



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

Année 2018

Thèse N° 153

**Lupus érythémateux systémique :
expérience de l'hôpital militaire avicenne
de marrakech. (à propos de 40 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/07/2018

PAR

Mlle. Aicha LAROUSS

Née Le 16 octobre 1991 à Boujdour

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES :

Lupus érythémateux systémique – atteintes viscérales –

Auto_anticorps – Traitements.

JURY

Mme. L. ESSADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRÉSIDENT

Mr. H. QACIF

Professeur agrégé de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr. M. ZYANI

Professeur agrégée de Médecine Interne

} **JUGES**

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تَبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

الأحقاف: 15





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

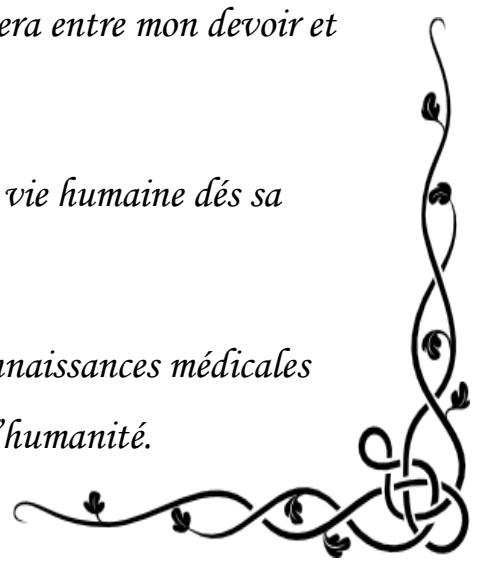
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES



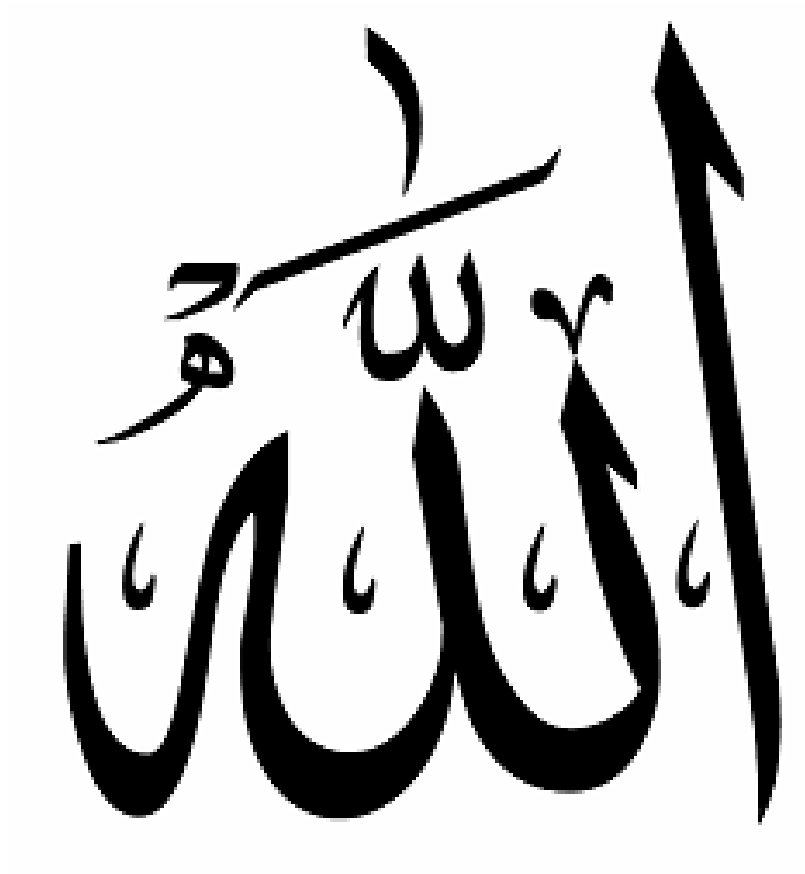
« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

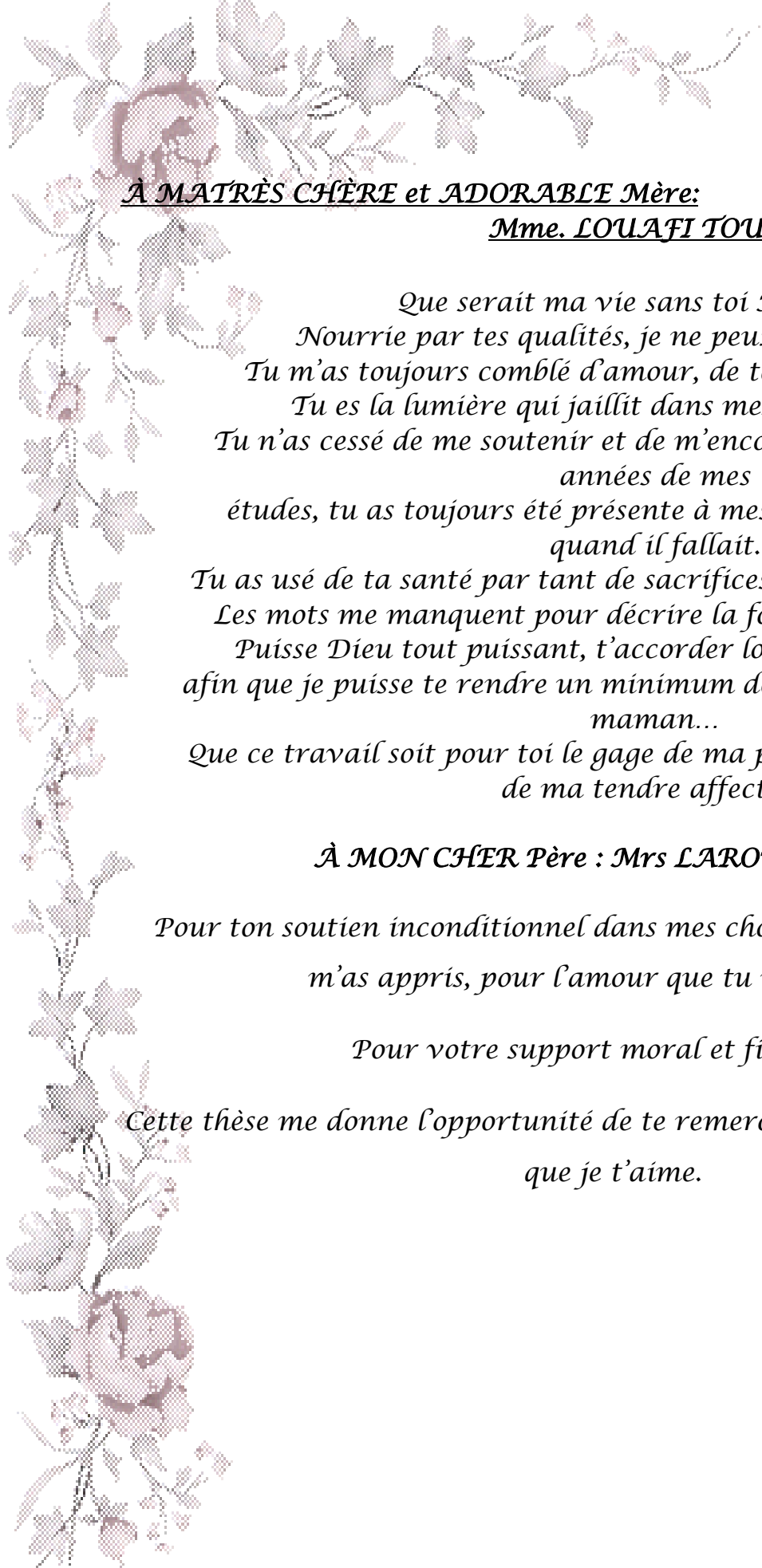


Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse ... 



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



À MATRÈS CHÈRE et ADORABLE Mère:

Mme. LOUAFI TOURIA

Que serait ma vie sans toi MAMAN ?

Nourrie par tes qualités, je ne peux être qu'heureuse.

Tu m'as toujours comblé d'amour, de tendresse et d'affection.

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes

études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices...j'en suis reconnaissante.

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman...

Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection

À MON CHÈRE Père : Mrs LAROUISS MOHAMED

Pour ton soutien inconditionnel dans mes choix, pour tout ce que tu m'as appris, pour l'amour que tu m'as donné.

Pour votre support moral et financier.

Cette thèse me donne l'opportunité de te remercier, mais aussi de te dire que je t'aime.

À L'ÂME DE MA TRÈS CHÈRE TANTE

Mme.ZAHRA LHIHI

Tu étais toujours avec moi, dans mon cœur et dans mon esprit
J'aurais tant aimé que tu sois présente
Puisse DIEU tout puissant, ait ton ÂME dans sa sainte miséricorde

A Mes CHÈRS Frères : ACHRAF, TARIK et SOLAYMANE :

Vous étiez toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments vous m'avez pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles ; vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous aime.

À ma deuxième famille : mon cher oncle ABD LAZIZ JILIBINA, à mes chères âmes sœurs Sabah Jlibina, Afaf Jlibina et à mes chers frères Khalid Jlibina, Lahcen Ouknin et Fayçal Jlibina:

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.
Puisse DIEU, le tout puissant, vos préserver du mal, vos combler de santé et de bonheur.

À mes chers oncles et tantes et leurs chaleureuses familles
À mes chers cousins et cousines

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limites. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous. Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

À mes chères amies : LailaTays, SamiaMadih, Mona ELaabassi, Badiaa Lbasri, Zahira Lazrak, Sara Mohcin, RihameMakhouad, Nahid Mahir et Lamia Laghrari :

On a commencé ensemble, et nous voilà entraîné de tracer nos chemins ensemble. On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs de joie de folie et de fous rires. Vous étiez toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS :

Que dieu les bénisse et les accueille dans son éternel paradis.
Que ce modeste travail leur rende hommage.

À DrMOHAMED KAAKOUA

Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport
Je vous pris, cher Dr, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et ma profonde gratitude.

À mes très chères copines

Aziza Tangi, Safaa Ouadji, Mimouna Ezzaier, Zakia toumi, Toumana Khaya, Fatim Ezzahra Zenzoum

Je suis plus que chanceuse de vous avoir, je vous remercie pour votre présence et votre soutien, pour les bons moments passés en votre compagnie.

Merci pour votre amitié et vos encouragements.
Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.

À mes chers amis

Abidine, Karim, Khalid, Youness, Mohammed, Soufiane :

À tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs, je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur



REMERCIEMENTS



A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE :
PR. LAMIA ESSAADOUNI
Professeur de Médecine interne et chef De service De Médecine
interne
Hôpital CHU Mohammed VI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves.

Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.

Veillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
Pr. HASSAN QACIF
Professeur agrégé en médecine interne
Hôpital Militaire Avicenne

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur et compétence. Nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité et votre simplicité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.

J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limites. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE :
PR. MOHAMMED ZYANI
Professeur de Médecine interne et chef De service De Médecine
interne
À l'hôpital Militaire Avicenne

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous, cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.



ABBREVIATIONS

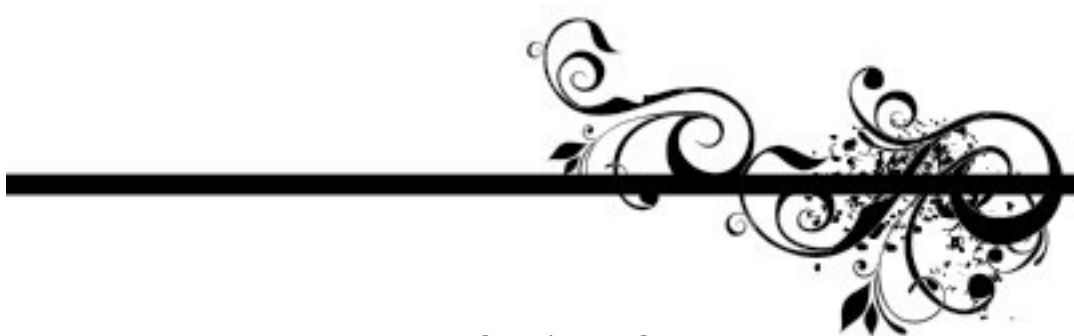


Liste des abréviations

LES :	Lupus érythémateux systémique
ACR :	American college of Rheumatology
SLICC :	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLEDAI :	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Ac :	Anticorps
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ARN :	Acide Ribonucléique
ATCD :	Antécédent
MCP :	Métacarpophalangienne
MTP :	Métatarsophalangienne
HTA :	Hypertension artérielle
PBR :	Ponction Biopsie Rénale
GN :	Glomérulonéphrite
ECG :	Electrocardiogramme
TDM :	Tomodensitométrie
BK :	Bacille de Koch
NFS :	Numération Formule Sanguine
AHAI :	Anémie Hémolytique Auto-Immune
EPP :	Electrophorèse des Protéines plasmatique
AAN :	Anticorps Anti-Nucléaire
Anti RNP :	Anti-Ribonucléoprotéine
Anti Sm :	Anti-Smith
HTAP :	Hypertension de l'Artère Pulmonaire
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
TVP-EP :	Thrombose Veineuse Profonde-Embolie Pulmonaire
AEG :	Altération de l'Etat Générale
FAR :	Force Armée Royale
CNOPS :	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale

CNSS :	Caisse Nationale de Sécurité Sociale
SAPL :	Syndrome des anticorps Anti-Phospholipide
AZA :	Azathioprine
CYC :	Cyclophosphamide
MMF :	Mycophénolate Mofétil
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
CTC	Corticothérapie
APS :	Antipaludiéens de Synthèse
INH :	Isoniazide
LED :	Lupus Erythémateux Disséminée
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
NETose :	Neutrophil Extracellular Trap
IFN-α :	Interferon alpha
BLys :	Blymphocytestimulateur
LB :	Lymphocyte B
LT :	Lymphocyte T
APC	Cellule Présentatrice d'Antigène
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
IgM :	Immunoglobulines M
IgA :	Immunoglobuline A
IgG :	Immunoglobuline G
IL :	Intérléukine
BAFF :	B-cell activating factor
EBV :	Epstein Barr Virus
FSS :	Fatigue Severity Score
LEA :	Lupus Erythémateux Aigue
LEC :	Lupus Erythémateux chronique
IPP :	Inter-phalangienne proximale
LEC :	Lupus Erythémateux chronique

IPP :	Inter-phalangienne proximale
PR :	Polyarthrite Rhumatoïde
SGS :	Syndrome de Gougerot-Sjögren
CPK :	Créatine Phosphokinase
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
ERG :	Eléctrorétinogramme
VS :	Vitesse de Sédimentation
CRP :	protéine C réactive
APL :	Anticorps anti-phospholipides



PLAN



INTRODUCTION	- 1 -
PATIENTS ET MÉTHODES	- 4 -
I. PATIENTS	- 5 -
II. Méthodes	- 5 -
III. Méthodes statistiques	- 6 -
RÉSULTATS	- 7 -
Etude épidémiologique	- 8 -
1. Âge, sexe et niveau socio-économique	- 8 -
2. Répartition géographique	- 13 -
Étude clinique	- 14 -
1. l'admission de nos patients.....	- 14 -
2. Les antécédents de nos patients	- 17 -
3. Différentes atteintes appareil par appareil	- 20 -
4. Bilan inflammatoire	- 34 -
5. Bilan immunologique	- 35 -
6. les pathologies associées	- 38 -
7. Lupus et grossesse	- 38 -
8. indice d'activité de la maladie	- 39 -
9. Traitement et évolution	- 39 -
DISCUSSION	- 43 -
I. Etude théorique	- 44 -
1. Historique.....	- 44 -
2. Définition et critères de classification	- 45 -
3. Physiopathologie	- 48 -
4. Données épidémiologiques	- 65 -
5. Diagnostic positif	- 67 -

6	Formes cliniques	- 93 -
7.	Traitement	- 99 -
II.	Discussion de nos résultats :.....	- 112 -
1.	Caractéristiques des patients :	- 113 -
2.	Atteintes cliniques :.....	- 117 -
3.	Données biologiques	- 122 -
4.	Traitement.....	- 124 -
5.	évolution et suivi :	- 125 -
	<i>CONCLUSION</i>	- 127 -
	<i>ANNEXES</i>	- 129 -
	Résumé	- 150 -
	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	-155-



Liste des tableaux et figures



Liste des tableaux :

- Tableau 1 : Répartition du nombre des cas selon les tranches d'âge
- Tableau 2 : Distribution de la population selon les catégories professionnelles
- Tableau 3 : Répartition des cas selon le mode de consultation
- Tableau 4 : Répartition des cas selon le motif de consultation
- Tableau 5 : Répartition des cas selon les différents médicaments pris.
- Tableau 6 : Répartition des cas selon les manifestations dermatologiques
- Tableau 7 : Répartition des cas selon les différents signes ostéo-articulaires
- Tableau 8 : Répartition des cas selon les signes cliniques rénaux
- Tableau 9 : Répartition des patients selon les classes de la néphropathie lupique
- Tableau 10 : Répartition des patients selon les manifestations neuropsychiatrique.
- Tableau 11 : Répartition des patients selon les manifestations cardio-vasculaires.
- Tableau 12 : Répartition des patients selon les principales atteintes cardiaques
- Tableau 13 : Répartition des patients selon les signes pleuro-pulmonaire.
- Tableau 14 : Répartition des patients selon les principaux signes cliniques hématologique
- Tableau 15 : Répartition des cas selon les types d'anémie.
- Tableau 16 : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques.
- Tableau 17 : Répartition des cas selon les principaux signes cliniques digestifs.
- Tableau 18 : Répartition des cas selon les signes oculaires
- Tableau 19 : Répartition des cas selon les atteintes oculaires.
- Tableau 20 : Résultat de l'EPP sérique chez nos patients.
- Tableau 21 : Répartition des patients selon les anomalies immunologiques.
- Tableau 22 : Niveau d'activité de la maladie définie selon le score de SLEDAI.
- Tableau 23 : Complication de la corticothérapie systémique chez 32 patients.
- Tableau 24 : Répartition des cas selon l'évolution au cours du suivi.

