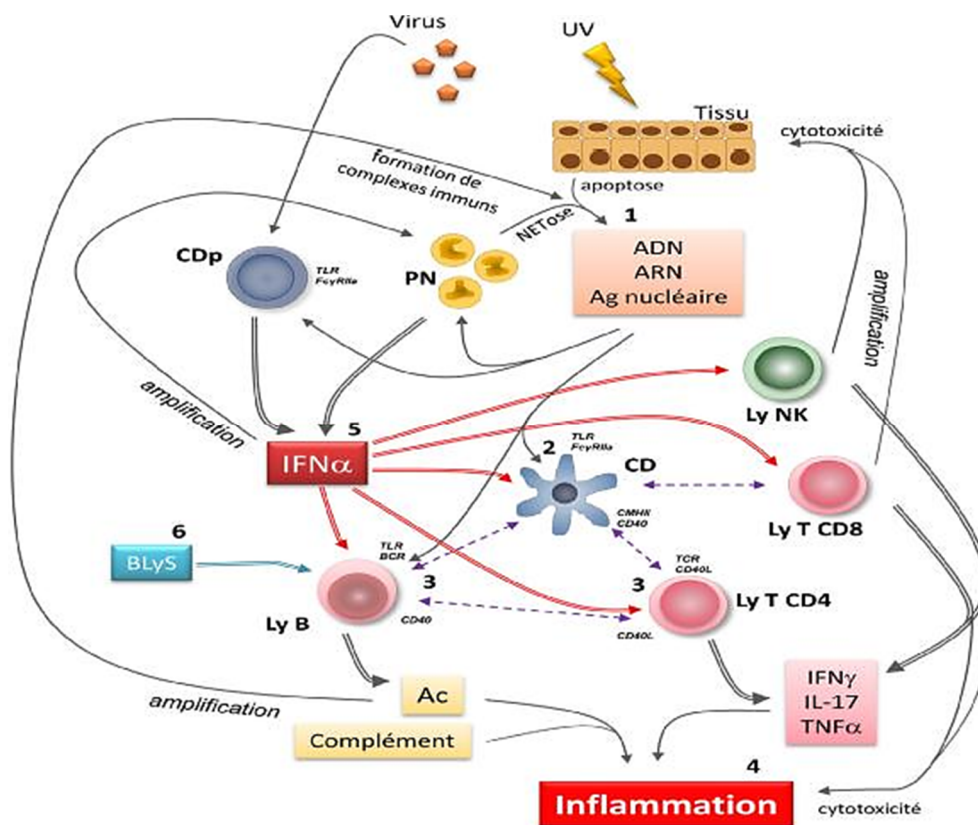


Figure 25: Physiopathologie du LES [35].

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

III. Les données épidémiologiques :

L'étude que nous avons effectuée est la première étude épidémiologique du lupus systémique dans notre formation. Ce travail transversal, rétrospectif et mono centrique a été réalisé sur une période de 6 ans, et s'est porté sur 50 patients avec LES. Comme toute étude rétrospective, on a confronté certaines difficultés notamment le recul, le suivi des malades en consultation et la perte de vue de certains patients. Ces difficultés soulignent l'intérêt de l'information et de l'éducation des patients.

Par ailleurs l'effectif réduit de notre échantillon a permis surtout d'avoir les données descriptives, or il avait empêché sur le plan analytique de faire des analyses univariées et multivariées et donc sortir des conclusions cliniques formelles.

1. Le sexe :

LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Le sexe ratio femme/homme dans notre série est de 5,25. Un chiffre moins important que celui objectivé au CHU d'Oujda, CHU de Fès et CHU Avicenne de Rabat qui est de 10 chacun. [36-37-38].

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés en Georgia et Liban avec un sexe ratio de 5,8 et 6,1 [39-44] ainsi qu'en Iran [40] avec un sexe ratio de 6,6.

On a pu constater également une prédominance féminine plus importante au Tunisie et à Hong Kong avec respectivement des sex-ratios de 11,3 [41] et 9,3 [42].

AlSaleh et al à Dubaï ont rapporté dans une étude étalée sur 5 ans et qui s'est menée sur 151 patients une importante prédominance féminine avec un sexe ratio de 20,5 [43].

Tableau 31: Sexe ratio femme/homme selon les séries.

Séries	Nombre de cas	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	Sexe ratio F /H
<i>American indian [45]</i>	38	30	8	3,75
Georgia [44]	267	228	39	5,8
Liban [39]	100	86	14	6,1
Iran [40]	410	356	54	6,6
<i>Rabat [36]</i>	166	151	15	10
<i>Tunisie [41]</i>	295	271	24	11,3
<i>Notre série</i>	50	42	8	5,25

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

En Tunisie [48], la comparaison des résultats obtenus chez 24 hommes contre ceux obtenus chez 271 femmes suivies pendant la même période a montré une fréquence significative de thrombose veineuse chez l'homme ($p= 0,027$) et de l'alopecie ($p= 0,03$) chez la femme. D'autres manifestations telles que l'atteinte rénale et la sérite sont plus fréquentes chez l'homme mais la différence n'est pas significative. La survie à 5 ans qui est de 93% est identique à celle de la femme.

L'étude GLADEL [49], elle a aussi montré des différences statistiquement significatives des manifestations cliniques du lupus selon le sexe. Au moment du diagnostic, les hommes ont présenté plus de fièvre ($p= 0,001$) et de perte de poids ($p= 0,001$) que les femmes. Durant le suivi, les hommes ont présenté plus

d'hypertension artérielle que les femmes ($p= 0,007$) ainsi plus d'atteinte rénale ($p= 0,004$) et d'anémie hémolytique ($p= 0,008$). Les femmes faisaient quant à elles plus de manifestations neurologiques ($p \leq 0,053$). La mortalité chez les hommes était plus élevée mais non statistiquement significative.

Dans notre série, nous avons trouvé que les hommes avaient plus d'atteinte digestive ($p= 0,02$) et moins d'atteinte cutanée ($p= 0,001$) que les femmes. L'atteinte rénale est plus fréquente chez la femme mais non statistiquement significative.

2. L'âge :

Le LES touche essentiellement la femme jeune entre 30 et 40 ans. Nos résultats confirment ce constat. L'âge moyen dans notre étude est de 37,73 ans avec des extrêmes de 17 ans et de 85 ans. Un âge inférieur à 20 ans était noté chez 12 % et supérieur à 50 ans chez 26 %.

La moyenne d'âge rapportée par le service de médecine interne du CHU Avicenne de Rabat [37] et CHU Hassan II de Fès [38] était plus jeune respectivement de 28,5 ans et 31,37ans.

Une série tunisienne a rapporté un âge moyen plus jeune de 30,6 ainsi qu'en Inde était de l'ordre de 24,5 ans [50], en Liban 26 ans [39], à Dubaï 28,9 ans [51] et en Arabie Saoudite 25,3 ans [52]

Dans notre série, les femmes manifestent la maladie à un âge plus jeune que les hommes avec une moyenne d'âge de 35,7 ans chez les femmes et de 47,8 ans chez les hommes. Ce qui rejoint ce qui est décrit dans les autres séries.

La maladie lupique chez le sujet âgé de plus de 50 ans a fait l'objet de plusieurs études dont les conclusions n'étaient toujours pas uniformes. Deux études, celles de Amoura et al. [53] et Soriano et al [54] ont conclu de façon concordante que le lupus systémique après l'âge de 50 ans touche plus souvent l'homme et que sur le plan symptomatique il paraît moins sévère avec moins d'atteintes rénales, moins de rash cutané, moins de polyarthrites mais plus d'atteinte pulmonaire interstitielle. Ce qui rejoint nos résultats.

3. Lupus familial :

Le lupus familial est rare. Sa fréquence varie de 4 à 12% selon les séries [55]. La prévalence du LES est accrue chez les sujets apparentés à un patient lupique. Par ailleurs, certains parents, sans développer un lupus authentique, ont présenté des équivalents biologiques de cette affection tels que les AAN ou d'autres maladies auto-immunes [56].

Sur deux séries tunisiennes, une réalisée en 2003 sur 295 patients, 6 patients avaient un antécédent familial de lupus [57] et l'autre réalisée en 2017 sur 151 patients, seulement 5 patients avaient le même antécédent. [58].

Dans notre série, nous avons trouvé un seul cas familial de lupus défini.

IV. Les manifestations systémiques :

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

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

Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012. (Voir annexe 2) [59, 60,61]

1. Les manifestations générales :

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

La fièvre représente le signe le plus fréquent (50 à 80% des cas) et incite à rechercher une complication infectieuse très fréquente sur ce terrain. Dans notre série, elle est présente au moment du diagnostic chez 26 % des patients. En Amérique latine, dans la série de Garcia et Al, la fréquence de la fièvre est un peu plus importante chez 28,6% des cas [62].

L'asthénie s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes et doit être distinguée de l'asthénie due à d'autres facteurs ou affection intercurrente. Elle s'accompagne de fièvre de façon constante et parfois de perte de poids. Dans notre série, l'asthénie est rapportée chez 68% de nos patients (n= 34). Cette asthénie rapportée est subjective et n'a pas été appréciée en utilisant des échelles d'évaluation telles que la FSS (Fatigue Sévérité Score). A Fès l'asthénie était rapportée chez 44,1% des cas [38], alors qu'en Iran [40] l'asthénie n'est retrouvée que chez 30,2% des patients.

2. Les manifestations dermatologiques :

Les manifestations cutanées du lupus érythémateux disséminé (LED) sont retrouvées chez environ 80 % des patients lupiques et peuvent survenir à n'importe quel stade. Chez 25 % d'entre eux, ces lésions représentent les premières manifestations de la maladie. [63]

En 1979, une classification des lésions lupiques cutanées spécifiques a été définie [64] distinguant trois types d'atteintes principales : le lupus érythémateux cutané aigu, le lupus érythémateux cutané subaigu et le lupus érythémateux cutané chronique.

Lupus érythémateux cutané aigu : Bien qu'il existe une forme diffuse du lupus érythémateux cutané aigu, la forme localisée est beaucoup plus courante et

spécifique de la maladie. Elle est caractérisée par la survenue d'un érythème malaire, aussi appelé "vespertilio". Il apparaît le plus souvent de manière symétrique, au niveau du *dorsum* nasal et des joues. Cette manifestation est l'une des plus anciennes décrites puisque les premiers auteurs évoquaient déjà des érythèmes en "papillon" (*figure 9*) ou en "loup". Cet érythème est papuleux, plus ou moins œdémateux, puis squameux à la phase post inflammatoire. Il épargne de manière très caractéristique les sillons nasogéniens, ce qui permet de différencier le lupus d'une autre dermatose très fréquente du visage : la dermatite séborrhéique. [64].

Lupus érythémateux cutané subaigu : se traduit par des lésions maculo-papuleuses annulaires. Ces dernières se retrouvent au niveau des zones photo-exposées du décolleté et du dos le plus souvent. Elles ont une distribution symétrique. Une extension des lésions initiales est possible au niveau du tronc mais elle épargne la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. La régression ne laisse, en général, aucune cicatrice. Cependant, une hypopigmentation et l'apparition de télangiectasies sont possibles. Outre la forme annulaire du lupus subaigu, il existe une forme papulo-squameuse, psoriasiforme moins fréquente et parfois associée. Le retard diagnostique est fréquent. [64].

Lupus érythémateux cutané chronique : regroupe quatre sous-types particuliers de lupus : discoïde, érythémateux profundus, érythémateux tumidus et engelure.

Lésions non spécifiques du lupus érythémateux : Le lupus érythémateux se caractérise également par l'apparition d'atteintes cutanées communes à d'autres pathologies qu'il est possible de classer selon trois critères : lésions vasculaires, non vasculaires et bulleuses (*tableau 32*).

Tableau 32: Lésions non spécifiques du lupus.

