



# PLAN

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>8</b>
1. Historique .....	9
2. Définition et critères de classification .....	10
3. Physiopathologie .....	12
3.1. Immunopathologie .....	13
3.1.1. La cellule apoptotique : source d'auto-antigènes.....	13
3.1.2. Auto-anticorps .....	14
3.1.3. Rôle des cellules dendritiques CD et de l'interféron alpha .....	15
3.1.4. Rôle des lymphocytes B.....	16
3.1.5. Rôle des lymphocytes T auxillaire .....	17
3.1.6. Rôle des cytokines .....	20
3.1.7. Rôle du complément .....	21
3.2. Susceptibilité génétique .....	22
3.3. Facteurs environnementaux .....	23
3.4. Facteurs hormonaux .....	25
4. Données épidémiologiques .....	26
4.1. Incidence et prévalence.....	26
4.2. Populations les plus touchées .....	28
4.3. Les lupus familiaux.....	28
5. Diagnostic positif .....	28
5.1. Les signes généraux .....	28
5.2. Les manifestations cutanées .....	29
5.2.1. Les lésions lupiques .....	29
5.2.2. Lésions cutanées non spécifiques de lupus .....	38
5.3. Atteinte articulaire .....	42
5.3.1. Arthralgies et arthrites .....	42
5.3.2. Atteinte musculaire .....	45
5.4. Atteinte rénale .....	45
5.5. Atteinte cardiaque .....	48
5.6. Manifestations neuropsychiatriques .....	49
5.7. Manifestation respiratoire .....	51
5.8. Manifestations gastro-intestinales .....	52
5.9. Manifestations ophtalmologiques .....	52

---

5.10. Atteinte hépatique .....	52
5.11. Données biologiques : .....	53
5.11.1. L'atteinte hématologique .....	53
5.11.2. Troubles de l'hémostase .....	54
5.11.3. Syndrome inflammatoire .....	54
5.11.4. Profil immunologique .....	55
6. Formes cliniques .....	58
6.1. Lupus et grossesse .....	58
6.2. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires .....	60
6.3. Le lupus à début pédiatrique .....	61
6.4. Le lupus chez le sujet de plus de 50 ans .....	62
6.5. Lupus masculin .....	62
6.6. Lupus induit .....	63
6.7. Les formes intriquées ou associées .....	64
7. Traitement .....	64
7.1. Objectifs thérapeutiques .....	64
7.2. Éducation des patients .....	64
7.3. Les thérapeutiques disponibles .....	66
7.3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine .....	66
7.3.2. Corticoïdes .....	66
7.3.3. Les antipaludéens de synthèse APS (Plaquénil, Nivaquine).....	67
7.3.4. Les immunosuppresseurs .....	67
7.3.5. Anti CD20 (rutiximab) .....	68
7.3.6. Autogreffe .....	68
7.3.7. Traitement symptomatique et préventif .....	69
7.3.8. Traitement étiologique.....	69
7.4. Les indications :.....	69
7.4.1. Traitement de fond .....	69
7.4.2. Traitement des poussées .....	70
<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>79</b>
1. Matériel et méthode .....	80
2. LES OBSERVATIONS.....	82
<b>RESULTATS .....</b>	<b>100</b>

---

1. Les données épidémiologiques .....	101
2. Les manifestations cliniques .....	102
3. Les caractéristiques biologiques et immunologiques .....	107
4. Les traitements reçus par les patients .....	110
5. Evolution et pronostic .....	111
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>113</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>133</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>135</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>141</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>158</b>

# INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (les) est une maladie auto-immune, dotée d'un grand polymorphisme clinique, et caractérisée par la production d'anticorps Antinucléaires.

Sa pathogénie est complexe, de nombreux facteurs génétiques, endocriniens, Immunologiques et d'environnement contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie [1].

Sa prévalence dans la population générale est de 20 à 150 cas par 10 000 pour une incidence de 1 à 25 par 100000 Selon les ethnies [2].

C'est une pathologie ubiquitaire par excellence puisqu'elle touche toutes les populations et toutes les races avec une large prédominance chez la femme en âge de procréer et un sex-ratio femme/homme de 9 avant la ménopause, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux, plus particulièrement des œstrogènes [3], [4]. La race noire est particulièrement touchée avec une sévérité clinique plus importante [5, 6].

Le traitement a pour objectif d'inhiber l'activité du système immunitaire, réduire l'inflammation, diminuer l'activité de la maladie lupique, prévenir les dégâts tissulaires, obtenir une rémission et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Même s'il existe des formes bénignes se limitant à des atteintes cutanées et articulaires sans menace viscérale, le LES doit être considéré par le clinicien comme étant une maladie gravissime jusqu'à preuve de contraire avec une Recherche systématique des atteintes pronostiques qui mettent en jeu le pronostic vital du patient. Ce pronostic est en effet dominé par les infections ainsi que les complications spécifiques en l'occurrence rénales, neurologiques et iatrogènes [7,8].

Le LES était considéré comme une affection de mauvais pronostic. La survie des malades lupiques est passée de moins de 50% en 1955 [9] à plus de 90% dans les années 2000 [10-11]. Cette amélioration du pronostic peut être expliquée par une meilleure connaissance et un diagnostic précoce de la maladie et par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques. Ces progrès thérapeutiques ont été globalement responsables d'une morbi-mortalité iatrogène non négligeable de nature infectieuse, mais surtout cardio-vasculaire.

Le but de notre travail est de préciser le profil évolutif de cette affection, ainsi que les facteurs prédictifs de mortalité et de mauvais pronostic dans notre série de patients marocains.

# PARTIE THEORIQUE

## 1. Historique

Le terme de lupus est utilisé depuis des siècles pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage de causes variées, son emploi est trouvé pour la première fois dans une bibliographie de Saint-Martin au Xème siècle [12].

Laurent-Théodore Biett (1781-1840), d'origine suisse, a décrit le premier une dermatose localisée à la face comme un érythème centrifuge, mais il ne l'a pas publiée. Ce sont ses élèves, P.L.A. Cazenave et H.E. Schédel qui, à partir de 1828, ont publié ses leçons dans un abrégé pratique des maladies de la peau.

Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877), le 4 juin 1851, après avoir présenté lors d'une conférence quatre malades atteints de la même affection, rappelle surtout l'attention sur le fait que « cette maladie, que Biett avait signalée le premier sous le nom d'érythème centrifuge, est une variété de lupus ». IL propose d'appeler cette variété « lupus érythémateux ». C'est Cazenave qui a ainsi introduit cette nouvelle notion sémantique.

Moritz Kohn-Kaposi (1837-1902) a introduit en 1869 le terme latin de « lupus erythematosus » et a surtout fait la première description clinique de la variante systémique [13].

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

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto-anticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1975, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps Anti-ADN natif, 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 anatomocliniques des néphropathies lupiques au cours des années 1959\_1964. [12, 13]

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

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

## **2. Définition et critères de classification :**

Le lupus systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organes, une définition purement clinique de la maladie lupique est impossible, vu le polymorphisme de ses modes de présentation. D'autre part, la spécificité des anticorps anti-ADN est de 95% à 98% et leur sensibilité ne dépasse pas 70% donc une définition purement immunologique serait absurde.

Cette hétérogénéité avait justifié l'élaboration de critères de classification permettant essentiellement d'homogénéiser les groupes de patients lors de la réalisation d'essais thérapeutiques ou d'autres types d'études.

Les premiers critères de classification de lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'association des rhumatologues américains (ACR), puis en étaient révisés en 1997 (tableau 1). (Annexe 1)

Devant les nombreuses limites de cette classification, le groupe systemic lupus International collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012. (Annexe 6)

Le lupus systémique est une maladie hétérogène de diagnostic parfois difficile; notamment dans les formes précoces, et ne disposant actuellement d'aucun marqueur pathognomonique. [14]

**Tableau 1 : critères de classification d'ACR pour le Lupus érythémateux systémique.**

[15]

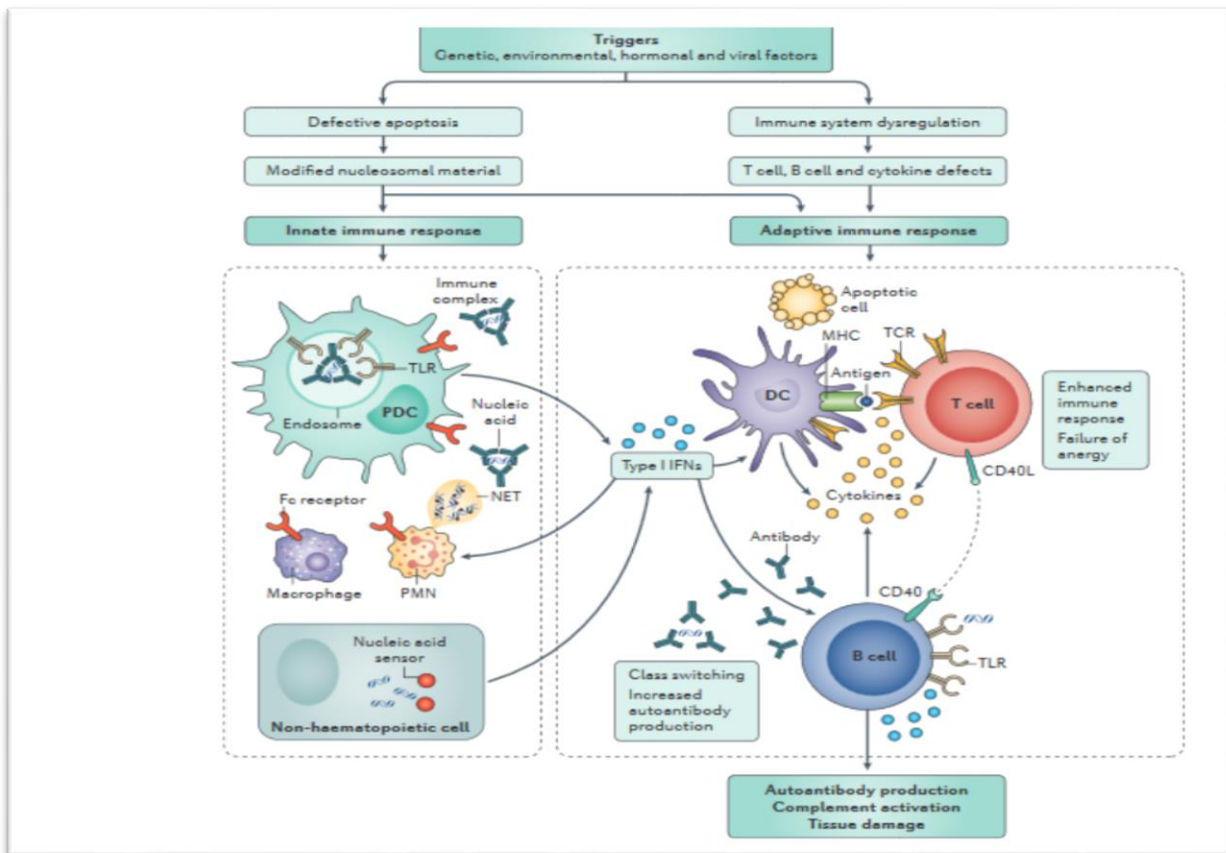
<p><b>1 Rash malaire</b></p> <p><b>2 Lupus discoïde</b></p> <p><b>3 Photosensibilité</b></p> <p><b>4 Ulcérations buccales</b></p> <p><b>5 Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins</b></p> <p><b>6 Pleurésie ou péricardite</b></p> <p><b>7 Atteinte rénale (protéinurie &gt; 0,5 g /j ou &gt; +++ ou cylindres cellulaires)</b></p> <p><b>8 Convulsions ou psychose</b></p> <p><b>9. Atteinte hématologique :</b></p> <p>a. anémie hémolytique ou</p> <p>b. leucopénie (&lt; 4 000 mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou</p> <p>c. lymphopénie (&lt; 1 500 mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou</p> <p>d. thrombopénie (&lt; 100 000 mm<sup>3</sup>) en l'absence de cause médicamenteuse</p> <p><b>10. Anomalie immunologique :</b></p> <p>a. anticorps anti-ADN natif ou</p> <p>b. anticorps anti-Sm ou</p> <p>c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)</p> <p><b>11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)</b></p> <p><b>Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en LES.</b></p>
---

Dans la classification d'ACR la présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de LES

### 3. Physiopathologie :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation de différents tissus et organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines [16].

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. [17]



**Figure 1 : principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie. [18]**

### **3.1. Immunopathologie :**

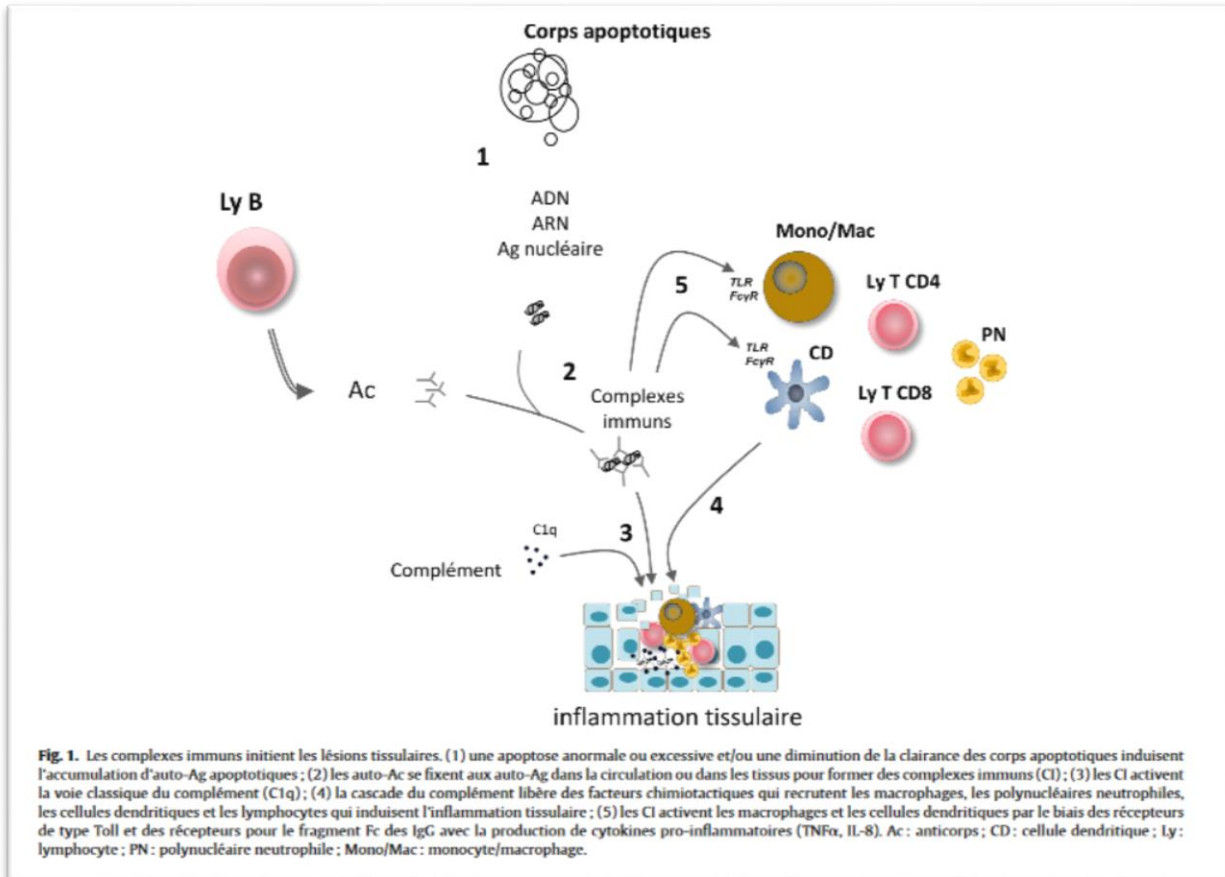
#### **3.1.1. La cellule apoptotique : source d'auto-antigènes**

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.

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



**Figure 2 : Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES.[21]**

### 3.1.2. 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, tels qu'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.

### **3.1.3. Rôle des cellules dendritiques CD et de l'interféron alpha :**

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  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ,) est le facteur induisant la différenciation des monocytes en CD.

Ces données suggèrent que du matériel nucléaire pourrait être phagocyté par ces CD pour être présenté au répertoire des lymphocytes T et B auto-réactifs.

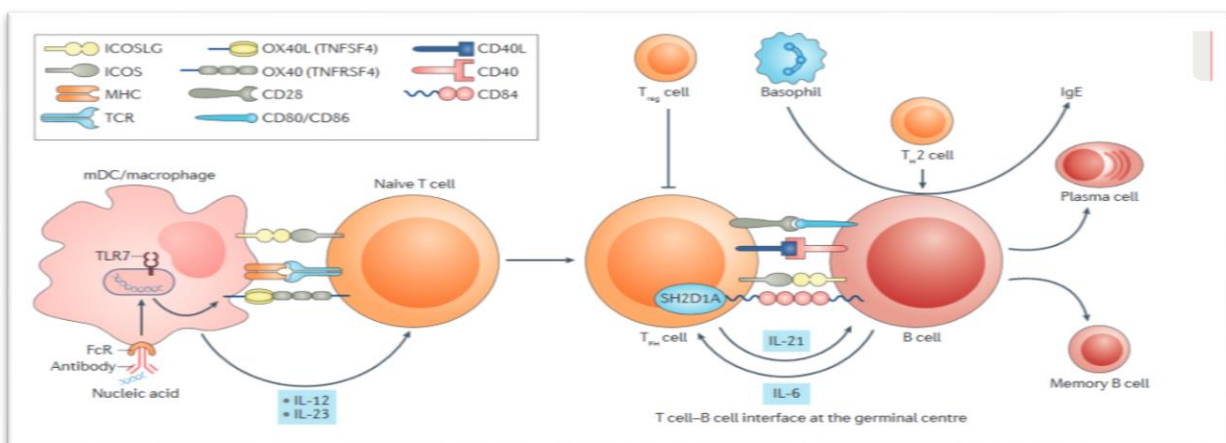
La sécrétion d'IFN- $\alpha$  par les CD plasmocytoides est induite par les complexes immuns.[21]

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

### 3.1.4. 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 Blymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-17, IL-21 . . .]). L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps.

Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies comme le rituximab ; anticorps monoclonal anti-CD20 qui déplete les lymphocytes B et le belimumab ; anticorps monoclonal anti-BLyS qui neutralise le BLyS soluble, cytokine clef dans la physiologie des lymphocytes B. (Figure 3)



**Figure 3 : participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES. [22]**

### **3.1.5. Rôle des lymphocytes T auxiliaire :**

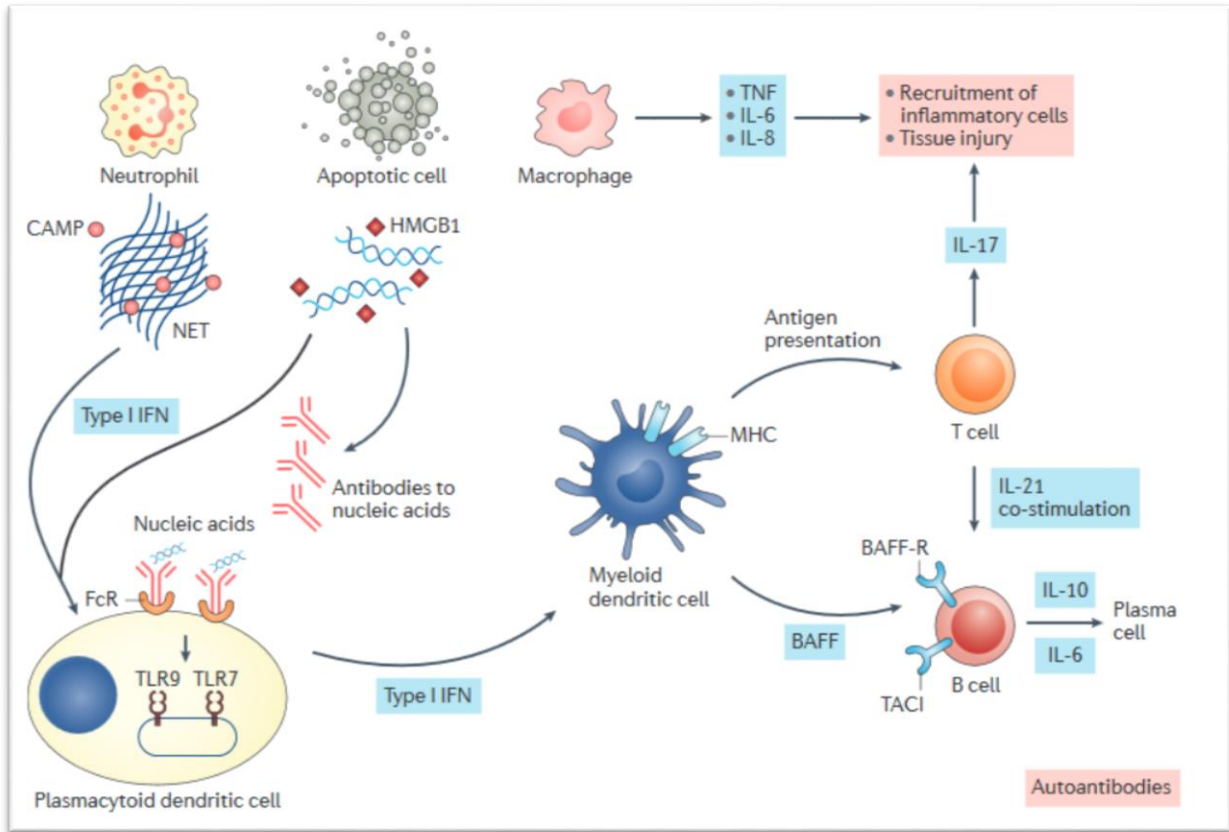
La production d'auto-anticorps par les LB est stimulée aussi bien par la présence de l'antigène que par les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T helper. Ce concept est déterminant dans la compréhension de la pathologie du lupus. (Figure6 )

Chez les patients lupiques, on observe une hyperactivation des LT CD4+ mais malgré cette hyperactivation, 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  $\gamma$  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).

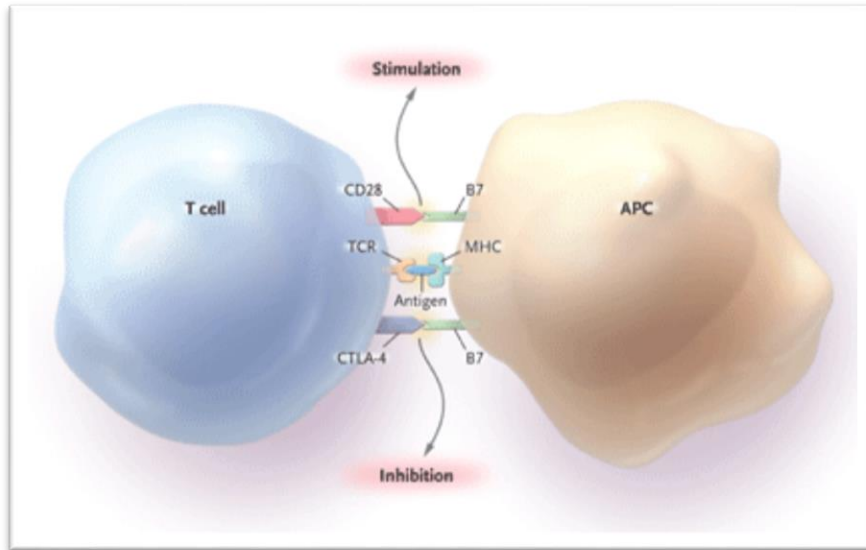
La présentation de l'antigène en association au CMH par les APC n'est pas suffisante pour stimuler le LT CD4+. Il faut une seconde interaction moléculaire, c'est la costimulation. (Figure 4)

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. (Figure 5)



**Figure 4 : Contributions cellulaires au développement de LES .[22]**

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.