- Tableau 25 : Critère de classification d'ACR pour le Lupus érythémateux systémique.
- Tableau 26 : Liste des médicaments qui peuvent induire un LES
- Tableau 27 : Incidence et prévalence du Lupus dans quelques pays
- Tableau 28 : Classification des manifestations dermatologiques de Lupus
- Tableau 29 : Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries
- Tableau 30 : Répartition des patients selon l'âge dans différentes séries
- Tableau 31 : Fréquence des manifestations cutanées selon les différentes études.
- Tableau 32 : Fréquence des manifestations articulaires selon les séries.
- Tableau 33 : Fréquence de la poussée cardiaque selon les études.
- Tableau 34 : Fréquence de la poussée pleuro-pulmonaire selon les études
- Tableau 35 : Fréquence comparée des manifestations cliniques selon différentes séries nationales.
- Tableau 36 : Pourcentage des cas selon la thérapeutique administrée dans les différentes Séries
- Tableau 37 : Répartition des malades selon l'évolution au cours du suivi dans les différentes séries

Liste des figures :

- Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe
- Figure 2 : Répartition des patients en fonction du sexe et de la tranche d'âge
- Figure 3 : Répartition des cas selon le statut marital
- Figure 4 : Répartition des cas selon la couverture médicale
- Figure 5 : Répartition des cas selon la distribution géographique
- Figure 6 : Répartition des cas selon le milieu d'origine
- Figure 7 : Répartition des cas selon la présence d'antécédent pathologique
- Figure 8 : Répartition des principaux antécédents personnels
- Figure 9 : Distribution des cas selon les antécédents familiaux
- Figure 10 : Répartition des patients par type d'atteinte pleuropulmonaire
- Figure 11 : Répartition des cas selon l'aspect en Immunofluorescence indirecte des AAN
- Figure 12 : Répartition des traitements tout au long de l'évolution de la maladie
- Figure 13 : Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie.
- Figure 14 : Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES.
- Figure 15 : Participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES
- Figure 16 : Contribution cellulaires au développement de LES.
- Figure 17 : interaction entre un LT et APC
- Figure 18 : interaction entre LT et LB
- Figure 19 : implication des cytokines dans le LES.
- Figure 20 : Physiopathologie du LES
- Figure 21 : Érythème en aile de papillon avec photosensibilité et ulcération muqueuse de la lèvre inférieure
- Figure 22 : Lésion érythémato-squameuse des mains respectant les articulations

interphalangiennes

Figure 23 : Lupus érythémateux subaigu annulaire

Figure 24 : Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme

Figure 25 : Lupus discoïde du visage

Figure 26 : LEC à type de lupus tumidus du visage

Figure 27 : Lupus érythémateux chronique à type d'engelure

Figure 28 : Panniculite lupique (atrophie cicatricielle)

Figure 29 : Déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud

Figure 30 : Illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupique.

Figure 31 : Algorithme de traitement proposé pour divers sous-types pathologiques de la néphropathielupique.



INTRODUCTION



Le lupus érythémateux systémique (LES) est le chef de file des maladies auto-immunes systémiques. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 40 cas par 100 000 selon les ethnies [1]

Cette est une maladie ubiquitaire 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. La race noire est particulièrement touchée avec une sévérité clinique plus importante. [2, 3, 4, 5]

Le LES est le prototype de la maladie auto-immune. Il est en effet caractérisé par la production d'auto-anticorps et le dépôt diffus de complexes immuns conduisant à une inflammation et à des lésions tissulaires responsables d'un grand polymorphisme clinique et de nombreux stigmates biologiques d'auto-immunité. [6,7]

L'étiologie de la maladie lupique reste indéterminée ; de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux entreraient en jeu et aboutissent au déclenchement d'une réponse immunitaire anormale dirigée essentiellement contre le noyau cellulaire et qui va être à l'origine de la maladie et de son histoire naturelle. [8, 9, 10,11]

Les anticorps antinucléaires et les anti-ADN natifs représentent un marqueur sérologique majeur du LES du fait de leur fréquence au cours de la maladie et leur spécificité. La grande diversité des manifestations cliniques rend souvent le diagnostic difficile. Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet en effet de certifier le diagnostic, ce qui rend compte de l'intérêt des critères de classification de l'ACR [12,13] mais aussi des nouveaux critères diagnostiques de SLICC [14] qui ont été récemment élaborés dans le but de faciliter l'approche diagnostique initiale.

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

d'emblée gravissime jusqu'à preuve de contraire avec une recherche systématique des atteintes pronostiques qui mis 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 [15]

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.

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

Nous avons mené une étude rétrospective sur dossiers des différents cas de LES pris en charge dans le service de Médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech d'une durée de 5 ans allant de janvier 2013 au décembre 2017 dont le but est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de ces patients.



PATIENTS

ET

MÉTODES



I. PATIENTS :

1. Type, date et lieu d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive portant sur des patients pris en charge pour lupus érythémateux disséminé, colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 5 ans allant de janvier 2013 au décembre 2017.

2. Population étudiée :

Ce travail a porté sur 40 malades atteints de LES, qui ont été pris en charge et suivi au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période de 5 ans.

3. Critère d'inclusion :

Tous les patients ayant au moins 4 critères de L'ACR (**Annexe 5**) au moment de diagnostic ont été inclus dans l'étude.

II. Méthodes

1. Recueil des données :

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

Fiche d'exploitation : (**Annexe1**)

2. systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) : (Annexe 7)

Édité en 1992, le SLEDAI mesure l'activité de la maladie au cours des 10 derniers jours.

C'est un index global comprenant 24 variables cliniques et biologiques. L'activité de la maladie peut s'étendre de 0 à 105. Les catégories suivantes d'activité ont été définies en se basant sur les points de SLEDAI : **(Annexe 8)**


- aucune activité (SLEDAI=0)
- activité bénigne (SLEDAI=1-5)
- activité modérée (SLEDAI=6-10)
- activité élevée (SLEDAI=11-19)
- activité très élevée (SLEDAI sup ou égale à 20)

3. définitions : (Annexe 9)


- Pousée lupique : augmentation du SLEDAI de 3 unités
- Rémission complète : lorsque l'indice du SLEDAI est égal à 0
- Rémission partielle : diminution de l'indice du SLEDAI de 3 unités.
- Aggravation : augmentation de l'indice du SLEDAI de 3 unités au cours de la poussée.
- Lupus grave : présence d'au moins une atteinte viscérale ou de complication hématologique à type d'anémie hémolytique ou de thrombopénie $< 50\ 000\ \text{mm}^3$

III. Méthodes statistiques :

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Excel 2013.



RÉSULTATS



I. Etude épidémiologique :

1. Âge, sexe et niveau socio-économique :

Nous avons recruté dans notre série 40 patients.

a) Sexe :

Notre série comprend 33 femmes soit 82,5% de la population étudiée et 7 hommes soit 17,5% avec un sex-ratio femme/homme de 4.71. (Figure 1).

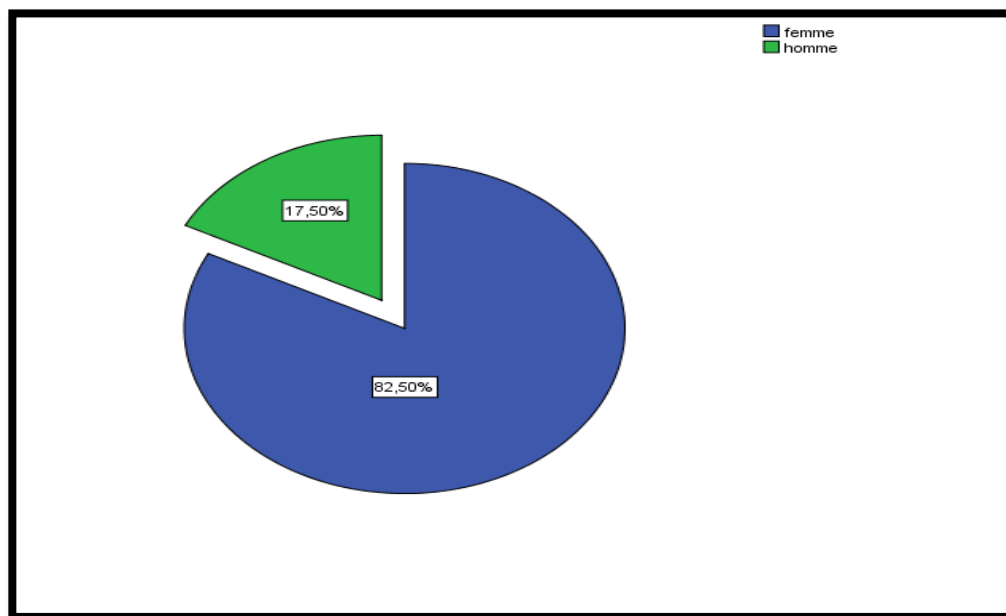


Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe.

b) Âge :

Dans notre série la moyenne d'âge des patients recrutés était de 40 +/- 15 ans avec un âge minimal de 18 ans et maximal de 85 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge :

- la tranche d'âge de plus de 50 ans est représentée par 12 patients soit 30% de la population recrutée
- la tranche d'âge de 30 à 39 ans est représentée par 11 malades soit 27,5% de la population recrutée
- La tranche d'âge de 20 à 29 ans est représentée par 9 malades soit 22,5% de la population recrutée
- La tranche d'âge entre 40 et 50 ans est représentée par 5 malades soit 12,5% de la population recrutée
- La tranche d'âge de moins de 20 ans est représentée par 3 cas soit 7,5% de l'ensemble des patients. (Tableau1)

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

		sexe		Total	pourcentage
		Femme	homme		
tranche d'âge	< 20 ans	3	0	3	7.5 %
	20 – 29 ans	7	2	9	22.5 %
	30 – 39 ans	11	0	11	27.5 %
	40 – 49 ans	4	1	5	12.5 %
	> 50 ans	8	4	12	30.0 %
Total		33	7	40	100.0%

c) **Répartition selon l'âge et le sexe :**

L'étude de la répartition des patients selon l'âge et le sexe montre que :

- Dans la tranche d'âge de moins de 20 ans, le nombre de patients est de 3, 3 femmes et pas d'hommes.

- Dans la tranche d'âge de 20 à 29 ans, le nombre de malades est de 9, 7 femmes (77.8%) et 2 hommes (22.2) soit un sex-ratio de 3,5.
- Dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans, le nombre de malades est de 11, 11 femmes et pas d'hommes.
- Dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, le nombre de malades est de 5, 4 femmes (80%) et 1 homme (20%) soit un sex-ratio de 4.
- Dans la tranche d'âge au-delà de 50 ans, le nombre de malades est de 12, 8 femmes (66,7%) et 4 hommes (33.3%) soit un sex-ratio de 2. (figure 2)

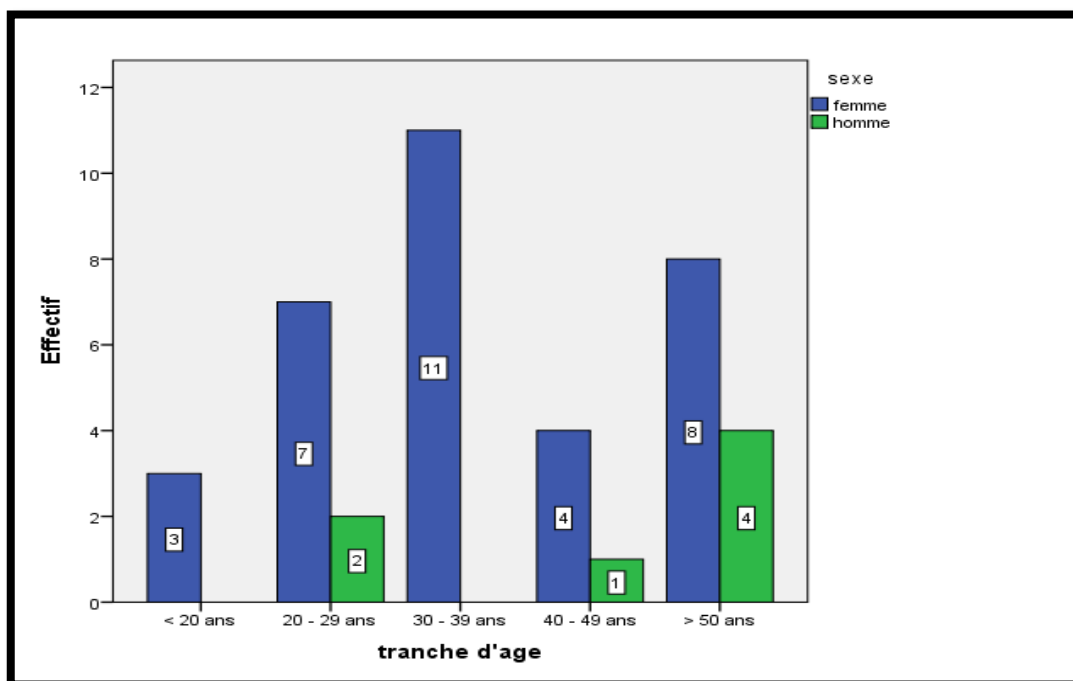


Figure 2 : Répartition des patients en fonction du sexe et la tranche d'âge

d) Statut marital :

Pour ce qui est du statut marital ; 70% des patients étaient mariés, le pourcentage des célibataires était de 20%, alors que les patients veufs et divorcés représentent respectivement 7.5% et 2.5% de l'ensemble des patients. (Figure 3)

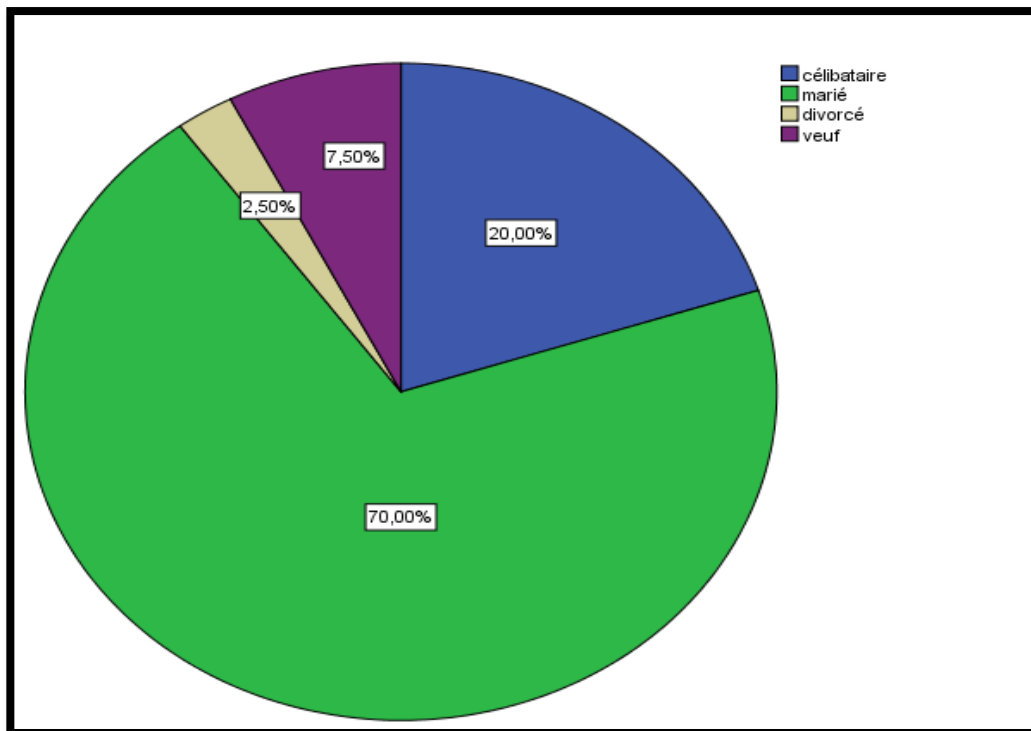


Figure 3 : Répartition des cas selon le statut marital

e) l'activité professionnelle :