Lésions vasculaires	Lésion non vasculaire
Livedo racémeux	Alopécie
Hémorragies en flammèches	
Nécroses cutanées extensives	
Ulcère de la jambe	
Urticaire	
Syndrome de Raynaud	

Dans notre série, l'atteinte cutanéomuqueuse concerne 76 % de nos patients, un chiffre moins important qu'au continent américain où elle concerne 93% des cas en Amérique du nord [65] et 90,2% des cas en Amérique latine [62].

La photosensibilité observée dans 71 % des cas dans notre série, en Tunisie la fréquence est proche de la notre et estimée à 71,81 % des cas [66]. Le rash malaire est retrouvé dans 60,5 % des cas de nos patients, un chiffre moins important qu'en Tunisie où il est retrouvé chez 75 % des cas [66]. L'érosion des muqueuses est observée chez 21 % de nos patients, alors en Tunisie elle est marquée chez 14 %.

Les lésions de vascularite sont moins fréquentes dans notre série par rapport aux autres séries nationales, ne concernent que 15, 7 % des cas.

Tableau 33: Fréquence comparée des manifestations cutanées du LES dans plusieurs séries de la littérature nationale et internationale

	<i>Notre série</i>	<i>CHU Fès 2016 [69]</i>	<i>CHU Marrakech 2013[68]</i>	<i>CHU Oujda 2015 [70]</i>
Photosensibilité	71 %	58,3 %	68 %	86,1 %
Rash malaire	60,5 %	39,1 %	74,77 %	88,8 %
Ulcérations orales	21 %	25 %	27 %	44,4 %
Alopécie	34 %	-	48,64 %	61,1 %
Lésions vasculaires	15,7 %	25 %	-	38,8 %
Lupus discoïde	10,5 %	8,7 %	-	2,7%

	<i>Notre série</i>	<i>Tunisie 2017 [66]</i>	<i>TOGO 2017 [67]</i>	<i>Europe [71]</i>
Photosensibilité	71 %	71,81 %	82,5 %	45 %
Rash malaire	60,5 %	75 %	75 %	58 %
Ulcérations orales	21 %	14,4 %	27,5 %	27 %
Alopécie	34 %	19,7 %	32,5 %	-
Lésions vasculaires	15,7 %	7,8 %	2,5 %	-
Lupus discoïde	10,5 %	6,5 %	87,5 %	10

3. Les manifestations rhumatologiques :

L'atteinte rhumatologique est extrêmement fréquente puisqu'elle concerne environ deux patients sur trois et peut inaugurer l'affection dans environ la moitié des cas. Le plus souvent, il s'agit de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher petites et grosses articulations mais épargnant volontiers le rachis [55]. Il peut s'agir :

- d'arthro-myalgie ou arthralgies migratrices,
- d'une oligo-polyarthrite inflammatoire aiguë souvent asymétrique touchant volontiers les poignets, les coudes, les genoux, les interphalangiennes proximales ou les inter métacarpo-phalangiennes.

Les polyarthralgies sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série, rencontrées dans 78 % des cas. Ce même résultat est objectivé par l'étude de CHU Oujda [70]. L'atteinte articulaire est moins fréquente au CHU de Marrakech 74,6 % [68], au CHU de Fès 73,9 % [69] et en Tunisie aussi 76,51 % [66]. Alors qu'elle est plus fréquente dans l'étude réalisée au TOGO 97,5 % [67].

Dans notre série, l'arthrite (30,7 %) est plus fréquente qu'au CHU de Fès et qu'au CHU de Marrakech où il est présent respectivement dans 17,3 % et 25 % des cas [69,68].

Tableau 34: Fréquence comparée l'atteinte ostéo-articulaire dans plusieurs séries de la littérature nationale et internationale

Notre série	CHU Oujda 2015 [70]	CHU Marrakech 2013 [68]	Tunisie 2017 [66]	TOGO 2017 [67]
78%	78 %	74 %	76,5 %	97,5 %

4. Les manifestations rénales :

La néphrite lupique est habituellement la manifestation la plus sérieuse du lupus érythémateux systémique, grevée d'une morbi-mortalité importante. [72]. Ses manifestations cliniques varient de la protéinurie asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive. 20 à 30 % des patients atteints de néphropathie lupique évoluent vers une insuffisance rénale terminale en cinq à dix ans.

Actuellement, en l'absence de contre-indication, tout patient souffrant d'un LES et présentant une protéinurie supérieure à 0,5 g par jour doit avoir une biopsie rénale en raison de l'absence de corrélation entre la présentation clinico-biologique et les lésions histologiques. [72]

La classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications. Une première classification de l'OMS a été publiée en 1974 et a posé les grandes lignes de la classification actuelle. Elle a ensuite été modifiée en 1982 puis 1995 et enfin 2003 par « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) [72,73] (voir annexe 3), qui permet de classer les atteintes glomérulaires en six différents types, en fonction des données de la biopsie rénale. Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique [74]

Dans notre série l'atteinte rénale concerne 40 % des patients, touchant surtout les femmes (90 %), rejoignant les résultats trouvés en Amérique latine où l'atteinte rénale est objectivée chez 51,2% des cas, au CHU de Marrakech (33,4 %) [68], au CHU de Fès (56 %) [69] et au niveau de CHU de Oujda (33,4 %) [70].

Dans notre étude la classe histologique la plus fréquente était la classe II (55 %) contrairement aux résultats trouvés dans les différentes séries où les formes prolifératives diffuses IV étaient les plus répandues.

Tableau 35: Fréquence des différentes classes histologiques de NL selon les séries :

	<i>Notre série</i>	<i>CHU Oujda 2015 [70]</i>	<i>CHU Fès 2016 [69]</i>	<i>Tunisie 2017 [66]</i>
Classe I	5%	14,3%	4,3%	3 %
Classe II	55 %	14,3%	4,3%	7%
Classe III	15%	10, 7 %	15,4 %	37 %
Classe IV	20%	35,7 %	38,4 %	31 %
Classe V	-	17,8 %	-	21 %
Classe VI	-	7,14 %	-	-

5. Les manifestations cardio-vasculaires :

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du cœur mais reste dominée par la péricardite [75], qui est d'ailleurs incluse dans les critères diagnostiques de l'ACR et de SLICC. Elle est souvent latente parfois révélatrice et peut être associée à une pleurésie.

L'atteinte cardiaque paraît plus fréquente dans les pays du Maghreb par rapport à l'Amérique du sud [62, 66, 67, 70].

Dans notre étude, la fréquence de cette atteinte est de l'ordre de 18 %, asymptomatique dans 22,3 % des cas. La péricardite était l'atteinte prédominante dans 66,6 % sans aucun cas de tamponnade. L'atteinte cardiaque était plus fréquente, à Rabat 44 %[56] et en Tunisie 32 % [66], alors elle était moins fréquente au Porto-Rico 12,7 % [76].

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

associée à une insuffisance cardiaque congestive ou à des troubles du rythme ou de la conduction.

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

6. Les manifestations pleuropulmonaires :

Les manifestations respiratoires du LES sont fréquentes mais sont moins connues que les autres atteintes. Tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés mais l'atteinte pleurale reste la manifestation la plus dominante. Sa fréquence varie selon les données de la littérature de 10 à 52 % [77, 78].

Les atteintes pulmonaires parenchymateuses se présentent sous différents tableaux: pneumonie lupique aiguë non infectieuse, l'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë, la fibrose interstitielle diffuse, un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés (shrinking lung) [78], l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou liée à des thromboses ou embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Dans notre série, la fréquence de cette atteinte est de 22 %. La pleurésie était l'atteinte la plus fréquemment retrouvée dans 63 % des cas, contrairement à la pneumopathie interstitielle qui n'est observée que dans 27 % des cas. Le résultat objectivé par Khedher et al en Tunisie 2017 [79] est similaire à la nôtre.

En Amérique du nord, cette atteinte touche 58 % des patients de la LUMINA cohorte [80]. A Rabat, cette atteinte est plus fréquente qu'à la nôtre et touche 38% des malades [56].

7. Les manifestations hématologiques :

Concernant les perturbations hématologiques, 46 % de nos malades avaient présenté une anémie. L'anémie hémolytique a été notée dans 18 % des cas. Une fréquence moins importante a été rapportée en Tunisie (6,7%), en Europe (4,8%) et au CHU de Marrakech (8,33 %) [66, 62,68].

Dans le lupus érythémateux systémique (LES), une lymphopénie périphérique, définie par un taux de lymphocytes circulants < 1,5 G/L, est observée dans 15 à 82 % selon les études. Elle fait partie des critères de classification ACR de 1997 du LES, et des critères SLICC de 2012, ces derniers comprenant un taux de lymphocytes totaux < 1 G/L. Une lymphopénie < 0,5 G/L, considérée comme profonde, est rapportée chez 10 % des patients au cours du LES [82].

La lymphopénie est la deuxième anomalie hématologique dans notre série en termes de fréquence, remarquée chez 34 % des patients. Cette anomalie est plus fréquente au CHU de Marrakech avec une fréquence de 70,75 %, en Amérique Latine 59,3%, une fréquence moins importante de lymphopénie a été signalée au Liban, Pakistan et Hong Kong avec respectivement une fréquence de 17 %, 22 % et 32 %.

La thrombopénie dans notre série est retrouvée dans 14 % des cas, et la neutropénie dans 10 % des cas.

Tableau 36: Pourcentage des atteintes hématologiques selon les différentes séries de la littérature

	<i>Notre série N=50</i>	<i>CHU Marrakech 2013[68]</i>	<i>Amérique latine [62]</i>	<i>Tunisie 2017 [66]</i>
Anémie hémolytique	18%	8,33%	11,8%	6,7%
lymphopénie	34 %	70,75%	59,3%	47%
thrombopénie	14%	23,3%	19,2 %	16 %

8. Les manifestations neuropsychiatriques :

Les manifestations neurologiques au cours du LES sont fréquentes et polymorphes. Globalement, la fréquence des manifestations neuropsychiatriques est diversement appréciée dans la littérature, avec des chiffres variant de 14 à 75 % selon les critères utilisés [83].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue de manifestations neuropsychiatriques : lésion vasculaire intracrânienne (vascularite et thromboses), auto anticorps anti-antigènes neuronaux, anti-ribosomes et antiphospholipides, et inflammation liée à la production locale de cytokines.

Le spectre des manifestations neuropsychiatriques du lupus est beaucoup plus large que les deux aspects cliniques retenus dans les critères de la classification de l'American College of Rheumatology (ACR) 1982 : les convulsions et la psychose. En 1999, le comité de recherche de l'American College of Rheumatology (ACR) a proposé 19 syndromes neuropsychiatriques liés au LES (voir annexe 4).

L'atteinte du système nerveux central est plus fréquente que celle du système nerveux périphérique, pouvant être diffuse (exemple : psychose et dépression) ou focale (myélite transverse et accident vasculaire cérébral) [1,2]. On estime la prévalence des atteintes du système nerveux central à 50 % des patients lupiques. La littérature montre une grande variation des chiffres (14–75 %).

L'atteinte périphérique est plutôt rare, représentée essentiellement par les polyneuropathies et les mononeuropathies multiples.

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique a concerné 9 patients, soit 18 % des cas. Il s'agissait des manifestations neurologiques purs dans 5 cas, des manifestations psychiatriques purs dans 2 cas et des manifestations neuropsychiatriques dans 2 autres cas.

A Rabat [56], l'atteinte neuropsychiatrique est plus importante avec une prévalence de 25,3 %. En Tunisie [66], l'atteinte neurologique est observée chez 18 % des patients avec 7 % des cas de convulsions alors que l'atteinte neurologique est observée chez 13 % des patients avec 7 % des cas de dépression.