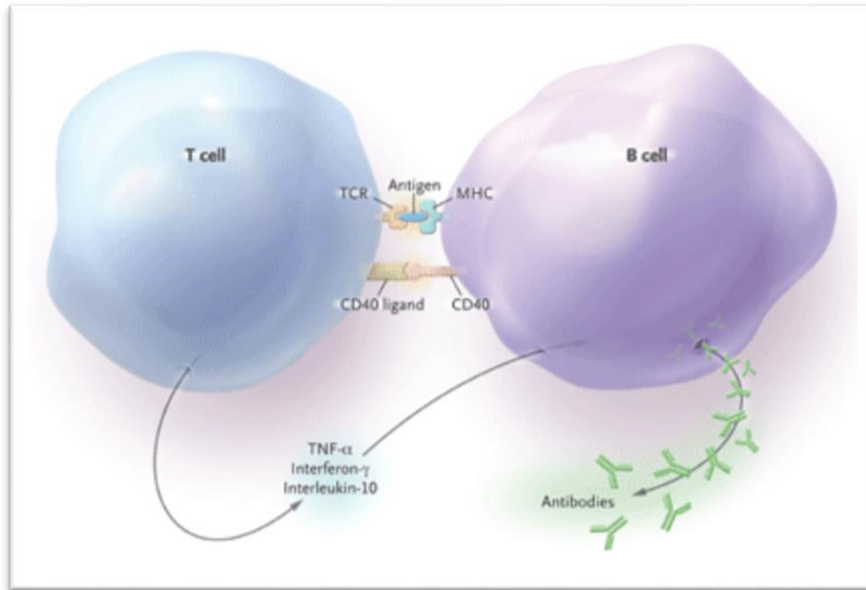
CTLA-4: cytotoxic T-Lymphocyte associated protein 4

**Figure 5: Interaction entre un LT et une APC.**

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 une inhibition.



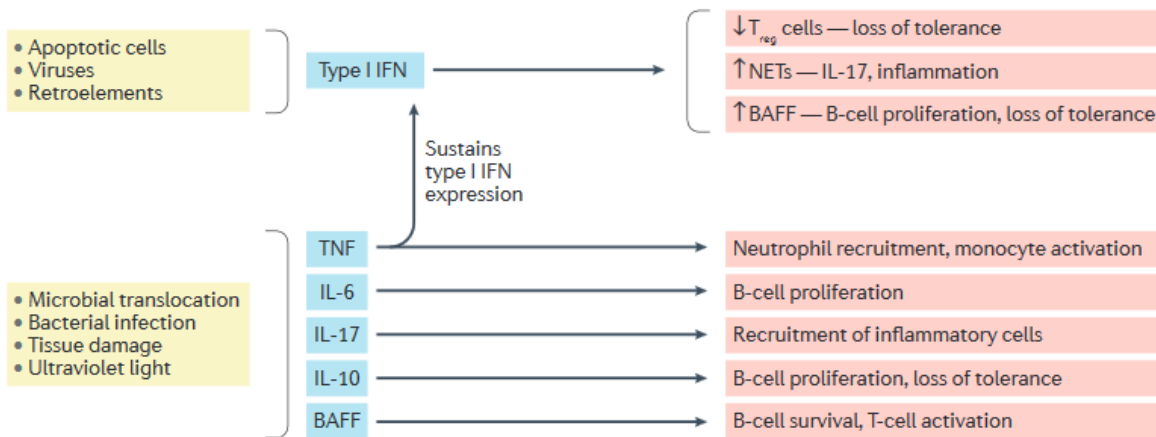
**Figure 6: interaction entre LT et LB**

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 anti CD40 liguant et les CTLA-4 IgG. Une molécule bloquant l'interaction CD28-B7 représente des perspectives de traitement. [23]

### **3.1.6. Rôle des cytokines**

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

L'augmentation de l'IL 10 dans le sérum de ces patients est corrélée à l'activité de la maladie ainsi qu'aux titres des AAN. [24] (figure 6)



**Figure 7 : implication des cytokines dans le LES. [22]**

### 3.1.7. Rôle du complément :

Le rôle du complément dans le développement de LES est complexe et paradoxal. En effet, l'activation du complément par les complexes immuns contenant les auto-Ac et les auto-antigènes est cruciale pour le développement de la réponse inflammatoire 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 certains facteurs de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LES. Ces déficits suggèrent que les composants précoces du complément ont un rôle protecteur dans la maladie lupique.

Le composant C1q du complément semble jouer un rôle majeur dans l'élimination des cellules apoptotiques de la circulation favorisant leur phagocytose par les macrophages et dans la clairance des complexes immuns. [25,26]

### **3.2. 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.

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. À partir de ce seuil, la survenue de la maladie va dépendre de la présence ou non d'autres facteurs favorisants comme les facteurs d'environnement ou hormonaux.

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

### **3.3. Facteurs environnementaux :**

Certains facteurs externes favorisent le développement du lupus systémique :

Rayons ultraviolets, micro-organismes, quelques médicaments (tableau 2), estrogènes et silice. [27]

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

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurelles (mimétisme moléculaire) avec les autoantigènes SSA et Sm.

L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire.

Les estrogènes agissent à différents niveaux, notamment sur les lymphocytes B et T pour favoriser la réponse auto-immune.

**Tableau 2: liste des médicaments qui peuvent induire un LES.[27]**

<p><b>Drugs capable of inducing lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Chlorpromazine</li><li>• Hydralazine</li><li>• Isoniazid</li><li>• Methyldopa</li><li>• Minocycline</li><li>• Procainamide</li><li>• Quinidine</li></ul> <p><b>Drugs that possibly induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anticonvulsants (carbamazepine, ethosuximide, phenytoin, diphenylhydantoin, primidone, trimethadione, valproate, zonisamide)</li><li>• Antithyroid drugs (propylthiouracil, methimazole, thiamazole)</li><li>• Beta-blockers (acebutolol, labetalol, propranolol, pindolol, atenolol, metoprolol, timolol)</li><li>• Fluorouracil agents (fluorouracil, tegafur, tegafur-uracil)</li><li>• Hydrochlorothiazide</li><li>• Interferon</li><li>• Penicillamine</li><li>• Statins (lovastatin, simvastatin, fluvastatin)</li><li>• Sulfasalazine</li></ul> <p><b>Drugs suggested to induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Calcium channel blockers</li><li>• Captopril</li><li>• Ciprofloxacin</li><li>• Clonidine</li><li>• Estrogens and oral contraceptives</li><li>• Gemfibrozil</li><li>• Gold salts</li><li>• Griseofulvin</li><li>• Hydroxyurea</li><li>• Interferons</li><li>• Lithium</li><li>• Para-aminosalicylic acid</li><li>• Penicillin</li><li>• Phenylbutazone</li><li>• Reserpine</li><li>• Rifampin</li><li>• Streptomycin</li><li>• Tetracycline</li></ul> <p><b>Drugs recently reported to induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Clobazam</li><li>• Clozapine</li><li>• Etanercept</li><li>• Infliximab</li><li>• Interleukin-2</li><li>• Lisinopril</li><li>• Tocainide</li><li>• Zafirlukast.</li></ul>
--

### **3.4. Facteurs hormonaux :**

Le LES affecte de manière prédominante la femme jeune, avec un sex-ratio de neuf femmes pour un homme. Le rôle des facteurs hormonaux, et notamment des estrogènes, dans le développement du LES est suggéré par deux éléments : d'une part, l'incidence maximale de la maladie entre 15 et 45 ans, soit pendant la période d'activité ovulatoire, et d'autre part la survenue fréquente d'exacerbations au cours des périodes clés de la vie génitale des patientes (puberté, grossesse). Par ailleurs, des données issues de modèles murins suggèrent l'implication de tels facteurs hormonaux dans la physiopathologie de la maladie : par exemple, chez les souris NZB×NZW qui développent spontanément une affection auto-immune proche de LES, les femelles présentent une maladie plus sévère que les mâles, avec apparition plus précoce et de manière plus intense d'anticorps anti-nucléaires et de dépôts de complexes immuns glomérulaires. Dès lors, tous les éléments susceptibles d'augmenter le taux d'estrogènes sériques sont apparus comme de potentiels facteurs aggravants de l'influence de LES.

La contraception hormonale sur l'activité de la maladie lupique est depuis longtemps un sujet débattu, conduisant à une moindre prescription de contraceptifs oraux chez les patientes lupiques comparativement à la population générale. [28]

## **4. Données épidémiologiques :**

La lecture des différentes enquêtes épidémiologiques concernant le LES permet de mettre en évidence les rôles de l'ethnie et de l'environnement dans l'incidence du lupus, sa prévalence ainsi que l'expression clinique de la maladie.

Le Lupus est connu dans toutes les populations de par le monde. Son spectre de manifestations cliniques est similaire au niveau des différentes régions, mais la sévérité de la maladie ainsi que la comorbidité varie selon le niveau de développement du pays considéré.

### **4.1. Incidence et prévalence:**

Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence, la prévalence, la mortalité et la morbidité proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord; moins de données sont disponibles en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie (TABLEAU 3).

Étant donné que la maladie est moins fréquente chez les enfants (avant la puberté), de nombreuses études ne rapportent que des données provenant de population adulte. Les taux d'incidence annuels aux États-Unis vont de 2 à 7,6 pour 100 000 et la prévalence varie encore plus largement de 19 à 159 pour 100 000 selon la définition de LES utilisée, les méthodes de constatation des cas, la standardisation selon l'âge et l'origine raciale et ethnique de la population [29]. De même, les chiffres pour l'Europe montrent une variation considérable avec des taux d'incidence annuels entre 1 et 4,9 pour 100 000 et une prévalence de 28 à 97 pour 100 000 [30]. En France, malgré l'absence de données épidémiologiques précises, la prévalence serait d'environ 35 personnes atteintes pour 100 000 habitants. [31]

**Tableau 3 : incidence et prévalence de LES dans quelques pays. [18]**

Country or population	Incidence (par 100,000)			Prévalence (par 100,000)				
	Total	femmes	hommes	Total	femmes	hommes	Sujets noirs	Sujets blancs
United States (Georgia)	5.6	9.2	1.8	73	128	15	119	33
United States (Michigan)	5.5	9.3	1.5	73	129	13	112	48
Barbados	NA	12.2*	0.8*	NA	153*	10*	NA	NA
Denmark	1	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA
United Kingdom	4.6	7.8	1.3	88	152	22	525*	124
American Indian Health Service	7.4	10.4	NA	178	271	54	NA	NA
Taiwan	4.9‡	NA	NA	98‡	NA	NA	NA	NA
Korea	NA	NA	NA	19-22‡	NA	NA	NA	NA
	2.5‡	NA	NA	27‡	NA	NA	NA	NA
Australia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74§	19
	NA	NA	NA	45	NA	NA	93	NA

NA : non valable ; SLE : Lupus érythémateux systémique. \*La majorité de la population étudiée sont des sujets noirs d'origine africaine. ‡ : Origine chinoise.

§ : Australiens indigènes.

## **4.2. Populations les plus touchées:**

Le lupus touche principalement les jeunes adultes et notamment les jeunes femmes avec un sex-ratio de neuf pour un. Cette maladie survient d'ailleurs généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme. Son incidence atteint son paroxysme entre 15 et 45 ans. [31]

## **4.3. Les lupus familiaux:**

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

Les études de jumeaux ont démontré un taux de concordance de 24 à 65% pour les jumeaux monozygotes contre 2 à 9 % chez les jumeaux dizygotes. [32,33]

## **5. Diagnostic positif :**

### **5.1. Les signes généraux :**

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

La fièvre représente le signe le plus fréquent (50 à 80% des cas) et incite à rechercher une complication infectieuse très fréquente sur ce terrain. Elle fait d'ailleurs partie du score de SLEDAI.

L'asthénie, quantifiable par le score FSS (Fatigue Severity Score), s'observe au début de la maladie ainsi que pendant les rechutes. Elle n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée à des manifestations de fibromyalgie et de dépression. La perception de l'asthénie dans le LES est d'origine multifactorielle dépendant de facteurs psychosociaux ainsi que de l'indice d'activité de la malade. [34]

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

## **5.2. Les manifestations cutanées :**

Les manifestations cutanéomuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique sont très caractéristiques et révélatrices de la maladie dans 20 à 30 % des cas et sont présentes dans 80 % des cas [35]. Ces manifestations sont schématiquement classées en 3 groupes : (tableau 4)

- a. Les lésions lupiques avec atteinte histologique de la jonction dermo-épidermique.
- b. les manifestations vasculaires
- c. les manifestations non lupiques non vasculaires

### **5.2.1. Les lésions lupiques :**

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

Les lésions lupiques principalement observées au cours du LES sont des lésions de lupus érythémateux aigu (LES). Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares.[36,37]

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

Dans la forme localisée, le LEA est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou en loup, respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, les orbites, le cou et dans la zone du décolleté. (Figure 9). Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires (figure 10).



**Figure 9 : Érythème en "aile de papillon" avec photosensibilité et ulcérations muqueuses de la lèvre inférieure.**



**Figure10 : Lésions érythémato-squameuses des dos des mains respectant les articulations interphalangiennes**

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

Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice, mais peuvent laisser une hyperpigmentation séquellaire chez le sujet noir. [36,37]

- Lupus érythémateux subaigu :

Le lupus subaigu atteint préférentiellement les femmes (70%) d'origine caucasienne (85%), surtout dans la 5e décennie. Cliniquement, il se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers :

Une forme annulaire : les lésionsont des contours polycycliques à bordure éryrhemato–squameuse ou vésiculo–crouteuse, avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies. (Figure 11)



Figure 11: Lupus érythémateux subaigu annulaire

Une forme psoriasiforme : les lésions sont papulosquameuses, psoriasiformes ou pityriasiforme, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythermodermie exfoliative. (Figure 12)



**Figure 12: Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme**

Les deux formes pouvant être associées chez un même malade. La topographie est évocatrice du fait d'une distribution grossièrement symétrique prédominant sur les zones photo-exposées de la moitié supérieure du corps.

La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle, mais avec des troubles pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation) et des télangiectasies séquellaires. [36,37] .

- **Le lupus érythémateux chronique (LEC) :**

Les lésions cutanées de lupus érythémateux chronique représentées par le lupus discoïde, le lupus à type d'engelures, le lupus tumidus et le lupus profond ou panniculite lupique, elles sont observées dans 15 à 20% des cas au cours de lupus systémiques. [38]

Le lupus discoïde C'est la forme clinique la plus fréquente du LEC, il se manifeste cliniquement par des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires: (figure 13)

- Érythème surtout net en bordure parcourue de fines télangiectasies
- Squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires.
- Atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions.[39]



**Figure 25: Lupus discoïde du visage.[40]**

Les lésions souvent multiples et symétriques sont surtout localisées au visage prenant parfois une disposition en aile de papillon avec atteinte fréquente des oreilles.

L'atteinte du cuir chevelu est fréquente, laissant une alopecie cicatricielle définitive. Différentes formes cliniques existent selon la prédominance ou la répartition de ces lésions élémentaires.

L'atteinte muqueuse, essentiellement buccale, notamment les demi-muqueuses des lèvres, le palais et la face interne des joues seraient présentes dans 25% des cas, alors que l'atteinte linguale ainsi que des autres muqueuses est rare.

Le diagnostic différentiel se fait essentiellement avec une tuberculose verruqueuse, une leishmaniose cutanée, une teigne suppurée ou un eczéma chronique de contact allergique.[41]

Les lésions du lupus tumidus sont principalement localisées au visage, caractérisées par un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets et de consistance oedémateuse sans hyperkératose folliculaire. Elles disparaissent souvent sans cicatrice. [41] (Figure 14)



**Figure 14 : LEC à type de lupus tumidus du visage (41)**

Le lupus à type d'engelures réalise des lésions violacées souvent ulcérées, prurigineuses et douloureuses, localisées aux extrémités des doigts et des orteils, mais aussi aux oreilles, nez, mollets, talons, coudes et genoux. [41] (Figure 15)



Figure 15 : Lupus érythémateux chronique à type d'engelure.

Les lésions du lupus érythémateux profond ou panniculite lupique siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras, les joues ou les cuisses. Plus rarement sont atteints les seins, l'abdomen, la région périoculaire ou parotidienne. Il se manifeste initialement par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable qui s'ulcèrent par la suite dans 30% des cas en laissant une atrophie cicatricielle surtout sur les bras et les cuisses permettant parfois un diagnostic rétrospectif. [38] (figure 16)



**Figure 16 : Panniculite lupique (atrophie cicatricielle)**

### **5.2.2. Lésions cutanées non spécifiques de lupus :**

Elles ne sont pas spécifiques, car leur aspect clinique et histologique ne permet pas le diagnostic de Lupus érythémateux et parce qu'elles peuvent survenir dans d'autres connectivites.

Ces lésions peuvent être classées en deux groupes : les lésions vasculaires, observées principalement dans le lupus systémique, et les manifestations non lupiques et non vasculaires.

#### **Lésions vasculaires :**

Certaines lésions vasculaires du LES sont très fréquentes telles que le syndrome de Raynaud, l'érythème palmaire ou périunguéal ne justifiant pas d'investigation complémentaire. D'autres plus rares tels les ulcères de jambes ou les lésions purpuriques.

Un phénomène de Raynaud est présent chez 15 à 45% des malades pouvant précéder de longue date l'apparition du lupus systémique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée. [42]

Le livedo est en fait significativement associé au cours du lupus à la présence d'anticorps antiphospholipides. Ce livedo est habituellement diffus à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou ramifié), localisés sur les membres et le tronc.

Les ulcères de jambes sont observés chez 3% environ des malades ayant un lupus systémique. Plus souvent, il s'agit d'ulcères superficiels en rapport avec une vasculite ou plus souvent une thrombose cutanée.

Des lésions d'urticaire ont été notées dans 4 à 13% des grandes séries de lupus systémique, correspondant histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques.

#### **Manifestations non lupiques et non vasculaires :**

Les manifestations non lupiques et non vasculaires forment un groupe hétérogène de manifestations dermatologiques dont certaines sont fréquentes, telle l'alopecie, alors que d'autres sont rares comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose amicrobienne.

L'alopecie est une chute diffuse des cheveux, contemporaine des poussées de LES, peut donner au cuir chevelu un aspect clairsemé allant exceptionnellement jusqu'à l'alopecie totale.

Le lupus bulleux se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées, et qui disparaissent sans laisser de cicatrice. Très rarement, cette manifestation bulleuse peut être inaugurale de la maladie lupique.

Histologiquement, il s'agit de bulles sous-épidermiques avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et souvent une vasculite leucocytoclasique dermique.

L'immunofluorescence directe est généralement positive avec des dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermoépidermique. Le clivage de la bulle est dermique superficiel en microscopie électronique.

Biologiquement, le LB (lupus bulleux) est caractérisé par la présence d'anticorps anticollagènes de type VII, constituant des fibrilles d'ancrage de la jonction dermoépidermique [42, 43].

Le LB est à différencier des bulles par nécrose épidermique au cours du lupus érythémateux systémique et des rares associations de LES avec d'autres maladies bulleuses auto-immunes comme la pemphigoïde bulleuse, le pemphigus, la dermatite herpétiforme, la dermatose bulleuse à IgA linéaire, et plus rarement avec l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) où l'on retrouve aussi les anticorps anticollagènes de type VII. Un syndrome de Rowell peut être évoqué. Il est de

nosologie encore discutée, caractérisé sur le plan clinique par des éruptions cycliques à type d'érythème polymorphe et sur le plan immunologique par la présence dans le sérum d'anticorps antinucléaires de type moucheté, d'anticorps anti-SSA et de facteurs rhumatoïdes. [42]

**Tableau 4: Classification des manifestations dermatologiques de lupus****(Classification de Gilliam et al) [44]**

Lésions lupiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lupus érythémateux aigu Érythème en vesperilio Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse               <ul style="list-style-type: none"> <li>- prédominante dans les zones photo-exposées</li> <li>- atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains Lésions érosives buccales</li> </ul> </li> <li>● Lupus érythémateux subaigu Forme annulaire Forme psoriasiforme Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) Lupus néonatal</li> <li>● Lupus érythémateux chronique Lupus discoïde               <ul style="list-style-type: none"> <li>- localisé (céphalique)</li> <li>- disséminé</li> <li>- buccal lichénoïde Lupus tumidus</li> </ul> </li> </ul> <p>Lupus à type d'engelures Panniculite lupique</p>
Lésions vasculaires
<p>Syndrome de Raynaud Érythermalgie Livédo Ulcères de jambes Urticaire et oedème de Quincke Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales Nécroses cutanées extensives Érythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales Purpura Atrophie blanche ou pseudo-maladie de Degos</p>
Manifestations non lupiques et non vasculaires
<p>Photosensibilité, alopecie, lupus bulleux, mucinose papuleuse, anéto-dermie, calcifications, pustulose amicrobienne des plis</p>

### **5.3. Atteinte articulaire :**

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 [45,46]. Il peut s'agir :

- D'arthro-myalgie ou arthralgies migratrices,
- D'une oligopolyarthrite inflammatoire aiguë souvent asymétrique touchant volontiers les poignets, les coudes, les genoux, les interphalangiennes proximales ou les intermétacarpophalangiennes.

#### **5.3.1. Arthralgies et arthrites :**

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, le plus souvent fugaces, parfois migratrices, accompagnées de myalgies. Elles sont inaugurales, précédant l'apparition d'une manifestation systémique dans 53 à 95% des cas et sont présentes dans 88% des cas au moment du diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'arthralgies asymétriques avec prédilection au niveau des genoux, des tarse, des IPP et moins fréquemment des coudes, des épaules ou des chevilles. L'examen clinique est souvent pauvre par rapport à la douleur alléguée. Elles sont de type inflammatoire avec dérouillage matinal, mais résistent volontiers aux AINS. [46,49]

Les arthrites représentent les manifestations les plus fréquentes. Elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic. Habituellement, elles réalisent une polyarthrite bilatérale et symétrique. Leur évolution est soit aiguë (volontiers fluxionnaire), soit subaiguë (avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires), soit chronique réalisant trois aspects principaux : 1 / une

synovite non destructrice et non déformante, 2/ une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud sans destruction radiologique, 3/ plus rarement une forme déformante et destructrice (érosions osseuses, pincement articulaire,..) qui doit faire discuter l'association possible avec une Purpura Rhumatoïde PR (appelée parfois «rhupus»).

Dans la forme la plus fréquente de polyarthrite non érosive, le liquide synovial est souvent peu cellulaire avec prédominance des lymphocytes. Le complément synovial total est abaissé. Les AAN peuvent être présents, mais leur recherche n'a pas d'intérêt pratique. La biopsie synoviale retrouve l'aspect d'une synovite aspécifique volontiers villose et fibreuse caractérisée par un infiltrat inflammatoire non spécifique.

La polyarthrite non érosive et déformante se caractérise essentiellement par des déformations en flexion, l'apparition d'une déviation cubitale et des doigts en «col de cygne». Initialement, ces lésions réductibles sont décrites sous le terme de main de Jaccoud traduisant une laxité capsulaire, ligamentaire et également ténosynoviale. L'inflammation chronique se complique d'une destruction tendineuse, associée à un spasme des muscles interosseux qui vont aboutir au rhumatisme de Jaccoud observé chez 10% des lupiques après trois à quatre ans d'évolution. Ces déformations sont le plus souvent indolores. Par définition, la radiographie ne met en évidence aucune érosion ni pincement articulaire. On peut cependant trouver des bandes de déminéralisation et des luxations articulaires.

Takeishi [51] a démontré que l'arthropathie de Jaccoud chez les patients lupiques était associée à un âge de début avancé, au syndrome de GS et aux types HLA-A11 et HLA-B61.



Figure 17: déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud. [47]

### **5.3.2. Atteinte musculaire :**

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

### **5.4. Atteinte rénale :**

La néphropathie lupique est fréquente au cours de l'évolution du lupus systémique (40 à 60 % des cas selon les séries) et conditionne le pronostic vital des patients [52, 53, 54, 55]. 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 [56, 57].