Dans notre série, 22 patients soit 55% de la population recrutée étaient des femmes au foyer, les étudiants représentent 15% des patients, les fonctionnaires et les militaires en activité représentent respectivement 10% et 7.5% de la population étudiée, tandis que 12.5% de nos patients étaient des militaires en retraite. (Tableau 2)

Tableau II : Distribution de la population selon les catégories professionnelles. (n=40)

	Fréquence	Pourcentage
femmes au foyer	22	55,0
fonctionnaires	4	10,0
militaires en activité	3	7,5
scolaires	6	15,0
militaires en retraite	5	12,5
Total	40	100,0

f) Couverture sociale :

Étant donné que le lupus est une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours, nous nous sommes penchés sur la couverture sociale des patients. 39 de nos patients soit 97,5% bénéficiaient d'une couverture médicale [FAR (28 cas), CNOPS (8 cas), CNSS (2 cas)], alors que 1 cas n'avait aucune couverture sociale. (Figure 4)

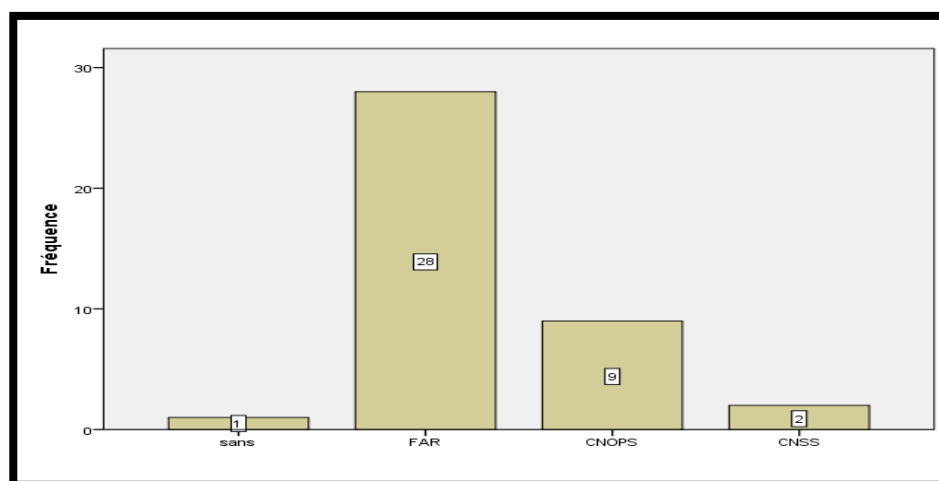


Figure 4 : Répartition des cas selon la couverture médicale. (n=40)

2. Répartition géographique :

Environ 47,5% des patients provenaient de la ville de Marrakech (Figure 5). La majorité des patients appartenait au milieu urbain soit 52,50%, 27,50% étaient de milieu semi-urbain et 20% des cas de milieu rural. (Figure 5)

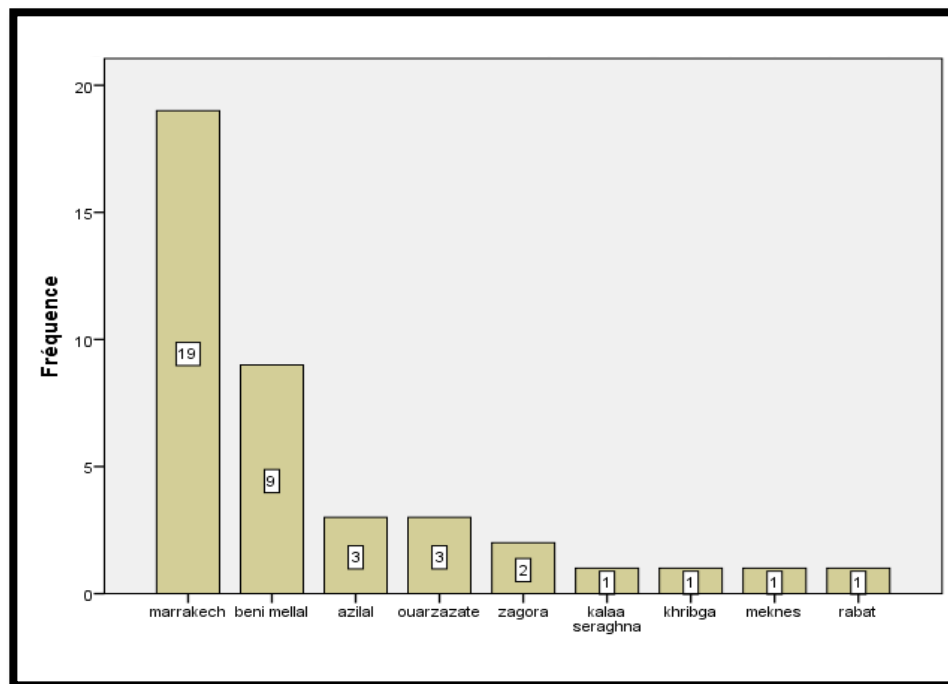


Figure 5 : Répartition des cas selon la distribution géographique.

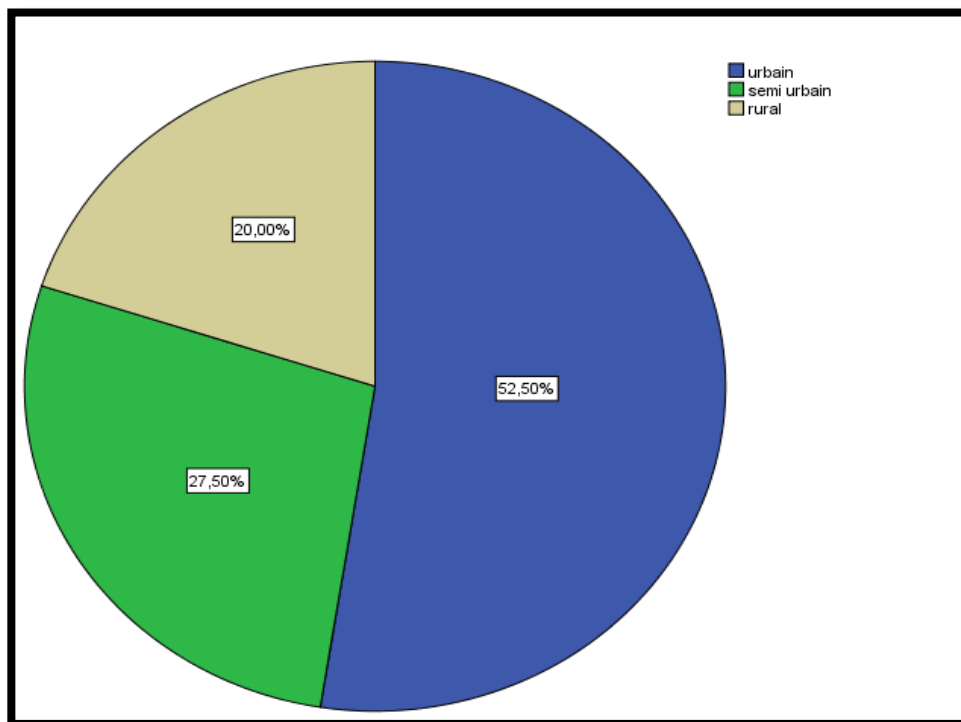


Figure 6 : Répartition des cas selon le milieu d'origine. (n=40)

II. Étude clinique :

1. l'admission de nos patients

1.1 Délai de consultation :

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

1.2 Mode d'admission :

Dans notre série le recrutement des malades a été pratiqué selon trois modes ; soit par le biais :

- De consultation : le plus fréquent, 23 cas soit 57,7%.
- Des urgences : retrouvé chez 6 cas soit 15%.
- Référé par un autre service retrouvé chez 11 cas soit 27,5% de l'ensemble des patients. (Tableau 3)

Tableau III : Répartition des cas selon le mode de consultation

	Fréquence	Pourcentage
consultation médecine interne	23	57,5 %
service des urgences	6	15 %
Autres services :	11	27,5 %
Cardiologie.	3	7,5 %
Rhumatologie.	3	7,5 %
Dermatologie.	1	2,5 %
Néphrologie.	2	5,0 %
Ophtalmologie.	1	2,5 %
Réanimation.	1	2,5 %
Total	40	100,0 %

1.3 Motif d'admission :

Les motifs d'admission des patients sont aussi variables et nombreux que les atteintes observées au cours du lupus avec en tête de file les signes généraux et les manifestations ostéo-articulaires qui représentent respectivement 75% et 65%, suivi par ordre de fréquence décroissante par les manifestations dermatologiques 35%, les manifestations pleuropulmonaires 17,5%, les manifestations cardiovasculaires 12,5% et rénales 12,5%, les manifestations neurologiques 5% et les manifestations ophtalmologiques 2,5% et hématologiques 2,5%. (Tableau 4)

Tableau IV : Répartition des cas selon le motif de consultation

Motif d'admission	Nombre de cas	pourcentage
Manifestations générales : AEG Fièvre	30 27 10	75% 67,5 % 10 %
Manifestations ostéoarticulaires : Polyarthralgie Autres	26	65 %
Manifestations dermatologiques : érythème en vespertilio photosensibilité autre	14	35 %
Manifestations pleuropulmonaires Dyspnée Douleurs thoraciques Autres	7	17.5 %
Manifestations cardiovasculaires Douleurs thoraciques TVP-EP	5	12.5 %
Manifestations rénales : syndrome œdémateux	5	12.5 %
Manifestations digestives	3	7.5 %
Manifestations neurologiques	2	5 %
Manifestation ophtalmologique	1	2.5 %
Manifestations hématologiques	1	2.5%

2. Les antécédents de nos patients :

Environ 62,5% (25 cas) de nos patients avaient des antécédents pathologiques. (Figure 7)

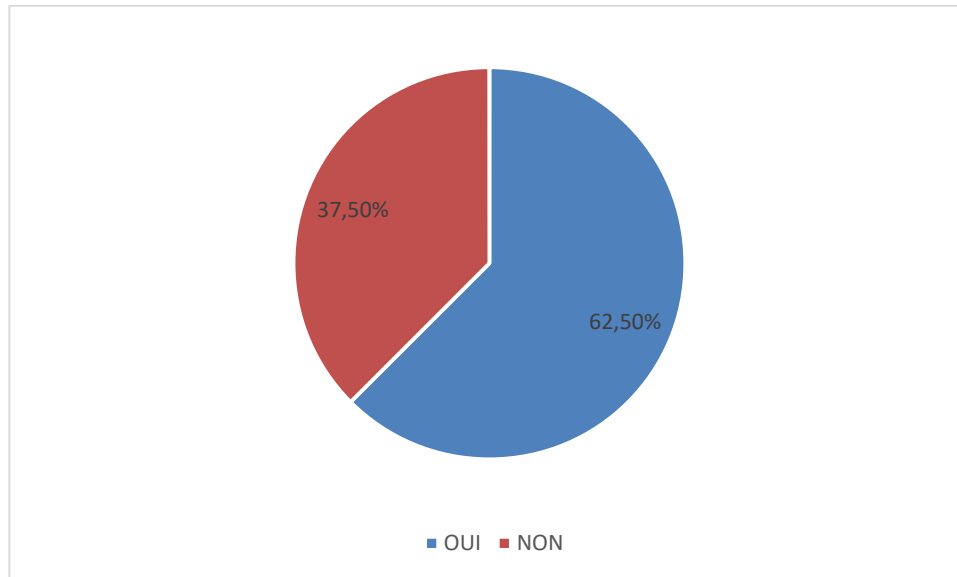


Figure 7 : Répartition des cas selon la présence d'antécédents pathologiques.

Des antécédents cardiovasculaires étaient notés chez 20% des patients (8cas), avec une hypertension artérielle sous traitement chez 15% (6cas), une thrombose veineuse profonde chez 2,5% (1cas) et rhumatisme articulaire aigu chez 2.5% de l'ensemble des patients (1 cas).

Des antécédents endocriniens étaient retrouvés chez 10% des patients (4 cas), avec un diabète type 2 dans 2,5%, un diabète type 1 chez également 2,5% des patients et une dysthyroïdie dans 5% des cas.

On a noté également des antécédents pleuropulmonaires chez 2,5% des cas.

Concernant les antécédents gynécologiques, la notion d'avortement inexpliqué était observée chez 7 patientes (21%) et 21% de nos patientes étaient ménopausées au moment de diagnostic.

Une prise médicamenteuse a été notée chez 47,5% de nos patients. (Tableau 5)

Pour ce qui est des antécédents chirurgicaux, on a noté une cholécystectomie chez 4 cas et une cure de hernie crurale chez un 1 cas. Le nombre des cas présentant des antécédents pathologiques est présenté dans la figure 8

Tableau V : Répartition des cas selon les différents médicaments pris.

type de médicaments	nombre de cas	pourcentage
corticothérapie	2	5%
antihypertenseur		
IEC	6	15%
inhibiteur calcique	3	7,50%
métformine	2	5%
sulfamide	1	2,50%
acide acétylsalicylique	1	2,50%
insuline	1	2,50%
hormones thyroïdiennes	1	2,50%
les statines	2	5%

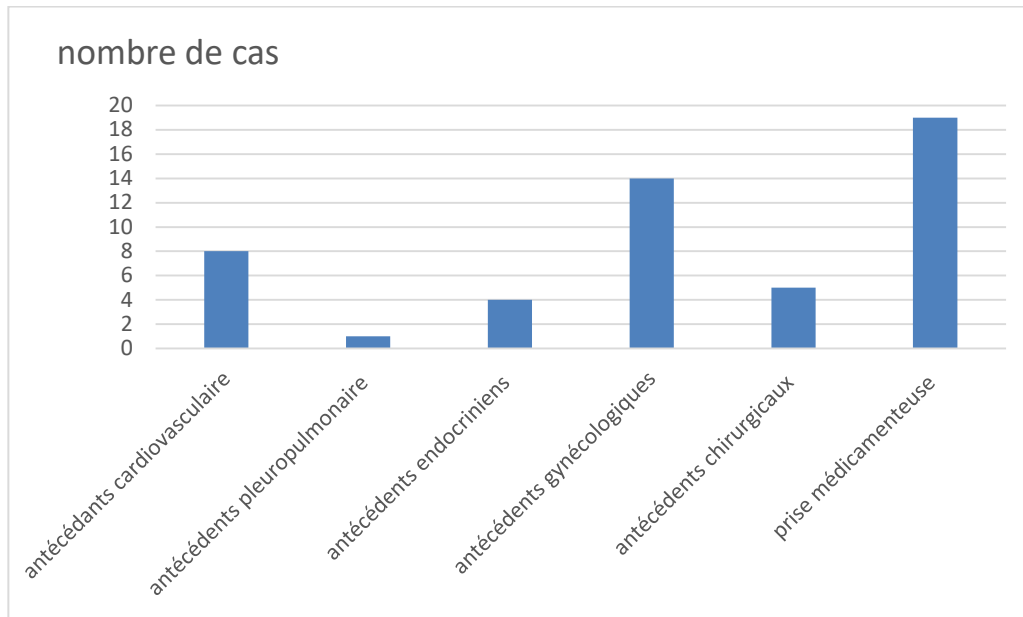


Figure 8 : Répartition des principaux antécédents personnels

L'exploration des antécédents familiaux de nos patients était difficile par manque d'informations dans les dossiers. Néanmoins nous avons recensé l'existence d'un lupus familial chez une sœur dans 1 cas, un antécédent maternel du diabète insulino-dépendant dans 2 cas et un antécédent maternel de thyroïdite auto-immune chez 2 cas. (Figure 9).

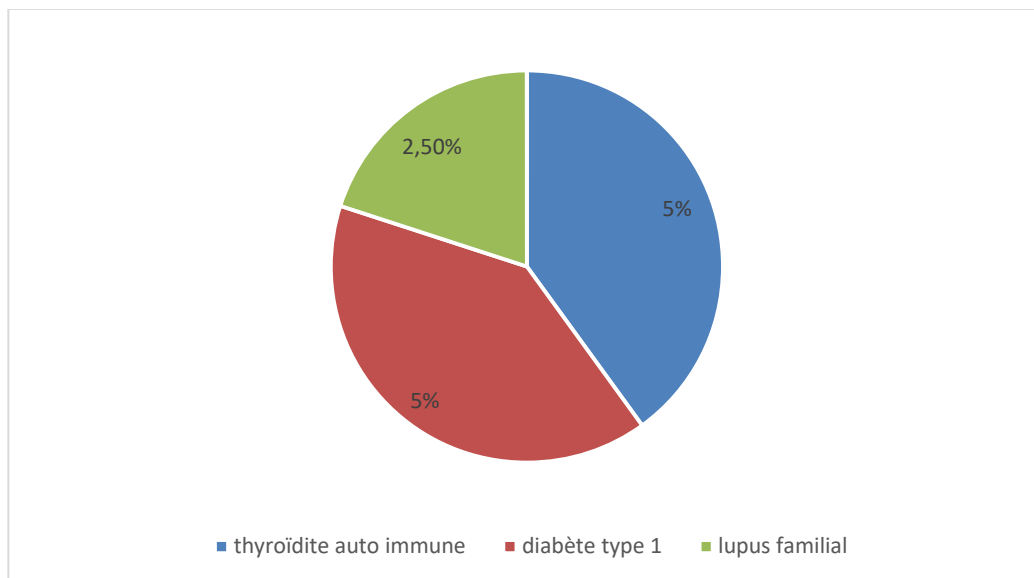


Figure 9 : Distribution des cas selon les antécédents familiaux. (n=40).