Tableau 37: Pourcentage des atteintes neuropsychiatriques selon les différentes séries de la littérature

Notre série	Rabat [56]	Marrakech [68]	Oujda [70]	Fès [69]
18 %	25,3%	17,5 %	38,8%	8,6%

9. Les autres manifestations plus rares :

a. Manifestations digestives :

Le lupus érythémateux systémique peut toucher de multiples appareils dont le tube digestif par le biais de mécanismes variés : ischémie intestinale, hémorragie, iléus, ulcérations et perforation. Les manifestations digestives au cours du lupus érythémateux systémique sont de fréquence variable, polymorphe et de pronostics différents. Les atteintes les plus fréquentes sont représentées par une vascularite mésentérique, une entéropathie exsudative, une pancréatite aiguë ou chronique (exceptionnelle), des sérites et/ou ascites aiguës rarement chroniques et une hépatite. Elles peuvent survenir au cours d'une poussée aiguë ou cours d'un LES apparemment maîtrisé voire révélé la maladie. [84]

b. Manifestations ophtalmologiques :

Les atteintes oculaires au cours du lupus sont polymorphes et peuvent toucher toutes les structures de l'œil (myosite, kératome-conjonctivite sèche, occlusions artérielles et veineuses et ischémie du nerf optique). Elles se voient dans 20% des cas

L'installation des manifestations oculaires au cours du lupus doit alerter le clinicien sur la possibilité d'une poussée lupique et imposer une évaluation systémique de la maladie afin de détecter une complication potentiellement traitable ou évitable. Il s'agit le plus souvent de complications rénales et neurologiques.

V. Le profil biologique et sérologique :

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

1. Les manifestations hématologiques :

Une anémie, le plus souvent inflammatoire ; est présente lors des poussées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs positif IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10%. Les autres causes de l'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, micro-angiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique ...) sont plus rares. Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

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

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25%). Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable

d'hémorragies mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses veineuses et/ou artérielles dans le cadre du SAPL.

2. Syndrome inflammatoire :

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

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

Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2- globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypo albuminémie en l'absence même de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

3. Le complément :

Une hypocomplémentémie est fréquente, signalée chez 40 à 60% des malades lupiques. Elle résulte de deux mécanismes parfois associés, soit par consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline, soit par déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément. Elle se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus.

Y.G Kim et al [85] rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES.

4. Le profil immunologique :

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

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

La fluorescence au cours du lupus est :

·De type homogène ; lié à la présence d'anticorps anti-histones, anti DNA et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles. (Figure 26)

·De type moucheté; correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSa, SSb, Sm, RNP). Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. (Figure 27)

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 98% des patients. Ce même résultat a été retrouvé en Europe où la fréquence des AAN est aussi importante entre 95,6 et 98% [62]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas. En Amérique du nord [65], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence allant de 96,5 à 97,4%.

Les anti-DNA constituent aujourd'hui l'élément-clé du diagnostic biologique de la maladie lupique en raison de leur excellente spécificité. Ils ont une bonne corrélation avec l'atteinte rénale et l'évolutivité du lupus; une augmentation rapide de leur concentration doit faire rechercher une atteinte viscérale, notamment rénale [87].

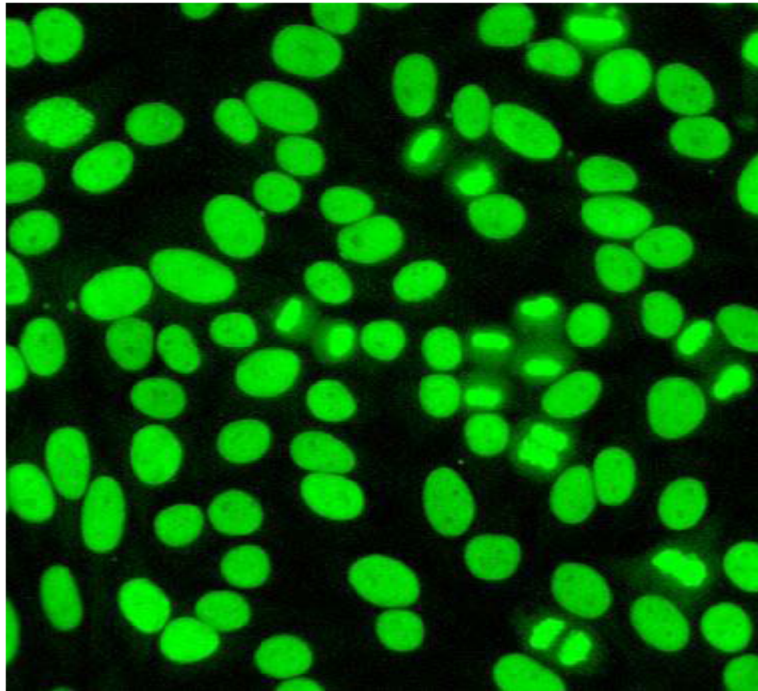


Figure 26: Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2. [86]

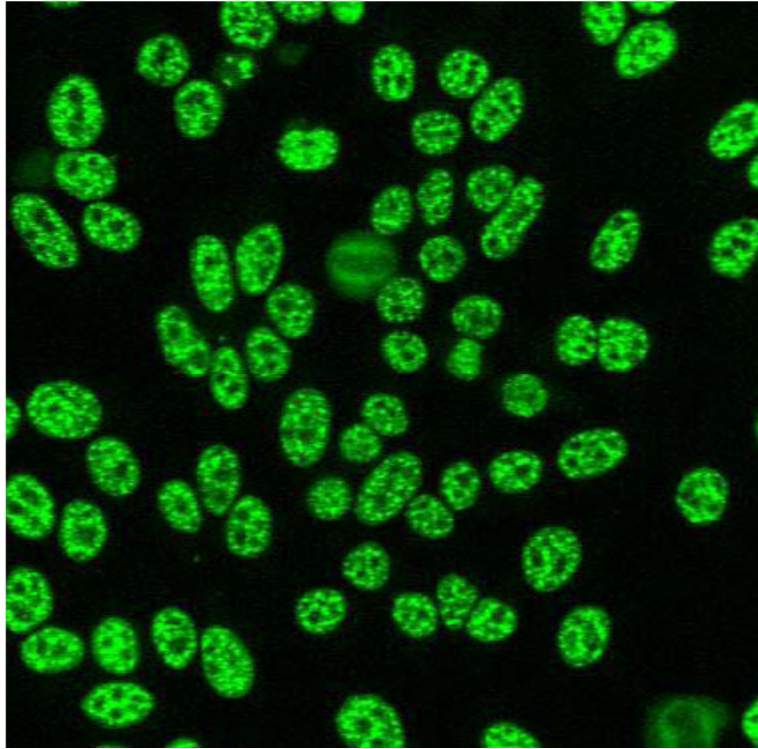


Figure 27: Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2. [86]

En pratique courante, trois techniques permettent de détecter les Ac anti-ADNn: IF sur *critidia luciliae*, ELISA et test radio-immunologique.

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

Y.G kim et al [85] trouvent une forte association entre les anti-ADN et la glomérulonéphrite proliférative diffuse.

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

Dans la série Louzir et al [57] ainsi que dans la notre, des pourcentages élevés d'AC anti-Sm et d'anti-RNP sont rapportés par rapport aux autres séries de la littérature [42, 80].

Alarcon et al [80] retrouvent au sein de la LUMINA cohorte une fréquence plus élevée d'AC anti-RNP chez les afro-américains. Les AC anti-ADN sont plus fréquents chez les hispaniques et les afro-américains par rapport aux caucasiens.

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

Tableau 38: Pourcentage des manifestations immunologiques selon les différentes séries de la littérature

	<i>Notre série</i>	<i>Fès [69]</i>	<i>Amérique du nord [65]</i>	<i>Espagne [80]</i>
<i>AAN</i>	98 %	100%	96,1%	95,6%
<i>Anti DNA</i>	86 %	60,8%	35,8%	73,8%
<i>Anti Sm</i>	20 %	21,7%	6,4%	7,1%
<i>Anti SSa</i>	52 %	30,4%	85,6%	32,7%
<i>Anti SSb</i>	36 %	26%	1,8%	13,1%
<i>Anti RNP</i>	18 %	8,6%	30,3%	13,9%

Cervera et al [88] considère la présence d'un titre élevé d'AC anti-ADN comme le meilleur marqueur de l'activité du LES. Ils ont aussi mis en évidence leur association à la néphropathie lupique, l'anémie hémolytique et la fièvre alors que les patients avec un titre élevé d'AC anti-ADN présentent moins de manifestations thrombotiques et moins de syndrome sec.

Dans une étude canadienne [89], plusieurs associations statistiquement significatives entre les résultats du bilan immunologique et les manifestations du LES ont été objectivées. Les AC anti-ADN y sont associés à la néphropathie. La présence des AC anti-Sm y est associée aux convulsions, à la psychose, à la vascularite, à la protéinurie, la lymphopénie et la fièvre. Les Anti-RNP quant à eux y sont associés à la neuropathie, la psychose, l'alopecie cicatricielle et la vascularite. Les AC anti-Ro sont associés au lupus discoïde ainsi qu'à la lymphopénie et la leucopénie. Le plus important résultat de cette étude reste l'association des AC anti-Sm avec une augmentation de la mortalité indépendamment de l'ethnie.

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

La prévalence des **APL** au cours du LES varie de 20 à 50% [90]. Les APL compliquent le LES en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL.

Cervera et al [88] ont retrouvé au sein de l'euro-lupus cohorte une forte association entre les APL d'une part, et les manifestations thrombotiques, les avortements spontanés et la thrombocytopenie d'autre part.

VI. Les formes cliniques :

1. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques et/ou obstétricaux et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose [91].

La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87 % [92]. Ils compliquent la maladie en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL.

Les critères de classification du SAPL établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney [93], mettant à jour ceux de Sapporo (1999) [93], indiquent la nécessité d'objectiver la présence d'au moins un des auto-anticorps parmi les suivants: anticoagulants circulants lupiques ou lupus anticoagulants (LA), anticorps anticardiolipine (aCL) et anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (β 2GPI), chez un malade donné présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un SAPL. La présence d'un de ces auto-anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malade donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections (maladie de Lyme, syphilis, infection à VIH, etc.). Annexe 5.

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, la livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [94].

Dans notre série, nous avons colligé 6 cas (12 %) de SAPL. Cliniquement quatre patientes avaient des manifestations obstétricales isolées, une patiente avait des manifestations obstétricales associées à une embolie pulmonaire et le sixième avait un SAPL thrombotique type : thrombose du tronc porte.

2. Lupus induits :

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement l'isoniazide (INH), D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants, β -bloqueurs, minocycline. Les oestroprogestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas créer un authentique lupus. Annexe 6.

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

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

3. Lupus et grossesse :

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

Certaines stérilités pourraient être observées au cours du LES par le biais d'une ovarite auto-immune ou des APL [95] ou être le plus souvent secondaire à l'utilisation du cyclophosphamide avec un risque d'aménorrhée prolongée en fonction de l'âge (après 32 ans) et de la dose cumulée (au-delà de 10 grammes) : il varie de 12 % avant 25 ans, à 62 % après 30 ans [96].

En dehors d'une poussée, on peut envisager une grossesse s'il n'y a pas de séquelle grave ; elle sera autorisée si la maladie est inactive depuis six mois, avec une corticothérapie quotidienne < 10 mg, en l'absence de néphrite lupique ou de neurolupus évolutif depuis plus de six mois [97].

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

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

L'hydroxychloroquine doit être maintenue pendant la grossesse. L'aspirine seule est prescrite devant des APL asymptomatiques, et associée à l'héparine en cas d'antécédents thrombotiques, ou obstétricaux survenus malgré l'aspirine [95].

Azathioprine et la ciclosporine A peuvent être considérés si une immunosuppression plus puissante est requise. Le cyclophosphamide est tératogène et devrait être évité autant que possible [98].

4. Formes associées :

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

Le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, est une maladie systémique associe un cortège de symptômes rencontrés au cours d'autres connectivites tels que le syndrome de Raynaud, les arthralgies ou les poussées inflammatoires de myosite, mais se distingue par la présence d'anticorps antinucléaires à un taux élevé et ciblant un groupe de ribonucléoprotéines, les U1 RNP [99].

Haddouk et al [32] le retrouve dans 8,3% des cas. Dans notre série, on l'observe dans 2 % des cas.

VII. Diagnostic positif :

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

Les premiers critères de classification du lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988. Ils ont été révisés en 1982 puis en 1997. Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 [101].