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

La décision de la réalisation d'une biopsie rénale est une décision pouvant être complexe. Deux cas de figure peuvent se présenter :

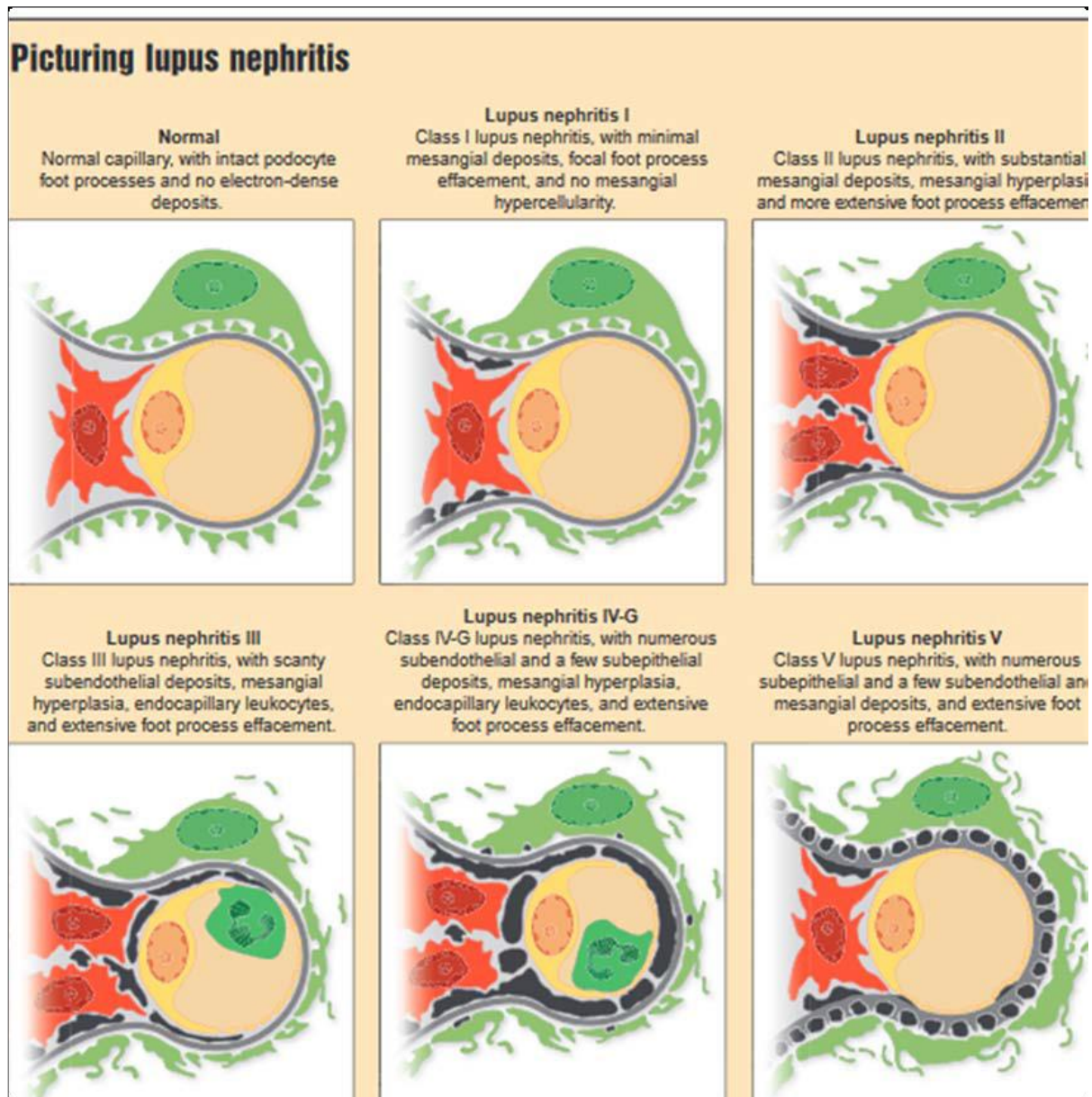
Au diagnostic : en cas d'IR (insuffisance rénale), la biopsie ne se discute pas, mais en dehors de cette situation évidente les indications sont moins bien établies. Certains auteurs préconisent une biopsie chez les patients avec une protéinurie supérieure 1000mg/24h et un sédiment urinaire anormal. D'autres recommandent

le recours à l'histologie en cas de protéinurie supérieure à 500mg/24h.

Au suivi : l'intérêt d'une deuxième biopsie rénale 6 mois après le diagnostic de NL a déjà été évalué. Les patients chez qui les index d'activités glomérulaires et d'immunofluorescence ne diminuaient pas à M6 sont ceux qui vont doubler leur créatine sérique au cours du suivi. Les différentes études montrent que le meilleur indicateur d'une bonne survie rénale à long terme et la réponse précoce au traitement évaluée sur les données cliniques.

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 en 2003 par « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) (voir annexe 2), 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 être réalisée systématiquement avant de prendre la décision thérapeutique [58, 59].



**Figure 18: illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupiques. [63]**

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale, avec un taux de survie à 10 ans de 70 % environ pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses, 80% pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales et 80% pour les extramembraneuses [31]. Outre l'image histologique, plusieurs paramètres indépendants sont de fâcheux pronostic: le sexe mâle, l'origine ethnique noire ou hispanique, l'âge de début inférieur à 24 ans, un syndrome néphrotique réfractaire, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), ainsi que certains aspects

histologiques (présence de croissant sur plus de 50% des glomérules, index de chronicité élevé). [64].

Au stade d'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse chronique donne de bons résultats et l'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent; mais non constamment. Toutefois, la possibilité des poussées sévères au cours de l'hémodialyse chronique nécessite une surveillance plus régulière et une prise en charge codifiée sur le plan clinique, biologique et immunologique.

### **5.5. Atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du coeur, ainsi que les coronaires et constitue une cause importante de morbi-mortalité de LES.

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

- L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. Elle est généralement secondaire à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée et/ou un SAPL. [65,66,67]
- Manifestations vasculaires:
- L'hypertension artérielle (HTA) est rapportée chez 15 à 70% des maladies, soit satellite d'une insuffisance rénale, soit favorisée par une corticothérapie.
- Le syndrome de Raynaud est présent dans 20 à 30% des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale.
- Les thromboses veineuses ou artérielles sont fréquentes quand le LES s'accompagne d'un SAPL. Les thromboses veineuses touchent tous les territoires dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux. Le risque embolique est élevé. Les artères de petit, moyen et gros calibre peuvent être concernées (AVC, nécrose cutanée). (66, 36)

### **5.6. Manifestations neuropsychiatriques :**

Les manifestations neurologiques et psychiatriques du LES ont une fréquence variable de 30 à 60 % selon les séries. L'atteinte du système nerveux central est majoritaire face à l'atteinte du système nerveux périphérique qui est plus rare. Devant le grand polymorphisme clinique de cette atteinte, une classification établie en 1999 par l'ACR a proposé un consensus de 12 définitions neurologiques centrales et de sept définitions de manifestations neurologiques périphériques attribuables au lupus (annexe 3). Malgré cette tentative de consensus, le diagnostic et la prise en charge du neurolupus restent un challenge pour le clinicien, principalement en raison de l'absence d'un «gold-standard» diagnostique et d'outils

permettant d'attribuer une manifestation neuropsychiatrique au lupus lui-même. De ce fait, l'attribution est déterminée sur la base de l'exclusion des autres causes, en utilisant les outils cliniques, de laboratoire et d'imagerie disponibles. [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74]

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

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

Les modes de présentation principaux sont par ordre de fréquence décroissante: les états dépressifs, l'insomnie, la labilité émotionnelle, les états d'excitation, l'anxiété, les troubles cognitifs, les hallucinations, la confusion mentale et la désorientation. [75, 76].

Il est indispensable maintenant qu'on dispose de moyens diagnostiques performants, de réaliser devant le moindre symptôme neuropsychique une IRM cérébro-médullaire et une ponction lombaire qui permettent de détecter les atteintes spécifiques, mais surtout d'éliminer les diagnostics différentiels infectieux. Le diagnostic de neurolupus reste compliqué en l'absence de marqueurs diagnostiques fiables pour chaque type de manifestations clinique. Il doit toujours être posé devant un faisceau d'arguments chronologiques, cliniques et

paracliniques. Il constitue à nos jours en dépit l'avènement de thérapies immunosuppressives, une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients lupiques après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. [77, 78]

### **5.7. Manifestation respiratoire :**

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

Sa reconnaissance est cependant essentielle, le pronostic ayant été transformé depuis l'emploi de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives.

Les manifestations respiratoires lupiques peuvent être classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie : les atteintes pleurales, les atteintes pulmonaires infiltrantes (pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique aiguë), les atteintes des voies aériennes (voies aériennes supérieures et bronches), les atteintes vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'hypoxie aiguë réversible, hémorragie alvéolaire, syndrome des antiphospholipides), les atteintes musculaires et diaphragmatiques .

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales ou bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires, qui surviennent dans 10 à 30% des cas.

Le traitement repose, selon le type d'atteinte et la gravité, sur la corticothérapie, le recours aux immunosuppresseurs et à la plasmaphérèse étant possible.

L'atteinte pulmonaire au cours du lupus est dominée par la pleurésie lupique. Les autres manifestations à type d'hémorragie alvéolaire ou hypertension pulmonaire sont graves et conditionnent le pronostic vital.[79,80]

### **5.8. Manifestations gastro-intestinales**

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

### **5.9. Manifestations ophtalmologiques :**

Sont très diverses: névrite optique, thrombose des vaisseaux rétiens...

L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

### **5.10. Atteinte hépatique :**

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

### **5.11. Données biologiques :**

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

- Intérêt diagnostique puisque trois critères sur onze leur sont consacrés.
- Intérêt pronostique, car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif d'un grand secours pour le clinicien. [66]

#### **5.11.1. L'atteinte hématologique**

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

Une leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie, est fréquente. Une lymphopénie périphérique, définie par un taux de lymphocytes circulants  $< 1,5 \text{ G/L}$ , est observée dans 15 à 82% selon les études. Elle fait partie des critères de classification ACR de 1997 du LES et des critères de SLICC de 2012, ces derniers comprenant un taux de lymphocytes totaux  $< 1 \text{ G/L}$ . Une lymphopénie  $< 0,5 \text{ G/L}$ , considérée comme profonde est rapportée chez 10% des patients au cours du LES.[81]

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

### **5.11.2.Troubles de l'hémostase :**

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant circulant lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ (25%). Il est dépisté invitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipides (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT). 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. [66]

### **5.11.3.Syndrome inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas. 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- $\alpha$ -2- globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence même de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

#### 5.11.4. Profil immunologique :

Il existe à côté des anomalies biologiques non spécifiques de la maladie, de véritables marqueurs biologiques de l'affection souvent utiles pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES). [82]

- Auto-anticorps :

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

La fluorescence au cours du lupus est :

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

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

En Europe, la fréquence des AAN est aussi importante entre 95,6 et 98% [83, 84, 85]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas. En Amérique du nord [86], la fréquence des AAN varie selon l'ethnie avec une fréquence allant de 96,5 à 97,4%.

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

voire IgA.

Les Ac antihistones sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit. Les dosages ELISA remplacent progressivement les méthodes d'IFI. Le contraste entre la présence d'Ac antihistone à titre élevé et l'absence d'Ac anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux. [87]

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

Les anti U1-RNP, également présents au cours des connectivites mixtes, sont observés dans 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'Ac anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénin sans atteinte rénale grave. [88]

- Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus. Ils sont très inconstants (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs). [87]
- Les Ac anti-SSA (Ro) sont présents dans 30% des lupus spontanés. Leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologique : le lupus séronégatif sans AAN, et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus cutané subaigu, les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout) et le lupus cutané néonatal. [87]
- les Ac anti-SSB sont rares dans le lupus (10%) et constituent habituellement un marqueur d'un SGS associé. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit dans les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital. [87]
- Les Ac antiribosomes se dépistent par IFI sur cellules Hep-2 ou par une

double diffusion (69). Ils s'observent dans 10 à 20% des lupus, et pour certains auteurs, ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par une atteinte cérébrale lupique. [89]

- Les Ac antiphospholipides : Trois méthodes principales permettent leur dépistage : les tests syphilitiques, les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et les méthodes ELISA permettant un dosage direct des Ac anticardiolipines. Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum. La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10% des lupiques, l'anticoagulant circulant chez 20% et les Ac anticardiolipines chez 30 à 40% des cas. Ces anticorps, lorsqu'ils persistent à titre significatif, sont fréquemment associés aux manifestations cliniques groupées sous le terme de SAPL.[84]
- Les facteurs rhumatoïdes : Le test au latex est positif chez environ 20% des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins d'atteintes rénales que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. [66]
- Les Ac anti C1q : Ils reconnaissent la partie «collagène-like» de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère.[66]

- 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 [93] rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES.

## **6. Formes cliniques :**

### **6.1. 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.

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 ou être le plus souvent secondaire à l'utilisation du cyclophosphamide avec un risque d'aménorrhée prolongée en fonction de l'âge (après 32ans) et de la dose cumulée (au-delà de 10 grammes) : il

varie de 12% avant 25 ans, à 62 % après 30 ans. [91, 92]

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 [96].

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

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

L'hydroxychloroquine doit être maintenue pendant la grossesse. L'aspirine seule est prescrite devant des APL asymptomatiques, et associée à l'héparine en cas d'antécédents thrombotiques, ou obstétricaux survenus malgré l'aspirine. [91]

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. [92]

Le contrôle de la maladie avant et après la grossesse demeure le meilleur garant d'une grossesse sans problème.

## **6.2. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires :**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose. [94, 95, 96]

La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87 % .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. [97]

Les critères de classification du SAPL établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney [98] (Annexe 4), mettant à jour ceux de Sapporo (1999), 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 anticardioline (aCL) et anticorps anti- $\beta$ 2-glycoprotéine I ( $\beta$ 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, fièvre Q, syphilis, infection à VIH, etc.).[94]

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. [98]

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

Tsuruta et al [99] ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des APL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des APL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique.

### **6.3. Le lupus à début pédiatrique :**

Le LES débute à l'âge pédiatrique dans environ 20 % des cas. Ce lupus juvénile est une pathologie rare, même s'il est considéré parmi les connectivites fréquentes de l'enfant. Son diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 20% des cas et peut également toucher le jeune enfant chez qui un contexte familial peut être associé. Le sex-ratio fille/garçon semble moins élevé que chez l'adulte et varie considérablement d'une étude à l'autre de 1/5 à 1/18 ; il est plus faible avant la puberté qu'après. La fréquence de la maladie varie également selon les ethnies et la géographie.

Sur le plan clinique, les manifestations initiales sont polymorphes et parfois trompeuses. Au début de la maladie, un seul organe peut être atteint, mais la forme systémique est la forme de révélation habituelle. Les signes cutanéomuqueux peuvent être spécifiques ou non. Les lésions bulleuses, le lupus discoïde, l'alopecie et le phénomène de Raynaud sont rares [3]. Dans la littérature, l'atteinte des autres organes au cours du LES juvénile est dominée par l'atteinte rénale (30 à 80%) qui peut être sévère d'emblée. Les autres atteintes rapportées dans les études après l'atteinte rénale sont : l'atteinte articulaire dans 80%, l'atteinte neuropsychiatrique

(20 – 95 %) et l'atteinte cardio-pulmonaire (5 – 30 %). [100]

Les taux de survie du lupus pédiatrique sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état est de gravité égale. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q.

#### **6.4. Le lupus chez le sujet de plus de 50 ans :**

Il représente environ 10% des cas. la prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune. Les manifestations générales et la polyarthrite dominent l'expression clinique, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune, du moins au début. Les pleuro-péricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques principales viennent de l'association à d'autres comorbidités, à des complications iatrogènes et aux modifications de système immunitaire propres au vieillissement. Cependant, il ne doit pas être méconnu et son diagnostic évoqué, d'autant que les signes cliniques, parfois trompeurs, se mêlent à d'autres pathologies. Il est connu par être moins sévère avec moins d'atteintes viscérales et moins d'activité. [101, 102, 103, 104,105]

#### **6.5. Lupus masculin :**

Environ 10% des sujets atteints de lupus sont de sexe masculin. La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. Dans la littérature, l'atteinte du sexe masculin est réputée de pronostic péjoratif du fait de la fréquence des atteintes systémiques sévères chez l'homme. Les particularités et la fréquence des manifestations cliniques, biologiques et évolutives du lupus masculin sont variables selon les études. Ceci s'associe à une prévalence augmentée des atteintes neurologiques, de l'atteinte rénale et de la thrombopénie [106].

Le lupus masculin est souvent de mauvais pronostic, mais sa prise en charge diffère peu de celle de la femme. [107]

### **6.6. Lupus induit :**

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement l'isoniazide (INH), D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anti-convulsivants,  $\beta$ -bloqueurs, minocycline (annexe 8). Les oestroprogestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas créer un authentique lupus.

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

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

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

[108]

## **6.7. Les formes intriquées ou associées :**

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

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

## **7. Traitement :**

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

### **7.1. Objectifs thérapeutiques :**

Les objectifs thérapeutiques sont :

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

### **7.2. Éducation des patients :**

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

Elle portera en particulier sur les points suivants :

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

circonstances le permettent.

- La grossesse doit être programmée et peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.
- Une contraception efficace est nécessaire et sera évoquée dès la première consultation. Elle est strictement indispensable quand un traitement tératogène est administré (cyclophosphamide, méthotrexate, thalidomide).
- Les oestres–progestatifs sont contre–indiqués. Le dispositif intra–utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.
- La contraception progestative est largement préconisée.
- Que le traitement substitutif de la ménopause n'est plus proposé dans le but de prévenir l'ostéoporose post–ménopausique, car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission. [109]

### **7.3. Les thérapeutiques disponibles**

#### **7.3.1. Les anti–inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine :**

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

#### **7.3.2. Corticoïdes :**

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

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

Par ailleurs, la prise prolongée de corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tels 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 de surveillance particulière.

### **7.3.3. Les antipaludéens de synthèse APS (Plaquénil, Nivaquine):**

Traitement curatif des formes articulaires et cutanées. Ils agissent sur le système immunitaire et présentent des propriétés anti-inflammatoires. Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant et pourraient même avoir un effet anticoagulant.[110,111]

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

### **7.3.4. Les immunosuppresseurs :**

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

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

- Cyclophosphamide :(Endoxan\*)

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

- Azathioprine :(Imurel\*)

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

- 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 [112].

Il est contre indiqué en cas de grossesse.

#### **7.3.5. Anti CD20 (rutiximab) :**

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

#### **7.3.6. Autogreffe :**

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

### **7.3.7. Traitement symptomatique et préventif :**

Prévention et dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire ; prévention et dépistage des complications thrombo-emboliques ; traitement antalgique.

### **7.3.8. Traitement étiologique :**

Arrêt d'un médicament causal dans les formes induites.

## **7.4. 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.

### **7.4.1. 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 malades. Ce traitement de fond repose sur les antipaludéens de synthèse, hydroxychloroquine principalement. L'hydroxychloroquine diminue l'activité du lupus systémique, quel que soit l'outil utilisé pour mesurer l'activité et y compris chez la femme enceinte [113].

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

#### **7.4.2. Traitement des poussées**

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

- Poussées d'intensité modérée

##### **a. 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.

##### **b. Formes articulaires.**

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

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

##### **c. 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.

**d. Signes généraux.**

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

- 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 1 mg/kg par jour, souvent initié, dans les formes jugées sévères, par des perfusions de 1 g par jour de méthylprednisolone pendant trois jours. Un immunosuppresseur est associé, cyclophosphamide intraveineux ou mycophénolate mofétil en traitement d'attaque pendant six mois et/ou jusqu'à obtention d'une franche amélioration des paramètres glomérulaires (rémission). Le traitement d'entretien comportera mycophénolate mofétil ou azathioprine pour une durée d'au minimum trois ans après obtention de la rémission complète.

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

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

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

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

Chan et al [114], 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 [115], 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 [116] 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 [117] 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 [118] 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 oeuvre 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 méthylprednisolone 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

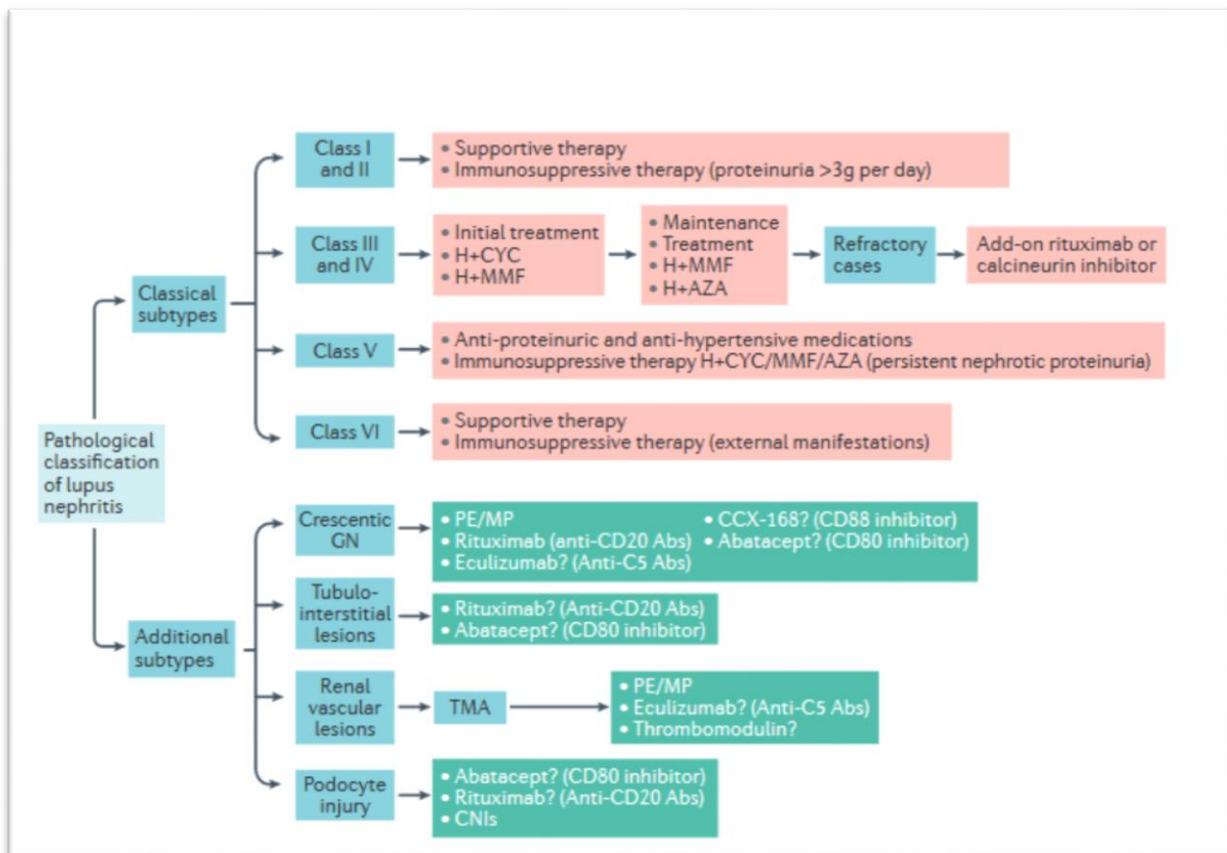
Cyclophosphamide : 750 mg/m<sup>2</sup> (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois, suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.

Aux autres patients, on peut proposer un schéma d'induction du type Euro-Lupus :

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

La glomérulonéphrite extramembraneuse est connue pour son évolution

relativement favorable, ne justifiant souvent pas le recours à des traitements agressifs.



**Figure 19: algorithme de traitement proposé pour divers sous–types pathologiques de la néphropathie lupique. [119]**

PE : plasma exchange, MP :methylprednisolone pulse, CCX-168 : anti-complement agents, TMA : thrombotic Microangiopathy, CNIS :steroids and calcineurin inhibitors, Abs : antibodies, AZA : azathioprine, CYC : cyclophosphamide, GN : glomerulonephritis, H : corticosteroids, MMF : mycophenolate mofetil.