3. Différentes atteintes appareil par appareil :

3.1 Atteinte cutanéomuqueuse :

Sur 40 malades recensés, 30 (75%) avaient développé des manifestations dermatologiques du lupus.

Les manifestations cutanéomuqueuses étaient dominées par la photosensibilité (70%) suivie par l'érythème malaire (60%), l'alopecie (36,7%), érosion des muqueuses (20%), le lupus discoïde (10%) et les lésions cutanées vasculaires (16,7%). Les fréquences cumulées des signes cliniques cutanéomuqueux retrouvés sont résumées dans le tableau 6

Au plan paraclinique, une biopsie cutanée avec immunofluorescence a été pratiquée chez 5 cas (16,7%), revenue en faveur d'un lupus dans 2 cas, d'une vascularite dans 1 cas, d'une dermite inflammatoire non spécifique dans un cas et une mycose cutanée était mise en évidence chez un cas.

Tableau VI: Répartition des cas selon les manifestations dermatologiques

atteinte cutanéomuqueuse	nombre de cas	pourcentage
lésions spécifiques du lupus :	27	90 %
Érythème en vespertilio	18	60%
Érosion des muqueuses	6	20%
Lupus discoïde	3	10%
photosensibilité	21	70 %
alopécie	11	36.7 %
lésions cutanées vasculaires :	5	16.7 %
phénomène de Raynaud	3	10 %
purpura	1	3.3 %
livedo	1	3.3 %
Érythème de la main	1	3.3 %
signes de la manucure	1	3.3 %

3.2 L'atteinte ostéo-articulaire :

L'atteinte rhumatologique représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série. Elle est présente chez 80 % des cas (n=32) touchant 84,4 % des femmes (n=27) et 15,6 % des hommes (n=5).

Les polyarthralgies de type inflammatoire sont les manifestations dominantes puisqu'ils sont retrouvés chez les 32 patients touchant les grosses et petites articulations (genou, hanche, coude, main). L'arthrite est présente dans 31,3 % des cas intéressant essentiellement les petites

articulations (MCP et MTP). Les myalgies sont rapportées chez 3,1 % des cas. Une atteinte déformante était notée chez un patient à type de rhumatisme de Jaccoud. (Tableau 7)

Au plan paraclinique, le facteur rhumatoïde a été recherché chez 25 patients (88%), est revenu positif dans 5 cas (20%). Les anticorps anti peptides cycliques citrullinés ont été recherchés chez 16 patients (50%), les résultats étaient positifs dans 1 cas (6%). Des radiographies standard des articulations symptomatiques ont été pratiquées selon les signes d'appel chez 30 cas (93,75%). Chez 25 patients les radiographies étaient normales. Des signes radiologiques de destructions articulaires ont été objectivés dans 4 cas avec des érosions et pincement articulaire dans 1 cas, une synovite des MCP dans 3 cas. L'ostéodensitométrie était demandée chez les 32 patients et avait retrouvé une ostéopénie et/ ou une ostéoporose chez environ 31,25% des patients (n=10).

Tableau VII : Répartition des patients selon les différents signes ostéo-articulaires.

atteinte ostéoarticulaire	nombre de cas	pourcentage
Polyarthralgie	32	100%
arthrite	10	31,30%
myalgie	1	3,10%
synovite	1	3,10%
rhumatisme de Jaccoud	1	3,10%

3.3 Atteinte rénale :

L'atteinte rénale concerne 40% de nos patients (n=16). Elle est présente au moment du diagnostic chez 5 patients. 11 patients l'ont manifestée ultérieurement.

L'atteinte rénale a intéressé 87,5% des femmes (n=14) et 12,5% des hommes (n=2). Elle est symptomatique dans 62,5% des cas (n=10) avec dans 50% des cas des œdèmes et une HTA dans 43,75% des cas. La protéinurie était positive dans 12,5% des cas. Une Hématurie macroscopique était rapportée dans 1 cas. Les fréquences cumulées des signes cliniques rénaux sont résumées dans le tableau 8

Au plan paraclinique, les anomalies du sédiment urinaire étaient par ordre de fréquence : l'hématurie microscopique dans 50 %, la leucocyturie dans 31,3%. La fonction rénale était conservée chez 9 patients (56,2%), une élévation de la créatinémie était retrouvée chez 7 patients soit 23% des cas. Une échographie rénale était pratiquée sur 6 patients (37,5%) a révélé une bonne différenciation cortico-médullaire chez 4 cas (66,6%), une mauvaise différenciation corticale chez 1 cas (16,6%) et une dilatation pyélocalicielle avec vessie de lutte chez 1 cas (16,6%).

Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques rénaux (n=16)

Atteinte rénale	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome œdémateux	8	50 %
HTA	7	43.75 %
Asymptomatique	6	37.5 %
Hématurie macroscopique	1	6.25 %

La principale indication de la ponction-biopsie rénale (PBR) était l'existence de protéinurie supérieure à 500 mg/ 24H. Ainsi, 16 PBR ont été réalisées. Les glomérulonéphrites GN type II sont les plus fréquentes représentant 50% des cas. Les GN type III et IV chacune était retrouvée dans 18,8% des cas, une NG type I était objectivée dans 6,3% des cas, une lésion non stadifiée était retrouvée chez 1 cas (6,3%). Les classes V et VI n'ont pas été observées. (Tableau 9)

Tableau IX: Répartition des patients selon les classes de la néphropathie lupique.(n=16)

Stades de la néphropathie lupique	Nombre de cas	Pourcentage
Stade I	1	6.3 %
Stade II	8	50 %
Stade III	3	18.8 %
Stade IV	3	18.8 %
Non stadifiée	1	6.3 %

3.4 Atteinte neuropsychiatrique :

Elle a été recensée chez 9 patients (22,5%), 2 malades avaient manifesté l'atteinte neuropsychiatrique au moment du diagnostic et 6 cas (66,6%) l'ont développé au cours de l'évolution de la maladie. Sur les 9 malades avec neurolupus, 22,25% (n=2) avaient des signes neurologiques associés à des signes psychiatriques, 55,5% (n=5) avaient des manifestations neurologiques pures et 22,25% (n=2) avaient des signes psychiatriques isolés.

Les manifestations neurologiques centrales consistaient en un déficit moteur des membres inférieurs, une agitation psychomotrice et un trouble de conscience étaient notés chez 1 patient chacun (11,11%). Des dysfonctions cognitives légères à type d'altération de la mémoire et des troubles de concentration étaient retrouvées chez 1 patient (11,11%).

Les manifestations neurologiques périphériques étaient à type de neuropathie périphérique chez 3 malades (33,33%).

Les manifestations psychiatriques étaient dominées par la dépression dans 2 cas (22,22%) suivis par la confusion chez 1 cas (11,11%). Les fréquences cumulées des différents signes neuropsychiatriques sont résumées dans le tableau 10.

Au plan paraclinique, sur les 9 patients une TDM cérébrale était réalisée chez 6 patients (66,67%), était normale dans les 6 cas.

Tableau X: Répartition des patients selon les manifestations neuropsychiatriques.

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

3.5 Atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiovasculaire était observée chez 9 patients (22,5%). Elle était cliniquement symptomatique chez 7 patients (77,77%). Les signes cliniques étaient une douleur thoracique dans 3 cas, une dyspnée chez 4 cas, une grosse jambe aiguë chez 1 cas et un tableau d'insuffisance cardiaque droite dans un cas. (Tableau 11).

Au plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez tous nos malades. La majorité de nos patients était en rythme régulier sinusal. Une hypertrophie ventriculaire gauche était notée chez 2 malades et un bloc de branche gauche chez 1 cas.

Les données de l'échographie transthoracique ont été retrouvées chez 34 patients. Cette dernière a objectivé une anomalie dans 9 cas. L'atteinte cardiovasculaire était dominée par la péricardite lupique dans 6 cas (66,6%), une HTAP était retrouvée chez un cas (11,1%). L'endocardite de Libman Sacks était confirmée par l'échographie transoesophagienne dans 1 cas et les thromboses vasculaires chez 3 cas (33,3%) dont une patiente avait un SAPL. (Tableau 12).

Tableau XI : Répartition des patients selon les manifestations cardiovasculaires (n=9)

signes cardiovasculaires	Nombre de cas	Pourcentage
Dyspnée isolée	3	33.3 %
Douleur thoracique	2	22.2 %
Insuffisance cardiaque droite	1	11.1 %
Grosse jambe aiguë	1	11.1 %
Asymptomatique	2	22.2 %

Tableau XII : Répartition des patients selon les principales atteintes cardiaques. (n=9)

Type d'atteinte cardiaque	Nombre de cas	Pourcentage
Péricardite	6	66.6 %
Thrombose vasculaire	3	33.3 %
HTAP	1	11.1 %
Endocardite de Libman Sacks	1	11.1 %
Angor	3	33,3%

3.6 Atteinte pleuropulmonaire :

Elle était présente dans 10 cas (25%), inaugurale dans 7 cas et survenant dans le cadre d'une poussée ultérieure du lupus dans 3 cas. 8 malades avaient une atteinte symptomatique (80%) avec une toux dans 4 cas (40%), des crachats hémoptoïques dans 1 cas (10%), des douleurs pleurales dans 1 cas (10%) et une dyspnée dans 3 cas (30%). On a noté un syndrome d'épanchement pleural chez 2 cas. (Tableau 13).

Au plan paraclinique, la radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique. Ces explorations radiologiques ont retrouvé un épanchement pleural de faible abondance dans 4 cas, une pneumopathie interstitielle chronique a été notée dans 2 cas.

Une atéléctasie parenchymateuse était retrouvée dans 2 cas (20%) et une pneumonie lupique chez 1 cas (10%) traduit par un syndrome alvéolaire post basal gauche.

L'exploration fonctionnelle respiratoire était réalisée chez 3 patients (30%), elle a objectivé un syndrome restrictif dans 1 cas. L'analyse du liquide pleural avait objectivé un liquide exsudatif lymphocytaire chez 3 patients.

La recherche des BK dans les crachats était réalisée chez 22 patients le résultat est revenu négatif chez les 22 malades.

Au total, l'atteinte pleurale était présente chez 6 patients (60%), l'atteinte parenchymateuse chez 3 patients (30%), l'atteinte bronchique chez 2 patients et l'atteinte vasculaire dans 1 cas (10%). (Figure 10)

Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaire.(n=10)

Signes pleuropulmonaires	Nombre de cas	Pourcentage
Toux	4	40 %
Dyspnée	3	30 %
Syndrome d'épanchement pleural	2	20 %
Crachats hémoptoïque	1	10 %
Douleur pleurale	1	10 %

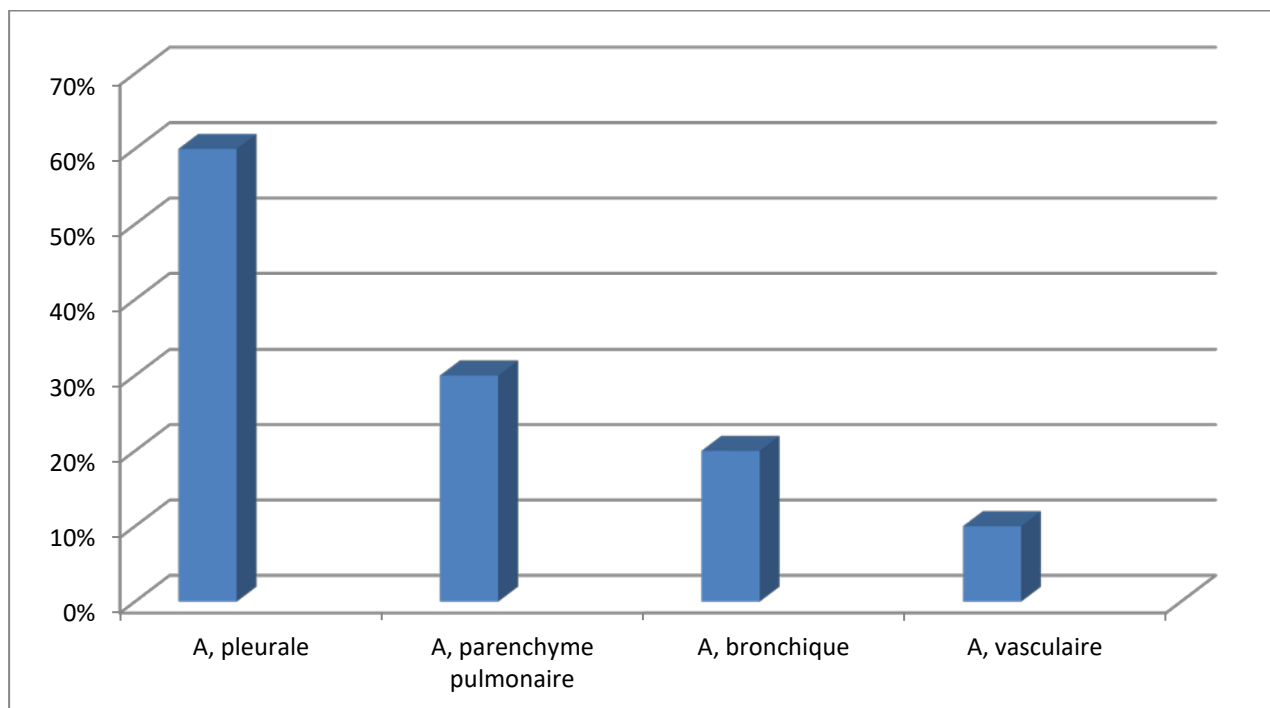


Figure 10: Répartition des patients par type d'atteinte pleuropulmonaire

3.7 Atteinte hématologique :

Vingt-six patients présentaient une atteinte hématologique (65 %) ; cette dernière était l'atteinte révélatrice principale chez 10 cas (38,46 %) ; par une pancytopénie dans 1 cas, syndrome anémique isolé dans 6 cas et un syndrome anémique et hémorragique dans 3 cas.

L'atteinte hématologique est symptomatique cliniquement chez 12 patients (46,15%), le syndrome anémique était retrouvé dans 9 cas (34,6%), le syndrome hémorragique dans 3 cas (11,5%) et l'association d'un syndrome hémorragique et anémique étaient retrouvées chez 1 cas (3,8%). Les fréquences cumulées des différents signes hématologiques sont résumées dans le tableau 14.

La NFS avait objectivé une anémie dans 20 cas (76, 92%), l'anémie était normochrome normocytaire dans 11 cas (42, 31%), hypochrome microcytaire dans 8 cas (30,77%). Le mécanisme hémolytique auto-immun était retenu chez 7 patients (26, 93%).

Des anémies pour lesquelles des mécanismes autres que l'auto-immunité avaient été retenus, il s'agit d'une anémie inflammatoire chez 4 cas (20%), carencielle chez 5 cas (25%) et par insuffisance rénale chez 4 cas (20%). Les différents types d'anémies retrouvées sont classés dans le tableau 15.

Une lymphopénie était retrouvée chez 15 cas (57,6%), une neutropénie dans 4 cas (15,3%) et une thrombopénie dans 3 cas (11,5%).(Tableau16)

Tableau XIV: Répartition des cas selon les principaux signes cliniques hématologiques (n=26)

Signes hématologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome anémique	9	34.6 %
Syndrome hémorragique	3	11.5 %
Syndrome anémique / hémorragique	1	3.8 %

Tableau XV : Répartition des cas selon les types d'anémies (n=26)

types d'anémie	Nombre de cas	Pourcentage
AHAI	7	27 %
A. carencielle	5	19.2 %
A. inflammatoire	4	15.3 %
Insuffisance rénale	4	15.3 %

Tableau XVI : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques. (n=26)

atteintes hématologiques	Nombre de cas	Pourcentage
AHAI	7	27 %
Thrombopénie	3	11.5 %
Lymphopénie	15	57.6 %
neutropénie	4	15.3 %

3.8 Atteinte digestive :

Elle était notée chez 4 patients (10% du nombre total des patients), concomitante du diagnostic de LES chez 3 patients (75%) et observée au cours de l'évolution dans 1 cas (25%). Cette atteinte était symptomatique chez les 4 cas par des douleurs abdominales dans 3 cas, une ascite de grande abondance dans 2 cas, des vomissements dans 1 cas et une diarrhée chronique

dans 1 autre cas. (Tableau 17).