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

VIII. Traitements :

Une meilleure connaissance de la maladie et notamment de la physiopathologie a permis un net progrès dans la prise en charge thérapeutique du lupus et ainsi une amélioration du pronostic vital.

1. Objectifs thérapeutiques : [102]

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

À court terme:

- Permettre le confort quotidien,
- Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital ;

À moyen terme:

- S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes graves notamment rénales,
- Prévenir partiellement les poussées,
- Prévenir les manifestations thrombotiques (prévention primaire ou secondaire),
- Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales,
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle,
- Chez L'Enfant:
 - Préserver l'insertion scolaire,
 - Préserver le développement psychosocial de l'adolescent (e),

- Surveiller le développement statural et pubertaire. Discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies,
- Assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte;

À long terme:

- Limiter les séquelles de la maladie,
- Limiter les effets délétères différés du traitement,
- Préserver l'appareil cardiovasculaire qui est souvent le siège d'une athérosclérose précoce probablement liée au LS et à la corticothérapie.

2. Education des patients : [105]

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

Il est nécessaire de souligner :

- Les effets néfastes du tabac : en effet, le tabac n'est pas seulement un facteur de l'athérosclérose accélérée au cours du lupus, il a été démontré qu'il était un facteur de risque favorisant l'apparition du lupus [102].
- La nécessité d'une hygiène de vie : la mise sous corticothérapie nécessite un régime alimentaire particulier nécessitant une consultation spécialisée. L'exercice physique aérobique progressif apporte un bénéfice aussi bien physique que psychique et doit être encouragé.

- La nécessité d'une photoprotection : on conseille l'utilisation de crèmes solaires de protection maximale bloquant les UVA et les UVB.
- L'importance d'une contraception qui est doublement nécessaire : d'une part en période évolutive, d'autre part du fait de certaines thérapeutiques tératogènes. Les oestroprogestatifs sont contre-indiqués et la contraception progestative est largement préconisée. Le dispositif intra-utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.
- La nécessité de la planification d'une grossesse : une grossesse peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.
- Que le traitement substitutif de la ménopause TSH n'est plus proposé dans le but de prévenir l'ostéoporose post-ménopausique car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission [103].
- L'importance de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires : Manzi et al [104] ont montré que des patients ayant un LES ont un risque de maladie cardiovasculaire multiplié par 5 ou 6. On propose donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez ces patients lupiques. Les statines réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire tant en prévention primaire que secondaire.
- La nécessité d'une néphroprotection avec comme objectif une protéinurie inférieure à 0,5 g/24h et un bon équilibre tensionnel. Cette néphroprotection peut être obtenue grâce à l'utilisation des inhibiteurs de

l'enzyme de conversion IEC ou les inhibiteurs du système rénine angiotensine ARA II.

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

3. Les thérapeutiques disponibles :

Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'acide acétylsalicylique, par son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, s'adresse aux formes mineures de la maladie lupique. Les propriétés antiagrégants de l'aspirine à faible dose (100 à 500 mg par jour) sont utilisées également en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du syndrome des anticorps anti phospholipides. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont préférés à l'acide acétylsalicylique pour traiter les manifestations articulaires en association habituellement avec des anti malariques de synthèse. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés.

Les antipaludéens de synthèse APS : traitement curatif des formes articulaires et cutanées, ils ont un effet anti-inflammatoire au cours du LES et aussi un effet préventif sur la survenue de nouvelles poussées. Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant [108] et pourraient même avoir un effet anticoagulant [107]. En raison des effets secondaires une surveillance ophtalmologique (fond d'œil) et électrocardiographique est nécessaire. Récemment, il a été démontré qu'ils pourraient réguler l'activité des cellules de l'immunité innée en agissant sur un récepteur de la famille des Toll-like receptor appelé TLR 9 [106].

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

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

Par ailleurs, la prise prolongée de corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tel que : l'ostéoporose, la prise de poids, l'hypertension artérielle, des perturbations hormonales, cataracte, augmentation du risque d'infection, notamment urinaire ou dentaire, retard de croissance chez l'enfant, des troubles digestifs, musculaires, du sommeil, de l'humeur, etc. C'est pourquoi ce type de traitement fait l'objet d'une surveillance particulière.

Les immunosuppresseurs : ils sont surtout utilisés dans les atteintes rénales mais aussi dans les formes cortico-résistantes et permettent une épargne cortisonique. Leur utilisation reste limitée à des formes graves en raison de leurs risques infectieux et oncogènes. Il est nécessaire de réaliser une surveillance de

la numération formule sanguine (surtout lors de l'utilisation du cyclophosphamide) et électrocardiographique avant les bolus. L'azathioprine (AZA) et le cyclophosphamide (CYC) sont les deux molécules les plus utilisées.

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

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

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

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

Traitements immun modulateurs :

Les échanges plasmatiques : il n'y a pas d'indications aux échanges plasmatiques au cours du lupus en dehors d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides.

Les veinoglobulines : les immunoglobulines intraveineuses à hautes doses (2 g kg⁻¹ cure⁻¹) sur 2 à 4 jours de suite ont été proposées pour traiter certaines

thrombopénies rebelles aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs, ainsi que certains avortements ou morts fœtales in utero répétés, liés à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipine après échec de l'Aspirine® à faible dose et de l'héparine à dose anticoagulante.

4. Les indications :

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

a. Traitement de fond

Le lupus étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs doit être proposé à tous les lupiques. Ce traitement de fond repose sur les antipaludéens de synthèse, hydrox chloroquine principalement. L'hydrox chloroquine diminue l'activité du lupus systémique, quel que soit l'outil utilisé pour mesurer l'activité et y compris chez la femme enceinte [109].

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

b. Traitement des poussées

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

i. Poussées d'intensité modérée :

Formes cutanées.

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

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

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

Formes articulaires.

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

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

Pleurésies et péricardites.

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

Signes généraux.

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

ii. Poussées sévères :

Les glomérulonéphrites prolifératives (classe III et IV) actives sont traitées par corticothérapie dont la posologie préconisée varie entre 0,5 mg/kg par jour et 1mg/kg par jour, souvent initiée, dans les formes jugées sévères, par des perfusions de 1 g par jour de méthylprednisolone pendant trois jours. Un immunosuppresseur est associé, cyclophosphamide intraveineux ou mycophénolate mofétil en traitement d'attaque pendant six mois et/ou jusqu'à obtention d'une franche amélioration des paramètres glomérulaires (rémission). Le traitement d'entretien comportera mycophénolate mofétil ou azathioprine pour une durée d'au minimum trois ans après obtention de la rémission complète.

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

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

L'attitude à adopter face aux glomérulonéphrites extra membraneuses pures (classe V) n'est pas définie. En absence de traitement établi, seules les

formes de mauvais pronostic (syndrome néphrotique, insuffisance rénale et fibrose interstitielle à la biopsie), peuvent justifier, dans l'état actuel des connaissances, de propositions thérapeutiques spécifiques. L'association corticoïde et immunosuppresseurs d'emblée est préférée en raison de la gravité de ces formes, de la faible fréquence des rémissions spontanées et de l'absence d'efficacité des corticoïdes seuls. Les traitements anti protéinuriques, inhibiteur de l'enzyme de conversion par exemple, et une protection cardiovasculaire seront prescrits en cas de protéinurie glomérulaire.

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

Chan et al [110], ont démontré qu'au cours du traitement d'attaque, le MMF est un bon candidat pour remplacer le CYC mais il n'est pas certain que ces résultats concernant une population asiatique soient extrapolables aux populations caucasiennes et noires.

L'étude publiée par Ginzler et al en 2005 [111], objective la non infériorité d'un schéma MMF plus corticostéroïdes par rapport au schéma CYC IV plus corticostéroïdes mais le recul de cette étude reste insuffisant.

Les résultats de l'étude Aspreva Lupus management study [112] concernant l'intérêt du MMF en traitement d'attaque ne trouvent pas de supériorité du MMF par rapport au CYC et les taux de rémission étaient comparables avec les deux traitements.

Concernant le traitement d'entretien, pour Contreras et al [113] il apparaît qu'AZA et MMF offrent un meilleur rapport bénéfices-risques que le CYC.

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

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

- Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, peau noire) on peut proposer un schéma d'induction du type « NIH court » :
 - Un bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/Kg IV pendant trois jours suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prédnisone pendant 04 à 06 semaines puis dégression progressive à raison de 5 mg/j chaque 15 j jusqu'à la dose de 20mg/j.
 - Cyclophosphamide : 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois, suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.

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

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

Nous faisons partie des équipes où l'utilisation de CYC comme traitement d'attaque est fréquente, avec une prescription moindre de l'AZA en traitement d'entretien.

5. Cas particuliers :

a. Lupus induits :

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

b. Thrombopénies périphériques :

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

c. Le syndrome des anti-phospholipides :

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

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

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

d. La grossesse :

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

Au cours du LES, une contraception efficace semble indispensable : il est important de planifier les grossesses pendant les périodes de quiescence de la maladie et l'utilisation de traitements tératogènes, tels que le cyclophosphamide, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil, impose la prescription conjointe d'une contraception efficace [115]. Ainsi, la question de la contraception doit être abordée avec chaque patiente atteinte de LES en âge de procréer. (Les recommandations OMS = annexe 11 et 12)

IX. Evolution et facteurs pronostiques :

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

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

Un index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles a été proposé par le SLICC (Systemic Lupus International Collaboratory Clinics) (voir annexe 9 ET 10). Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients.

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

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

L'origine ethnique ainsi que les conditions socio-économiques sont pour Alarcon et al des facteurs de mauvais pronostic avec une forme plus sévère du

lupus survenant chez les sujets d'origine hispanique ou noire vivant souvent dans des conditions économiques défavorisées par rapport aux sujets blancs de la même région des États-Unis.[65]

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

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic des glomérulonéphrites prolifératives avec activité ont été identifiés et peuvent être classés en deux catégories : les facteurs sur lesquels on ne peut pas intervenir tels l'âge des patients au diagnostic, le sexe, leur origine ethnique ; et les facteurs qui doivent être corrigés par le praticien : le retard diagnostic, l'absence de rémission et la survenue de rechutes. [117]

L'hypertension artérielle est de pronostic très défavorable.

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

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

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

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

Le SAPL est un marqueur pronostique péjoratif dans le LES, la survie cumulée à 15 ans n'est que 65 contre 90% en l'absence de SAPL. [118]

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

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [116]. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires. Ces complications semblent être en rapport avec les complications viscérales graves de la maladie d'une part et à l'utilisation des corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs d'autre part.

X. Perspectives d'avenir : [119]

Le développement physiopathologique du LES est de mieux en mieux élucidé au fil des années, et diverses approches thérapeutiques dites « ciblées » ont été développées dernièrement. Elles sont fondées sur une réflexion immunologique et liées à l'identification de cibles impliquées dans la physiopathologie du LES. (Figure 28).

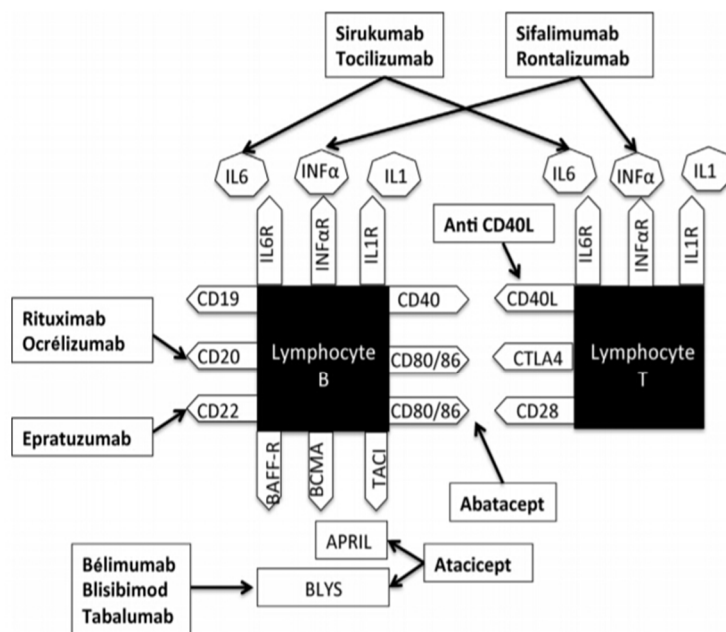


Fig. 2. Nouvelles thérapies biologiques et cibles thérapeutiques (liste non exhaustive centrée sur les lymphocytes B et T). BAFF-R : B-cell activating factor receptor ; BCMA : B-cell maturation protein ; BCR : B-cell receptor ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; TACI : transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor ; IL : interleukine ; APRIL : A-proliferation-inducing ligand ; Blys : B-lymphocyte stimulator.