**e. Évolution et facteurs pronostiques :**

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

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

Le cours évolutif du lupus s'est amélioré ces dernières décennies [120], grâce à la meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie ainsi que ses manifestations cliniques, l'évolution des méthodes diagnostiques et thérapeutiques, et la prévention des différentes complications notamment infectieuses et cardiovasculaires sans oublier l'éducation thérapeutique et l'implication des patients dans la prise en charge de la maladie [121,122].

**f. Mesure de l'activité du lupus :**

Au sein des maladies systémiques, le LES est la maladie pour laquelle le plus grand nombre d'essais thérapeutiques ont été et sont toujours conduits. Ainsi, de nombreux scores d'activité ont été proposés (SLAM, BILAG, RIFLE ...et SLEDAI-K). Le score dont l'utilisation est extrêmement répandue dans l'évaluation de la gravité du lupus est le SLEDAI (Annexe 7), qui permet de classer l'activité de la maladie comme inexistante, légère, modérée, élevée et très haute (Annexe 5). [123, 124].

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

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

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

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

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

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

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [125]. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires.

**g. Surveillance des patients atteints du LES :**

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

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

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

La surveillance biologique du LES doit comporter : hémogramme, VS, CRP, créatinémie, urée, ionogramme, fractions C3 et C4 du complément, dosage des Ac anti-DNA natif (le dosage des autres auto-anticorps ne doit pas être systématique), protéinurie des 24 heures, sédiment urinaire ou ECBU. [66]

La recherche et la prise en charge des comorbidités, notamment les complications infectieuse et cardiovasculaire, sont fondamentales, car elles constituent une cause importante de décès. Il faut inclure aux examens biologiques

systematiques la recherche d'un diabète (glycémie) et d'une dyslipidémie (triglycérides, cholestérol total, HDL, LDL). De même, il faut rechercher une ostéoporose, une coronaropathie et les complications de la corticothérapie au long cours (syndrome cushingoïde, ostéonécrose aseptique). Le risque de cancer solide est augmenté par 2,24 notamment les cancers du poumon, hépatobiliaire et de l'utérus, celui du lymphome non Hodgkinien est augmenté par 11,6. [66]

# PARTIE PRATIQUE

## **1. Matériel et méthode :**

Nous avons mené une étude rétrospective de type descriptive et analytique portant sur 5 patientes hospitalisées et prise en charge au service de médecine interne de l'hôpital militaire de Meknès, pour un lupus érythémateux systémique, durant la période de 2012 à 2019, ces patientes répondent aux critères d'ACR et même aux critères de SLICC 2014.

Pour chaque patiente, on a étudié les manifestations cliniques, biologiques et immunologiques de la maladie, ainsi que son profil évolutif, les items étudiés sont définis comme suit :

- Les caractéristiques épidémiologiques : l'âge, le sexe, l'origine géographique, le niveau socio-économique.
- Les manifestations cliniques et biologiques :
  - Les manifestations cutanées : photosensibilité, érythème en aile de papillon, lupus discoïde, alopecie, panniculite, ulcérations buccales, phénomène de raynaud, purpura.
  - Les manifestations articulo-musculaires: arthralgies inflammatoires, arthrites non érosives, des grosses et petites articulations, myosites, rhumatisme de Jaccoud.
  - Les manifestations pleuro-pulmonaires: pleurésie, pneumopathie aigue non infectieuse, hémorragie alvéolaire, pneumopathie interstitielle diffuse.
  - Les manifestations cardio-vasculaires: péricardite, myocardite, endocardite ou atteinte coronaire.
  - Les manifestations rénales: la présence de sédiment urinaire, le stade de la néphropathie lupique.

- Les manifestations neurologiques: convulsion, méningite lymphocytaire aseptique, neuropathie périphérique ou psychose.
- Les manifestations digestives: pancréatite lupique, vascularite lupique.
- Les manifestations hématologiques : splénomégalie, anémie (inflammatoire ou hémolytique), leucopénie (<4000éléments/mm<sup>3</sup>), lymphopénie (<1500/mm<sup>3</sup>), thrombopénie (<150000/mm<sup>3</sup>) ;
- Les manifestations immunologiques : la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte ou par Elisa, la recherche d'anticorps anti DNA natifs et anticorps anti antigène solubles ; et le dosage des fractions du complément C3, C4 et CH50 ;

## **2. LES OBSERVATIONS**

### **OBSERVATION 1 :**

▪ **IDENTITE :**

Y.B, âgée de 34 ans, mariée, mère de 2 enfants, originaire d’Er-Rachidia, et habitante à Fès, Mutualiste des FAR.

▪ **MOTIF D’HOSPITALISATION :**

Syndrome fébrile +AEG

▪ **ANTECEDENTS :**

1. **Médicaux :**

- Gastrite à HP.
- Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2012 devant les critères SLICC suivants :

- Cutanéomuqueux : rash malaire, photosensibilité,
- Ostéoarticulaires : arthralgie avec arthrite non érosive
- Biologique : lymphopénie
- Rénale : protéinurie positive
- Immunologique : Anticorps Anti Nucléaires positifs, aspect homogène, anti DNA natifs positifs

L'évolution était favorable avec amélioration clinique et biologique sous corticothérapie systémique et antipaludéens de synthèse (plaquénil).

2. **Chirurgicaux :** jamais opérée

3. **Familiaux :** pas de cas similaire dans la famille

- **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

Remonte depuis 2 mois par la survenue d'une fièvre, résistante aux antipyrétiques usuels (paracétamol), sans autre signe associé (pas de brûlure mictionnelle, pas de toux, ni de foyers infectieux apparents), le tout évoluant dans un contexte d'AEG. Par ailleurs, la patiente rapporte une hypoacousie. Ce qui a nécessité l'hospitalisation au service.

- **EXAMEN GENERAL :** 26/09/2019

Patiente consciente GCS à 15, tachycarde, polypnéique et fébrile  
FR=30 c/min, FC=135 bpm, TA=11/8 mmhg, T=38,7° OMS à 3

- **EXAMEN CUTANEO- MUQUEUX :**

- Conjonctives décolorées.
- Absence de troubles trophiques et des phanères.

- **EXAMEN NEUROLOGIQUE :**

- Marche debout impossible sans aide
- Tient le barré, ne tient pas le Mingazzini
- Force musculaire segmentaire : 5/5 aux MS, 3/5 aux MI
- Réflexes abolis
- Babinski positif
- Pas de raideur de la nuque

- **EXAMEN ORL :**

- L'audiométrie objective une surdité de perception bilatérale.

- **CARDIO-VASCULAIRE :**

B1 et B2 sont bien perçus

Systole et diastole sont libres

- **EXAMEN PLEURO-PULMONAIRE:**

Vibrations vocales sont bien perçues

Murmures vésiculaires sont bien transmis

Absence de râles et de souffle à l'auscultation

Le reste de l'examen est sans particularité.

- **CONCLUSION :**

Patiente âgée de 34 ans, suivie pour un lupus depuis 2012 traité par des antipaludéens de synthèse et corticothérapie systémique, admise pour exploration d'un syndrome fébrile avec AEG. L'examen clinique trouve une patiente consciente, tachycarde, fébrile, et polypnéique avec OMS à 3

Quant à l'examen neurologique, il objective un syndrome neurogène périphérique avec babinski positif devant faire rechercher une atteinte centrale associée.

L'audiométrie a mis en évidence une surdité de perception bilatérale.

- **EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

- **BILAN BIOLOGIQUE :**

HB: 9.3g/dl      VGM: 74 fl      CCMH: 28g/dl

GB: 4000/mm<sup>3</sup>      PNN: 2380/mm<sup>3</sup>      LYMPH: 860/mm<sup>3</sup>

PLQ: 100 000/mm<sup>3</sup>

CRP: 149.15mg/l      VS: 110 mm

Une procalcitonine : positive à 1,45 mg/l

Ferritinémie: 1003.34 mg/l

Protéinurie de 24h : 750mg/l

Bilan infectieux :

- ECBU : Négatif

-Hémoculture : négative

- PL <3 éléments/mm<sup>3</sup>, pas de protéinorachie

- **BILAN RADIOLOGIQUE :**

Radio thorax : normale

Audiométrie : surdité de perception bilatérale

ETT : normale

IRM médullaire :undiscarthrose cervicale étagée, discopathie dégénérative lombaire, absence d'anomalie de signal médullaire.

TDM TAP : présence d'une hypertrophie ovarienne bilatérale

Une IRM pelvienne réalisée le 07/10/2019 est revenue en faveur d'un processus tumoral ovarien.

▪ **EVOLUTION :**

L'état clinique de la patiente s'est aggravé le 07/10/2019 par la survenue de trouble de conscience ; GCS à 13-14, avec l'apparition d'un purpura diffus évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 39,5°C. Malgré l'acharnement thérapeutique (mise de la patiente sous C3G) et les mesures de réanimation, la patiente est décédée en USI par choc septique.

**OBSERVATION 2 :**▪ **IDENTITE :**

S.S, âgée de 64 ans, mère de 3 enfants, habitante à Rabat, Mutualiste des FAR.

▪ **MOTIF D'HOSPITALISATION :**

Admise pour douleur thoracique

▪ **ANTECEDANTS :**

\_ Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2015 devant les critères SLICC suivants :

- Cutanéo-muqueux : ulcération buccale, photosensibilité
- Ostéo-articulaire : arthrite non érosive
- Immunologique : Anticorps Anti Nucléaires positifs, aspect moucheté

L'évolution était favorable avec amélioration clinique et biologique sous corticothérapie systémique et antipaludéens de synthèse (plaquénil).

▪ **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

Remonte à 3 jours par l'installation d'une oppression thoracique associée à une dyspnée stade 3 de la NYHA et des palpitations ; le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et de fièvre non chiffrée.

▪ **EXAMEN GENERAL :**

Patiente consciente GCS à 15, dyspnéique à 27c/min

TA=90/40 mmhg FC=130 bpm T°=37,8 °C SaO2=75%

Conjonctives décolorées.

▪ **EXAMEN CARDIO-VX :**

B1 et B2 perçus, systole et diastole libres.

---

- **EXAMEN PLEURO-PULMONAIRE :**

Vibrations vocales sont bien perçues

Murmures vésiculaires sont bien transmis

Absence de râles et de souffle à l'auscultation

Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

- **CONCLUSION :**

Patiente âgée de 64 ans, suivie pour lupus depuis 4 ans, admise pour douleur thoracique, chez qui l'examen clinique trouve une patiente en détresse respiratoire (désaturation, tachycardie) sans assourdissement des bruits du cœur ni râles à l'auscultation.

- **DIAGNOSTICS A EVOQUER :**

- Péricardite lupique
- Myocardite lupique
- Embolie pulmonaire
- Syndrome coronaire aigue

- **EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

- ECG : Tachycardie sinusale
- RADIO THORAX : Absence d'opacité parenchymateuse, ni de pleurésie, ni d'augmentation de la silhouette cardiaque.
- BILAN BIOLOGIQUE :
- NFS : GB=13000/mm<sup>3</sup> HB=10g/dl VGM=90fl CCMH=32 g/dl  
plaquette=170000/mm<sup>3</sup> Lymph=900/mm<sup>3</sup>  
CRP=45mg/l VS=44mm  
TROPONINE=13 (1000 fois la normale)  
Le reste du bilan est sans anomalie
- ETT : Epanchement péricardique de faible abondance

## Altération de la fonction systolique

- **CAT** : La patiente était admise en réanimation et elle était mise sous 1g /j de solumédrol pendant 3 jours.
- **EVOLUTION** :

Après une légère amélioration de l'état général et de la fonction systolique, la patiente est décédée lors de son transfert au centre de cardiologie interventionnel pour une coronarographie.

**OBSERVATION 3 :**

- **IDENTITE** : le 12/08/2019

A.L, patiente âgée de 23 ans, habite à Taounate , originaire de Fès, mariée et mère d'un enfant, mutualiste des FAR.

- **MOTIF D'HOSPITALISATION** :

Patiente admise pour convulsion

- **ANTECEDENTS** :

1) **Personnels** :

–Médicaux :

- HTA depuis 2015 mise sous antihypertenseur
- Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2016 devant les critères SLICC suivants :

- L'atteinte articulaire : syndrome articulaire périphérique intéressant les grosses articulations et syndrome axiale avec myalgie
- L'atteinte neurologique : Hémiparésie de l'hémicorps droit sur AVCI sylvien gauche d'étiologie non étiqueté en 2015
- L'atteinte cutanée : rash malaire, photosensibilité, plaque d'alopecie
- Immunologique : Anticorps Anti Nucléaires positifs à 1/100, aspect homogène, anti DNA natifs positifs à 1/10, anticorps antinucléosome positifs, AC anti SSA +, C4=0.02 g/l, C3=0.85 g/l

L'évolution était favorable avec amélioration clinique et biologique sous antipaludéens de synthèse (plaquénil) pendant 4 ans.

–Chirurgicaux : jamais opérée

–Toxique : RAS

–Médicamenteux : Aspegic 100mg 1s /j, prindopril 5mg

1cp/j, Cortancyl 15mg/j( Durant le dernier trimestre de sa grossesse ),Plaquénil 200mg 2cp/j.

2) Familiaux : Aucun cas similaire dans la famille.

▪ HISTOIRE DE LA MALADIE :

Remonte à un mois du postpartum par l'installation d'une paralysie de l'hémicorps gauche, des crises convulsives et un trouble de conscience.

Par la suite le tableau s'est aggravé suite à l'installation d'un état de mal convulsif nécessitant son hospitalisation en réanimation pour complément de prise en charge.

▪ EXAMEN GENERAL :

-Patiente inconsciente GCS à 3, normocarde à 80 bpm, eupnéique à 16 cycles/min, hypertendue à 180 /80mmhg, apyrétique à 37,2°C.

▪ EXAMEN CUTANE :

- Les conjonctives sont normocolorées
- Erythème malaire avec photosensibilité

▪ EXAMEN NEUROLOGIQUE :

- Mydriase aréflexique droite.
- Une hyperréflexivité des ROT gauches.

▪ EXAMEN CARDIO-VX :

B1 et B2 perçus, systole et diastole libres.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

▪ CONCLUSION :

Patiente âgée de 23 ans, ayant comme antécédent HTA sous perindopril 5mg/j, AVCI sylvien gauche en 2015 mise sous aspegic 100 mg 1sachet /J, Lupus érythémateux disséminé sous Plaquénil 200mg 2cp/j.

Hospitalisée en réanimation pour un état de mal convulsif, chez qui l'examen

clinique trouve une patiente inconsciente GCS à 3, hypertendue à 180 /80mmhg, une mydriase aréflexique droite et une hyperréflexivité des ROT gauches et un érythème malaire.

▪ **EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

- BILAN BIOLOGIQUE :

NFS: GB=7500 élém/mm<sup>3</sup> HB=13g/dl VGM= 90fl CCMH= 32g/dl PL= 300000élém/mm<sup>3</sup>

CRP=10 mg/l

PROTEINURIE DE 24H: 190 mg/l

ECBU: négatif

- BILAN RADIOLOGIQUE :

- ECG=normal

- TDM cérébrale =AVCI étendu droit.

- ETT=normale

▪ **CAT :** En réanimation, la patiente a été mise sous 1g /j de solumédrol pendant 3 jours et un bolus d'ENDOXAN.

▪ **EVOLUTION :**

La patiente a séjourné pendant un mois en réanimation, la suite a été marqué par la dégradation de son état hémodynamique responsable du décès.

**OBSERVATION 4 :**

- **IDENTITE :** 21/06/2019

A.Z, patiente âgée de 23 ans, célibataire, originaire et habitante à Fès, mutualiste des FAR.

- **MOTIF D'HOSPITALISATION :**

Altération de l'état général

- **ANTECEDENTS :**

- Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2013 devant les critères SLICC suivants :

- atteinte rénale (néphropathie lupique classe 3),
- atteinte immunologique : AAN=1/640, fluorescente, homogéné, AC anti DNA = positif, AC anti SSA=positif, AC anti SSB=positif, AC anti Sm=positif, Cryoglobulinémie=positive,

Traité par 06 bolus mensuel d'ENDOXAN relayé par Cellcept, corticoïdes et plaquénil 200mg avec obtention d'une rémission complète pendant 7 ans.

- **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

Le début de la symptomatologie remonte à un mois par l'installation des rachialgies d'allure mixte, une fatigabilité des membres inférieurs, une douleur intense et cyanose du 2<sup>ème</sup> doigt gauche, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'apyrexie.

- **EXAMEN GENERAL :**

La patiente est en mauvais état général, consciente GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

TA=130/60mmhg

FC=100 bpm

FR=16c/min

Poids=57kg

Taille=1,72m

T°=37°C BU= protéinurie+++ Hématurie=+++ OMI

▪ **EXAMEN OSTEOARTICULAIRE :**

- Douleur à la palpation du rachis dorsal, pas de signe d'inflammation en regard.
- Cyanose du P2 et P3 du 2ème doigt gauche avec froideur et douleur intense à la palpation et mobilisation active et passive.

▪ **EXAMEN NEUROLOGIQUE :**

- Marche difficile, paraparésie, réflexe ostéo-tendineux abolis des 2 cotés, sensibilité conservée.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

▪ **CONCLUSION :**

Il s'agit d'une patiente de 23 ans suivie pour cryoglobulinémie et néphropathie lupique grade 3 depuis 2013 sous cortancyl et plaquénil , admise pour une dorsalgie intense , chez qui l'examen clinique trouve un déficit moteur des membres inférieures avec livido du 2ème doigt gauche, le tout évolution dans un contexte d'AEG.

▪ **EXAMEN PARACLINIQUE :**

- BILAN BIOLOGIQUE :

NFS : HB=9,6g/dl VGM=70fl CCMH=27 g/dl GB=3700/mm<sup>3</sup>

Lymphocyte=440/mm<sup>3</sup>

Plaquette= 100000 /mm<sup>3</sup>

Urée=2g/l créatinine=100mg/l l'albumine=13g/l

CRP=15mg/l VS=50 mm

Protéinurie de 24h=7.5g/l

- BILAN IMMUNO :

C3=0.22g/l C4=0.01 g/l AC anti AAN + AC anti DNA natif +

AC anticardiolipine IgG, IgM +

- RADIO THORAX: épanchement pleurale basithoracique de faible abondance.
- ECG : Tachycardie sinusale.
- ETT : épanchement péricardique de faible abondance
- IRM : normale
- **CAT** : La patiente a été mise sous 3 bolus de solumedrol 1g/j passé dans 500 cc de SS 9% pendant 3h, et Rituximab 600 mg/semaine pendant 4 semaines.
- **EVOLUTION** :

La patiente est décédée suite à l'aggravation de sa néphropathie lupique.

**OBSERVATION 5 :**▪ **IDENTITE : 09 /11/2018**

R.E, âgée de 50, mariée et mère de 5 enfants, originaire et habitante à Khénifra, ayant comme couverture sociale CNOPS.

▪ **MOTIF DE CONSULTATION :**

Dyspnée stade 3

▪ **ANTECEDANTS :**1) **Médicaux :**

-HTA depuis 2018 sous perindopril 4mg/j

- Lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2012 devant les critères SLICC suivants :

- Cutanéomuqueux : rash malaire, photosensibilité, lésions érythémato-squameuses au niveau des oreilles, tronc, dos, aux membres supérieurs et inférieurs et un phénomène de Raynaud.
- Ostéo-articulaire : polyarthralgies (pieds, genou, main), syndrome de Jaccoud
- Rénale : protéinurie positive à 819mg/l (PBR=néphropathie lupique stade IV)
- Immunologique : Anticorps Anti Nucléaires positifs à 1/1600, aspect moucheté, anti DNA natifs positifs, Facteurs Rhumatoïde positifs

L'évolution était favorable avec amélioration clinique et biologique sous cortancyl 10mg/j et antipaludéen de synthèse (nivaquine).

2) **Toxique** : tabagisme passif.

3) **Familiaux** : Sœur jumelle décédée en 2009 par IR systémique.

- **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

La symptomatologie remonte à 2 mois, par l'apparition d'un essoufflement, une dyspnée à l'effort, associée à des douleurs thoraciques angineuses : rétrosternales, constrictives à l'effort et au repos, avec une toux non productive, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'œdèmes des membres inférieurs. Le jour de son admission la patiente a présenté une hémoptysie de faible abondance, ce qui a motivé sa consultation en urgence.

- **EXAMEN GENERAL :**

Patiente consciente GCS à 15,

Hypertendue : TA=16/7mmhg

Tachycarde : FC=100bpm

Polypneique : FR=21 cycles/min

Apyrétique : T=37.2°C

Dextro=0,92g/l, BU=Négati

- **EXAMEN CARDIO-VX :**

- Signe de Harzer
- Cœur tachycarde
- Eclat du 2ème bruit du cœur au niveau du foyer pulmonaire
- Souffle systolique d'insuffisance tricuspide
- Pouls périphériques présents
- Galop droit
- Présence d'œdèmes des membres inférieurs blancs mous indolores prenant le godet
- Turgescence de la veine jugulaire

- **EXAMEN PLEURO-PULMONAIRE :**

- Vibrations vocales sont bien perçues
- Murmures vésiculaires sont bien transmis
- Absence de râles et de souffle à l'auscultation

- **EXAMEN ABDOMINAL :**

- Abdomen souple respire normalement
- Présence de CVC
- épatomégalie à la percussion : flèche hépatique=14cm
- Reflux hépato jugulaire

- **EXAMEN CUTANE :**

- Macules arrondies, à contours réguliers, pigmenté en brun, à centre induré, éparpillé sur tous le corps, excepté le visage
- Photosensibilité : visage rouge

- **EXAMEN OSTEOARTICULAIRE :**

- Déformation des deux 5<sup>ème</sup> doigts congénitale

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

- **CONCLUSION :**

Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans, suivie pour HTA sous perindopril depuis un an, et suivie pour lupus depuis 2012 a été mise sous nivaquine 200mg/j et cortancyl 10mg/j, Présente depuis 2 mois une dyspnée d'effort stade 3 d'aggravation progressive, associée à des douleurs angineuses et une toux sèche, avec une asthénie, et œdèmes généralisés. Le jour de son admission, la patiente a présenté une hémoptysie de faible abondance. l'examen clinique objective une patiente consciente, tachycarde à 100bpm, Polypneique à 21 cycles/min, hypertendue à 16/7 , l'examen cardiovasculaire objective une insuffisance cardiaque droite avec une insuffisance tricuspide.

- **EXAMEN COMPLEMENTAIRE :**

- **BILAN BIOLOGIQUE :**

- NFS : HB=14 g/dl GB=4000 élém/mm<sup>3</sup> PLQ=146000 élém/mm<sup>3</sup>
- Glycémie :0.78g/l
- TP=21% INR=3.5 (sous AVK)
- C3=0.68 g/L C4=0.15g/L
- Uree=0.66 g/L Creat=10 mg/L
- CRP=45 mg/L VS=41mm
- GPT=22 GOT=38 GGT=122 Albumine=36 g/L
- ECG= hypertrophie du VD et OD
- RX thorax=cardiomégalie, augmentation du diamètre des troncs artériels pulmonaires.
- ECBU=sterile
- **Proteinurie de 24h:** 600 mg/l
- **ANGIOSCANNER +TDM THORACIQUE** : objectivant un syndrome interstitiel basal bilatéral fait d'image réticulé diffuse.
- **ETT**: revenant en faveur d'un Coeur pulmonaire chronique, VD dilatée, OD dilatée, HTAP estimée à 66 mmhg, VG non dilatée légèrement hypertrophiée, cinétique paradoxale du septum, IT modérée, VCI dilatée non compliant.

Devant la suspicion d'une HTAP qui complique la maladie lupique, la patiente a été mise sous AVK et diurétique puis a bénéficié d'un cathétérisme droit confirmant une HTAP précapillaire

- CATHETERISME DROIT :

-POD=20 /13/15

-PVD=80/17

-PAP=77 /43/50

-PAPO=17 /5/9

AU TOTAL : HTAP précapillaire.