Au plan paraclinique, le diagnostic d'hépatite lupique était retenu chez 1 cas, chez un autre malade on a retrouvé une cholestase biologique avec un bilan d'hépatite auto-immune négatif et une ponction-biopsie hépatique montrant une hépatite c active modérée.

Grâce à l'échographie abdominale et la TDM abdomino-pelvienne, nous avons retrouvé un épanchement péritonéal de grande abondance chez 2 cas et de moyen abondance chez 1 cas, un foie atrophique avec contours irréguliers associé à une thrombose partielle de la veine porte et total des veines mésentérique et splénique dans 1 cas, une SPM modéré avec multiples ganglions médiastinaux calcifiés dans 1 autre cas.

L'analyse du liquide d'ascite est revenue inflammatoire exsudative dans les 3 cas.

Tableau XVII : Répartition des cas selon les principaux signes cliniques digestifs (n=4)

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

3.9 Atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire était présente chez 8 patients. Les principales manifestations cliniques rapportées par les patients étaient la sécheresse oculaire dans 8 cas, la baisse de l'acuité visuelle dans 2 cas, brouillard visuel et des scotomes dans 1 cas et des douleurs avec rougeur oculaire aiguë dans 1 autre cas. (Tableau 18).

L'examen clinique et le fond d'œil confirmaient la sécheresse oculaire chez 5 patients (62,5%) dont 4 avaient un syndrome de Gougerot-sjögren confirmé histologiquement, une uvéite antérieure, une kératite superficielle et une sclérite étaient retrouvées chacun chez 1 patient (12.5%) (Tableau 19)

Tableau XVIII : Répartition des cas selon les signes cliniques oculaires (n=8)

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

Tableau XIX : Répartition des cas selon les atteintes oculaires (n=8)

Type d'atteinte oculaire	Nombre de cas	Pourcentage
Sécheresse oculaire	5	62.5 %
syndrome de Gougerot-sjögren	4	50 %
Uvéite antérieure	1	12.5 %
Kératite superficielle	1	12.5 %
Sclérite	1	12.5 %

4. Bilan inflammatoire :

Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 60 mm à la première heure dans 65% (n=26). La protéine C réactive pratiquée chez tous les patients était positive dans 26 cas (65%). L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) était pratiquée chez les 40 patients. On a noté une hypo-albuminémie chez 18 cas (45%), une hyper-gammaglobulinémie polyclonale dans 10 cas (25%), une hyper-alphaglobulinémie dans 9 cas (22,5%) et il était normal chez 3 cas (3,5%). (Tableau20)

Tableau XX : Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=40)

résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Hypo-albuminémie	18	45 %
hyper-gammaglobulinémie polyclonale	10	25 %
hyper-alphaglobulinémie	9	22.5 %
normal	3	3.5 %

5. Bilan immunologique :

Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez tous nos patients.

L'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN était précisé sur les dossiers.

L'aspect moucheté était retrouvé dans 28 cas (70%), l'aspect homogène dans 8 cas (25%) et l'aspect nucléolaire dans 2 cas (5%). (Figure 11)

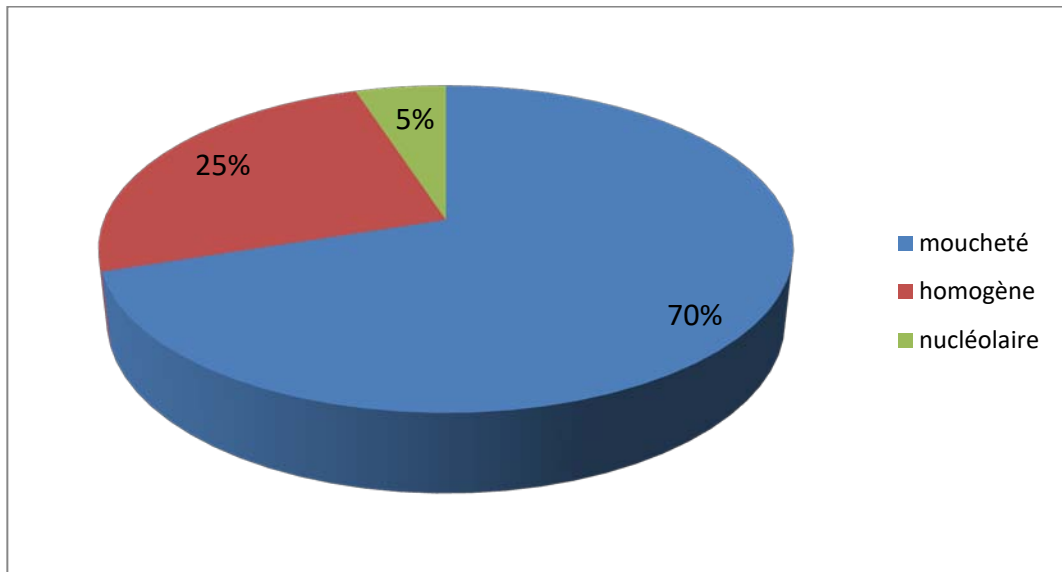


Figure 11 : Répartition des cas selon l'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN (n=40)

Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 34 patients (85%) et les anti-Sm chez 8 patients (20%). La recherche d'ac anti-antigènes nucléaires solubles a été effectuée dont les résultats sont transcrits dans le tableau suivant : (tableau 21)

Tableau XXI : Répartition des patients selon les anomalies immunologiques (n=40)

Bilans immunologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Ac anti DNA natifs	34	97.5 %
Ac anti SSa	21	52.5 %
Ac anti SSb	14	35 %
Ac anti-Sm	8	20 %
Ac anti RNP	7	17.5 %
Ac anti Scl 70	5	12.5 %
Ac anti Jo 1	1	2.5 %
Ac anti histone	1	2.5 %

Le dosage du complément C3-C4 a été fait chez 25 patients est revenu diminué dans 13 cas soit 52%.

Le dosage de facteur rhumatoïde a été effectué dans 25 cas (62,5%). Elle était positive dans 9 cas (42,86%).

Sur 18 patients (45%), les anti-cardiolipines étaient positifs chez 3 patients (16,67%), l'anticoagulant de type lupique chez 7 patients (38,88%) et les anti-bêta-glycoprotéine chez 4 patients (22,22%). Les anticorps anti-thyroglobuline et les anticorps anti-péroxydase étaient présents chez 2 patients.

6. les pathologies associées :

6.1 Lupus et SAPL :

Nous avons colligé 5 cas (12,5%) de SAPL secondaire. 3 patients avaient un SAPL thrombotique non obstétrical, 2 patientes présentaient des manifestations obstétricales isolées. Les accidents obstétricaux observés étaient deux fausses couches inexplicables chez une patiente, un mort fœtal in utero dans l'autre cas. Les manifestations thrombotiques constatées étaient une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (1 cas), des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs récidivantes associées à une embolie pulmonaire (1 cas) et une HTAP chez un autre cas.

6.2 autres pathologies associées :

Un syndrome de Gougerot-Sjögren associé a été diagnostiqué chez 7 cas (17,5%), un syndrome de Sharp dans 1 cas (2,5%), une polyarthrite rhumatoïde dans un autre cas (2,5%), une thyroïdite auto-immune associée chez 2 cas (5%).

7. Lupus et grossesse :

Notre série a compris une femme enceinte connue porteuse d'un LES depuis 3 ans avait présenté une poussée lupique manifestée par une atteinte oculaire à type de BAV et occlusion palpébrale avec un examen au fond d'œil normal. Cette poussée lupique a été déclenchée sur une grossesse de 37 Semaines d'aménorrhée.

8. Indice d'activité de la maladie :

Nous avons calculé le score d'activité de la maladie SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (**Annexe 7**) chez tous nos patients de façon rétrospective à leur première admission au service.

On se basant sur les points du SLEDAI, nous rapportons l'activité de la maladie chez nos patients selon 5 catégories représentées dans le tableau 22 :

Tableau XXII : Niveau d'activité de la maladie définie selon le score de SLEDAI (n=40)

Niveau d'activité	Effectifs	Pourcentage
Pas d'activité	0	0
Activité légère	1	2.5 %
Activité moyenne	19	47.5 %
Activité élevée	16	40 %
Activité très élevée	4	10 %
Total	40	100 %

9. Traitement et évolution :

Le traitement de LES avait fait appel d'une part aux moyens non médicamenteux entre autres l'éducation thérapeutique et les mesures hygiéno-diététiques et d'autres parts aux traitements pharmacologiques. Concernant les moyens non médicamenteux, l'adhésion des malades à ces moyens thérapeutiques n'était pas bien éclaircie dans les dossiers médicaux.

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

Le traitement du LES avait fait appel à la corticothérapie systémique chez 32 patients (80%). Celle-ci était initiée par des bolus de Méthylprédnisolone dans 17 cas (53,12%). Les principales complications de la corticothérapie étaient dominées par l'infection chez 12 patients, un syndrome de Cushing dans 1 cas, une ostéoporose cortisonique dans 3 cas et un diabète cortisonique dans 3 cas. (Tableau 23).

Les antipaludéens de synthèse en tant que traitement de fond étaient prescrits chez les 40 patients. Dans notre série aucune complication de ce traitement n'a été survenue.

Le traitement immunosuppresseur d'attaque avait fait appel essentiellement au Cyclophosphamide (bolus mensuels) prescrit chez 5 cas (12,5%), en raison essentiellement d'une atteinte rénale évolutive et/ou atteinte neurologique active associée ou non à une autre atteinte grave. Le traitement d'entretien était ensuite assuré par l'Azathioprine (AZA) dans 1 cas.

Le Mycophénolate mofétil (MMF) était le traitement d'attaque chez 7 patients (17,5%).

Une prescription de Méthotrexate en première lignée a été notée chez 2 patients et une biothérapie chez 1 cas.

Le recours aux antihypertenseurs chez les malades développant une HTA a fait appel essentiellement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, secondairement aux inhibiteurs calciques, aux diurétiques et aux bêtabloquants. Une prescription d'antibiotique a été notée chez 2 cas.

Concernant les autres traitements, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient instaurés chez 3 patients, les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits chez 2 patients. Les différents traitements instaurés sont résumés dans la figure 12.

Tableau XXIII : Complications de la corticothérapie systémique chez 32 patients.

complications	nombre de cas	pourcentage
infection	12	37,50%
syndrome de Cushing	1	3,12%
ostéoporose cortisonique	3	9,37%
diabète cortisonique	3	9,37%

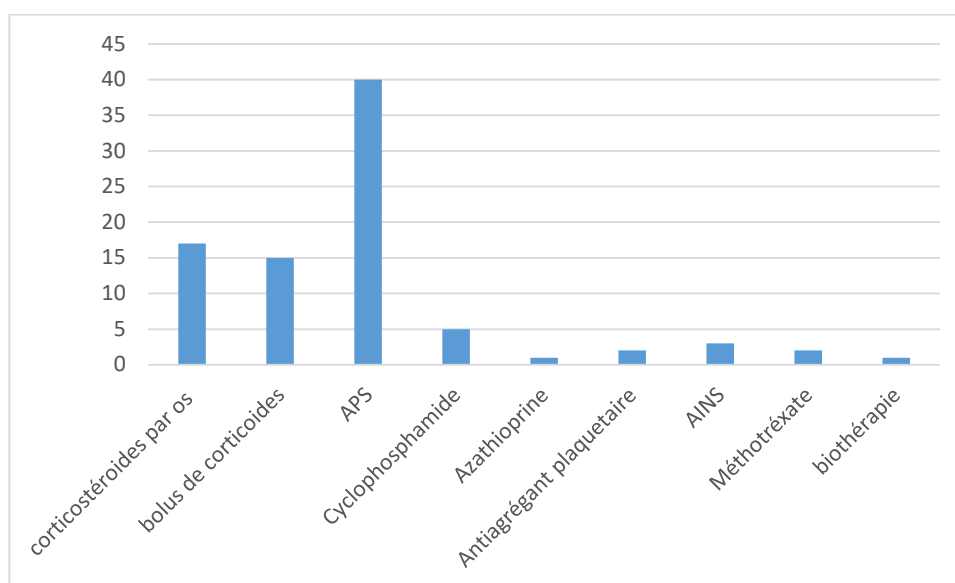


Figure 12: Répartition des traitements tout au long de l'évolution de la maladie.

Pour le suivi de la maladie, des rechutes ont été notées chez 21 patients (52,5%). Les principales causes de rechute étaient l'infection, la mauvaise observance, la dégression de la corticothérapie et la grossesse. Ces rechutes sont multifactorielles dans la majorité des cas.

Nous avons obtenu une rémission complète chez 13 patients (32,5%). Quatre patients étaient perdus de vue (10%) et 2 décès (5%) sont survenus. (Tableau 24).

Tableau XXIV : Répartition des cas selon l'évolution au cours du suivi (n=40)

L'évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Rechute	21	52.5 %
Rémission	13	32.5 %
Perdu de vue	4	10 %
décès	2	5 %



DISCUSSION



I. Etude théorique

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 [16].

Laurent-Théodore Bielt (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 Bielt 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 [17].

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyolitique 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. [16, 17]

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 25). **(Annexe 5)**

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)**

Une étude a été menée au service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech intitulée : Nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC) : quel apport en pratique ? Dont le but est de comparer l'apport des deux classifications.

L'étude a conclu que les nouveaux critères du SLICC paraissent être plus sensibles que ceux de l'ACR, cependant le lupus systémique reste une maladie hétérogène de diagnostic parfois difficile ; notamment dans les formes précoces, et ne disposant actuellement d'aucun marqueur pathognomonique. [18]

Tableau XXV : critères de classification d'ACR pour le Lupus érythémateux systémique. [19]

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 ³ à 2 occasions au moins) ou c. lymphopénie (< 1 500 mm ³ à 2 occasions au moins) ou d. thrombopénie (< 100 000 mm ³) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique : a. anticorps anti-ADN natif ou b. anticorps anti-Sm ou c. taux sérique élevé d'IgG ou M 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.

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 [1].

L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme. [20]

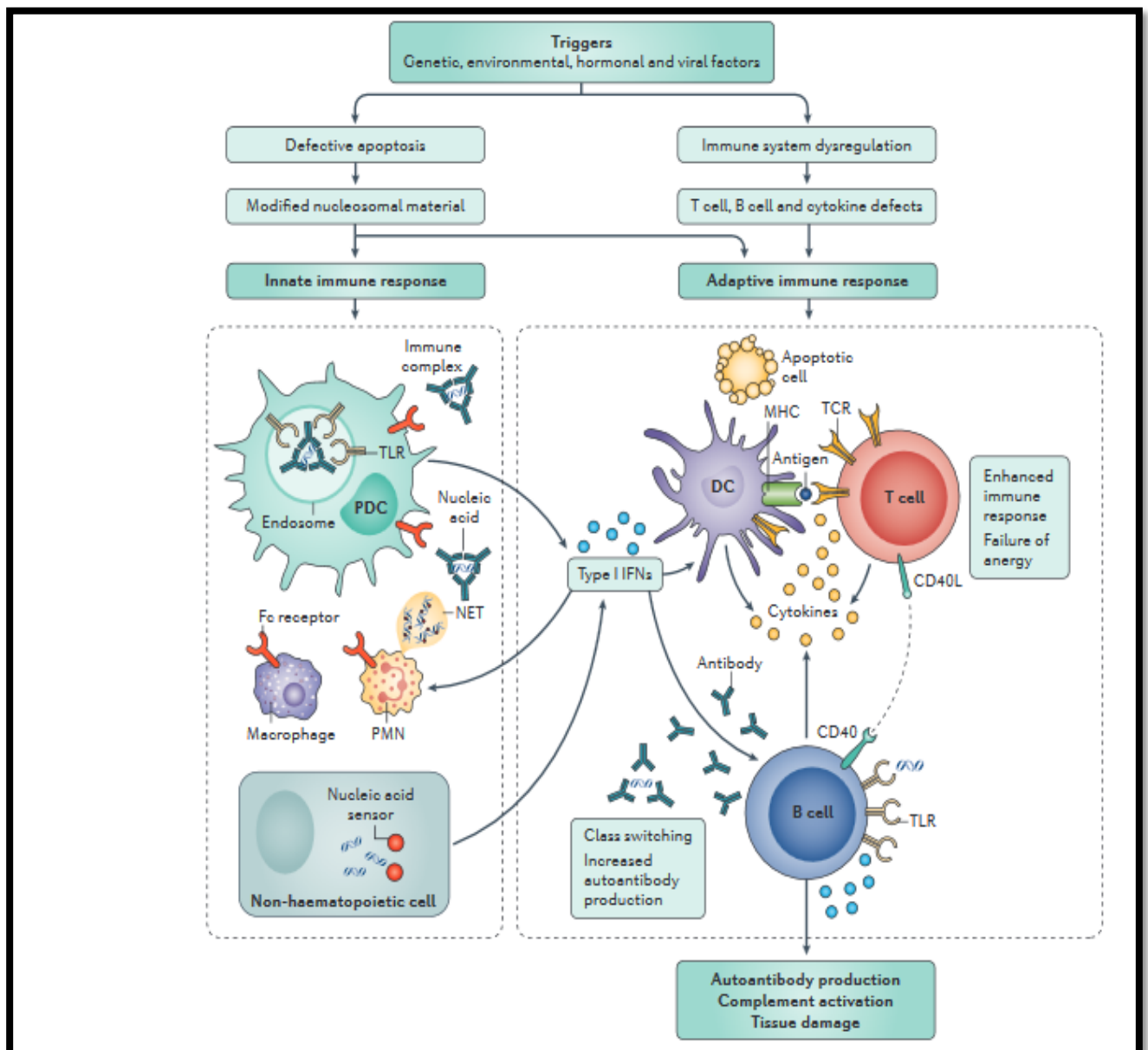


Figure 13 : principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie. [21]