Figure 28: Nouvelles thérapies biologiques et cibles thérapeutiques.

1. Traitements dirigés contre les lymphocytes B :

Les lymphocytes B jouent un rôle central dans la physiopathologie du LES et peuvent donc être ciblés de manière sélective :

- soit par élimination directe par des anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules de surface des cellules B (CD20 : rituximab, ocrélizumab; CD22: épratuzumab) ;
- soit par inhibition des facteurs de survie, de prolifération et de stimulation de ces lymphocytes B (BLyS : bélimumab ; APRIL : atacicept).

Ces médicaments peuvent éventuellement être efficaces dans la diminution de l'inflammation en interrompant la formation des complexes immuns circulants ou intra parenchymateux, mais ces effets ne sont ni immédiats, ni directs. Ces médicaments peuvent être plus efficaces pour diminuer les risques de futures rechutes de NL et, de cette façon, éviter l'accumulation de lésions rénales.

2. Traitements dirigés contre les lymphocytes T :

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

3. Traitements anti-cytokines et anti-inflammatoires

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



CONCLUSION

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

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

Notre étude a porté sur les cas de lupus colligés au service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 6 ans étalée du janvier 2012 à décembre 2017. Nous avons recherché les différentes associations entre les manifestations de la maladie et nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature.

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

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

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



RESUMES

Résumé

Titre: Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de la maladie lupique: Expérience du service de médecine interne, l'hôpital militaire Avicenne - Marrakech-(A propos de 50cas)

Auteur: Mohamed KAAKOUA

Mots-clés: Lupus érythémateux systémique - Epidémiologie - Atteintes viscérales Auto-anticorps - Complications –Traitement.

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

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de janvier 2012 à décembre 2017 et dont le but est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique des patients lupiques du service de médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Notre série a comporté 50 cas dont 42 femmes et 8 hommes avec un sex ratio femme/homme de 5,25. L'âge moyen de nos patients à l'entrée en maladie lupique était de 37,73 ans. Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (78%), la photosensibilité (71%), le rash malaire (60,5%), l'atteinte rénale (40%) avec prédominance des formes mésangiales prolifératives. L'atteinte du système nerveux était retrouvée dans 18 % des cas.

Sur le plan biologique, la lymphopénie est retrouvée dans 34% des cas, la thrombopénie dans 14% des cas et l'anémie hémolytique dans 18% des cas. Sur le plan immunologique, les AAN, les AC anti-ADN et les AC anti-Sm sont positifs dans respectivement 98%, 86% et 20% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 80% de nos patients ont reçu une corticothérapie systémique et 40% ont été mis sous traitement immunosuppresseur. Avec un recul de 24 mois, nous avons obtenu une rémission complète chez 36% des patients et nous avons déploré 3 décès.

Notre série confirme le polymorphisme des manifestations du lupus et la prédominance féminine. La sévérité de la maladie chez nos patients rejoint le profil d'atteinte et la gravité retrouvée dans les différentes séries de la littérature.

Summary

Title: The epidemiological, clinical, biological and therapeutic profil of the lupus. experience internal medicine service military hospital (about 50 cases)

Author: Mohamed KAAKOUA

Keywords: Systemic lupus erythematosus - Epidemiology - Auto antibodies – Complications - Treatment.

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

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

Fifty cases were included (42 women, 8 men). The most frequent clinical manifestations were: articular involvement (78 %), Photosensitivity (71 %), malar rash (60,5 %) and glomerular nephropathy (40 %) dominated by WHO classes II. Neurological features were found in 18 % of the cases.

The abnormals laboratory findings were lymphopenia (34 %), thrombocytopenia (14%) and haemolytic anaemia (18 %). Antinuclear antibodies, anti-DNA and anti-Sm were at 98 %, 86 % and 20 % respectively.

Eighty percent of our patients were treated by steroids, and 40 % were put under immunosuppressive drugs. We achieved a complete remission in 36 % of the cases and lost 3 patients.

The severity of the SLE in our study joints the different series of literature profiles.

ملخص

العنوان: المظاهر البوائية والسريرية والبيولوجية والعلاجية لمرض الذئبة الحمامية: تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش (بصدد 50 حالة)

المؤلف: محمد كعكوع

الكلمات الأساسية: الذئبة الحمامية الجهازية، المظاهر البوائية، المضادات الذاتية، المضاعفات، العلاج.

الذئبة الحمامية الجهازية من متعددة أمراض المناعة الذاتية، مسبباتها متعددة لكن غير معروفة جيداً ومظاهرها السريرية متعددة الأشكال تهم بالخصوص المرأة الشابة. هذه دراسة إسترجاعية بخصوص 50 حالة مسجلة بمصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

شملت هذه القائمة إمرأة 42 و 8 رجال و يناهز متوسط أعمارهم 37,73 سنة.

سجلنا إصابة المفاصل في % 78 من الحالات والطفح الجلدي في % 76 من الحالات و إصابة الكلية في % 40 من الحالات و التيهيمن عليها النوع 2.

تمت ملاحظة إصابة الجهاز العصبي في % 18 من الحالات.

تم العثور على انخفاض فيعدد اللمفاويات في % 34 من الحالات و في عدد الصفائح في % 14 من حالات على فقر الدم الانحلالي في % 18 من الحالات.

تم وضع % 80 من مرضانا تحت العلاج بالسترويدات و % 40 من هم تحت علاج مزيل للمناعة.

لقد تمكنا من الحصول على شفاء كلي في % 36 من الحالات و سجلنا 3 الحالات

وفاة.



ANNEXES

Annexe 1: critères de classification du LES de l'ACR de 1982 modifiés en 1997

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

Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en lupus érythémateux systémique.

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

Critères cliniques :

1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
- Lupus bulleux
- Nécrolyse toxique épidermique lupique
- Éruption maculo-papuleuse lupique
- Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite

OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post inflammatoire ou des télangiectasies)

2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) ou généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
- Lupus hypertrophique ou verruqueux
- Panniculite lupique ou lupus cutané profundus
- Lupus chronique muqueux
- Lupus tumidus
- Lupus engelure
- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

3. Ulcères buccaux

- Palatins, bouche, langue

- OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet et infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides.
4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
 5. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
 6. Sêrites :
 - Épanchement pleural OU Frottement pleural
 - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h OU Épanchement péricardique OU Frottement péricardique OU Signes électriques de péricardite
 - En l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler
 7. Atteinte rénale :
 - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)
 - OU cylindres hématiques
 8. Atteinte neurologique
 - Convulsions
 - Psychose

- Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive
- Myélite
- Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète.
- Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse. . .)

9. Anémie hémolytique

10. Leucopénie ($< 4000/\text{mm}^3$, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .)

OU Lymphopénie ($< 1000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (Corticothérapie, médicaments, infections. . .)

11. Thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

Critères immunologiques :

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)
3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :
 - Présence d'un anticoagulant circulant
 - Sérologie syphilitique faussement positive
 - Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort
 - Anticorps anti- $\beta 2$ -glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)

5. Diminution du complément

- C3 bas
- C4 bas
- CH50 bas

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

→ *On retient un lupus systémique si :*

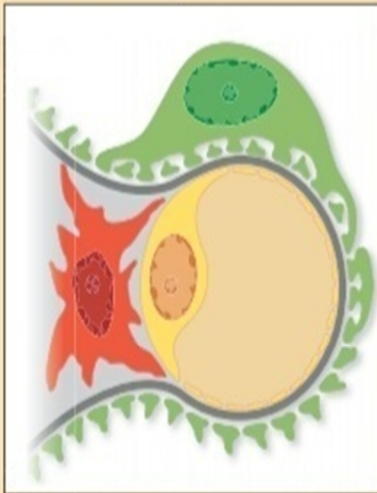
2critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique) OU Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)

Annexe 3 : classification des lésions rénales au cours de LES [72,73]

Picturing lupus nephritis

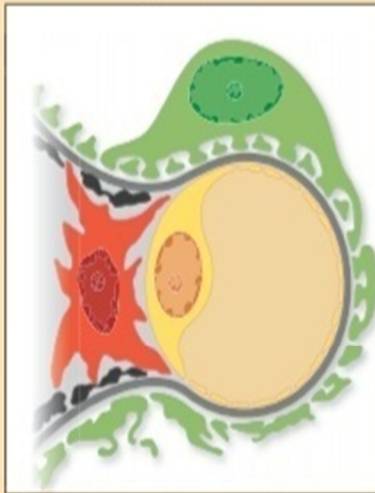
Normal

Normal capillary, with intact podocyte foot processes and no electron-dense deposits.



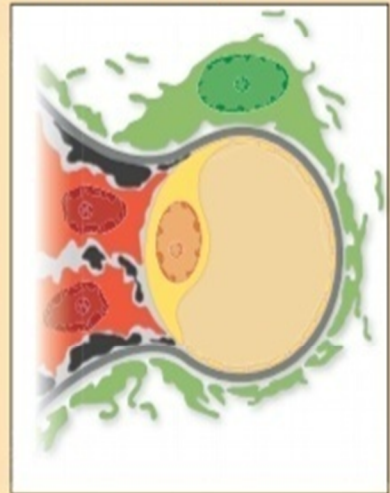
Lupus nephritis I

Class I lupus nephritis, with minimal mesangial deposits, focal foot process effacement, and no mesangial hypercellularity.



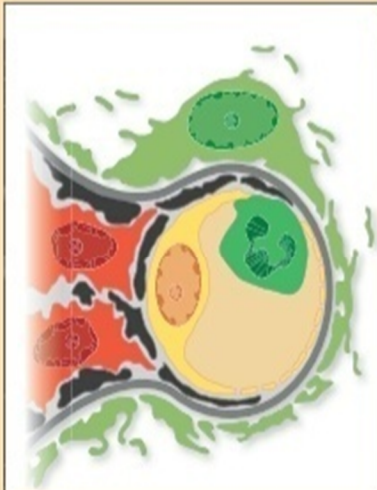
Lupus nephritis II

Class II lupus nephritis, with substantial mesangial deposits, mesangial hyperplasia, and more extensive foot process effacement.



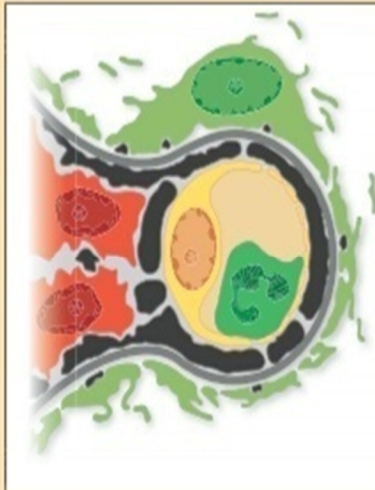
Lupus nephritis III

Class III lupus nephritis, with scanty subendothelial deposits, mesangial hyperplasia, endocapillary leukocytes, and extensive foot process effacement.