▪ CAT :

La patiente a été mise sous corticothérapie orale forte dose 1mg/kg /j et bolus d'ENDOXAN, l'évolution était marquée par le décès de la patiente.

NB : le traitement vasodilatateur artérielle pulmonaire à base d'analogue d'endothéline type Bosentan n'est pas pris par manque de moyen.

# RESULTATS

## 1. Les données épidémiologiques :

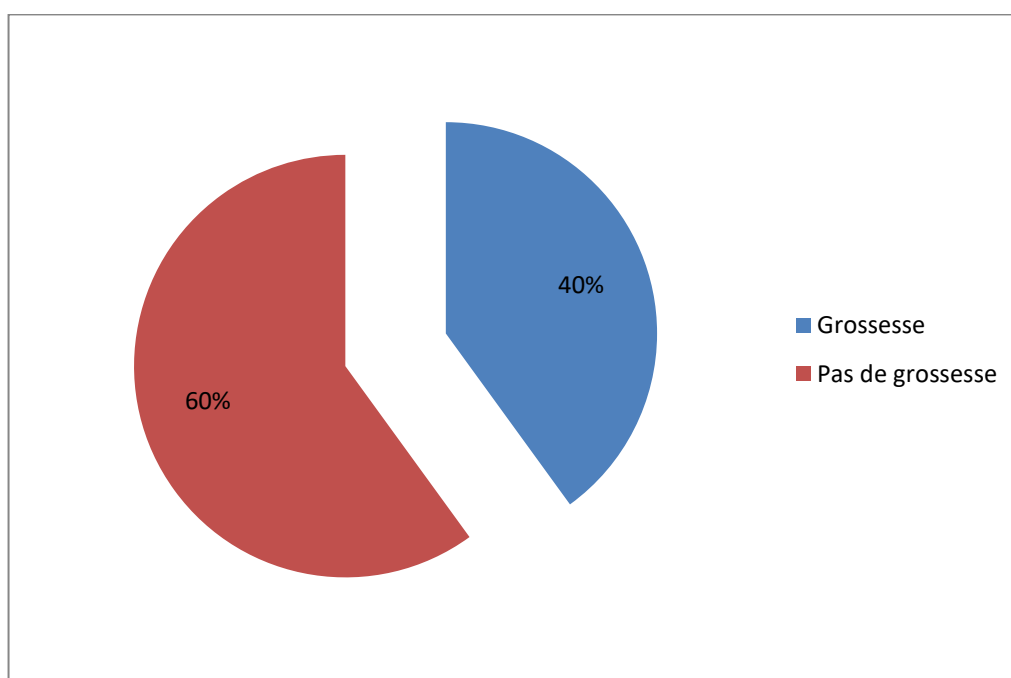
Durant la période d'étude, parmi 36 cas de LES suivis, 5 patients ont été décédés, l'âge moyen au moment du diagnostic de ces derniers est 34,2 ans avec des extrêmes de 17ans à 60 ans (Tableau 5)

Le sexe ratio est de 5.

**Tableau5 : La répartition des patientes selon l'âge.**

	Minimum	Maximum	Moyenne
Age	17 ans	60 ans	34.2 ans

Une grossesse est survenue chez deux patientes (figure 20)



**Figure21 : La répartition des patientes selon la survenue de grossesse.**

## 2. Les manifestations cliniques :

### a. L'atteinte articulaire :

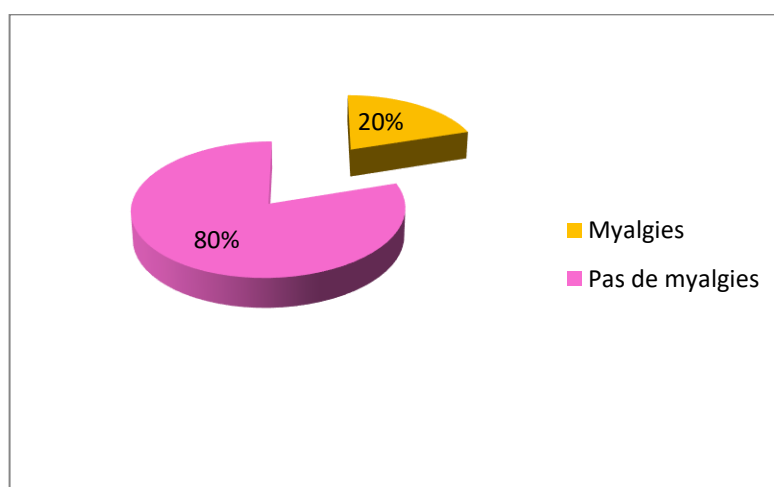
L'atteinte articulaire venait au premier rang, constituait la manifestation clinique la plus fréquente, et observée chez 100% des cas. Il s'agissait d'arthralgies inflammatoires dans tous les cas, associées à une polyarthrite non destructrice dans 40% des cas, un rhumatisme de Jaccoud est diagnostiqué chez un seul cas (20%).

**Tableau 6 : la répartition des cas d'atteinte articulaire au cours du LES**

L'atteinte articulaire	Nombre de patients N=5	Pourcentage %
Arthralgies	05	100%
Arthrites	02	40%
Rhumatisme de Jaccoud	01	20%

### b. L'atteinte musculaire :

Les myalgies étaient observées chez un seul cas (20%), ce qui nous a poussé à doser les enzymes musculaires : les CPK et les aldolases étaient négatives.



**Figure 22 : la répartition des cas d'atteinte musculaire au cours du LES**

**c. L'atteinte cutanée :**

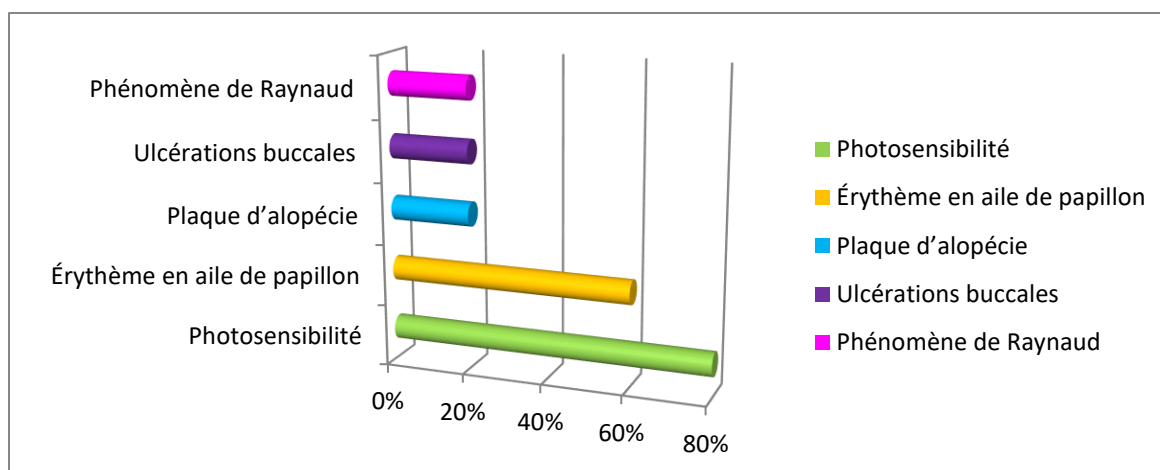
L'atteinte cutanée était observée dans 80% des cas, elle était dominée par la photosensibilité (80%), et l'érythème en aile de papillon (60%) (Figure 23). Les plaques d'alopecie étaient observées chez 20% des cas, les ulcérations buccales chez 20% et le phénomène de Raynaud chez 20%.



**Figure 23 : image d'un érythème en aile de papillon**

**Tableau7 : la répartition des cas d'atteinte cutanée au cours du LES**

L'atteinte cutanée	Nombre de patients	%
Photosensibilité	04	80%
Érythème en aile de papillon	03	60%
Plaque d'alopecie	01	20%
Ulcérations buccales	01	20%
Phénomène de Raynaud	01	20%

**Figure24: la répartition des cas d'atteinte cutanée au cours du LES**

#### d. L'atteinte pleuro-pulmonaire :

L'atteinte pleuropulmonaire était notée chez deux patientes, il s'agissait d'une pleurésie seule dans le premier cas, et dans l'autre cas cette pleurésie a été associée à Une pneumopathie infectieuse, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la pneumopathie interstitielle.

**Tableau8 : la répartition des cas d'atteinte pleuro-pulmonaire au cours du LES**

L'atteinte pleuro-pulmonaire	Nombre de patients	%
Pleurésie	2	40%
Pneumopathie infectieuse	1	20%
HTAP	1	20%
Pneumopathie interstitielle diffuse	1	20%

**e. L'atteinte cardiaque :**

L'atteinte cardiaque était observée dans 40% des cas, elle était caractérisée par la péricardite chez deux patientes (40%), associée dans un cas à une coronaropathie.

**Tableau 9 : la répartition des cas d'atteinte cardiaque au cours du LES**

L'atteinte cardiaque	Nombre de patients	%
Péricardite	2	40%
coronaropathie	1	20%

**f. L'atteinte rénale :**

L'atteinte rénale était observée chez 80% des cas, avec un sédiment urinaire actif dans tous les cas. Le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale étaient observés dans 20% des cas. Une ponction biopsie rénale (PBR) était réalisée chez 2 patientes, permettant de classer la néphropathie glomérulaire en stade III et IV chez 20% chacune.

**Tableau 10 : la répartition des cas d'atteinte rénale au cours du LES**

L'atteinte rénale	Nombre de patients	%
Sédiment urinaire	5	100%
Syndrome néphrotique	1	20%
Insuffisance rénale	1	20%
Néphropathie glomérulaire		
Classe III	1	20%
Classe IV	1	20%

**g. L'atteinte neuropsychiatrique :**

Les manifestations neuro-psychiatriques étaient présentes chez 3 patientes (60%), à type de neuropathie périphérique chez 2 patientes, un accident vasculaire ischémique et convulsion chez la même patiente.

**Tableau 11: la répartition des cas d'atteinte neuro-psychiatrique au cours du LES**

L'atteinte neuro-psychiatrique	Nombre de patients	%
Neurologique :	3	60%
Neuropathie périphérique	2	40%
Accident vasculaire ischémique	1	20%
Convulsion	1	20%

**h. Les pathologies auto-immunes associées :**

La cryoglobulinémie était observée chez une seule patiente associée au syndrome de goujerot sjogren et syndrome des antiphosphlipides .

### **3. Les caractéristiques biologiques et immunologiques :**

#### **a. Le syndrome inflammatoire :**

Le bilan inflammatoire avait montré une accélération de la vitesse de sédimentation (>40mm à la première heure) chez 80% des cas, la protéine C réactive (CRP) était réalisée chez toutes les patientes, négative chez 40% des cas, supérieure à 40mg/l chez 2 patientes (40%), et supérieure à 100mg/l chez une seule patiente (20%) décédée par choc septique.

**Tableau 12 : la répartition des cas de LES présentant un syndrome inflammatoire**

Syndrome inflammatoire	Nombre de cas	%
Anémie inflammatoire	2	40%
Vitesse de sédimentation accélérée	4	80%
CRP augmentée	3	60%

#### **b. L'atteinte hématologique :**

La numération formule sanguine réalisée montrant :

- une anémie inflammatoire chez deux patientes (40%),
- une anémie hémolytique chez 20% des cas.
- Une leucopénie chez 20% cas.
- une lymphopénie chez 60% des cas
- une thrombopénie chez 40% des cas.

**Tableau 13: les anomalies de l'hémogramme des 5 cas de LES**

L'atteinte hématologique	Nombre de cas	%
L'anémie hémolytique	1	20
La Leucopénie (<4000/mm <sup>3</sup> )	1	20
La lymphopénie (<1500/mm <sup>3</sup> )	3	60
La thrombopénie (<150000/mm <sup>3</sup> )	2	40

**L'atteinte immunologique :**

Le bilan immunologique (AAN) était positif chez toutes les patientes et l'aspect homogène était dominant dans 60% des cas, les anti-Sm, les anti-DNA natifs étaient positifs respectivement dans 20% et 80% des cas, un SAPL secondaire a été diagnostiqué chez 20% des cas.

**Tableau 14 : les anomalies immunologiques des 5 cas de LES**

L'atteinte immunologique	Nombre de cas N=5	%
AAN	5	100%
Homogène	3	60%
Moucheté	2	20%
Anti DNA natifs	4	80%
AC anti-antigènes solubles		
Anti Sm	2	40%
Anti SSA	2	40%
Anti SSB	1	20%
Anti histones	1	20%
Anti-RNP	1	20%
Anti- nucléosomes	1	20%
Dosage complément bas	3	60%
▪ C3		
C4	2	40%
Ac anti-cardiolipine	1	20%

#### **4. Les traitements reçus par les patients :**

Le traitement du LES avait fait appel aux antipaludéens de synthèse chez toutes les patientes, l'hydroxy-chloroquine chez 80% des cas et la chloroquine chez 20% des cas. La corticothérapie systémique était prescrite chez 4 patientes (80%), celle-ci était initiée par un bolus de méthylprednisolone chez 3 cas, en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive (une patiente), une sérite (2 patientes), une atteinte articulaire invalidante (une patiente) et un neuro-lupus (une patiente).

Le traitement immunosuppresseur a fait appel essentiellement au cyclophosphamide, qui était prescrit chez 3 patientes (60% des cas) : une néphropathie lupique active qui a été relayé par MMF(Mofetilmycophenolate), une hypertension artérielle pulmonaire qui a été associé à un traitement vasodilatateur artérielle pulmonaire à base d'analogue d'endothéline type Bosentan, et un AVCI avec trouble de conscience.

Le Rituximab était prescrit pour une polyarthrite invalidante dans le cadre lupique et pour une néphropathie lupique.

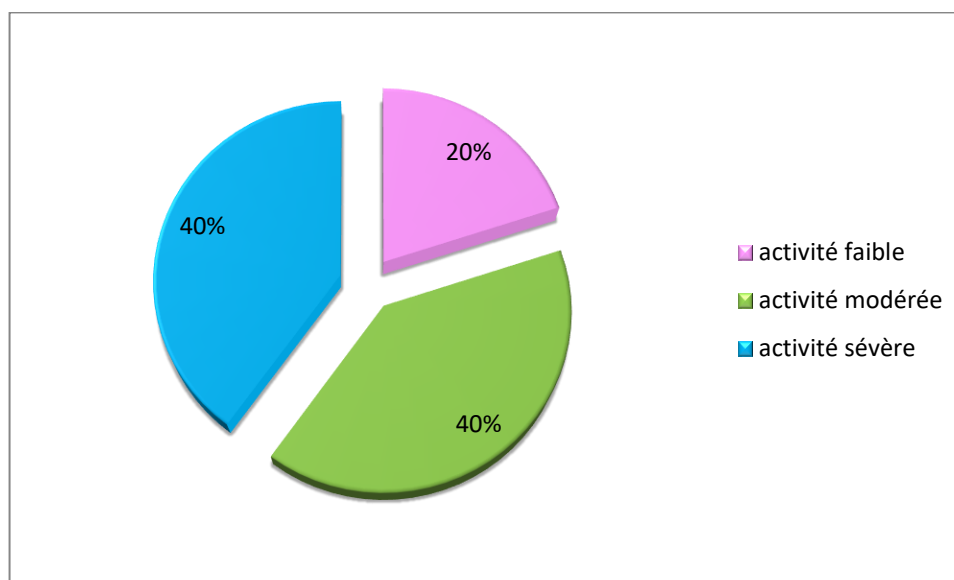
Un traitement anti-agrégant plaquettaire était instauré chez une seule malade ayant un AVCI, et le traitement anticoagulant à dose curative chez la patiente porteuse d'HTAP.

**Tableau 15 : tableau résumant les différentes thérapeutiques utilisées au cours du LES dans notre série**

Traitements reçus	%
Anti-paludéens de synthèse:	100%
CL	• 20%
HCL	• 80%
Corticothérapie	80%
Cyclophosphamide	40%
Rituximab	40%
MMF	20%

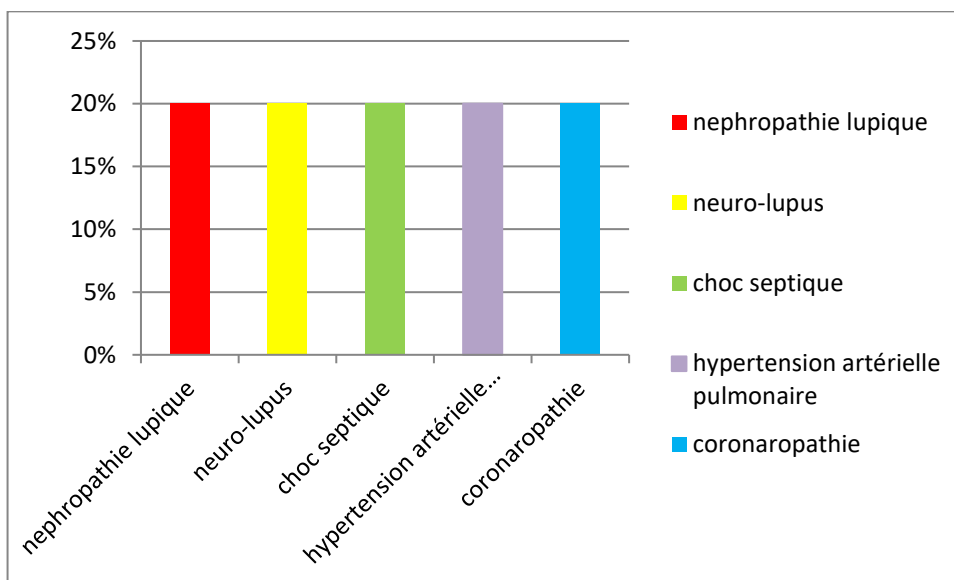
## 5. Evolution et pronostic :

Le score SLEDAI initial était calculé chez toutes les patientes, le lupus était de faible activité chez 20% des cas, d'activité modérée chez 40% et d'activité sévère chez 40% des cas (figure 25).



**Figure 25: la répartition des cas selon le score SLEDAI initial**

Nous avons colligé 5 cas de décès parmi les 36 cas de lupus suivis au service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Smail, le taux de mortalité est de (13%), et la survie moyenne des patients lupiques à 8ans est à 87%, le décès était secondaire à un état de choc septique chez un seul cas, une néphropathie lupique dans un cas, une hypertension artérielle pulmonaire dans un cas, un choc cardiogénique secondaire à une myocardite lupique dans un cas, et un neuro-lupus dans un cas.



**Figure 26 : les causes de décès au cours du LES selon notre série**

# DISCUSSION

Le lupus érythémateux systémique représente l'archétype des maladies auto-immunes systémiques. Il se caractérise par une atteinte multi viscérale, et sur le plan biologique, par une réponse auto-immune dirigée contre les antigènes d'origine nucléaires.

Le LES est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen de survenue dans notre étude est de 34,2ans, en accord avec les principales séries de la littérature [126,127, 128]. La prédominance féminine est classique [129]. La prévalence est variable d'un pays à l'autre allant de 15 à 50 cas pour 100000 habitants. Les manifestations cliniques sont très polymorphes [130, 131], les principaux signes cliniques au moment du diagnostic sont comparables, quelle que soit la région étudiée [129]. Parmi les facteurs épidémiologiques intervenant dans le pronostic, le rôle de l'origine ethnique est largement décrit dans la littérature (132), le mauvais pronostic chez ces patients peut être secondaire aux mauvaises conditions socio-économiques (133). Les lupiques afro-américains ont un taux de mortalité plus élevé aux États-Unis qu'au Canada et ceci peut être expliqué par le meilleur accès au système de soins canadien [134,137]. La plupart des études de la littérature s'accordent sur le fait que l'âge supérieur à 50ans est un mauvais facteur de pronostic (133), mais dans notre série, il ne sort pas parmi les facteurs de mauvais pronostic, ceci peut être expliqué par le faible nombre de patients de cette tranche d'âge. Le sexe masculin a été rapporté dans la littérature comme facteur de mauvais pronostic [138, 140,146,147]. Cependant chez la femme, le risque de poussée du LES est majoré au cours de la grossesse et le postpartum comme le sigle de nombreuses études [148, 149].

Les manifestations cliniques associent en général des atteintes cutanées, ostéo-articulaires, rénales, cardiovasculaires, pleuropulmonaires et neurologiques avec quelques petites différences selon le pays étudié [129].

L'atteinte articulaire a un intérêt diagnostique, elle est présente dans 95% des cas, à type d'arthralgies ou d'arthrites, certaines caractéristiques communes avec d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, peuvent retarder le diagnostic de LES [150]. Elle est observée dans notre étude dans 100% des cas. Par contre, Les plaintes à type de myalgies et de faiblesse musculaire sont fréquentes au cours du LES, et peuvent même être le motif initial de consultation. En revanche, les atteintes plus sévères comme les myosites ou les atrophies musculaires sont rares [151]. Ce type d'atteinte est associé fréquemment à la présence d'anticorps anti-RNP [151].

Au même titre que l'atteinte articulaire, les manifestations cutanéomuqueuses sont très fréquentes au cours du LES, intéressant plus de 80% des patients [152], leur expression est extrêmement polymorphe ; la fréquence des différentes manifestations cutanées est différente suivant le type d'atteinte : la photosensibilité est présente dans 60 à 100% des cas [152], surtout, après l'exposition à des UV-B ou à des lumières fluorescentes, le rash malaire caractéristique du LES est observé dans notre étude dans 60% des cas, 62% dans une série tunisienne [129], 58% en Europe [128], 57% en Amérique du Nord [153], ce signe est plus rare au Kuwait 43% des cas [154) ; alors que les ulcérations bucco-pharyngées sont notées dans 22 à 55% des cas [128, 153, 155, 156].

L'atteinte rénale au cours du LED revêt un triple intérêt :

- Intérêt physiopathologique : elle constitue un modèle exceptionnel d'immunopathologie.
- Intérêt pratique : la localisation rénale est fréquente
- Intérêt pronostique : elle représente une des causes majeures de mortalité chez les lupiques.

L'étiopathogénie de la néphropathie lupique permet d'illustrer la complexité du désordre immunologique au cours du LED, les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui l'objet de controverse, ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes.

Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes immuns circulants; l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides [157]. L'atteinte rénale constitue une atteinte classique du LES intéressant 30 à 60% des patients au cours de l'évolution de la pathologie [158]. Elle se caractérise le plus souvent par une élévation de la protéinurie sans modification initiale de la créatininémie [159], elle est de l'ordre de 80% des cas dans notre série ; cette atteinte est diversement appréciée dans la littérature, elle varie en fait en fonction des paramètres ethniques, raciaux, du mode de recrutement du service, de l'âge et de sexe [129]; elle est classiquement plus rare chez les sujets âgés [160, 161] ; et plus fréquente chez d'adulte de sexe masculin et de race noire [153]. Sur le plan histologique, et en accord avec les données de la littérature, les glomérulonéphrites prolifératives segmentaires et focales (classe III de l'OMS), ou

diffuses (classe IV de l'OMS) sont les plus fréquentes : ainsi 5 à 10% des patients ont une classe II, 10 à 25% une classe III, 50 à 75% une classe IV, et 10 à 15 % une classe V [162]. Dans notre étude, 20% des patients ont une classe III, et 20% ont une classe IV. Les rechutes sont fréquentes, suspectées cliniquement devant la réapparition ou l'augmentation de la protéinurie et devant l'élévation de la créatinémie. Un tiers des patients souffrent d'au moins une récurrence de NL [163], le plus fréquemment quand ils sont encore immunosupprimés [164]. Cirulo [165] estime le taux de rechute à 25% et à 46% après 5 ans et 10 ans respectivement. Dans la série de Beji et al [166] en Tunisie des rechutes ont été notées dans 50% des cas, dans celle de Mokoli [167] au Kinshasa le taux des rechutes a atteint 22,7%, et en Algérie dans la série de Taharboucht [168] les rechutes n'ont pas dépassé 8,1% des cas. (TABLEAU 16)

**Tableau 16 : le taux de rechutes de la néphropathie lupique**

Auteur [réf]	Taux de rechute de NL
Cirulo [165]	25% à 5ans, 46% à 10 ans
Beji et al [166] en Tunisie	50%
Mokoli [167] au Kinshasa	22,7%
Taharboucht [168] en Algérie	8,1%

L'évolution de la néphropathie lupique vers une insuffisance rénale terminale est estimée entre 10 et 20% 5 à 10 ans après le début de la maladie [169,170], même si ces chiffres ont été revus récemment à la baisse (entre 5 et 10%) dans des études récentes [171,172]. Cette évolution se voit essentiellement au cours des LED actifs, exceptionnellement certains malades peuvent évoluer vers une IRT en présence d'un LED apparemment calme [170].