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. [22]

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. [23]

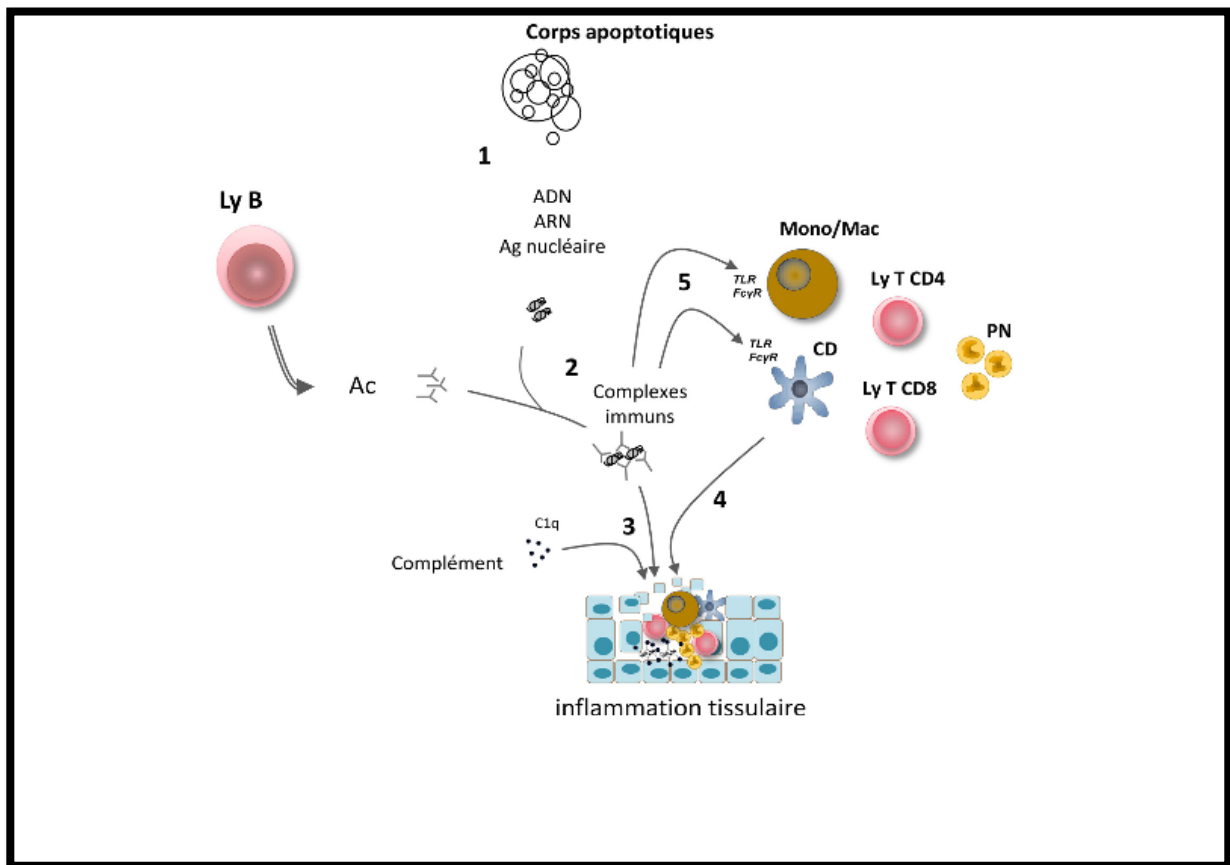


Figure 14 : Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES.[24]

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 α (IFN- α ,) 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- α par les CD plasmocytoides est induite par les complexes immuns.[24]

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-, IFN-, 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 lymphocytesB. (Figure 15)

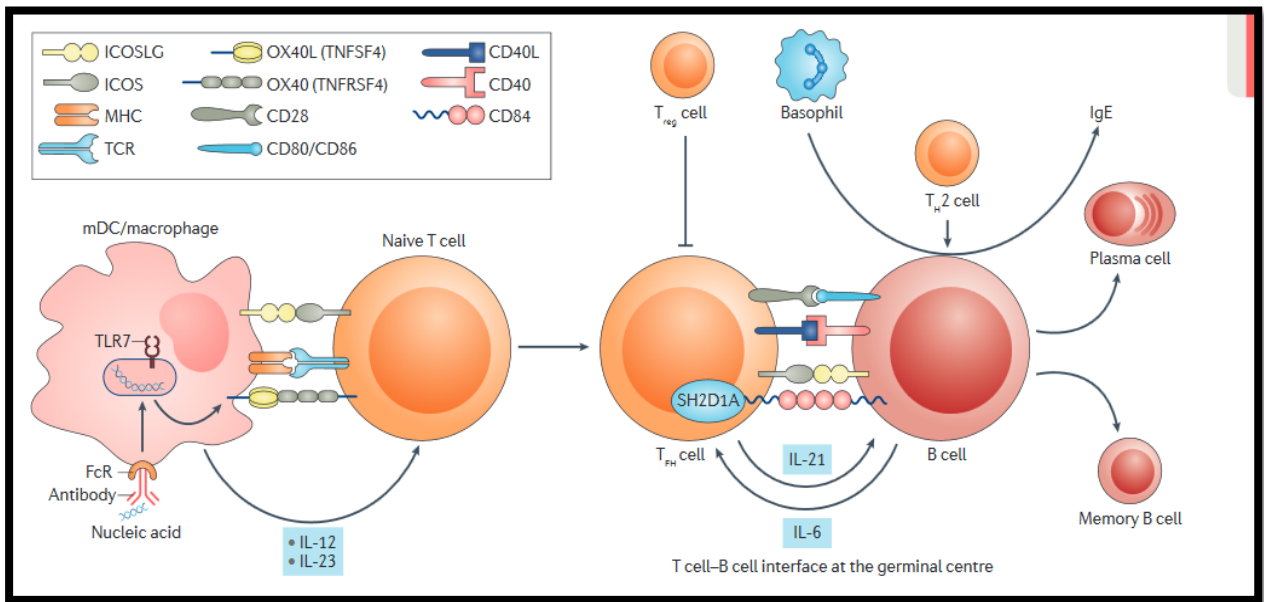


Figure 15 : participation des lymphocytes B dans la pathogénèse de LES. [25]

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. (Figure 18)

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 γ ainsi que l'IL6, cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB, et une hyposécrétion d'IL12 (joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale).

La présentation de l'antigène en association au CMH par les APC n'est pas suffisante pour stimuler le LT CD4⁺. Il faut une seconde interaction moléculaire, c'est la costimulation. (Figure 16)

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 17)

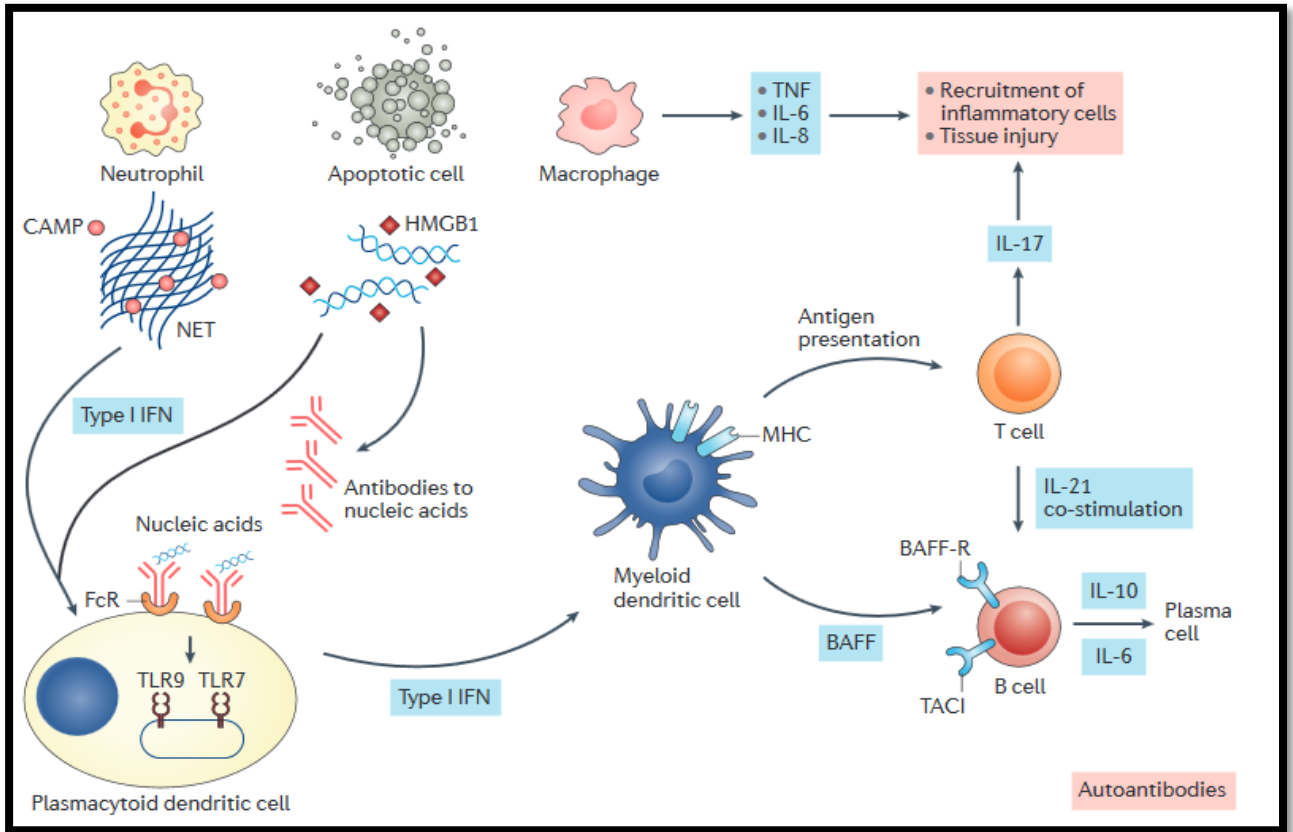
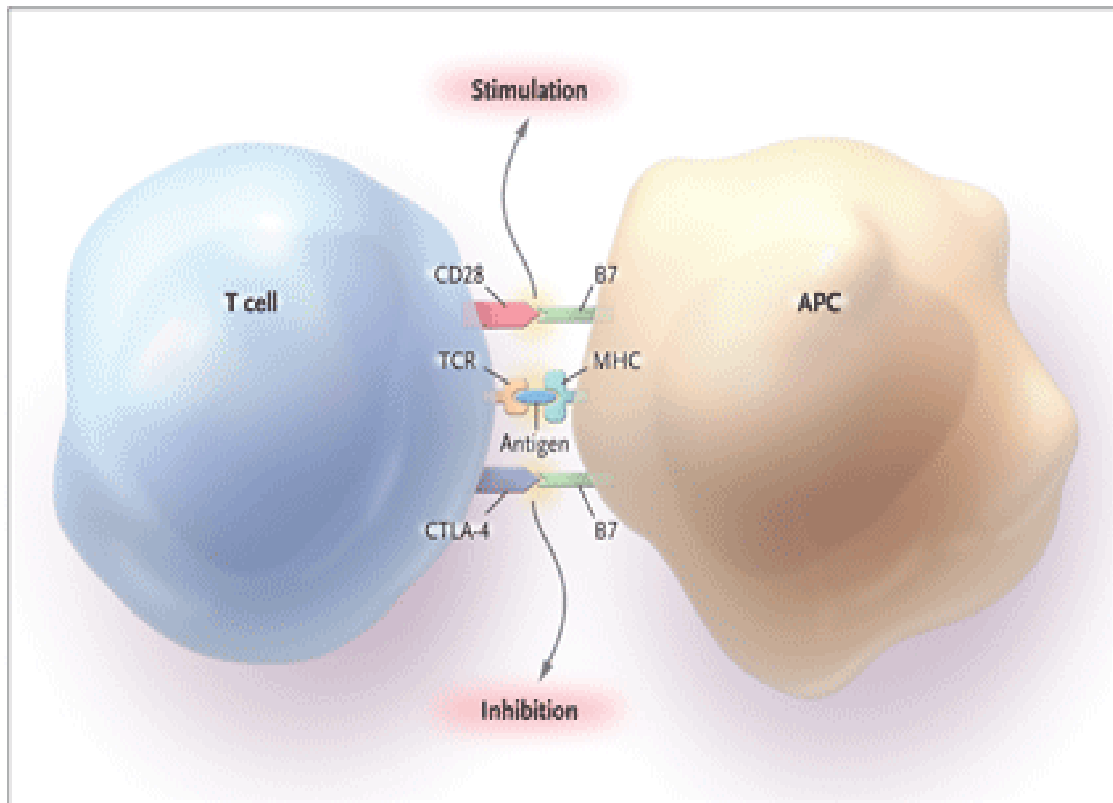


Figure 16 : Contributions cellulaires au développement de LES .[25]

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 17: 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.

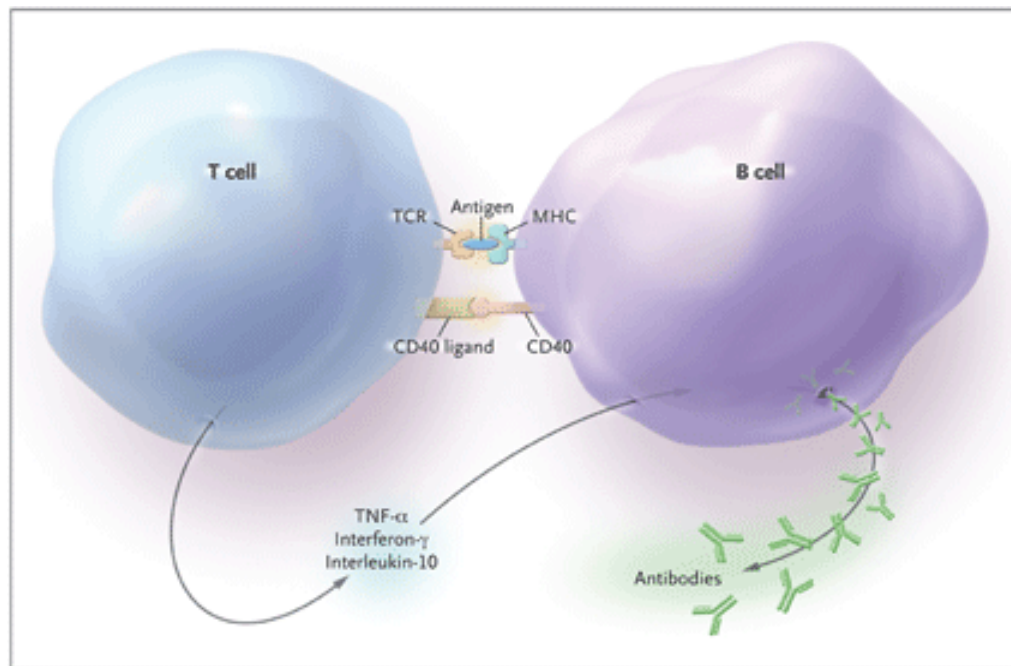


Figure 18: interaction entre LT et LB :

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 ligand et les CTLA-4 IgG. Une molécule bloquant l'interaction CD28-B7 représente des perspectives de traitement.[26]

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. [27] (figure 18)