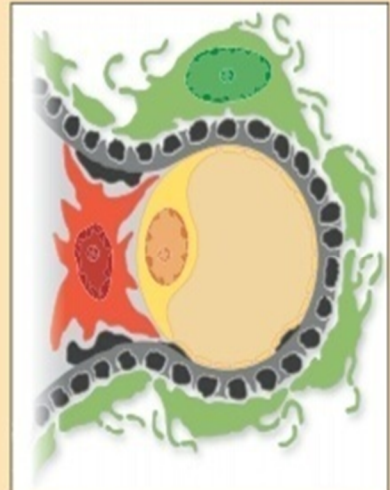
Lupus nephritis IV-G

Class IV-G lupus nephritis, with numerous subendothelial and a few subepithelial deposits, mesangial hyperplasia, endocapillary leukocytes, and extensive foot process effacement.



Lupus nephritis V

Class V lupus nephritis, with numerous subepithelial and mesangial deposits, and extensive foot process effacement.



Source: Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Caractéristiques histologiques des différentes classes de néphrite lupique (classification ISN/RPS 2003 [32]).

Classe	Caractéristiques histologiques
Classe I	Atteinte mésangiale minimale : dépôts d'Ig dans le mésangium (immunofluorescence) ; pas de visualisation en MO ; en revanche en IF : dépôts d'Ig, C3, C1q ; ME : MB normale, pas d'infiltration, uniquement dépôts : aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie
Classe II	Atteinte mésangiale proliférative : prolifération des cellules mésangiales et augmentation de la matrice mésangiale sans atteinte endocapillaire ; dépôts mésangiaux d'Ig et de complément (+ parfois sous-endothélial) : aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie
Classe III	Glomérulonéphrite focale : < 50 % des glomérules impliqués ; prolifération endo ou extracapillaire ; dépôt sous-endothélial et mésangial d'Ig ; les lésions peuvent être actives (A) ou chroniques (C) menant aux sous-classes suivantes : III (A) : lésions actives (NL focale proliférative), III (A/C) : lésions actives et chroniques (NL focale proliférative et sclérosante), III (C) : lésions chroniques inactives (NL focale sclérosante) : hématurie et/ou protéinurie associée aux manifestations cliniques (HTA, IR)
Classe IV	Glomérulonéphrite diffuse : > 50 % des glomérules impliqués ; membrane basale épaissie, avec aspect « en double contours » ; prolifération endo- et extracapillaire mais qui peut être soit : sur une partie du glomérule (segmentaire ; IV-S) ou sur tout le glomérule (globale ; IV-G), active (IV-A), chronique (IV-C) ou active et chronique (IV-A/C) : HTA, hématurie, protéinurie, IR
Classe V	Glomérulonéphrite extramembraneuse : dépôts sous-épithéliaux type <i>full house</i> : tous les types Ig et C3 ; peut être de stade I, II ou III comme la GEM classique : syndrome néphrotique
Classe VI	Sclérose avancée : 90 % glomérules sclérosés : IRC

Ig : immunoglobuline ; MO : microscopie optique ; ME : microscopie électronique ; IF : immunofluorescence ; MB : membrane basale ; HTA : hypertension artérielle ; IR : insuffisance rénale ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; IRC : insuffisance rénale chronique.

**Annexe 4 : Syndromes neuropsychiatriques du LES définis par le collège
américain de rhumatologie [81]**

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

Annexe 5 : Critères diagnostiques du SAPL (critères révisés de 2004) [91].

Critères diagnostiques du SAPL (critères révisés de 2004)

Le diagnostic de SAPL est défini si
au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents.

Critères cliniques

1. Thrombose vasculaire

Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe.

La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou, pour l'examen anatomopathologique, la thrombose doit être présente sans qu'il y ait présence d'une inflammation vasculaire sous-jacente).

2. Morbidité obstétricale

a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexplicée, après la 10^e semaine d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique ;

b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant la 34^e semaine de grossesse, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire ;

c. Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexplicées avant la 10^e semaine d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

Critères biologiques

1. Lupus anticoagulant présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis).

2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 UGPL ou MPL, ou > 99^e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée.

3. Anticorps anti-bêta 2 GP1 (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99^e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

d'après Miyakis et al. J Thromb Haemostasis 2006 ; 4 : 295-306

Annexe 6 : Principaux médicaments inducteurs de Lupus.

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

NC, non commercialisé

Annexe 7: Fiche d'exploitation.

Fiche d'exploitation N° d'ordre :

Lupus Erythémateux Systémique

Identité :

Nom : Prénom :

Sexe : homme femme Age :

Origine : Adresse actuelle :

Profession : Mutualiste : oui non

Statut matrimonial : marié célibataire divorcé veuf

Antécédents :

1) *Personnels* : Tuberculose HTA Diabète

▪ Gynécologiques : Gestes :

Parité :

Avortements à répétition : oui non

▪ Prise médicamenteuse : non oui, préciser :

▪ Chirurgicaux :

▪ autres :

2) *Familiaux* : ▪ antécédent de lupus : oui non non précisé

▪ autre maladie auto immune : non oui :

Motif de consultation :

1) Délai de consultation :.....

2) Mode d'admission en MI : urgences consultation

autre service:.....

3) *Manifestation révélatrice :*

- manifestation Générale : non oui
- atteinte spécifique d'organe : non oui, préciser :
 dermatologique articulaire séreux neurologique rénale
- autres :.....

Manifestations cliniques :

▪ TA = ▪ T° = ▪ FR = ▪ FC =

1) *Signes généraux :* oui non

asthénie amaigrissement fièvre

2) *Manifestations dermatologiques :* oui non

▪ Lésions spécifiques de lupus : oui non

érythème en vespertilio lésions psoriasiformes disséminées

lésions érosives des muqueuses photosensibilité

lésions annulaires disséminées lupus érythémateux discoïde

▪ Localisation :.....

▪ Lésions cutanées vasculaires : oui non

phénomène de Raynaud

livédo

purpura autres :

▪ Autres :

alopecie lésions bulleuses

3) Manifestations rhumatologiques : oui non

1) polyarthralgies : oui non

2) myalgie : oui non:

3) arthrite : oui non

→ Localisation :

métacarpophalangiennes InterPhalangiennes Proximales carpe

Genoux

chevilles autres :

4) autres :

4) Manifestations rénales : oui non

œdèmes :

signes neurosensoriels d'HTA

hématurie :

5) Manifestations neurologiques : oui non

crises comitiales

manifestations centrales déficitaires :

syndrome méningé

neuropathies périphériques

- troubles psychiques :
- troubles de l'humeur
- syndrome confusionnel
- bouffée délirante aiguë

autres :

6) Manifestations cardiovasculaires : oui non

- palpitations syncope lipothymie
- signes d'ICD signes d'ICG signes d'IC globale signes de thrombose :

autres :

7) Manifestations respiratoires : oui non

- toux hémoptysie dyspnée
- syndrome d'épanchement pleural liquidien

autres :

8) Manifestations hématologiques : oui non

- syndrome anémique syndrome hémorragique

9) Autres :

- ADP HMG douleurs abdominales
- xérophtalmie xérostomie atteinte oculaire

autres :

Para-clinique :

1. *Syndrome inflammatoire :*

- VS : normale augmentée
- Taux de fibrinogène : normal augmenté non précisé
- EPP : normal hyper alpha2 globulinémie autre :
- CRP : normale augmentée
- Complément : normal
 - diminution C3
 - diminution C4

2. *Bilan immunologique :*

a. AAN : négatifs positifs, taux :.....

IF indirecte : homogène périphérique moucheté

- Anti ADN natifs : négatifs positifs, taux :.....
- Anti histones : négatifs positifs, taux :.....
- Anti Sm : négatifs positifs, taux :.....
- Anti SSa : négatifs positifs, taux :.....
- Anti SSb : négatifs positifs, taux :.....
- Anti RNP : négatifs positifs, taux :.....
- Anti SCL 70: négatifs positifs, taux :.....
- Anti Jo-1 : négatifs positifs, taux :.....

b. Test de coombs : positif négatif non précisé

c. Ac antiplaquettes : positif négatif non précisé

d. Facteur rhumatoïde : positif négatif non précisé

e. Ac antiphospholipides : négatifs présents non précisé

- Anti coagulants circulants : négatifs positifs, taux :.....
- Anti cardiolipines : négatifs positifs, taux :.....
- Anti beta2 glycoprotéine : négatifs positifs, taux :.....
- TCA: normal allongé

f. Autres :

3. Atteinte hématologique :

- Anémie : non oui Hémolitique : oui non
- Leucopénie : non oui
 - Neutropénie à :.....
 - Lymphopénie à :.....
- Thrombopénie : non oui, à :.....

4. Atteinte rénale :

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

5. Atteinte rhumatologique :

- radiographie des mains: normal anormale avec :.....
- radiographie des pieds: normal anormale avec :.....

▪ autres radiographies :

▪ autres:

6. Atteinte pulmonaire :

▪ radiographie thorax :

normale pleurésie pneumonie syndrome interstitiel

autre :

▪ EFR : non faite faite : normale

pathologique, objectivant :

▪ TDM thoracique : normale pathologique, avec:

▪ ponction pleurale : si faite, nature du liquide de ponction :

autres :

7. Atteinte cardiaque : ECG : normal anormal, préciser :

▪ échographie cardiaque : normale

- épanchement péricardique

- FES diminuée

- endocardite de Liebman sacks

- autres :

▪ enzymes cardiaques augmentées : non oui, préciser lesquelles :

8. Atteinte neurologique :

- ponction lombaire :

- TDM cérébrale :

- angio-IRM cérébrale:

- autres :

9. Autres atteintes :

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

10. Bilan infectieux :

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

11. Autres :

- glycémie : normale augmentée
- fonction hépatique : normale perturbée

Critères de l'ACR objectivés :

====> nombre de critères réunis :

Critères de SLICC objectivés :

====> nombre de critères réunis :

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

Score SLEDAI :

Décision thérapeutique :

1. *Traitement proposé :*

- antipaludéens de synthèse
- AINS
- antiagrégants plaquettaires
- corticothérapie par VO avec traitement adjuvant
- Schéma :
- bolus de MP puis relais par corticothérapie par VO avec traitement adjuvant

Schéma :

- immunosuppresseurs en traitement initial :
- Cyclophosphamide, schéma :
- Azathioprine, schéma :
- nouvelles thérapeutiques : MMF

anti CD20

- contraception proposée :

2. *Résultats :*

- Rémission complète
- Rémission partielle
- aggravation

Suivi du patient:

- contrôle de la maladie : oui non
- rechute: non oui, avec :
 - même tropisme

- nouvelles atteintes, préciser :

Traitement mis en route :

- Complications liées au traitement : nonoui, type :
- Perdu de vue : oui non
- Décès : non oui, cause :

Annexe 8 : Traitement des différentes situations au cours du lupus érythémateux [114]

Tableau 9 Traitement des différentes situations au cours du lupus érythémateux.

Manifestations	Traitements
Fièvre	AAS → AINS → AMS → Corticoïdes
Arthralgies	AAS → AINS → AMS
Arthrites	AAS → AINS → AMS → Corticoïdes
Rash cutané	Hydrocortisone locale → Dermocorticoïde fluoré → AMS → Thalidomide → Disulone® ou rétinoïdes
Phénomène de Raynaud	Arrêt tabac → Protection contre le froid → Nifédipine, autres bloqueurs canaux calciques → Alphabloquants → PGI2 (intraveineux)
Pleurésie-péricardite	Corticoïdes
Localisation pulmonaire	Corticoïdes → Immunosuppresseurs
Hypertension artérielle	Diurétiques → Bêtabloquants ou inhibiteurs calciques → Inhibiteurs de l'enzyme de conversion → Autres
Thrombopénie-anémie hémolytique	Corticoïdes → Veinglobulines → Immunosuppresseurs → Splénectomie → anti-CD20
Atteinte rénale	Corticoïdes → Assauts corticoïdes → Immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou Mycophénolate)
Atteinte système nerveux central	Corticoïdes → Immunosuppresseurs (cyclophosphamide)
Migraine	Propranolol
Syndrome des antiphospholipides	AAS → Héparine → AVK → Veinglobulines → Immunosuppresseurs

AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien ; AAS, acide acétylsalicylique ; AMS, antimalariques de synthèse ; AVK, antivitamine K.