Il a été récemment décrit des atteintes glomérulaires ischémiques entrant dans le cadre d'un SAPL caractérisées au plan histologique par la présence de lésions thrombotiques multiples voisines de celles observées au cours des microangiopathies thrombotiques [173, 174]. Une HTA maligne peut en compliquer l'évolution. Le traitement repose alors en priorité sur les anticoagulants et le contrôle de l'HTA.

Nous avons identifié l'atteinte rénale comme un facteur indépendant de mauvais pronostic, ceci est en accord avec les données de la littérature, puisque la plupart des séries concluent que l'atteinte rénale est de mauvais pronostic et plus précisément la glomérulonéphrite proliférative, associée ou non à une insuffisance rénale (175). Elle représente la première cause de mortalité liée directement à la maladie chez les lupiques [176]

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années, il est passé de 50% en 1960 à 80% en 1990 [177] Cette amélioration est due au diagnostic précoce grâce à la PBR, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Il faut noter aussi que la survie rénale dépend des lésions histologiques. Dans certaines séries, Elle est meilleure dans les classes II et III que dans les classes IV [178], et dans d'autres séries équivalente entre les classes III et IV [179].

Plusieurs études [166,167,180,181,182,183] étaient unanimes sur certains facteurs pronostics: l'âge jeune  $\leq 24$  ans, le sexe masculin, la race noire, le bas niveau socioéconomique, l'HTA, syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale initiale, taux bas de C3 et la GN classe IV. Certains parmi ces facteurs (syndrome néphrotique, taux bas de C3, l'insuffisance rénale, et la glomérulonéphrite classe IV) ont été retrouvés dans notre étude.

Dans notre série une patiente a été décédée par poussée de sa néphropathie lupique classée III, elle avait présenté un syndrome néphrotique sévère compliqué d'une insuffisance rénale.

Au cours de l'évolution de leur pathologie, de nombreux patients atteints de LES présentent une atteinte pulmonaire : vasculaire, pleurale, et/ou diaphragmatique [184,185], L'atteinte pleurale est l'atteinte respiratoire la plus fréquente avec l'existence d'une pleurite avec ou sans épanchement liquidien pour 35% des patients lupiques [186], alors que la pneumopathie lupique aigue est une complication rare du lupus (moins de 10% des patients) [184], de même que la pathologie interstitielle est observée chez 9% des cas [187] ; l'apparition d'une hypertension de l'artère pulmonaire sévère et une hémorragie alvéolaire est exceptionnelle dans le LES [188, 189]. Dans notre étude, l'atteinte pulmonaire est de l'ordre de 40% répartie comme suit : 40% de pleurite, 20% de pneumopathie interstitielle diffuse, 20% de pneumopathie infectieuse, et 20% d'HTAP.

Au sein de la nouvelle classification clinique de l'HTAP (2012) (annexe10) [190], cinq catégories étiologiques peuvent être associées au LES : l'HTAP associée aux connectivites qui résulte d'une atteinte primitive des vaisseaux artériolaires pulmonaires ; l'HTAP associée à une cardiopathie gauche (HTAP post-capillaire), elle-même en rapport avec une dysfonction cardiaque systolique ou diastolique (atteinte myocardique spécifique ou coronaropathie par athérosclérose accélérée) ; l'HTAP secondaire à une pneumopathie infiltrative diffuse fibrosante ou hypoxémiante ; l'HTAP secondaire à une maladie thromboembolique, notamment dans le cadre du SAPL ; et enfin, très exceptionnellement, l'HTAP en rapport avec une maladie veino-occlusive associée au LES. Le traitement de l'HTAP associée au LES dépend des mécanismes impliqués dans sa survenue, à côté des mesures non-spécifiques, la prescription d'un traitement vasodilatateur pulmonaire et d'un

traitement immunosuppresseur peut s'avérer nécessaire.

Le risque d'embolie pulmonaire en rapport avec un SAPL a déjà été abordé. Les pneumonies lupiques se traduisent par des infiltrats migrateurs bilatéraux. Il s'agit d'une complication rare et il est essentiel d'éliminer une infection avant de retenir un tel diagnostic. Le lupus peut également se compliquer d'une hémorragie intra-alvéolaire éventuellement associée à une atteinte rénale (syndrome pneumorénal). D'autres atteintes respiratoires ont été décrites mais sont encore plus rares : bronchiolite oblitérante pure ou associée à une pneumonie organisée, hypoxémie aiguë réversible et paralysie diaphragmatique

L'atteinte pulmonaire représente aussi un facteur de mauvais pronostic dans notre série, cette manifestation qui fait partie intégrante des manifestations viscérales de la maladie lupique, est décrite dans la plupart des écrits, et évaluée dans quelques-unes, dans la série chinoise de Jiang Zhen et ses collaborateurs, l'atteinte pulmonaire représente une des causes de décès liés au LES, surtout les atteintes d'origine infectieuse (191). Dans notre étude, une patiente est décédée suite à l'évolution terminale d'une HTAP (20%).

L'atteinte cardiovasculaire au cours du LES est fréquente et doit être systématiquement recherchée. Les manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles peuvent toucher tous les territoires et sont le plus souvent le témoin d'un SAPL.

Les trois tuniques cardiaques, le péricarde, le myocarde et l'endocarde peuvent être touchées [192]. La péricardite est très sensible à la corticothérapie mais des observations de tamponade justifiant un drainage chirurgical ont été rapportées [193]. L'atteinte myocardique se traduit par une insuffisance cardiaque congestive ou par des troubles de conduction. L'endocardite de Libman-Sacks est rare mais des valvulopathies peu parlantes cliniquement sont fréquentes, en

particulier chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides, et exposent au risque de greffe oslerienne qui devra être prévenue en cas de geste à risque. Il faut également souligner la possibilité d'une athérosclérose accélérée qui est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED). Les facteurs de risque classiques sont sur-représentés dans cette population et contribuent au risque athérosclérotique. De plus, plusieurs mécanismes inflammatoires tels que l'activation du complément et la formation de complexes immuns, tous deux indispensables au processus immunitaire dans le LED, peuvent favoriser le développement d'un athérome. Certains anticorps, et particulièrement des anticorps dirigés contre différentes lipoprotéines ainsi que ceux appartenant à la famille des anticorps antiphospholipides, peuvent également contribuer à l'athérogenèse. Il semble que les corticoïdes augmentent le risque de MCP en aggravant les facteurs de risque métabolique. Cependant, les effets favorables des antiinflammatoires peuvent en partie contrer ces effets indésirables. L'étiologie de l'athérosclérose dans le cas du LED est donc multifactorielle. Une meilleure compréhension de l'athérogenèse au cours du LED aidera non seulement les patients atteints de lupus, mais pourra également nous aider à mieux comprendre la pathogénie de l'athérosclérose en général. L'association entre le LED et la MCP a été découverte par Urowitz et al. en 1976, lorsqu'ils ont décrit le modèle de mortalité bi-modal du LED [194,195]. D'autres ont par ailleurs confirmé cette association [196]. Il semble que cette association d'un processus autoimmun et de l'athérosclérose va au-delà du LED, et concerne d'autres maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde.

Par ailleurs, un nombre croissant de preuves montre que l'athérogenèse en général présente une étiologie immunitaire de faible degré inflammatoire.

Les facteurs à l'origine de la maladie athéromateuse accélérée du lupus et de ses complications CV ne sont pas clairement identifiées. Ils sont probablement multiples .et la part de chacun des facteurs de risque traditionnels CV et ceux propres à la maladie reste à évaluer. Plusieurs études ont retrouvé une forte prévalence des facteurs de risque CV traditionnels comme l'HTA, la dyslipidémie, l'intoxication tabagique et l'insuffisance rénale, que dans la population témoin [197 ; 198].de même le traitement de la maladie lupique influence largement ces facteurs traditionnels [199 ; 200]. La fréquence des complications cardiovasculaires ne cesse d'augmenter, elles sont responsables de 37,1 % des décès dans l'étude de Urowitz et al. [201], de 45,7 % des décès d'une cohorte hongroise [202] et de 26,2 % des décès d'une cohorte danoise [203] (tableau 17). Les femmes lupiques jeunes ont un risque relatif 50 fois plus important de développer un infarctus du myocarde [204]. Le risque d'accident vasculaire cérébral est aussi élevé chez ces malades. Ainsi, la fréquence des plaques carotidiennes chez les lupiques est de 37 à 40 % contre 15 % pour la population témoin [205].40% décès secondaire à une complication athéroscléreuse ont été observés dans notre étude, une patiente avait présenté une coronaropathie et l'autre avait présenté un AVCI.

**Tableau 17: le taux de décès des complications cardiovasculaires**

Etude [réf.]	Taux de décès
cohorte hongroise [202]	45,7%
Urowitz et al. [201]	37,1%
cohorte danoise [203]	26,2%

La fréquence globale des manifestations neurologiques et psychiatriques est variable selon les séries et les définitions employées, et varie donc entre 10 et 80% [206] ; elles sont présentes chez 60% des patients dans notre série. Elle sort aussi parmi les facteurs de mauvais pronostic, cette atteinte neurologique est surtout l'atteinte du système nerveux central revête toujours une signification péjorative (207),

Le « neurolupus » a un grand polymorphisme clinique et atteint en priorité le système nerveux central. Il peut s'agir de crises comitiales, d'accidents vasculaires ischémiques (dans le cadre d'un SAPL) ou hémorragiques, d'atteinte médullaire donnant un tableau de myélite transverse ou d'atteintes plus diffuses du système nerveux central (tableau de démence, troubles psychiatriques aigus). La tomodensitométrie est utile car elle permet d'éliminer une autre cause (tumeur, abcès, etc.) mais n'objective aucune image spécifique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est plus sensible mais d'interprétation souvent difficile car il n'existe aucune image spécifique et la visualisation d'image de « vascularite » sous la forme d'hypersignaux peut s'observer chez des patients n'ayant aucun symptôme neurologique. Une exploration neuroradiologique normale n'élimine pas un neurolopus actif. Dans notre étude, on avait 3 cas de neurolupus, 2 cas de neuropathie périphérique, et un cas d'AVCI décédée au décours d'un état de mal convulsif.

La grossesse chez une femme lupique doit donc être considérée comme une situation à haut risque et requiert de ce fait une surveillance particulière. Le risque d'une poussée lupique augmente si le lupus est actif cliniquement et biologiquement dans les 6 mois qui précèdent la grossesse. Ainsi, l'étude de la John Hopkins Lupus Clinic [208], qui s'est intéressée à 267 grossesses lupiques, objective une forte activité de la maladie chez 58% des patientes dont le lupus était actif avant

la grossesse contre seulement 8% des patientes dont le lupus était quiescent avant la grossesse. D'autres études concluent à un risque multiplié par 2 de faire une poussée de la maladie si la maladie était active avant la grossesse [209] Dans une enquête menée sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI), des poussées étaient présentes dans 27% des cas dès le début de la grossesse. Parmi les 73% de lupus stables initialement, 26% sont devenus évolutifs pendant la grossesse et 7% en postpartum. Lorsque la grossesse est planifiée, le taux de poussée reste de 27 %, mais les poussées sont généralement modestes. Lorsqu'elles sont traitées, elles ne semblent pas avoir d'influence défavorable sur l'issue de la grossesse. Notons qu'il a été suggéré qu'une partie de ces poussées étaient liées à l'arrêt de l'hydroxychloroquine, ce traitement étant antérieurement considéré comme contre-indiqué au cours de la grossesse[210]. Au même titre que :

- Une clairance de la créatinine <40ml/min ;
- Une hypertension artérielle sévère ;
- Une hypertension artérielle pulmonaire;
- Une valvuloplastie mal tolérée ;
- Des antécédents thrombotiques majeurs ;
- Une corticodépendance >0,5 mg/kg/j.

Les autres facteurs de risque impliqués dans la majoration de l'activité du lupus au cours de la grossesse sont, d'une part l'arrêt des antimalariques de synthèse (hydroxychloroquine), un lupus de forte activité dans les années précédant la grossesse et l'élévation du titre des anticorps anti ADN natifs[209].

Le post-partum reste une période délicate à traverser chez la femme lupique. Le risque de poussée lupique persiste dans le post-partum. Pour De Bandt[211], il semble que les femmes qui n'ont pas de poussées de la maladie durant la grossesse

aient un risque plus important de poussée post-natale (RR 2,4). La survenue d'une poussée de lupus dans le post-partum tardif peut être méconnue de l'obstétricien. Les données concernant les trois mois post-partum sont peu fréquentes dans la littérature. Les principales causes de mortalité chez la femme enceinte lupique sont les infections (secondaire au déficit immunitaire lié aux thérapeutiques), les complications thromboemboliques, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et surtout coronaire et l'atteinte du système nerveux (accidents vasculaires cérébraux, crises comitiales, méningites, myélites aiguës transverses...). Dans les NEI, on a constaté que le taux de mortalité maternelle est de 325 pour 100.000 naissances vivantes (0,325%) pour les femmes avec lupus érythémateux disséminé, soit 20 fois plus élevé que le taux de mortalité pour la population non lupique. Cette statistique est alarmante et devrait accroître le niveau de vigilance que nous utilisons pour les grossesses lupiques. [212]. Dans notre étude, le décès de la patiente suivie pour neurolupus est survenu en postpartum suite à une grossesse survenant contre avis médical et l'arrêt de plaquénil.

Les cytopénies auto-immunes sont souvent révélatrices du lupus. La signification pronostique de la thrombopénie périphérique immunologique est discutée [213]. Exner [214] et Reveille [215] ont rapporté, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune comme facteur prédictif d'une évolution fatale, ainsi que la diminution de la fraction C3 du complément [116]. Les modalités thérapeutiques des cytopénies autoimmunes sont voisines de celles utilisées au cours du purpura thrombopénique auto-immun [217]. Elle réagit souvent à l'administration de corticoïdes, éventuellement sous la forme de bolus de méthylprednisolone (Solumédrol), ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV). La transfusion de plaquettes est peu efficace et doit être réservée aux rares complications hémorragiques engageant le pronostic vital (hémorragie

cérébroméningée, hémorragie digestive grave avec retentissement hémodynamique).

L'hydroxychloroquine est utile dans les formes chroniques. Les modalités thérapeutiques initiales des anémies hémolytiques auto-immunes sont voisines mais la réponse est souvent moins rapide et des transfusions de concentrés érythrocytaires sont parfois nécessaires dans les formes graves. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont probablement une place dans le traitement des cytopénies auto-immunes associées au lupus mais des accidents infectieux graves ont été notés chez des malades lupiques sous ce traitement et ayant été antérieurement soumis à une forte immunosuppression [232]. Le lupus peut également être compliqué par la survenue d'une microangiopathie thrombotique, et en particulier d'un purpura thrombotique thrombocytopénique qui associe hémolyse mécanique avec schizocytes, thrombopénie périphérique, signes neurologiques souvent fluctuants, fièvre et atteinte rénale au second plan. Il est en rapport avec la présence d'auto-anticorps ayant un effet inhibiteur vis-à-vis de l'activité d'une protéase, la protéine ADAMTS13, dont le rôle est de cliver les polymères de facteurs vonWillebrand. Le pronostic est sévère et le traitement repose sur les échanges plasmatiques avec administration de plasma frais associé aux antiagrégants plaquettaires, aux corticoïdes, et dans les formes les plus sévères d'anticorps anti-CD20 [219]. Le lupus peut également se compliquer d'une hémophagocytose qui associe une pancytopénie fébrile de survenue souvent brutale et une organomégalie, une hypertriglycéridémie, une atteinte hépatique, une hyperferritinémie. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de signes d'hémophagocytose sur un prélèvement cytologique ou histologique (ganglions, moelle osseuse) [220].

L'infection survient fréquemment chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), est une cause majeure d'hospitalisation, de

morbidité et de mortalité.

Dans la littérature, Plusieurs facteurs de risque se sont révélées être prédisposant aux infections notamment : la durée d'hospitalisation, l'état d'activité du lupus, l'utilisation de corticostéroïdes à haute dose, d'agents immunosuppresseurs, le faible taux sérique des compléments (C3 et C4) et la maladie en elle-même [221]. Dans notre étude, une patiente soit 20% est décédée d'un sèpcis sévère d'origine indéterminée.

**Tableau 18 : La survenue d'un épisode infectieux en pourcentage selon les différentes études**

	Malaisie [240]	Mexique [241]	Corée du sud [242]	Chine[221]	Tunisie[243]
Echantillon de la série	564	55	360	142	139
Pourcentage d'infection	13,3%	32,7%	33,33%	50,7%	32,3%

**Tableau 19: Localisations infectieuses chez les malades lupiques selon les études**

	Malaisie [240]	Mexique [241]	Corée du sud [242]	Chine [243]	Tunisie[244]
Voies respiratoires supérieures	5%	23%	21,7%	12,64%	
Pneumonie	4,9%	23%	20%	66%	5,7%
Urinaire	5,1%	17%	13,3%	6,9%	10,7%
Neurologique					
Cutanée	4%				2,1%
Candidose	4%				0,7%
Gastro- intestinale	0,8%	11%			
Tuberculose			1,9%		2,1%

L'existence d'un sur-risque de pathologie cancéreuse au cours du lupus érythémateux systémique (LES) lié à la pathologie elle-même et/ou à ses traitements a été mise en avant par des études de cohorte [222,223]. Une analyse des causes multiples de décès en France retrouve aussi, une surmortalité pour certains cancers solides. Les cancers digestifs (22,6 %), les hémopathies malignes (21,8 %), et les cancers du poumon (20,3 %) étaient les trois plus fréquents [224]. Dans notre étude, un cas de néoplasie ovarienne était diagnostiqué fortuitement, chez la patiente décédée par choc septique.

La survie des malades lupiques a été améliorée depuis 50 ans. Le tableau 20 résume les taux de survie dans des séries récentes portant sur des populations diverses. Dans notre série, le taux de survie est de 87% à 8ans, comparable à celle rapportée dans la littérature, ce qui témoigne du fait que le pronostic de la maladie dans notre pays n'est pas plus grave que dans les autres régions du monde. Par ailleurs, ces taux de survie reflètent bien l'amélioration du pronostic de la maladie lupique au cours de ces dernières années en comparaison avec la période des années 1950 [225].

**Tableau 20 : Différents taux de survie rapportés dans des séries récentes**

Auteur [réf]	Nombre de patients	Période d'étude	Région	Taux de décès (%)	Taux de survie (%)	
					à 5 ans	10 ans
<a href="#">Cervera et al. [226]</a>	908	1990-00	Europe	6,8	95	92
<a href="#">Kasitanon et al. [227]</a>	1378	1987-04	États-Unis	8,5	95	91
<a href="#">Mok et al. [228]</a>	285	1991-03	Hong-Kong	10	92	83
<a href="#">Pons-Estel et al. [229]</a>	1214	1997-00	Amérique latine	2,8	95	-
<a href="#">Moez jallouli et al. [230]</a>	146	1996-06	Tunisie	7,5	92	92

Les patients atteints de formes sévères de LES sont plus exposés d'une part aux complications directement liées à la maladie et d'autre part aux complications des traitements agressifs largement utilisés chez ces malades. De ce fait, un score d'activité initial élevé est associé à un risque accru de mortalité précoce ou tardive [231,232].

Grâce à l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs, on assiste à une amélioration nette de la survie des patients lupiques. Cependant, la prescription de ces moyens thérapeutiques de façon prolongée et inappropriée risque d'avoir un effet inverse sur la survie en favorisant les complications infectieuses [233]. Plusieurs auteurs [234,235] ont montré l'impact favorable de l'utilisation d'hydroxychloroquine sur la survie des patients lupiques. Cet effet protecteur pourrait être expliqué par son action anti-inflammatoire, antithrombotique, hypolipémiant et immunomodulatrice [236].

De nos jours, les causes de décès se diversifient avec une diminution de l'impact de l'activité du lupus lui-même et des dégâts viscéraux qu'il entraîne au profit d'une augmentation importante de la part des causes infectieuses et surtout des causes cardiovasculaires et néoplasiques [237]. Certains auteurs insistent cependant sur le fait que l'activité de la maladie lupique continue à être la principale cause de décès [238]. Le concept d'une mortalité bimodale, élaboré par Urowitz et al. [237], rattache la mortalité à court terme au LES et aux complications infectieuses et la mortalité à long terme aux complications cardiovasculaires et néoplasiques.

Dans notre étude, l'activité de la maladie constitue, avec les complications infectieuses, les principales causes de mortalité : neurolupus (20%), coronaropathie (20%), HTAP (20%), néphropathie lupique (20%) et choc septique (20%).

Une étude rétrospective des patients lupiques hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU de Casablanca portant sur 129 patients hospitalisés entre janvier 2004 et décembre 2009 a objectivé sept décès soit (5,5 %). Il s'agissait de 2 hommes et de 5 femmes, d'âge moyen de 25 ans (23—39). Le décès était imputable à une infection dans trois cas (2 cas de septicémie à bacilles Gram négatif multirésistants et 1 cas de tuberculose pulmonaire). L'activité de la maladie dans quatre cas ( 2 cas de poussée de néphropathie lupique classe IV de l'OMS consécutifs à l'arrêt du traitement, 1 cas d'hémorragie méningée satellite d'une thrombopénie auto-immune sévère et 1 cas de cardiopathie ischémique par athérosclérose chez un patient âgé de 41 ans). [238]

Une autre étude rétrospective a été menée dans le service de médecine interne de Sfax (Tunisie) portant sur 146 malades lupiques, a colligé 11 décès (7,5 %). Les taux de survie à 5 et 10 ans étaient de 92,1 %. Les différentes causes de décès étaient dominées par les complications infectieuses (4 cas) et l'activité de la maladie lupique (4 cas). (TABLEAU 21)[230]

**Tableau 21 : Différentes causes de décès de 11 patients**

Causes de décès	Nombre de cas	Délai diagnostic- décès (mois)
Activité de la maladie	4	13
Atteinte rénale	2	
Atteinte neurologique	1	
Myocardite	1	
Complications infectieuses	4	46,3
Complication de la PBR	2	62
Maladies associées (sclérodémie)	1	19

Une étude décrivant les causes de décès chez les patients lupiques en France : 1593 certificats de décès comportant le diagnostic de LES ont été identifiés, dont 637 en cause initiale (40 %) et 956 en cause associée (60 %). L'âge moyen au décès est de 63,5 ans. Le sex-ratio est de 3,5 (1238 femmes et 355 hommes). Lorsque le LES est la cause initiale de décès, les principales causes associées sont les maladies cardiovasculaires (79,3 %) les infections (32,7 %) et les néphropathies (24,8 %). Lorsque le LES est une cause associée, les principales causes initiales de décès sont les maladies cardiovasculaires (35,7 %), les néoplasies (13,9 %) et les infections (10,3%). Par rapport à la population générale, nous observons une surmortalité par infections, maladies cardiovasculaires et néphropathies et une moindre mortalité par néoplasies. La surmortalité par causes cardiovasculaire et rénale est d'autant plus marquée pour les sujets âgés de moins de 40 ans. [239]

Tableau 22: les causes de décès des malades lupiques

ETUDE	%	CAUSE DE DECES
CASABLANCA	-42,8	-infection
	-28,5	-néphropathie lupique
	-14,2	-hémorragie méningée
	-14,2	-cardiopathie ischémique
TUNISIE	-36,3	-infection
	-18,1	- complication de PBR
	-18,1	-atteinte rénale
	-9	-myocardite
	-9	- atteinte neurologique
	-9	-pathologie associée : sclérodermie
FRANCE	-79,3	-atteinte cardiologique
	-32,7	-infection
	-24,8	-néphropathie lupique
	-13,9	-néoplasie
Notre étude	-20%	-Néphropathie lupique
	-20%	-neurolupus
	-20%	-HTAP
	-20%	-coronaropathie
	-20%	-choc septique

# CONCLUSION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune d'évolution difficilement prévisible. L'établissement de facteurs pronostiques pertinents permettant de juger de la sévérité de cette maladie a suscité de nombreux débats.