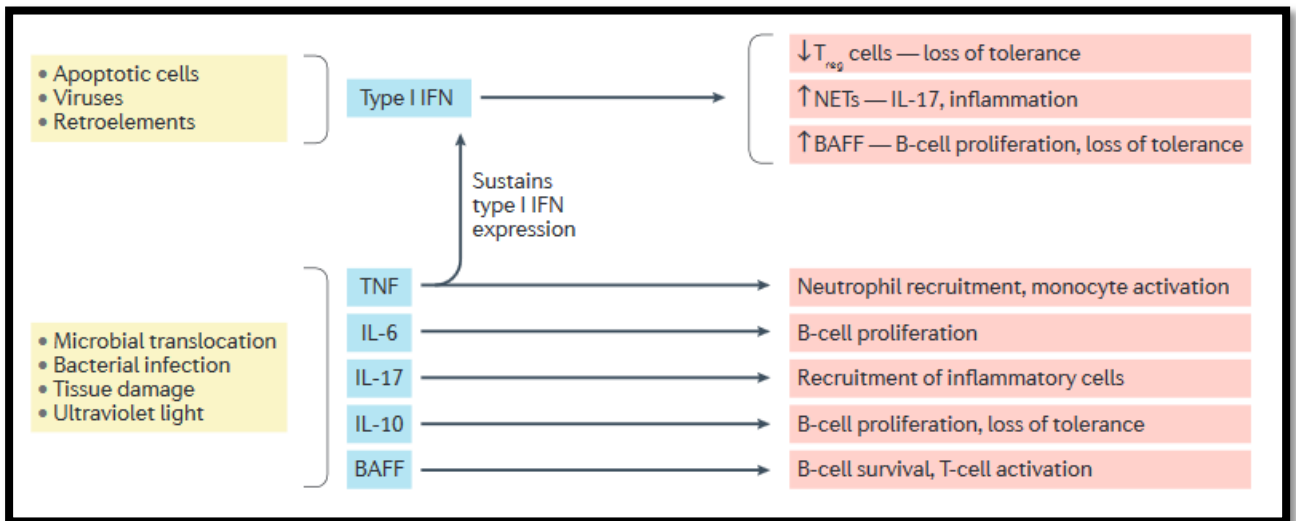


Figure 19 : implication des cytokines dans le LES. [25]

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. [28,29]

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 26), estrogènes et silice. [30]

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 structurales (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 XXVI : liste des médicaments qui peuvent induire un LES.[30]

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

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. [31]

On peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit:

- les anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale:
 - Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs.
 - Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto anticorps par les lymphocytes B;
 - Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation;

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

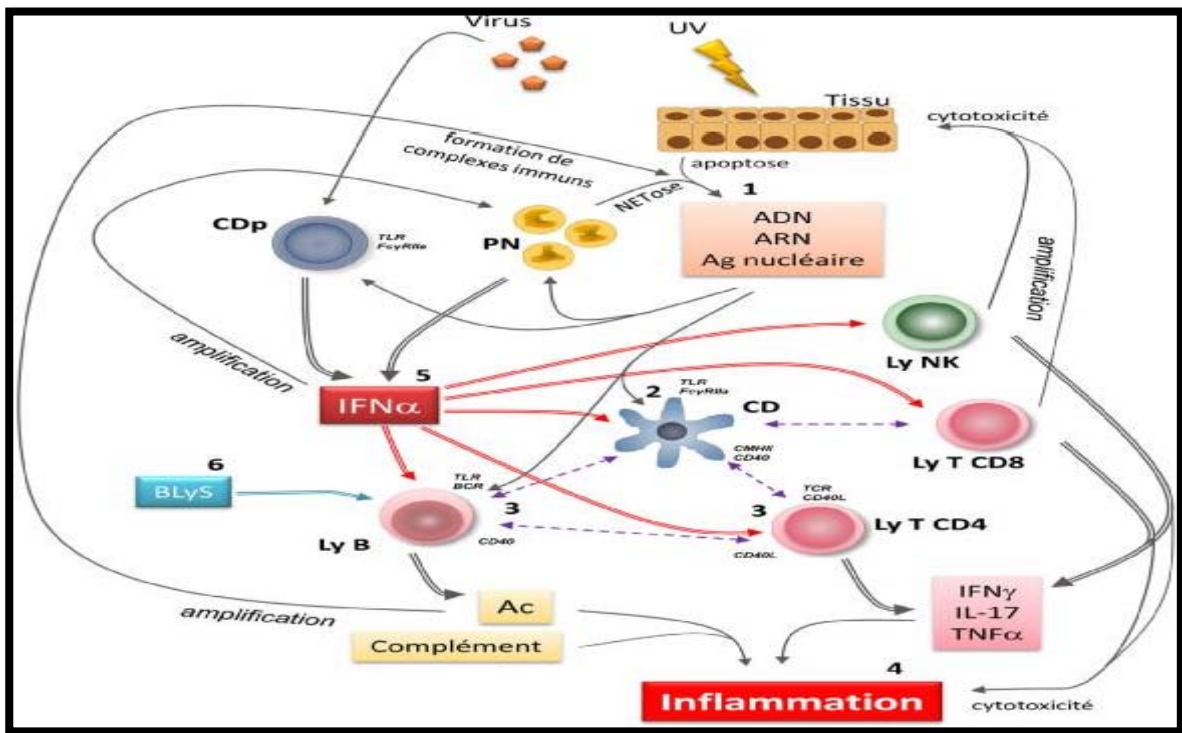


Figure20 : Physiopathologie du LES.[24]

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

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 27).

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 [32]. 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 [33]. En France, malgré l'absence de données épidémiologiques précises, la prévalence serait d'environ 35 personnes atteintes pour 100 000 habitants. [34]

Tableau XXVII ; incidence et prévalence de LES dans quelques pays. [21]

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. [34]

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. [35,36]

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. [37]

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 [38]. Ces manifestations sont schématiquement classées en 3 groupes : (tableau 28)

- 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 (LEA). Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares.[39,40]

- ✓ **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 21). 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 22).



Figure 21 : Érythème en "aile de papillon" avec photosensibilité et ulcérations muqueuses de la lèvre inférieure.



Figure 22 : 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. [39,40]

✓ **Lupus érythémateux subaigu :**

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

Une forme annulaire : les lésions sont des contours polycycliques à bordure érythémato-squameuse ou vésiculo-croûteuse, avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies. (Figure 23)



Figure 23: Lupus érythémateux subaigu annulaire

Une forme psoriasiforme : les lésions sont papulosquameuses, psoriasiformes ou pityriasiformes, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythromodermie exfoliative. (Figure 24)



Figure 24: 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.[39,40] .

✓ **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. [41]

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 25)

- 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.[42]



Figure 25: Lupus discoïde du visage.[43]

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 alopécie 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.[44]

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. [44] (Figure 26)



Figure 26 : LEC à type de lupus tumidus du visage (44)

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. [44] (Figure 27)



Figure 27 : 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. [41] (figure 28)



Figure 28 : 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 (tableau 21)

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. [45]

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 [45, 46].

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. [45]

Tableau XXVIII: Classification des manifestations dermatologiques de lupus
(Classification de Gilliam et al) [47]

Lésions lupiques
<ul style="list-style-type: none">● Lupus érythémateux aigu Érythème envespertilio Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse <ul style="list-style-type: none">- prédominante dans les zones photo-exposées- atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains Lésions érosives buccales <ul style="list-style-type: none">● Lupus érythémateux subaigu Forme annulaire Forme psoriasiforme Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) Lupus néonatal <ul style="list-style-type: none">● Lupus érythémateux chronique Lupus discoïde <ul style="list-style-type: none">- localisé (céphalique)- disséminé- buccal lichénoïde Lupus tumidus Lupus à type d'engelures Panniculite lupique
Lésions vasculaires
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
Manifestations non lupiques et non vasculaires
Photosensibilité, alopecie, lupus bulleux, mucinose papuleuse, anéodermie, calcifications, pustulose amicrobienne des plis

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 [48,49]. 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 tarses, 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. [49,52]

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 «rhus»).

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 villositaire 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 téno-synoviale. 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 [54] 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 29 : déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud. [50]

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 [55, 56, 57, 58]. 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 [59, 60].

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 [61, 62].

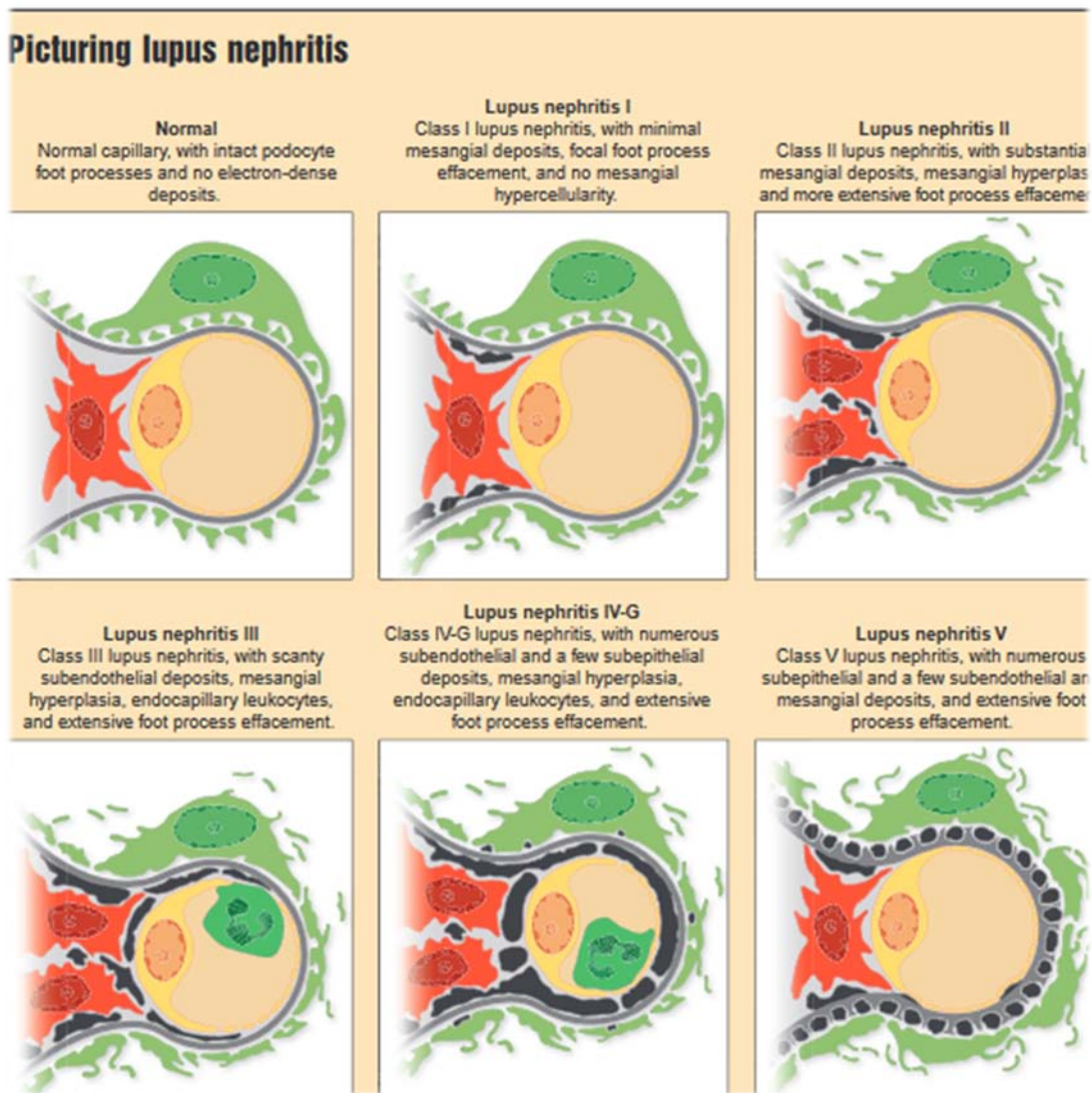


Figure 30: illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupiques. [66]

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 [34]. 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). [67].

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 cœur, 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. [68,69,70]

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). (69, 39)

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. [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77]

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. [78, 79].

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.[80, 81]

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.[82,83]

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 rétiniens... 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 liés 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.[69]

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.[84]

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. [69]

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- α -2- globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence même de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

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). [85]

❖ **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% [86, 87, 88]. En Amérique du sud, ils sont présents dans 97,7% des cas. En Amérique du nord [89], 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.

[90]

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. [91]

- Les anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus. Ils sont très inconstants (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs). [90]
- 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. [90]
- 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. [90]
- 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. [92]
- 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.[90]

- **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. [69]
- **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.[69]

❖ **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.

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 32 ans) et de la dose cumulée (au-delà de 10 grammes) : il varie de 12% avant 25 ans, à 62 % après 30 ans. [94, 95]

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 fœtale et néonatale est influencée par trois facteurs : prématurité, effets secondaires de la corticothérapie maternelle et présence d'anticorps anti-SSa maternels avec un risque de bloc auriculoventriculaire congénital.

L'hydroxychloroquine doit être maintenue pendant la grossesse. L'aspirine seule est prescrite devant des APL asymptomatiques, et associée à l'héparine en cas d'antécédents thrombotiques, ou obstétricaux survenus malgré l'aspirine. [94]

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. [95]

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. [97, 98, 99]

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. [100]

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 anticardiolipine (aCL) et anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (β 2GPI), chez un malade donné présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un SAPL. La présence d'un de ces auto-anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malade donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections (maladie de Lyme, fièvre Q, syphilis, infection à VIH, etc.).[97]

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. [101]

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 [102] 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 [6]. 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 %). [103]

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. [104, 105, 106, 107, 108]

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 [109]. Une étude rétrospective de 25 dossiers de lupus masculin colligé de 2010 à 2015 faite au service de médecine interne du CHU Mohamed VI à Marrakech, dans cette série les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient cutanées et articulaires (18 cas) suivis des atteints cardiaques (4 cas de cardiomyopathies dilatées) et rénales (4 cas de néphropathie lupique classe IV). Le lupus

masculin est souvent de mauvais pronostic, mais sa prise en charge diffère peu de celle de la femme. [110]

6.6 Lupus induit :

Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement l'isoniazide (INH), D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anti-convulsivants, β -bloqueurs, minocycline (**annexe 10**). 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. [111]

6.7 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'UI 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.[112]

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.[113,114]

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

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 cortico-dépendants 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 [115].

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 [116].

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 antiprotéïnuriques, 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 [117], 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 [118], 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 [119] 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 [120] 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 [121] ont contribué aux progrès réalisés ces trois dernières décennies pour le traitement des atteintes rénales sévères du lupus. S'il est acquis qu'AZA et MMF associés à des corticostéroïdes à faibles doses offrent actuellement le meilleur compromis bénéfices risques pour le traitement d'entretien, le traitement d'attaque optimal est plus difficile à définir et dépend probablement de la situation clinique. Le CYC reste la molécule de référence qu'il faut associer aux corticostéroïdes, mais tout doit être mis en œuvre pour limiter sa dose cumulée. En outre, de nombreux arguments convergents plaident en faveur de l'introduction précoce de l'hydroxychloroquine (200 à 400 mg/j selon la fonction rénale).

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

- Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, peau noire) on peut proposer un schéma d'induction du type « NIH court » :

- ❖ Un bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/kg IV pendant trois jours suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prédnisone pendant 04 à 06 semaines puis dégression progressive à raison de 5 mg/j chaque 15 j jusqu'à la dose de 20mg/j.
- ❖ Cyclophosphamide : 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, six fois, suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.
- Aux autres patients, on peut proposer un schéma d'induction du type Euro- Lupus :
 - ❖ Méthylprednisolone (15 mg/Kg IV à j1, j2, j3), puis prédnisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1mg/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.