Annexe 9: Index d'activité SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index).

Tableau 6 Index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif	Score maximum
1. Système nerveux	1. Convulsions	8	8 × 7 = 56
	2. Psychose		
	3. Syndrome organique		
	4. Œil (rétine, nerf optique)		
	5. Nerfs crâniens		
	6. Céphalées		
	7. AVC		
2. Vasculaire	1. Vascularite	8	8 × 1 = 8
3. Rein	1. Cylindres	4	4 × 4 = 16
	2. Hématurie		
	3. Protéinurie		
	4. Pyurie		
4. Locomoteur	1. Arthrites	4	4 × 2 = 8
	2. Myosite		
5. Peau	1. Rash malaire récent	2	2 × 3 = 6
	2. Alopécie		
	3. Ulcères muqueux		
6. Sérites	1. Pleurésie	2	2 × 2 = 4
	2. Péricardite		
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie	2	2 × 2 = 4
	2. Élévation des anti-ADN		
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie	1	2 × 2 = 4
	2. Leucopénie	1	
9. Signes généraux	1. Fièvre	1	1 × 1 = 1
Score SLEDAI maximum			107

AVC, accident vasculaire cérébral ; ADN, acide désoxyribonucléique.

Annexe 10 : Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI.

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

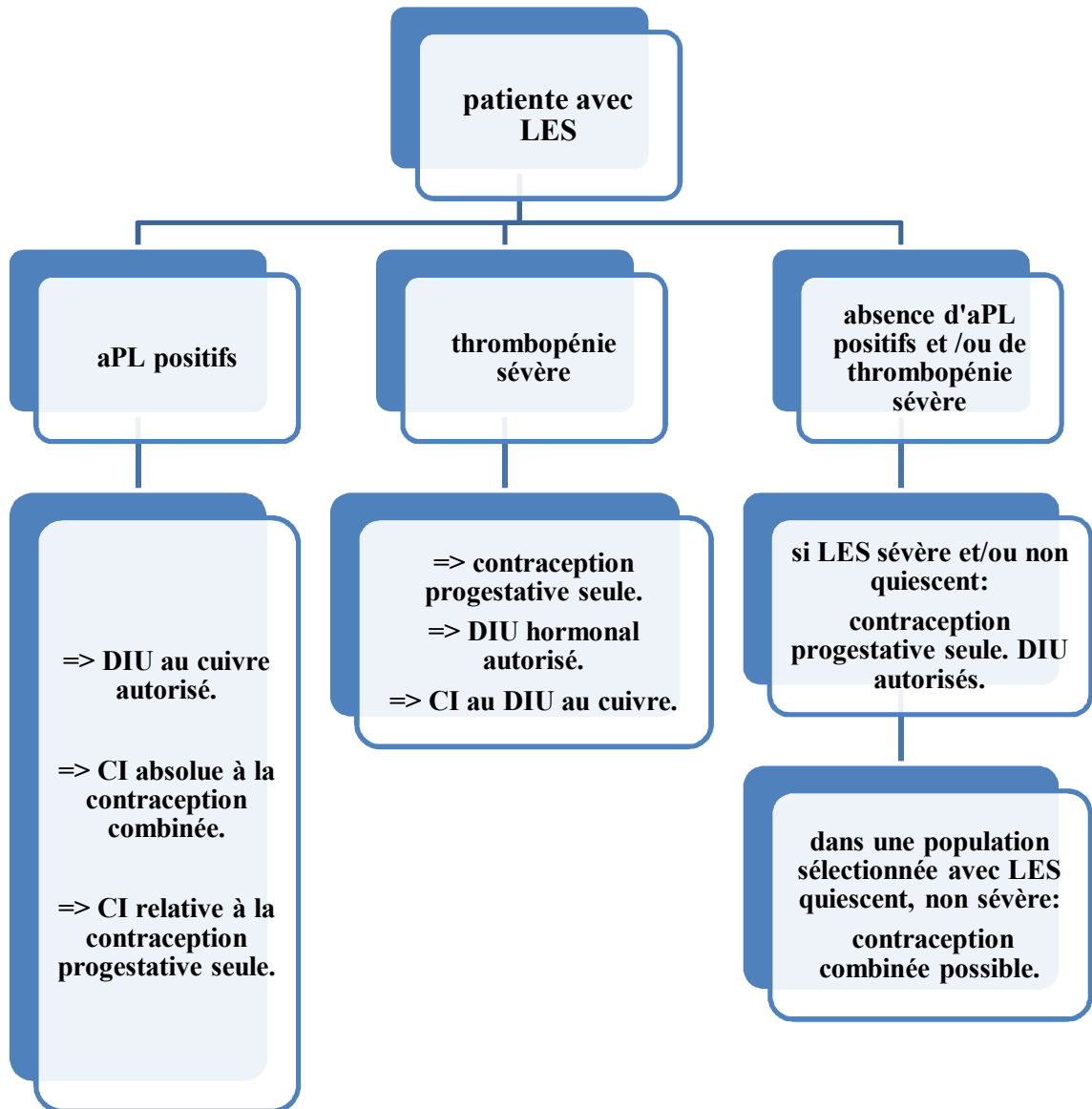
Annexe 11 : Les recommandations de l’OMS concernant les moyens de contraception lors du LES.

Tableau 2
Résumé des recommandations OMS (Organisation mondiale de la santé) (d’après [38]).

	aPL positifs ou statut indéterminé	Thrombopénie sévère	Traitement immunosuppresseur	LES sans aucune des 3 conditions précédente:
<i>Contraception hormonale combinée</i>				
Contraception orale combinée	4	2	2	2
Patch contraceptif combiné	4	2	2	2
Anneau vaginal contraceptif combiné	4	2	2	2
Contraception injectable combinée	4	2	2	2
<i>Contraception progestative pure</i>				
Pilule progestative pure	3	2	2	2
Injection d'acétate de médroxyprogestérone ou de norethisterone enanthate	Initiation : 3 Poursuite : 3	Initiation : 3 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 2
Implants au lévonorgestrel ou etonogestrel	3	2	2	2
<i>Dispositifs intra-utérins</i>				
DIU au cuivre	Initiation : 1 Poursuite : 1	Initiation : 3 Poursuite : 2	Initiation : 2 Poursuite : 1	Initiation : 1 Poursuite : 1
DIU avec progestatif (lévonorgestrel)	3	2	2	2

Niveau 1 : absence de restriction d'utilisation de la méthode contraceptive. Niveau 2 : bénéfices attendus supérieurs aux risques supposés. Niveau 3 : risques supposés supérieurs aux bénéfices attendus. Niveau 4 : risque d'utilisation de la méthode contraceptive dans cette condition pathologique particulière considérée comme inacceptable aPL : anticorps anti-phospholipides ; LES : lupus érythémateux systémique ; DIU : dispositif intra-utérin.

Annexe 12 : Algorithme de prescription des contraceptifs chez une patiente avec LES adapté des recommandations de l’OMS.





BIBLIOGRAPHIE

- [1]. **Mathiana et al :**
Physiopathologie du Lupus systémique : le point en 2014. Rev Med Interne 2014 ;35 :50311
- [2]. **RahmanA et al :**
Systemic lupus erythematosus. NEngijMed 2008 ;358 :929
- [3]. **HahnBH :**
The pathogenesis of SLE. IN : W allace DJ, HahnBH, du bois lupus erythematosus and related syndromes 8 thed.Philadelphia : Sounders 2013
- [4]. **Dengy, Tsao :**
Genetic suseptibility to systemic lupus erythematosus in the genomicera. Nat Rev Rheumatol . 2010
- [5]. **Borchers et al :**
The geoepidemiology of systemic lupus erythmatosus. Autoimmunity reviews. 2010.
- [6]. **D’Cruz DP,Khamashta MA, HUGHES :**
Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 360:587-96.
- [7]. **Bertsias GK et al :**
Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus : Nature reviews Rheumatology ; 2013
- [8]. **Ruiz-irastorzaG, Khamashta MA, HUGHES:**
systemic lupus erythmatosus. Lancet 2001
- [9]. **Grosshans E et Sabilia J.**
Le lupus érythémateux: son histoire et son polymorphisme. Rev Rhum 2005;72:114-6.

[10]. Martin PR.

Dictionnaire biographique des dermatologues et syphiligraphes de France
(2ème éd).

Éditions du Martinet;2003.

[11]. Kohn-Kapozi M.

Nouvelles contributions à la connaissance du lupus érythémateux.

Arch Dermatol Syph 1872;4:36-78.

[12]. Hargraves MM, Richmond H et Morton R.

Presentation of two bone marrow elements: the 'tart' cell and the 'LE' cell.

Proc Staff Meet Mayo Clin 1948;23:25-8.

[13]. Cepellini R, Polli E et Celada FA.

DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus
diffusus.

Proc Soc Exp Biol Med 1957;96:572.

[14]. Seligmann M

Mise en évidence dans le sérum de malades atteints de lupus
érythémateux disséminé d'une substance déterminant une réaction de
précipitation avec l'acide désoxyribonucléique. C H Hebd Seances Acad
Sci 1957;245(2):243-5.

[15]. Cameron JS.

Lupus nephritis.

Am Soc Nephrol 1999;10:413-24.

- [16]. **Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K. Crow, Zahi Touma, Murray B. Urowitz, Ronald van Vollenhoven, Guillermo Ruiz-Irastorza and Graham Hughes**
Systemic lupus erythematosus NATURE REVIEWS | DISEASE PRIMERS VOLUME 2 | 2016 | 1-21
- [17]. **George C. Tsokos, Mindy S. Lo, Patricia Costa Reis and Kathleen E. Sullivan**
New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY VOLUME 12 | DECEMBER 2016 | PAGE 717
- [18]. **A. Vincent SAVI, Jeanne MOREAU Valérie DOFFOEL-HANTZ Alexis DESMOULIERE**
Disseminated lupus erythematosus, a complex diagnosis.
Actualités pharmaceutiques Page 18 • n° 567 • juin 2017 •
- [19]. **Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD.**
Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. J Clin Invest 2005;115:407–17.
- [20]. **Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al.**
Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. J Immunol
2011;187:538–52

- [21]. **Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al.** Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003;197:711–23.
- [22]. **Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S.** Interferon-alpha induces unabated production of short-lived plasma cells in pre-autoimmune lupus-prone (NZBxNZW)F1 mice but not in BALB/c mice. *Eur J Immunol* 2011;41:863–72
- [23]. **Tsokos GC.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–21
- [24]. **A. Rahman, D.A. Isenberg.** Systemic Lupus Erythematosus: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
- [25]. **C C Mok, C S Lau.** Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
- [26]. **Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF.** Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:201–11.

- [27]. **Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al.**
Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-gamma production in patients with active disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:1698–706.
- [28]. **Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al.**
Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2005;175:8392–400.
- [29]. **Patricia Costa-Reis and Kathleen E Sullivan**
Monogenic lupus: it's all new! *Current Opinion in Immunology* 2017, 49:87–95
- [30]. **Rithy Meas,, Matthew J. Burak,, Joann B. Sweasy,**
DNA repair and systemic lupus erythematosus
DNA Repair (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.06.020>
- [31]. **Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al.**
Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53..
- [32]. **S. Ketari, O. Cherif, F. Boussema, S. Kochbati, B. Ben Dhaou, L. Rokbani.** Rôle des œstrogènes dans le lupus érythémateux systémique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 783-790.