Il était longtemps considéré comme une affection de mauvais pronostic. La survie des malades lupiques est améliorée. Cette amélioration peut être expliquée par une meilleure connaissance et un diagnostic précoce de la maladie et par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques. De nos jours, les principales causes de mortalité du LES sont les complications infectieuses, les atteintes viscérales graves secondaires à l'activité de la maladie et les complications cardiovasculaires.

Des facteurs de mauvais pronostic de la maladie lupique ont été identifiés, incluant des données démographiques, cliniques, biologiques et histologiques.

Notre étude confirme que les infections, favorisées par la corticothérapie, et l'activité intrinsèque de la maladie lupique sont les deux principaux facteurs de décès des malades atteints de LES suivis au service de médecine interne Hôpital militaire Moulay Smail. Il est envisageable d'améliorer d'avantage le pronostic par une prise en charge précoce des patients, par une éducation thérapeutique renforcée pour une meilleure observance du traitement, et par une épargne cortisonique dans la mesure du possible.

# RESUME

## RESUME

### **Introduction :**

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, dotée d'un grand polymorphisme clinique. Le but de notre travail est de préciser les facteurs de mauvais pronostic et les causes de mortalité de cette affection dans une population de malades lupiques.

### **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 5 patients hospitalisés et pris en charge au service de médecine interne de l'hôpital militaire Meknès, décédés d'une maladie lupique sur une durée de 8ans (2012-2019).

### **Résultats :**

L'âge moyen est 34,2ans. Le tableau clinique est dominé par l'atteinte articulaire (100%), cutanée (80%), rénale (80%), neurologique (60%), cardiaque (40%) et pulmonaire (40%).

La NFS a montré une leucopénie (20%), lymphopénie (60%), thrombopénie (40%), et anémie hémolytique (20%). Le bilan immunologique (AAN) était positif chez 100% des cas, les anti Sm, les anti DNA natifs étaient positifs respectivement dans 20 et 80% des cas, un SAPL secondaire a été diagnostiqué chez 20% des cas.

Tous les patients ont été mis sous antipaludéens de synthèse, 80% des patients ont été mis sous corticothérapie, 60% SOUS cyclophosphamide, MMF chez un seul patient (20%), et Rituximab chez 2 patients (40%).

Les causes de décès étaient l'infection, coronaropathie, neurolupus en postpartum, rechute de néphropathie et l'HTAP.

Les facteurs prédictifs de mortalité recensés dans notre série sont : l'atteinte rénale, cardiaque, neurologique, pulmonaire et infectieuse.

**Conclusion :**

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES, sa grande similitude avec les grandes séries de la littérature et sa gravité en raison notamment l'atteinte viscérale de la maladie et l'infection.

## **SUMMARY**

### **Introduction:**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, with a great clinical polymorphism. The aim of our work is to specify the poor prognostic factors and the causes of mortality of this disease in a population of lupus patients.

### **Methods:**

This is a retrospective study, involving 5 patients hospitalized and managed in the internal medicine department of the military hospital Meknes, who died of lupus disease over a period of 8years (2012–2019).

### **Results:**

The average age was 34.2 years. The clinical picture was dominated by joint (100%), skin (80%), kidney (80%), neurological (60%), cardiac (40%) and pulmonary (40%) involvement.

The CBC showed leukopenia (20%), lymphopenia (60%), thrombocytopenia (40%), and hemolytic anemia (20%). The immunological workup (NAA) was positive in 100% of cases, anti Sm, anti native DNA were positive in 20 and 80% of cases respectively, secondary APS was diagnosed in 20% of cases.

All patients were put on synthetic antimalarials, 80% of patients were put on corticosteroids, 60% on cyclophosphamide, MMF in only one patient (20%), and Rituximab in 2 patients (40%).

The causes of death were infection, coronary artery disease, postpartum neurolupus, relapsed nephropathy and PAH.

The predictive factors of mortality identified in our series were: renal, cardiac, neurological, pulmonary and infectious disease.

**Conclusion:**

Our study confirms the clinical polymorphism of SLE, its great similarity with the large series of the literature and its severity due in particular to the visceral involvement of the disease and the infection.

## ملخص

### مقدمة:

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مناعي ذاتي مع تعدد أشكال إكلينيكي عالي. الهدف من عملنا هو تحديد عوامل سوء التشخيص وأسباب وفيات هذه العاطفة في مجموعة من مرضى الذئبة.

### أساليب :

هذه دراسة بأثر رجعي لـ 5 مرضى تم نقلهم إلى المستشفى ورعايتهم في قسم الطب الباطني في مستشفى مكناس العسكري ، الذين ماتوا بمرض الذئبة على مدى 8 سنوات (2012-2019).

### نتائج:

متوسط الاعمار 34.2 سنة. تهيمن الصورة السريرية على المفاصل (100%) والجلد (80%) والكلية (80%) والعصبية (60%) والقلب (40%) والرئوي (40%).  
أظهر CBC قلة الكريات البيض (20%) ، قلة الكريات البيض (60%) ، قلة الصفيحات (40%) ، وفقر الدم الانحلالي (20%). كان العمل المناعي (ANA) إيجابياً في 100% من الحالات ، وكانت مضادات الـ SMS ومضادات DNA الأصلية موجبة في 20% و 80% من الحالات على التوالي ، وتم تشخيص APS الثانوي في 20% من الحالات.  
بدأ جميع المرضى في العلاج بمضادات الملاريا الاصطناعية ، وكان 80% من المرضى يتلقون العلاج بالكورتيكوستيرويد ، و 60% على سيكلوفوسفاميد ، و MMF في مريض واحد (20%) ، وريتوكسيماب في مريضين (40%).  
كانت أسباب الوفاة هي العدوى ، ومرض الشريان التاجي ، والذئبة العصبية بعد الولادة ، ومرض الكلى الانتكاس ، و PAH.

العوامل التنبؤية للوفيات التي تم تحديدها في سلسلتنا هي: الأضرار الكلوية والقلبية والعصبية والرئوية والمعدية.

### استنتاج:

تؤكد دراستنا تعدد الأشكال الإكلينيكي لمرض الذئبة الحمراء ، وتشابهه الكبير مع السلاسل الرئيسية في الأدبيات وشدته ، لا سيما بسبب التورط الحشوي للمرض والعدوى.

# ANNEXES

**Annexe 1 :****Critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé selon****L'American College of Rheumatology 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 g /j ou > +++ ou cylindres cellulaires)**
- 8 Convulsions ou psychose**

**9. Atteinte hématologique :**

- a. anémie hémolytique ou
- b. leucopénie (< 4 000 mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou
- c. lymphopénie (< 1 500 mm<sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou
- d. thrombopénie (< 100 000 mm<sup>3</sup>) 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 anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)

**11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)**

**Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en LES.**

## Annexe 2 :

### Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)

#### ***Classe I = Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minimale***

**Glomérule normal** en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

#### ***Classe II = Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative***

**Hypercellularité mésangiale pure** en microscope optique avec dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

#### ***Classe III : Glomérulonéphrite lupique focale*** (= touchant moins de 50 % des glomérules)

Classe III (A) : lésions actives

Classe III © : lésions chroniques

Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques

#### ***Classe IV : Glomérulonéphrite lupique diffuse*** (= touchant plus de 50 % des glomérules)

**Prolifération endocapillaire ± extracapillaire**, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, **active ou inactive**, avec ou sans altérations mésangiales.

Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives

Classe IV-S © : lésions segmentaires chroniques

Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques

Classe IV-G (A) : lésions globales actives

Classe IV-G © : lésions globales chroniques

Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques

#### ***Classe V : Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse***

**Dépôts sous-épithéliaux**, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules.

#### ***Classe VI : Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée***

Plus de 90 % des glomérules sont **globalement sclérosés** sans activité résiduelle.

On distingue également le caractère :

**SEGMENTAIRE (S)** : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface,

**ou GLOBALE (G)** : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface.

**Annexe 3 :****Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LES**

(D'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la  
Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique)

<i>Système nerveux central</i>	<i>Système nerveux périphérique</i>
1. Méningite aseptique	1. Syndrome de Guillain-Barré
2. Atteinte cérébrovasculaire	2. Syndrome dysautonomique
3. Syndrome démyélinisant	3. Mononeuropathie
4. Céphalées	4. Myasthénie
5. Convulsions	5. Atteinte des paires crâniennes
6. État confusionnel aigu	6. Plexopathie
7. Myélite transverse	7. Polyneuropathie
8. Mouvements anormaux	
9. Dysfonctions cognitives	
10. Troubles de l'humeur	
11. Troubles anxieux	
12. Psychose	

**Annexe 4 :****Critères de classification révisés du syndrome des anti phospholipides**  
**(critères de Sydney)**

**Présence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) si l'un au moins des critères cliniques et l'un au moins des critères biologiques sont mis en évidence :**

**➤ Critères cliniques****1. Thrombose :**

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (c'est-à-dire confirmée par un aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence ou d'un examen histopathologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire

**2. Manifestations obstétricales :**

(a) Une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la 10<sup>e</sup> semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)

**Ou**

(b) Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34<sup>e</sup> semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou d'une prééclampsie grave ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire

**Ou**

© Au moins 3 avortements spontanés consécutifs avant la 10<sup>e</sup> semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

### ➤ Critères biologiques

- 1**        **Présence d'un anticoagulant circulant (« lupus anticoagulant » – LA),** à deux reprises au moins, espacées de 12 semaines, mis en évidence en suivant les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) :
  - allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, Drvvt, TTD, temps de textarine ;
  - absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
  - correction totale ou partielle du temps de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;
  - exclusion d'autres coagulopathies, telles que héparinothérapie ou inhibiteur du facteur VIII.

---

- 2. Anticorps anticardiolipides (Acl) d'isotype IgG et/ou IgM** dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99<sup>e</sup> percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.

---

- 3. Anticorps anti-β<sub>2</sub> glycoprotéine-I d'isotype IgG et/ou IgM** dans le serum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL, ou > 99<sup>e</sup> percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.

**NB : Pas plus de 5 ans entre 2 détections**

**Annexe 5 :****Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI**

<i>Score SLEDAI</i>	<i>Niveau d'activité</i>
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 6**

### *Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique.*

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

##### **3. Ulcères buccaux**

- Palatins  
bouche  
langue

OU Ulcérations nasales

en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides

**4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique**

**5. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes**

**6 . Sérîtes**

- Pleurésie typique > 24 h  
OU Épanchement pleural  
OU Frottement pleural
- Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) >24 h  
OU Épanchement péricardique  
OU Frottement péricardique  
OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler

**7. 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/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .) **OU** Lymphopénie (< 1000/mm<sup>3</sup> un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections. . .)**

11. Thrombopénie (< 100 000/mm<sup>3</sup> un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

### **Critères immunologiques**

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

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

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

4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : Présence d'un anticoagulant circulant  
Sérologie syphilitique faussement positive Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort Anticorps anti- 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)

Classification (on retient un lupus systémique si) :

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

OU

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

Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés. La leucopénie et la lymphopénie ont été combinées tandis que les critères hématologiques ont été séparés en 3. Les critères immunologiques 2, 3 et 4 ont été séparés.

## Annexe 7

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

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

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

**Annexe 8 :****Principaux médicaments inducteurs du LES**

<b>Antiarythmiques</b>	Quinine (Quinine) Quinidine (Cardioquine, Longacor) Disopyramide (Isorythm, Rythmodon)
<b>Antihypertenseurs</b>	Méthildopa (Aldomet) Bétabloquants ( surtout Acébutolol, Sactal) Enalapril (Rénitec) Clonidine (Catapressan) Minoxidil (Lanoten) Prazosine (Minipress)
<b>Psychotropes</b>	Chhlorpromazine (Largactil) Clobazam (Urbanyl) Lithium ( Théralite)
<b>Antithyroïdiens</b>	Propylthiouracile (Propylthiouracile)
<b>Anticonvulsifs</b>	Phénytoïne (Dyhydan) Carbamazépine (Tegretol) Primidone (Mysoline) Ethosuximide (Zarontin)
<b>Antibiotiques</b>	Acide nalidixique (Négram) Isoniazide (Rimifon) Nitrofurantoïne (Furadantine) Minocycline (Mestacyne ,Minolis,Mynocine) Griséofulvine (Griséfuline) Rifampycine (Rifadine,Rimactan) Rifabutine (Ansapine)
<b>Anti-inflammatoires Et immuno-modulateurs</b>	Pénicillamine (Trolovol) Sulfasalazine (Salazopyrine) Mésalazine (Pentasa) Olsalazine (Dipentum) Anti-TNF $\alpha$ (Rémicade, Embrel, Humira) Interleukine 2 (Proleukin) Interleukine $\alpha$ (Ropheron, Introna, Laroféron) Interleukine $\gamma$ (Imukin)
<b>Diurétiques</b>	Hydrochlorothiazide (Esidrex)
<b>Divers</b>	Simvastatine ( Lodales, Zocor) L-Dopa (Modopar, Sinemet) Déferiprone (Ferriprox) – Dextran ferreux (Promit)

**Annexe 9 :****Score de SLICC (Index lésionnel séquellaire du collège américain de Rhumatologie)**

<i>Items</i>	<i>Score</i>		
<b>Manifestations ophtalmologiques : (même unilatérales)</b>			
Cataracte	0	1	
Lésion rétinienne ou atrophie optique	0	1	
<b>Manifestations neuropsychiatriques :</b>			
Troubles cognitifs (troubles de mémoire ou difficulté pour calculer), troubles de la concentration, troubles du langage parlé ou écrit, diminution des performances	0	1	
<u>OU</u>			
Etat psychotique majeur	0	1	
Comitialité nécessitant un traitement depuis au moins 6 mois	0	1	
Accident vasculaire cérébral (score = 2 si plus d'un AVC)	0	1	
Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes (sauf neuropathie optique)	0	1	2
Myélite transverse	0	1	
<b>Manifestations rénales :</b>			
Débit de filtration glomérulaire calculé ou estimé < 50%	0		
Protéinurie des 24 heures > 3,5 g	0	1	
<u>OU</u>		1	
Insuffisance rénale terminale (indépendamment d'un traitement par dialyse ou transplantation)	0		3
<b>Manifestations pleuro-pulmonaires :</b>			
HTAP (hypertrophie ventriculaire droite ou éclat de B2)	0	1	
Fibrose pulmonaire (examen clinique et radiographie pulmonaire)	0	1	
Opacités rétractiles des bases (dysfonctionnement diaphragmatique, poumon rétractile)	0	1	
Fibrose pleurale (radiographie pulmonaire)	0	1	
Embolie pulmonaire (radiographie)	0	1	
<u>OU</u>			
Résection pulmonaire (cause non néoplasique)	0	1	

<b>Manifestations cardiovasculaires :</b>			
Angor ou pontage aorto-coronarien	0	1	
Infarctus du myocarde (score = 2 si plus d'un infarctus)	0	1	
Cardiomyopathie (dysfonction ventriculaire)	0	1	
Valvulopathie (souffle diastolique ou systolique > 3/6)	0	1	2
Péricardite évoluant depuis plus de 6 mois ou ayant nécessité un drainage chirurgical	0	1	
<b>Manifestations vasculaires périphériques :</b>			
Claudication artérielle depuis au moins 6 mois	0	1	
Perte mineure de substance (pulpe digitale)	0	1	
Perte importante de substance (amputation digitale ou d'un membre) (score = 2 si plus d'une amputation)	0	1	
Thrombose veineuse avec oedèmes, ulcères	0	1	2
<u>OU</u>			
Stase veineuse	0	1	
<b>Manifestations digestives :</b>			
Infarctus ou résection digestive (au-dessous du duodénum) ou splénectomie, hépatectomie, cholécystectomie (score = 2 si plus d'une résection)	0	1	
Artérite mésentérique	0	1	2
Sténose digestive <u>OU</u> chirurgie du tractus digestif supérieur	0	1	
Insuffisance pancréatique nécessitant un traitement substitutif exocrine ou présence de pseudokystes	0	1	
<b>Manifestations rhumatologiques :</b>			
Atrophie ou faiblesse musculaire	0	1	
Arthrite déformante ou érosive (comprenant les déformations réductibles ; ostéonécroses exclues)	0	1	
Ostéonécroses (score = 2 si plus d'une ostéonécrose)	0	1	
Ostéomyélite	0	1	2
Rupture tendineuse	0	1	
<b>Manifestations cutanées :</b>			
Alopécie	0	1	
Cicatrices cutanées extensives ou panniculite ailleurs que sur le scalp ou les pulpes des doigts	0	1	
Aménorrhée secondaire précoce avant 40 ans	0	1	
Diabète (lié ou non au traitement)	0	1	
Néoplasie (sans tenir compte des dysplasies) (score = 2 si plus d'un cancer)	0	1	2

**ANNEXE10 : CLASSIFICATION CLINIQUE DE L'HTAP d'après Galié N. et al. [190]**

<b>1. Hypertension artérielle pulmonaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. Idiopathique</li> <li>1.2. Héritable <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. Mutations de BMPR2</li> <li>1.2.2. Mutations d'ALK1, endogline (avec ou sans maladie de Rendu-Osler)</li> <li>1.2.3. Mutations inconnues</li> </ul> </li> <li>1.3. Induite par des médicaments ou des toxiques</li> <li>1.4. Associée à : <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Connectivites</li> <li>1.4.2. Infection par le VIH</li> <li>1.4.3. Hypertension portale</li> <li>1.4.4. Cardiopathies congénitales</li> <li>1.4.5. Bilharziose</li> <li>1.4.6. Anémies hémolytiques chroniques</li> </ul> </li> <li>1.5. HP persistante du nouveau-né</li> </ul>
<b>1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et hémangiomatose capillaire pulmonaire</b>
<b>2. HP des cardiopathies gauches</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Dysfonction systolique</li> <li>2.2. Dysfonction diastolique</li> <li>2.3. Valvulopathies</li> </ul>
<b>3. HP des maladies respiratoires et/ou hypoxémies chroniques</b>

**3.1. BPCO**

3.2. Pneumopathies interstitielles

3.3. Autres maladies respiratoires restrictives et/ou obstructives

3.4. Syndromes d'apnées du sommeil

3.5. Syndromes d'hypoventilation alvéolaire

3.6. Exposition chronique à l'altitude élevée

3.7. Anomalies du développement

**4. HP postembolique chronique****5. HP de mécanisme multifactoriel ou incertain**

5.1. Maladies hématologiques : syndromes myéloprolifératifs, splénectomie

5.2. Maladies systémiques : sarcoïdose, histiocytose X, lymphangioléiomyomatose, neurofibromatose, vascularites

5.3. Maladies métaboliques : glycogénoses, maladie de Gaucher, dysthyroïdies

5.4. Autres : obstructions vasculaires pulmonaires tumorales, médiastinites fibreuses, insuffisance rénale chronique en dialyse

# BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1]. Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltrier A, Meyer O, Piette JC, editors. Maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion Médecine Science; 2000.p.131–396
- [2]. D’Cruz,khamashta–MA ,Hughes GR,Systemic lupus erythematosus .Lancet 2007 ;369 :587 96.
- [3]. Ruiz–Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2001 ;357(9261) :1027–32.).
- [4]. Mc Carty DJ, Manzi S, Medsger TA, Jr., Ramsey–Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK.  
Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum. 1995 ;38(9) :1260–70. Epub 1995/09/01.
- [5]. Colangelo K, Haig S, Bonner A, Zelenietz C, Pope J. Self–reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. Rheumatology (Oxford). 2011 ;50(4) :703–8.  
Epub 2010/12/01.
- [6]. Duran S, Apte M, Alarcon GS. Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups. J Natl Med Assoc. 2007 ;99(10) :1196–8. Epub 2007/11/09.
- [7]. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2011 ;365 :2110e21.

- [8]. M. Jallouli, M. Frigui, S. Marzouka, I. Mâaloul, N. Kaddour, Z. Bahloul. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patient  
La Revue de Médecine Interne (2008) 29 ; 8 :626–631
- [9]. Merrell M, Shulman LE. Detemination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic erythematosus. J Chronic Dis 1955; 1:12–32.
- [10]. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5–year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 1999;78: 167–75.
- [11]. Kasilanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore) 2006; 85–147–56.
- [12]. 1966 (3,4) QUARTIER P, PRIEUR A–M. Lupus érythémateux systémique Arch Pédiatrie, 2003, 10: 367–373
- [13]. GROSSHANS E, SIBILIA J. Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme Rev Rhum, 2005, 72: 11
- [14]. 1M. Yahyaoui, L. Benjilali, L. Essaadouni.  
Nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC) : quell apport en pratique ?  
74e Congrès français de médecine interne – Deauville, 8 au 10 décembre 2016  
La Revue de médecine interne 37 (2016) A62–A140.

- [15]. Vincent SAVI, Jeanne MOREAU, Valérie DOFFOEL-HANTZ, Alexis DESMOULIERE.  
Le lupus érythémateux systémique un diagnostic complexe.  
Actualité pharmaceutique, n 567, juin 2017
- [16]. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR, Systemic lupus erythematosus.  
Lancet 2007 ; 369 :587-96.
- [17]. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again : positive feed-back in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2001 ; 1:147-53
- [18]. Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K, Crow, Zahi Touma, Murray B, et al. Systemic lupus erythematosus. 2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved
- [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. Immunol, 2011; 187:538-52.
- [21]. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. Rev Med Int. 2014 ; 35(8):503-11.
- [22]. George C. Tsokos Mindy S. Lo, Patricia Costa Reis and Kathleen E, Sullivan. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. 2016 Macmillan publishers limited part of springer nature. December 2016 Volume 12.

- 
- [23]. A. Rahman, D.A. Isenberg.  
Systemic Lupus Erythematosus : mecanism of disease.  
N Engl J Med 2008 ; 358:929–39.
- [24]. Petri M  
Epidemiology of systemic lupus erythematosus.  
Best Pract Res Clin Rheumatol 2002 ; 16 ; 847–858
- [25]. A.Rahman, D.A.Isenberg.  
Systemic Lupus Erythematosus : mecanisme of disease.  
N Engl J Med 2008 ; 358 : 929–39.
- [26]. C C Mok, C S Lau.  
Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.  
J Clin Pathol 2003 ; 56 :481–490.
- [27]. Amy Lynn Roberts, PA–C; Denise Rizzolo, PA–C, PhD.  
Systemic lupus erythematosus : An update on treat–to–target.  
2015 American Academy of Physician Assistants.
- [28]. Gensous N, Et al. Lupus Erythémateux systémique et contraception : Revue systématique de la littérature. Rev Med Interne (2017)
- [29]. S. Sam Lim a and Cristina Drenkard. Discrimination and cumulative Damage Among. African American Women With Systemic Lupus Erythematosus.  
2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
- [30]. Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K, Crow, Zahi Touma, Murray B, et al.  
Systemic lupus erythematosus. 2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

- [31]. Arnaud L. Épidémiologie du lupus systémique. [www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/](http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/), consulté le 30/11/2017.
- [32]. Fleming A, Crown JM, Corbett M.  
Early rheumatoid Disease. *Ann Rheum Dis* 1979 ;35; 375.
- [33]. Alain Saraux \*, Sandrine jousse, Anne Roudaut, Valérie Devauchelle  
Epidémiologie du lupus érythémateux systémique.  
*Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 117-119
- [34]. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB.  
Fatigue in lupus is not correlated with disease activity.  
*J Rheumatol* 1998 ; 25 : 892-895.
- [35]. Y. Ben Ariba\*, F. Ajili, S. Sayhi, N. Boussetta, B. Arfaoui, R. Abid, B. Louzir, J. Labidi, S.Othmani. Les manifestations cutanéomuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique  
76e congrès SNFMI, Paris, 6 au 8 décembre 2017 *La Revue de médecine interne* 38S (2017) A109-A248.
- [36]. CEDEF 1 ,2. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphosphopides *Annales de dermatologie et de vénérologie* (2008) 135S, F103-F112.
- [37]. S Barete, O Chosidow, C francès. Lupus érythémateux.  
*Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS  
*Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0716, 2003, 6 p.
- [38]. Annegret Kuhn, Richard Sontheimer, Thomas Ruzicka  
Cutaneous LupusErythematosus.  
1ère éd. Publisher Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.

- [39]. Peters MS, SuWP : Lupus erythematosus panniculitis.  
Med Clin North Am 73:1113–1126. (1989).
- [40]. Iconographie du service de dermatologie CHU hassan II defés.
- [41]. Rowell NR. The natural history of lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 9:217–231. (1984).
- [42]. AKHIATEA T, BENZEKRIA L, SKALLIB T, OUZDDOUNEB N, KETTANIC F, AIT OUGHROUILA M, et al. Lupus bulleux. À propos d'un cas. Rev Méd Interne, 2007, 28: 655–656.
- [43]. VASSILEVA S. Bullous systemic lupus erythematosus Clinics in dermatology, 2004, 22: 129–138
- [44]. BESSIS D, FRANCESC, GUILLOT B, GUILHOU JJ. Lupus érythémateux Dermatologie et Médecine, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées, Springer-Verlag, France, 2006 : 1.1–1.18
- [45]. Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC–Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1–32.
- [46]. A.S. Korganow; T. Martin; J.L. Pasquali. Lupus Erythémateux Systémique. Faculté de Médecine ULP Strasbourg France Année 2002 [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/immunopathologie/lupus\\_erymateux.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/immunopathologie/lupus_erymateux.pdf), consulté le 04/12/2007.
- [47]. Meyer O. Lupus systémique chez les non-caucasiens.  
La Revue du Rhumatisme 2002 ; 69 :801–1.
- [48]. 48.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.

- [49]. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons–Estel, D Wojdyla, A Arturi, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin– American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938–946.
- [50]. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311–317.
- [51]. CC Mok, CS Lau. Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* (2003) 12 ; 717–722.
- [52]. 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.
- [53]. 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.
- [54]. GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey–Goldman, RP Kimberly. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort : PROFILE. *Lupus* (2002) 11 ; 95–101.
- [55]. Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. *Rev Med interne* (2014).
- [56]. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus : clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 ; 38(10) : 953–8. Epub 1999/10/27.
- [57]. Markowitz GS, D’Agati VD. Classification of Lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. (2009) May; 18 (3) : 220–225.

- [58]. A.Bensman, T.Ulinski.  
Atteinte rénale dans maladies systémiques.  
Archives de pédiatre 13 (2006) 596–603.
- [59]. S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, et al. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. La revue de médecine interne 26 (2005) 8–12.
- [60]. Patrick Blanco, jean-Luc Pellegrin, Jean-françois Moreau, jean-François Viallard. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.Presse Med. 2007 ; 36 :825–34.
- [61]. Cervera Ricard. Systemic lupus erythematosus in europe at the change of the millennium : Lessons from the « Euro-Lupus Project »  
Autoimmunity Reviews 5 (2006) 180–186.
- [62]. V.A .Seligman, C. Suarez, R. Lum, S.E. Inda, D. Lin and H. Li et al., The Fcgamma receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians, Arthritis Rheum. 44 (2001), pp. 618–625.
- [63]. Richard L. Pullen, Jr., EdD, MSN, RN, CMSRN. Managing lupus nephritis  
Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
- [64]. Howie AJ, Turhan N, Adu D.  
Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis.  
Q J Med 2003 ; 96: 411–420.
- [65]. Jain D, Halushka MK.  
Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus.  
J Clin Pathol. 2009 Jul ; 62 (7) : 584–92.

- [66]. O.Meyer.  
Lupus érythémateux systémique.  
EMC- Appareil locomoteur 2004: 1-22 (Article 14-244-A-10)
- [67]. O. Ben Abdallah, F. Ben fredj Ismail, S. Toumi, B. Mrad, H. Mhiri, C. Laouani kechrid.  
Les manifestations cardiaques au cours du lupus érythémateux systémique.  
Rev Méd interne 30 (2009) S90.
- [68]. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al.  
Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus Upon enrollment into an international inception cohort study. Arthritis and rheumatism. 2008 ; 59(5) : 721-9. Epub 2008/04/29
- [69]. Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L, et al. Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2006 ; 55(3) : 434-41.
- [70]. Ainiala H; Hieta Harju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al.  
Validity of the new American college of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndrome : a population-based evaluation. Arthritis Rheuma 2001 ; 45 : 419-23.
- [71]. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus : a metaanalysis. Semin Arthritis Rhem 2010.

- [72]. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*. 1999 ; 42(4) :599–608. Epub 1999/04/22.
- [73]. Lefève G, zéphir H, Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo JP, et al. Neurolupus (1e partie) : description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne* 2012 ;doi : 10.1016/j.rev med.2012. 03. 354, in press.
- [74]. Lefève G, zéphir H, Michelin E, Semah F, Warembourg F, Pruvo JP, et al. Neurolupus (2e partie) : description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne* 2012 ;doi : 10.1016/j.rev med.2012. 03. 354, in press.
- [75]. Alessandra Bruns, Olivier Meyer. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. *Revue du Rhumatisme*. Volume 73, Issue 12, December 2006, pages 1293–1300.
- [76]. HAY EM, BLACK D, HUDDY A. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 42 (1999), pp. 599–608.
- [77]. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations : report of task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2074–82

- [78]. 78. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiations of chronic Inflammatorydiseases of the central nervous system–value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 112 :207–13
- [79]. 79. S. Hammami, H. Mateur , S. Arfa , S. Yaakoubi , M. Kechida , R. Klii , I. Khochtali  
Lupus et atteinte respiratoire : prévalence et pronostic  
73e Congrès français de médecine interne, Lille, 29, 30, 1 juillet 2016 La  
Revue de médecine interne 37S (2016) A89–A200.
- [80]. CHERIN P, DELFRAISSY JF, BLETRY O, DORMONT J, GODEAU P. Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 355–362.
- [81]. Martin M, et al. Lupus érythémateux systémique et lymphopénie : Aspects cliniques et physiopathologiques. *Rev Med Interne* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2017.01.005>.
- [82]. Joëlle Goetz. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005)134–141.
- [83]. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population : gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003 (12) ; 860–865.
- [84]. S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, e al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337– 347.
- [85]. Cervera R, Abarca–Costalago M, Abramovicz D et al. Lesson from ‘Euro–Lupus Cohort’. *Ann Med Interne* 2002 ; 153: 530–536.

- [86]. GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey– Goldman<sup>5</sup>, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort : PROFILE. *Lupus* (2002) 11 ; 95–101.
- [87]. HILLIQUIN P, WEILL BJ. Diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé. *Ann Med Interne* 1991 ; 142: 515–520.
- [88]. REICHLIN M, VAN VENROOIJ WJ. Autoantibodies to the URNP particles : relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 83: 286–290.
- [89]. Johanet C, Andre C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al. Signification clinique des anticorps antiribosomes. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 510–516.
- [90]. 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.
- [91]. 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.
- [92]. 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.
- [93]. Charles K Li, David A Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Medicine*, Volume 34, Issue 11, November 2006, Pages 445–452.

- [94]. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome : report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42:1309-11.
- [95]. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4:295-306.
- [96]. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies : lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007 ; 28: 129-33.
- [97]. 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.
- [98]. A. Somogyi, O. Bletry. Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. *Cahier de formation biologie médicale N 22* octobre 2001, pp : 11\_32.
- [99]. uki Tsuruta, Keiko Uchida, Mitsuyo Itabashi, Wako Yumura, Kosaku Nitta Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Inter Med* 48: 1875-1880, 2009.
- [100]. Sanaa Krich, Kawtar Inani, Mariame Meziane, Fatima Zohta Souilmi, Samir Atmani, Mustapha Hida, et al. Le lupus systémique juvénile familial : à propos de deux familles. *Pan African Medical Journal*. 2015 ; 20 :419 doi : 10.11604/pamj.2015.20.419.5735.

- [101]. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JCLate-onset. Systemic lupus erythematosus : a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *medecine(Baltimore)* 2004 Nov ;83(6) :348-59.
- [102]. P. Maddison, V. Farewell, D. Isenberg, C.Aranow, SC .Bae, S.Barr, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *The journal of Rheumatology* May 1 ,2002 vol 29 no. 5 913-917.
- [103]. W-C Chiu, T-S Yang, C-J Chen, Y-C Chen, H-M Lai, S-F Yu, Y-J Su, T-T Cheng, Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis . *October 2011 20 : 1135-1141*, first published on June 30, 2011.
- [104]. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*. 2002 ; 11(11) :722-9. Epub 2002/12/12.
- [105]. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus : results from the 1000 faces of lupus study. *The Journal of rheumatology*. 2010 ; 37(1) :38-44. Epub 2009/12/17.
- [106]. Aranow C, Del Giudice J, Barland P, Weinstein A.  
Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women : a case-control study.  
*J Rheumatol* 2002 ; 29: 1674-1677.

- [107]. A.-M. Keita, L. Benjilali, L. Essaadouni  
Le lupus masculin : à propos de 25 cas  
74<sup>e</sup> Congrès français de médecine interne – Deauville, 8 au 10 décembre  
2016 / La Revue de médecine interne 37 (2016) A141–A267
- [108]. Masson C, Couchouron T, Audron M Lupus induits.  
Rev Rhum 2005 ; 72 : 168–75.
- [109]. 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 .
- [110]. M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost. Athérome et lupus érythémateux  
systémique. Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1235–1239.
- [111]. B. Bader–Meunier, M. Willems. Session : Maladies systémiques avec atteinte  
rénale. Archives de pédiatrie 13 (2006) 596–603.
- [112]. Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro  
CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two  
regimens of pulsecyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet  
1992 ; 340:741–5.
- [113]. Ruiz–irastora G, Ramos–casals M, Brito–Zeron P, Khamasht. Clinical  
efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus systematic  
review, Ann Rheum Dis 2010 ; 69 :20–8.
- [114]. 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.

- [115]. 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
- [116]. 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.
- [117]. 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.
- [118]. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, et al. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull RheumDis* 1971 ; 21:643–8.
- [119]. Feng Yu, Mark Haas, Richard Glassock and Ming–Hui Zhao.  
Redefining lupus nephritis : clinical implications of pathophysiologic subtypes.  
*Nature RIVIEWS NEPHROLOGY*, Volume 13, AUGUST 2017. p : 492. 2017  
Macmillan Publishers Limited, part of springer Nature. 2017. ALL rights reserved.
- [120]. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised cri-teria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1997 ; 40:1725.

- [121]. Amoura Z, Bader–Meunier B, Chaib A, Costedoat–Chalumeau N, Daugas É, de Sèze J, et al. Lupus érythémateux systémique. Protocole national de diagnostic et de soins [Guide affection de longue durée]. Saint–Denis : Haute Autorité de santé(HAS)  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald\\_21\\_pnds\\_lupus\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf) (accès le 28/12/2017).
- [122]. A. Mathian, L. Arnaud, Z. Amoura. Synthèse de communication en séance plénière : actualités thérapeutiques du lupus systémique. Traitement du lupus systémique. Revmed.2013.03.336.
- [123]. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992 Jun ; 35(6) :630 40.
- [124]. Chee–Seng Yee, Lee–Suan Teh, Caroline Gordon. Assessment of disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus New aspects. 10.1016/j.berh.2009.01.007
- [125]. M. Jallouli, M. Frigui, S. Marzouka, I. Mâaloul, N. Kaddour, Z. Bahloul. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patients. La Revue de Médecine Interne (2008) 29 ; 8 :626–631
- [126]. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Santana M, Moreno C et al. systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentine. A multicenter study. Lupus 2000; 2:37–381.
- [127]. Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrade LEC. Systemic lupus erythematosus in Sao Paul/Brazil: a clinical and laboratory overviews. Lupus 1995;4:100–3;

- [128]. Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla A, et al. The european working Party on systemic lupus logic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113–24;
- [129]. B.Louzir, S.Othmani, N.BenAbdelhafidh.le lupus érythémateux systémique en tunisie: etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 768–774.
- [130]. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med.* 1995;97(4):79, 83, 6 passim. Epub 1995/04/01.
- [131]. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine.* 2008;358(9):929–39.
- [132]. . Uribe AG, Alarcon GS. Ethnic disparities in patients with systemic lupus erythematosus.*Curr Rheumatol Rep* 2003;5:364–9.
- [133]. Moez Jallouli, Makram Frigui, Sameh Marzouki, Hbib Feki, Neila Kaddou, Zouheir Bahloul. Mortalité et facteurs de mauvais pronostic au cours du lupus érythémateux systémique dans une série de 146 cas du sud tunisien. *Presse Med* 2008 ;37 :1711–1716
- [134]. Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre: I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22:1259–64.
- [135]. Alarcon GS. Of ethnicity, race and lupus. *Lupus* 2001;10:594–6.
- [136]. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38:274–83.

- [137]. Esdaile JM, Sampalis JS, Lacaille D, Danoff D.  
The relationship of socioeconomic status to subsequent health status in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 3:423–7.
- [138]. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J et al.  
Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62:859–65.
- [139]. Boddaert J, Huong du LT, Amoura Z, Wechsler B, Goudeau P, Piette JC. Late onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature.  
*Medicine (Baltimore)* 2004;83:348–59.
- [140]. Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A et al.  
Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1065–70.
- [141]. Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodriguez-Valverde V, Rosas JC et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus.  
*Lupus* 1998;7:159–63.
- [142]. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.  
*Arch Intern Med* 1996;156:1337–44.
- [143]. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:1–11.

- [144]. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:85–91.
- [145]. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991;65:320–2.
- [146]. Alamanos Y, Voulgari PV, Papassava M, Tsamandouraki K, Drosos AA. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21–year incidence cohort. *Rheumatology* 2003;42:1122–3.
- [147]. Kiss E, Regeczy N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:171–7.
- [148]. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, Garcia–Alonso A, Karchmer S. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol.* 1986 ;13(4) :732–9. Epub 1986/08/01.
- [149]. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology.* 2012 ;8(12) :710–8. Epub 2012/08/22.
- [150]. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res ClinRheumatol.* 2009;23(4):495–506. Epub 2009/07/14.
- [151]. Finol HJ, Montagnani S, Marquez A, Montes de Oca I, Muller B. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990;17(2):210–9. Epub 1990/02/01.

- [152]. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *DermatolClin.* 2002;20(3):373–85, v. Epub 2002/08/13.
- [153]. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Roth-field NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271–7;
- [154]. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim J, Shehab D, Umamaheswaran I, et al. Systemic lupus erythematosus in Kuwait-hospital based study. *Lupus* 1998;7:434–8.
- [155]. Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997;6:690–700.
- [156]. Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus* 1999,8:713–5
- [157]. Alexandre Karras, Frank Martinez. Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162–167.
- [158]. Agrawal N, Chiang LK, Rifkin IR. Lupus nephritis. *SeminNephrol.* 2006;26(2):95–104. Epub 2006/03/15.
- [159]. Birmingham DJ, Shidham G, Perna A, Fine DM, Bissell M, Rodby R, et al. Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease. *Annals of the rheumaticdiseases.* 2013. Epub 2013/10/05.
- [160]. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, O'Brien WM, Davis JS, Winfield JB. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupuserythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1230–5.

- [161]. Font J, Palleres L, Cervera K, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosh X, Ingelmo M. systemic lupus erythematosus in the elderly:clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum Dis* 1991;50:702-5.
- [162]. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):244-54. Epub 2006/12/15.
- [163]. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact of renal survival and management. *Lupus* 199, 7, 635-638.111
- [164]. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C et al. Relapses of lupus nephritis: Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003, 12, 692-696.
- [165]. Cirulo E, De la Cruz J, Lopez i. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996, 39: 2028-34.
- [166]. S Beji, H Kaaroud, F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie. *La Revue de médecine interne* 26 (2005) 8-18.
- [167]. Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009)

- [168]. S.Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M, Brouri. Néphropathie lupique: expérience d'un service de médecine. Service de médecine interne, clinique Arezki Kehal El Biar, Alger, Algérie. Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx (2008) S1-S125.
- [169]. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10:413-24.
- [170]. Berden HM. Lupus nephritis. Kidney Int 1997; 52: 538-58.
- [171]. Haussiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro- Lupus nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum, 2002;46: 2121-2131.
- [172]. Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med, 2004, 350; 971-980
- [173]. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 1994, 23 : 357-366
- [174]. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulo L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsoupoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. Arthritis Rheum 2004, 50 :2566-2579.
- [175]. Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht, M, Geiger A, Pfahlberg A et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2002;61:1065-70
- [176]. Piette J C, Amoura Z, Frances C .Lupus érythémateux systémique- Syndrome des anti-phospholipides. Rev Prat 2003; 53:2175-2182.

- [177]. CC Mok. Prognostic factors in lupus nephritis. Department of Medicine, Tuen Mun Hospital, Tsing Chung Koon Road, New Territories, Hong Kong. [www.lupus-journal.com](http://www.lupus-journal.com). *Lupus* (2005) 14, 39-44.
- [178]. Le Thi Huong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999 ; 78 : 148-66
- [179]. Mac Laughlin JR, Gladman DD. Urowitz MB. Bombardier C. Farewell VT, Cole E. Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1268-73.
- [180]. Constans J, Combe C, Volfard S, Postec E, Apparicio M. Néphropathie lupique :étude de 61 patients hospitalisés en néphrologie. *Sem Hop Paris* 1992 ; 68 : 1217-22.
- [181]. Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999; 78:148-66.
- [182]. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997; 51:1188-95
- [183]. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2039-46.
- [184]. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55(2):159-66. Epub 2000/01/20.
- [185]. 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

- [186]. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):953–8. Epub 1999/10/27
- [187]. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging*. 1992;7(2):1–18. Epub 1992/03/01.
- [188]. Prabu A, Patel K, Yee CS, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1506–11. Epub 2009/08/13.
- [189]. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004;33(6):414–21. Epub 2004/06/11
- [190]. D. Montani\*, M. Humbert\*, G. Simonneau\* Definition and classification of pulmonary hypertension| *La Lettre du Cardiologue* • n° 460 – décembre 201
- [191]. Jiang Zhen et al. Death-related factors of systemic lupus erythematosus patients associated with the course of disease in Chinese populations: multicenter and retrospective study of 1,958 inpatients. *Rheumatol Int* (2013) 33:1541–1546
- [192]. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2005;257(6):485–95. Epub 2005/05/25.
- [193]. Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992, 35 : 1343–1349

- [194]. UROWITZ MB, BOOKMAN AA, KOEHLER BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1976, 60, 221–225
- [195]. MANZI S, MEILAHN EN, RAIRIE JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1997, 145, 408–415
- [196]. I. N. BRUCE: COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ. 116597UJN NEPHRO Chap05 Page 53 Lundi, 12. mars 2007 10:26 10
- [197]. UROWITZ MB, IBANEZ D, GLADMAN DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007;34(1):70–5
- [198]. Asanuma Y , Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2407–15
- [199]. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 ; 349(25):2399–406.6
- [200]. Belizna CC, Richard V, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome :an intrinsic finding .*Semin arthritis Rheum* 2008 ; 37 (6) :373–80
- [201]. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–5.
- [202]. Kiss E, Regeczi N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:171–7.

- [203]. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28:75–80.
- [204]. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger L, Jansen–McWilliams L. Age–specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2003;145: 408–15.
- [205]. Manzi S, Selzer F, Sutton–Ryrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51–60.
- [206]. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez–Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al. Shortterm outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(5):721–9. Epub 2008/04/29.
- [207]. S. Aractingi et al. Le lupus érythémateux systémique. *Annales de dermatologie et de vénérologie* 2012 ; 139 :A102–A11
- [208]. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter
- [209]. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):514–21.
- [210]. Véronique Le Guern, Emmanuelle Pannier, François Goffinet Lupus érythémateux systémique et grossesse *Presse Med*. 2008; 37: 1627–1635
- [211]. D. Lê Thi Huong, B. Wechsler .B, J.–C. Piette Grossesse et lupus systémique *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 725–730
- [212]. Michel De Bandt Lupus et grossesse *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 554–562
- [213]. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983, 26 : 1181–1186.

- [214]. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991;65:320–2
- [215]. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990;33:37–48
- [216]. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006;85: 147–56
- [217]. Arnal C, Piette JC, Léone J et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Report of 59 cases. *J Rheumatol* 2002, 29 : 75–83.
- [218]. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic disease : evolving clinical and pathologic patterns of the disease. *Arthritis Rheum* 2007, 56 : 2116–2128.
- [219]. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura. A study of 11 cases. *Blood* 2005, 106 : 1932–1937.
- [220]. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne* 2002, 23 : 768–778.
- [221]. Hou.C. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2699–2705
- [222]. Bernatsky S, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481–90.

- [223]. Cervera R, et al. *Medicine* 2003;82:299–308.
- [224]. G. Thomasa, L. Chichea, J. Mancini b, A. Aoubac, M. Ebc, E. Jougla c, J.–R. Harle67e Congrès de la Société nationale française de médecine interne, 5, 6 et 7 juin 2013, Marseille / *La Revue de médecine interne* 34S (2013) A32–A84
- [225]. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32
- [226]. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999;78:167–75.
- [227]. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term Survival of Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. A prospective Study of All Age- Groups. *Medicine (Baltimore)* 2005;84: 218–24.
- [228]. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR et al. Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1–17.
- [229]. Moez Jallouli<sup>1</sup>, Makram Frigui<sup>1</sup>, Sameh Marzouk<sup>1</sup>, Hbib Feki<sup>2</sup>, Neila Kaddour<sup>1</sup>, Zouheir Bahloul<sup>1</sup> Mortality and prognostic factors in 146 patients with systemic lupus erythematosus in southern Tunisia *Presse Med.* 2008; 37: 1711–1716

- [230]. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:1–11.
- [231]. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:85–91.
- [232]. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:399–406.
- [233]. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MW, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:577–83.
- [234]. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168–72.
- [235]. Andrade RM, Alarcon GS. Antimalarials in systemic lupus erythematosus: benefits beyond disease activity. *Future Rheumatol* 2006;1:225–33.
- [236]. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221–5.
- [237]. Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single centre. *Medicine* 1999;78:148–66.

- [238]. M. Bouras\*, F. Hali , K. Khadir , H. BenchikhiService de dermatologie et vénéréologie, CHU IbnRochd, 1, quartier des Hôpitaux, 20000Casablanca, Maroc
- [239]. G. Thomasa, L. Chichea, J. Mancini b, A. Aoubac, M. Ebc, E. Jougla c, J.-R. Harlea67e Congrès de la Société nationale franc, aise de médecine interne, 5, 6 et 7 juin 2013, Marseille / La Revue de médecine interne 34S (2013) A32–A84
- [240]. Paton.N, Cheong.K. Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus Q J Med 1996; 89:531–538
- [241]. Ruiz.J, Dominguez.N. The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): A Clinical– Immunological Tool to Predict Infections in Lupus Patients Front. Immunol., 14 January 2019
- [242]. Jung.J, Yoon.D. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus Sci Rep. 2019; 9: 9704.
- [243]. Hou.C, Jin.O. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2018 Oct;37(10):2699–2705
- [244]. Khedher.M, Said.F. Les infections au cours du lupus érythémateux systémique La Revue de Médecine Interne,Volume 38, June 2017, Page A176

## الوفيات المرتبطة بمرض الذئبة

(بصدد 05 حالات)

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/04/12

### من طرف

الأنسة السطواني سكيئة  
المزدادة في 14 نونبر 1993 بمكناس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات المفتاحية

الذئبة - معدل الوفيات - التورط الحشوي - HTAP - الحمل - الإنذار

### اللجنة

الرئيس و المشرف	السيد مودن محمد كريم.....
	أستاذ في الطب الداخلي
أعضاء	السيد زيني علي.....
	أستاذ مبرز في الطب الداخلي
	السيد الضو هشام.....
	أستاذ مبرز أمراض الدم السريرية
	السيد سيئاء محمد.....
	أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
	السيد الكرطوطي عبد السلام.....
	أستاذ في الصيدلة الإكلينيكية