- [33]. **E. Haddad.**
Lupus érythémateux disséminé: nouvelles approches physiopathologiques, nouveaux traitements Archives de pédiatrie 11 (2004) 512-514.
- [34]. **Patrick Blanco, Jean-Luc Pellegrin, Jean-François Moreau, Jean-François Viillard.**
Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. Presse Med. 2007 ; 36 :825-34.
- [35]. **A. Mathian et al.** / La Revue de médecine interne 34S (2013) A3–A6.
- [36]. **M. Lehraiki,**
Le lupus érythémateux systémique ; expérience du service de médecine interne au CHU d'Oujda, 54 observations, 2015, 47-15.
- [37]. **H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, A. Berbich.** Le lupus érythémateux systémique au Maroc, 166 observations
- [38]. **S. Besri,**
Le lupus érythémateux systémique ; expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009, 134-09
- [39]. **Imad Uthman, Fuad Nasr, Kassem Kassak and Abdul-Fattah Masri.**
Systemic lupus erythematosus in Lebanon. Lupus (1999) 8; 713-715.
- [40]. **MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri.**
Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. Lupus (2008) 17; 221-227

- [41]. **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.
- [42]. **CC Mok, CS Lau.**
Lupus in Hong Kong Chinese. Lupus (2003) 12; 717-722.
- [43]. **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.
- [44]. **Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.**
Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64:2677–2686.
- [45]. **Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al.**
Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. Arthritis Rheumatol 2014; 66:369–378. One of the CDC National Lupus Registries.
- [46]. **Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, et al.**
The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: the Georgia Lupus Registry. Arthritis Rheumatol 2014; 66:357–368. One of the CDC National Lupus Registries.

- [47]. **Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, et al.**
Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007–2009. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2494–2502.
- [48]. **S. Othmani, D. Louzir.**
Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive. *La revue de médecine interne* 23 (2002) 983–990
- [49]. **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
- [50]. **MALAVIYA AN**
Systemic lupus erythematosus in india. *Lupus* : 1997
- [51]. **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.
- [52]. **AS Al Arfaj, N Khalil.**
Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* (2009) 18, 465–473
- [53]. **LB Tucker, AG Uribe, M Fernández, LM Vilá, G McGwin, M Apte, BJ Fessler, HMBastian, JD Reveille, GS Alarcón.**
Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case–control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* (2008) 17: 314-322.

- [54]. **Amoura Z, Boddaert J, Le Thi Huong D, Chalumeau N, Wechsler B, Piette JC.**
Late-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001 ; 10 Suppl. 1 : 77
- [55]. **O. Meyes.**
Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2 (2005) 1-32.
- [56]. **Z. Tazi Mezalek.**
Conférence internationale sur le lupus érythémateux disséminé, Barcelone, 24–28 mars 200. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 107-15.
- [57]. **B. Louzir et al.**
Lupus érythémateux systémique en tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 768-774.
- [58]. **B. Ben Dhaou, H. Zoubeidi , F. Daoud , I. Rachdi , Z. Aydi , F. Boussema**
Lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 151 cas *La Revue de médecine interne* 38S (2017) A110–A225
- [59]. **O. Meyer.**
Critères de classification: mode d'emploi pour le diagnostic de lupus systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 142–149
- [60]. **N. Costedoat-Chalumeau,, C. Francès, J. Pouchot, J.-C. Piette**
The new systemic lupus erythematosus classification criteria (SLICC) *La Revue de médecine interne* 35 (2014) 487–490

- [61]. **Luis M. Amezcua-guerra, violeta higuera-ortiz, ulises arteaga-garci'a, selma gallegos-nava, and claudia hu"bbe-tena**
Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a Real-Life Scenario
Arthritis Care & Research Vol. 67, No. 3, March 2015, pp 437–441 © 2015, American College of Rheumatology
- [62]. **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
- [63]. **Jasmine N. Stannard and J. Michelle Kahlenberg**
Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus 1040-8711 Copyright _ 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. Volume 28 _ Number 5 _ September 2016
- [64]. **Valérie DOFFOEL-HANTZ and Vincent SAVI**
Principales manifestations dermatologiques du lupus érythémateux disséminé
Actualités pharmaceutiques 22 • n° 567 • juin 2017 •
- [65]. **GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille.**
Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8, 197-209

- [66]. **R. Klii , I. Chaabene, S. Arfa , M. Kechida, R. Mesfar, M. Hafsa, S. Hammami, M. Jguirim, I. Khochtali**
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
- [67]. **Teclessou N J, Kombaté K, Akakpo A S, Saka B, Mouhari-Toure A, Matakloé H, Pitche P.**
Maladie lupique en milieu hospitalier à Lomé : Etude rétrospective de 116 cas.
RAFMI revue Africaine de médecine interne 2017 ; 4 (1-1) : 19-23
- [68]. **F. Z. ELHATTAB, L. ESSAADOUNI**
Incidence du lupus systémique à Marrakech Faculté de Médecine et de Pharmacie –Marrakech 2013
- [69]. **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
- [70]. **LEHRAIKI MERIEM**
LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE CHU D'OUJDA (A propos de 54 cas) THESE 2015

- [71]. **Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.,**
the European working Party on systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113–24.
- [72]. **Jadot V, et al.**
La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement. *Néphrologie et thérapeutique* (Mai 2017),
- [73]. **Richard L. Pullen, Jr., EdD, MSN, RN, CMSRN**
Managing lupus nephritis September/October 2017 *Nursing made Incredibly Easy!* 35
- [74]. **Javier Narváez et al.**
The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares *Medicine* (2017)
- [75]. **Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M.**
Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(9) :683-6. Epub 2005/10/13
- [76]. **LM Vila, AM Mayor, AH Valentin, M Garcia-Soberal, S Vila.**
Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (1999) 8; 279-286
- [77]. **Keane MP, Lynch JP, 3rd.**
Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus
- [78]. **Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J.**
Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus : clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2000 ;24(1) :9-18. Epub 2000/02/10.

- [79]. **M. Khedher, F. Jaziri , K. Ben Abdelghani, M. Mahfoudhi, M. Elleuch, S. Turki, T. Ben Abdallah**
Atteinte pulmonaire au cours du lupus érythémateux systémique : série de 137 cas
73e Congrès franc , ais de médecine interne, Lille, 29, 30, 1er juillet 2016 /
La Revue de médecine interne 37S (2016) A89–A200
- [80]. **Alarcon GS et al.**
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.
- [81]. **Alessandra Bruns, Olivier Meyer.**
Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé.
Revue du Rhumatisme 73 (2006) 1293–1300
- [82]. **M. Martin et al.**
physiopathologiques Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features.*La Revue de médecine interne* (2017)
- [83]. **F. Cotton, J. Bouffard-Vercelli, M. Hermier, J. Tebib, D.Vital Durand,V.A. Tran Minh, H.Rousset.**
Apport de l'IRM cérébrale dans une série de 58 cas de malade lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques. *La revue de Médecine interne* 25 (2004) 8–15

- [84]. **H. Harouna, F. Aboudib , W. Bouissar , K. Echchilali , M. Moudatir , F.-Z. Alaoui , H. El Kabli**
Lupus érythémateux systémique : profil digestif
74e Congrès français de médecine interne – Deauville, 8 au 10 décembre 2016 / La Revue de médecine interne 37 (2016) A141–A267
- [85]. **Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo.**
The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment.
Rheumatology 2008;47:311–314
- [86]. **Malika RAMI**
Profil immunologique des patients lupiques au niveau du CHU de Marrakech. THESE 2015
- [87]. **Goulvestre G.**
Anticorps antinucléaires. Press Med 2006;35(2):287-95.
- [88]. **R Cervera, MA Khamashta,GRV Hughes.**
The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe.
Lupus (2009) 18: 869-874
- [89]. **CA Hitchon, CA Peschken.**
Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus.
Lupus (2007) 16, 186–194

- [90]. **Tincani, L. Andreoli, C. Chighizola, PL Meroni.**
The interplay between the antiphospholipid syndrome and SLE. Autoimmunity, 42: 4, 257-259.
- [91]. **Ozan Ünlü, Stephane Zuily, Doruk Erkan**
The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus European Journal of Rheumatology 2016; 3: 75-84
- [92]. **Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA.**
Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus : is the whole greater than the sum of its parts ? Rheum Dis Clin North Am 2005 (31) 2: 255-272.
- [93]. **Olivier Meyer**
Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 82–88
- [94]. **Syndrome des anticorps antiphospholipides et syndrome catastrophique des antiphospholipides** Orphanet Urgences 06/12/2017
http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeDesAntiphospholipides_FR_fr_EMG_ORPHA464343.pdf
- [95]. **D. Lê Thi Huong, B. Wechsler and J.-C. Piette.**
Lupus et grossesse. La Revue de Médecine Interne, Volume 29, Issue 9, September 2008, Pages 725-730
- [96]. **D. Le Thi Huong, Z. Amoura, P. Duhaut, A. Sbai, N. Costedoat and B. Wechsler et al.,**
Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients, J Rheumatol 29 (2002), pp. 2571–2576

- [97]. **Charles K Li, David A Isenberg.**
Systemic lupus erythematosus. *Medicine*, Volume 34, Issue 11,
November 2006, Pages 445-452
- [98]. **tem n° 117 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides.**
Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Volume 132, Issue 10,
Supplement 1, October 2005, Pages 98-107
- [99]. **A.Lescoat, P.Jégo, A.Perdriger.**
Connectivite mixte ou syndrome de Sharp. *EMC appareil locomoteur*
12/2015
- [100]. **Haddouk et al**
Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et
corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311–317.
- [101]. **N. Costedoat-Chalumeau, C. Francès, J. Pouchot, J.-C. Piette**
The new systemic lupus erythematosus classification criteria (SLICC)
La Revue de médecine interne 35 (2014) 487–490
- [102]. **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**
- [103]. **Pétri M.**
Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives
and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001;10: 222–6.

- [104]. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr. TA, Jansen-McWilliams L, et al.**
Agespecific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408–15.
- [105]. Education thérapeutique du patient. Guide de la Haute Autorité de Santé (janvier 2016)**
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [106]. Coban C, Ishii KJ, Kawai T, Hemmi H, Sato S, Uematsu S.**
Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. *J Exp Med* 2005; 201:19–25.
- [107]. Bruce IN.**
“Not only...but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 :1492–502.
- [108]. M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost.**
Athérome et lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 1235–1239
- [109]. Ruiz-irastora G, Ramos-casals M, Brito-Zeron P, Khamasht :**
cacy and side effects of antimalarials in systemic lupus systematic review, *Ann Rheum Dis* 2010 ;69 :20-8
- [110]. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK.**
Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076–84.

[111]. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al.

Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N*

Engl J Med 2005; 353:2219–28.

[112]. Ginzler EM, Appel GB, Dooley MA, et al.

Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide in the Aspreva Lupus management study (ALMS) : efficacy by racial group. *ACR* 2007; 56: 4308

[113]. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al.

Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971–80.

[114]. O. Meyer

Lupus érythémateux systémique EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1–32

[115]. N. Gensous, L. Doassans-Comby, E. Lazaro, P. Duffau

Systemic lupus erythematosus and contraception: A systematic literature review.

Rev Med Interne (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.009>

[116]. Mathian et al.

Prévention des infections au cours du lupus systémique chez l’adulte et l’adolescent : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d’une analyse de la littérature et de l’avis d’experts *Rev Med Interne* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.01.005>

[117]. E. Daugas.

Traitement des glomérulonephrites lupiques prolifératives. Evolution des idées

et situation en 2008. La Revue de Médecine Interne, Volume 29, Issue 9, September 2008, Pages 710-717

[118]. G. Ruiz-Irastorza; MV Egurbide; J. Ugalde; C. Aguirre.

High Impact of Antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arch Intern Med. 2004; 164:77-82.

[119]. Virginie Jadot et al.

La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement

Lupus nephropathy: Insight in new treatments

Néphrol ther (2017), [https:// doi.org/10.1016/j.nephro.2017.05.00](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.05.00)

Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 171

سنة : 2018

المظاهر الوبائية والسرييرية والبيولوجية والعلاجية لمرض الذئبة الحمامية:

تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش
(بصدد 50 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: محمد كعكوم

المزاد في 12 أبريل 1991 بمراكش

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الذئبة الحمامية الجهازية - المظاهر الوبائية - المضادات الذاتية -
المضاعفات - العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد بوي

أستاذ في الأمراض الجلدية

مشرف

السيد: محمد زياني

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: بشرى أمين

أستاذة في أمراض الروماتزم

السيد: رشيد هادف

أستاذ مبرز في علم المناعة

السيد: يوسف سكاش

أستاذ مبرز في الطب الباطني

أعضاء