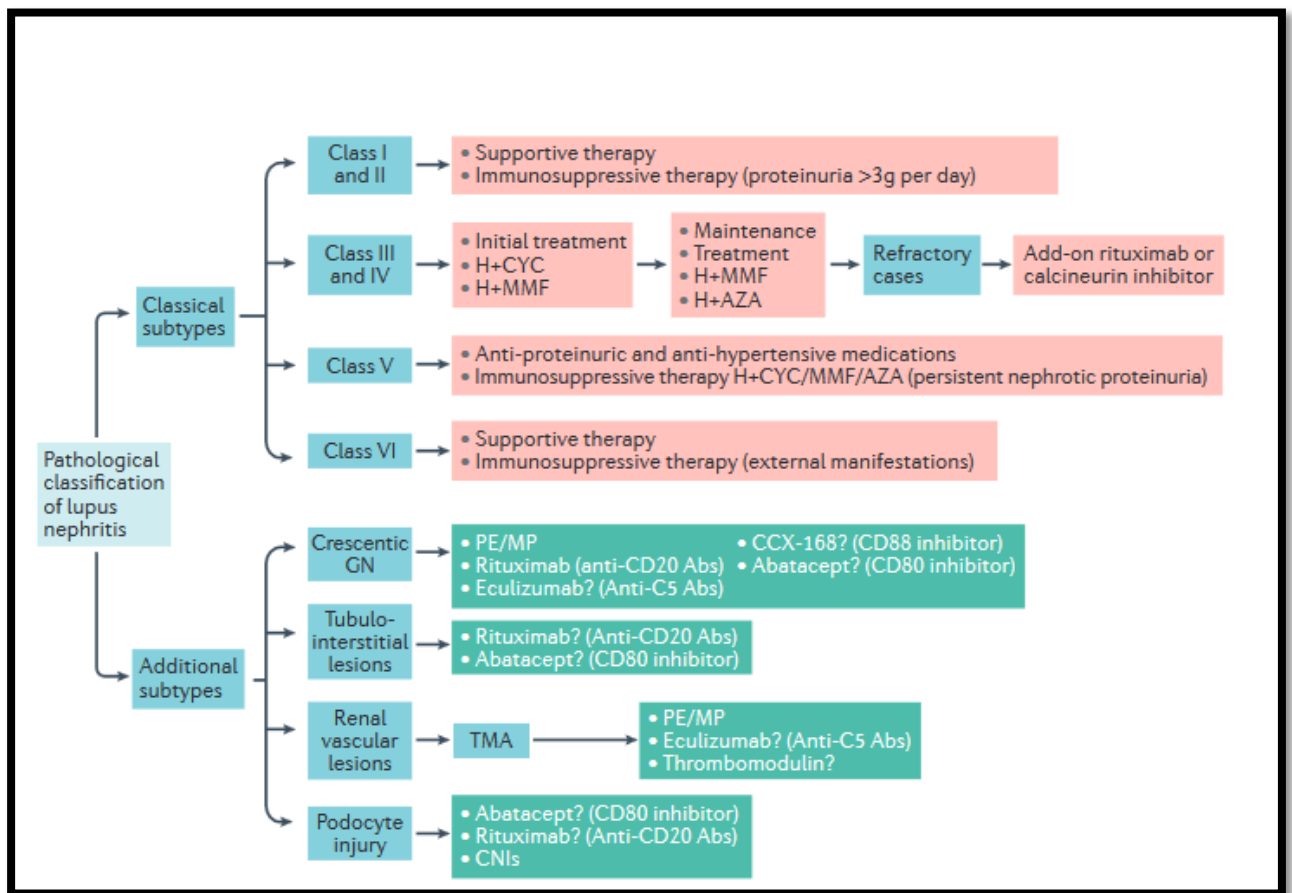


Figure 31: algorithme de traitement proposé pour divers sous-types pathologiques de la néphropathie lupique. [122]

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 [123], 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 [124,125].

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 8**). [126, 127].

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 11**). 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 hématoците inférieur à 30%.

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

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [128]. 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. [69]

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 systématiques 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. [69]

II. Discussion de nos résultats :

L'étude que nous avons effectuée est un travail transversal, rétrospectif et monocentrique a été réalisé sur une période de 5 ans et a porté sur 40 patients avec LES. Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers et aux données manquantes, notamment le suivi des malades en consultation et la perte de vue de certains patients. Ces manques soulignent l'intérêt de l'amélioration qualitative de l'archivage et du report des informations dans les dossiers tout au long du suivi des patients.

1. Caractéristiques des patients :

1.1 le sexe :

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Dans notre série les femmes représentent 82,5% de l'ensemble de la population étudiée, avec un sexe-ratio femme/homme de 4,71.

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés à Marseille au sud de la France [129], en chine [130] et à Meknès [131], avec respectivement 85%, 88% et 87% de femmes.

D'autres études ont montré des taux plus élevés par rapport aux nôtres, en effet les femmes représentaient 90,15% à Anhui en chine [132], 94% à Leiden aux Pays-Bas [133] et à Oujda [134]. 93,94% à Reims au nord de la France [135], en Israël le pourcentage était de 95% dans une étude menée par Krausse et al. [136] et 90,5% dans une autre étude menée par Amit et al. [137]

On retrouve une prédominance féminine moins importante en Finlande (63%) [138].

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

	Pourcentage des femmes	pourcentage des hommes	Nombre total de patients
Marseille, sud de la France [129]	85%	15%	41
Zhanijlang en Chine [130]	88,59%	11,41%	640
Anhui en Chine [132]	90,15%	9,85%	2802
Leiden Pays-Bas [133]	94%	6%	48
Reims, nord de la France [135]	93,94%	6%	66
Tel-Aviv [136]	95%	5%	42
Tel-Aviv [137]	90,50%	9,50%	105
Finlande [138]	63%	37%	33
Hong Kong [139]	92,34%	7,66%	222
Hong Kong [140]	92,30%	7,70%	2102
Trosno, Norvège [141]	95,24%	4,76%	21
Meknès [131]	87%	13%	23
Oujda [134]	94,4%	5,6%	54
Notre étude	82,50%	17,50%	40

1.2 l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 40+/- 15 ans avec des extrêmes d'âge allant de 18 ans à 85 ans. Ce constat est semblable à celui retrouvé à Mekens [131] qui était de 40,43 et à celui rapporté par Laurent Chiche et al. [129], en effet dans cette étude qui a intéressé 42 patients, la moyenne d'âge était de 36,7 ans avec des extrêmes allant de 18 à 85 ans.

Les résultats de l'étude menée par Hai-Feng Pan [132] à Anhui en Chine s'approchent également de nos résultats. La moyenne d'âge dans cette étude était de 37,7 ans avec des extrêmes allant de 10 à 69 ans.

Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté une moyenne d'âge plus jeune. En Chine [130] la moyenne d'âge était de 28,8 ans avec des extrêmes allant de 5 à 69 ans. À Reims au nord de la France l'étude menée par Léone et al [135] a rapporté une moyenne d'âge de 33,7 ans.

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

	la moyenne d'âge
Marseille, sud de la France [129]	36,7 ans
la Chaine [130]	28,8 ans
Anhui en Chine [132]	37,7 ans
Leiden Pays-Bas [133]	42,1 ans
Reims, nord de la France [135]	33,7 ans
Israël [136]	45,3 ans
Israël [137]	42,6 ans
Finlande [138]	47 ans
Hong Kong [139]	31,1 ans
Hong Kong [140]	47,9 ans
Tromso, Norvège [141]	46,7 ans
Meknès [131]	40,43 ans
Fès [142]	33,01 ans
Oujda [134]	35,4 +/- 12.3 ans
Notre étude	40 +/- 15 ans

2. Atteintes cliniques :

2.1 Atteinte cutané-muqueuse :

L'atteinte cutané-muqueuse est présente chez 70% de nos malades.

À Meknès, Oujda et Fès, l'atteinte cutanéomuqueuse a été rapportée respectivement chez 52%, 66,6% et 87% des patients.

À Marseille au sud de la France [95], on note cette atteinte dans 51,2% des cas. Ce même constat a été signalé à Tel-Aviv en Israël [100]. À Reims au nord de la France [99], l'atteinte cutané-muqueuse ne concerne que 46,1% des patients. Alors qu'en Finlande [102] cette atteinte est de 48,07%.

Tableau XXXI: Fréquence des manifestations cutanées selon différentes études.

Les études	Pourcentage de l'atteinte cutanée
Marseille, au sud de la France [129]	51,20%
Tel-Aviv en Israël [136]	54,70%
Reims, nord de la France [135]	46,10%
Finlande [138]	48,07%
Notre étude	70%

2.2 Atteinte articulaire :

Cette atteinte concerne 80% de nos patients proche de celle rapportée à Oujda qui est de 83,3%, alors qu'elle est moins fréquente à Reims au nord de la France [135] (39,39%).

Les polyarthralgies sont les manifestations les plus fréquentes au cours de LES et ceci a été prouvé dans différentes séries. [50, 51].

En Amérique latine, les arthralgies et arthrites sont retrouvées dans 93,2% des cas et les myalgies/ myosite dans 17,5% des cas [52].

En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas [53]. À Hong Kong, elle est de l'ordre de 84% [54].

L'atteinte articulaire est retrouvée chez 51,21% des cas à Marseille au sud de la France [129] et dans 58,5% à Hong Kong [139].

Tableau XXXII : fréquence des manifestations articulaires selon les séries.

Les séries	pourcentage de l'atteinte articulaire
Marseille au sud de la France [129]	52,21%
Reims, nord de la France [135]	39,39%
Hong Kong [139]	58,50%
Notre étude	80%

2.3 Atteinte cardiaque :

Dans notre étude, la fréquence de cette atteinte est de 22,5% de la population étudiée, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite en Finlande [138].

À Marseille et à Reims au nord de la France [135], la poussée cardiaque est notée chez 12,1% des cas.

À Hong Kong [139], nous rapportons une fréquence plus importante par rapport à la nôtre, en effet dans cette étude 30,63% ont présenté une poussée cardiaque.

Concernant les séries nationales, atteinte cardio-vasculaire était présente à Oujda [134] chez 37 % des patients, à Fès [142] chez 40,3% et à Meknès [131] chez 39,1% des cas.

Tableau XXXIII : Fréquence de la poussée cardiaque selon les études

les études	pourcentage des poussées cardiaques
Marseille [129]	12,10%
Reims au nord de la France [135]	12,10%
Hong Kong [139]	30,63%
Finlande [138]	23,07%
Notre étude	22,50%

2.4 Atteinte pulmonaire :

Concernant l'atteinte pleuro-pulmonaire, nous rapportons dans notre série une fréquence de 25%. Notre résultat est proche de l'étude menée en Finlande [138], dans cette étude 23,07% des patients ont présenté une poussée pleuro-pulmonaire.

La fréquence de cette atteinte est identique à Reims au nord de la France [135] et Tel-Aviv en Israël [137].

La poussée pleuro-pulmonaire pour SZETO et al [139] est plus fréquente que la nôtre et touche 30,63%.

À Oujda [134], Fès [142] et Meknès [131], l'atteinte pleuro-pulmonaire a concerné respectivement 35,2%, 40,3% et 34,7% des patients.

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

les études	pourcentage des poussées cardiaque
Marseille [129]	12,10%
Reims an nord de la France [135]	12,10%
Hong Kong [139]	30,63%
Tel-Aviv en Israël [136]	12,1%
Finlande [138]	23,07%
Notre étude	22,50%

2.5 Poussées rénales

L'atteinte rénale est notée chez 40% de nos malades ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite à Hong Kong [139]. En Amérique latine cette atteinte est objectivée chez 51,2% des cas et statistiquement plus fréquente chez l'homme que chez la femme [63].

En Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de 27,9% [64].

Nos résultats ne concordent pas avec les données de la littérature concernant la répartition des classes histologique ou les formes prolifératives diffuses prédominent, alors que dans notre série la GN stade II constituait 50% de l'ensemble des formes histologiques de l'atteinte rénale.

Dans l'étude réalisée à Marseille [129] l'atteinte rénale est présente chez 60,97% avec une NG type IV dans 61,5%.

En Israël, cette atteinte concerne 19,04% dans l'étude faite par Krausse et al [136] et 13,3% dans l'étude menée par Amit et al. [137]

À Reims au nord de la France [135] la poussée rénale est présente chez 10,6% des cas, alors qu'en Finlande cette atteinte concerne 21,15% [138].

Pour les séries nationales, l'atteinte rénale est rapportée chez 51,9% à Oujda [134], chez 46,7% à Fès [142] et chez 56,6% à Meknès [131].

2.6 Poussées neurologiques

Dans notre série, l'atteinte neuropsychiatrique concerne 22,5% des patients ce qui rejoint les résultats de l'étude menée à Reims au nord de la France [135].

Cette atteinte est moins fréquente à Marseille au sud de la France [129] et touche 2,43% des cas.

Aux Pays-Bas [133], la poussée neuropsychiatrique est plus importante avec une fréquence de 100%. Alors qu'elle ne présente que 19,2% des cas en Finlande [138].

L'atteinte neuropsychiatrique aux cours de LES est rapporté à l'échelle nationale comme suit, 38,8% des patients ont présenté une poussée neurologique à Oujda, 16,9% à Fès et 8,7% à Meknès.

3. Données biologiques

3.1 Atteinte hématologique :

Dans notre étude les perturbations du bilan hématologique sont notées chez 65%.

L'anémie constitue l'anomalie la plus fréquente dans notre série touchant 76,92% des cas (n=20). Les autres anomalies hématologiques sont représentées par ordre de fréquence par la lymphopénie qui est présente dans 57,6% (n=15) des cas, suivi de la leucopénie 15,3% (n=4) et la thrombopénie 11,5% (n=3).

À Reims au nord de la France [135] les perturbations du bilan hématologique sont notées chez 33,3% des cas, dans cette étude la thrombopénie représente l'atteinte la plus fréquente (68,1%) suivie de l'anémie qui est retrouvée dans 31,8% des cas.

À Hong Kong [139] les anomalies hématologiques sont présentes chez 55,8% des cas, ce qui est en accord avec les de l'étude faite en Finlande [138].

En termes d'atteinte hématologique, l'anémie est présentée chez 85,2 % des patients à Oujda [134], chez 80,5% à Fès [142] et chez 65,2% des patients à Meknès [131].

3.2 bilan immunologique :

Dans notre étude la recherche des AAN était positive chez 40 patients soit 100% de la population étudiée.

Chez 34 patients soit 85% des cas, les anti-DNA natifs étaient positifs, alors que la recherche des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles a permis de détecter la présence des anti-Sm dans 20% (n=8), anti-SSa dans 52,5% (n=21), anti SSb dans dans 35% (n=14) et anti RNP dans 17,5% (n=7).

Sur 18 patients (45%), les anti-cardiolipines étaient positifs chez 3 patients (16,67%), l'anticoagulant de type lupique chez 7 patients (38,88%) et les anti-bêta-glycoprotéine chez 4 patients (22,22%). Les anticorps anti-thyroglobuline et les anticorps anti-péroxydase étaient présents chez 2 patients.

À Marseille [129] les anti-DNA sont positifs chez 78.04% des cas contre une fréquence moins élevée de 20% en Israël [137]. En Finlande [138], ils sont notés chez 30,7% des cas.

À Reims au nord de la France [135], les antiphospholipides sont positifs chez 27,2% des cas alors qu'en Finlande [138] leur fréquence ne dépasse pas 3,84%.

Tableau XXXV: Fréquence comparée des manifestations cliniques selon différentes séries nationales.

	Oujda (n=54) [134]	Fès (n=77) [142]	Meknès (n=23) [132]	Notre série (n=40)
Atteinte cutanéomuqueuse	66,6	87	52,1	70
Atteinte articulaire	83,3	90,9	73,9	80
Atteinte cardiaque	37	52,5	39,1	22,5
Atteinte pleuropulmonaire	35,2	40,3	34,7	25
Atteinte rénale	51,9	46,7	56,5	40
Atteinte neuropsychiatrique	38,3	16,9	8,7	22,5
Atteinte hématologique (anémie)	85,2	80,5	65,2	50

4. Traitement

Dans la série de Marseille [95], les CTC sont administrés chez 56% des cas et les immunosuppresseurs dans 24,3% des cas. À Meknès la CTC a été administrée chez 100% des patients, les immunosuppresseurs à type de CYC sont instaurés chez 30,4% et à type d'AZA chez 21% et les APS sont prescrits chez 34,7%.

En Finlande [138] les CTC ont été instaurés dans 55% des cas et les immunosuppresseurs dans 20% des cas, alors que dans notre série on a eu recours à la CTC dans 80% des cas et aux immunosuppresseurs dans 37,5% des cas.

Les APS ont été instaurés dans 34,1% des cas à Marseille alors que dans notre série 100% des patients ont reçu ce traitement.

Nous faisons partie des équipes qui utilise le plus de CYC que d'AZA en traitement d'attaque, administré chez 12,50% des cas. (TABLEAU 39)

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

Traitement	Oujda (n=54)	Fès (n=77)	Meknès (n=23)	Notre série
APS	98,10%	76,60%	34,70%	100%
CTC par voie orale	98,10%	75,30%	100%	48,80%
Bolus de Méthylprédisolone	81,50%	42,80%	82,60%	53,12%
CYC intraveineux	42,30%	32,40%	30,40%	12,50%
AZA	33,30%	9,10%	21,74%	2,50%
MMF	9,30%	2,60%	26,09%	17,50%

5. évolution et suivi :

Dans notre série, les facteurs de mauvais pronostic retrouvés sont le sexe masculin, une atteinte rénale et particulièrement une glomérulonéphrite type IV ainsi qu'une atteinte neurologique centrale. L'association d'une atteinte rénale avec une atteinte respiratoire ou neurologique est prédictive d'un mauvais pronosticrénal.

Biologiquement, le seul paramètre à avoir été statistiquement associé à la mortalité du LES dans notre série est l'anémie hémolytique.

Les différents aspects évolutifs des malades décrits dans différentes séries sont résumés dans le tableau ci dessous.

TableauXXXVII: Répartition des malades selon l'évolution au cours du suivi dans les différentes séries

	Oujda	Fès	Meknès	Notre série
Rechute	57%	23%	30%	52,50%
Rémission	20,30%	32,50%	52,10%	32,50%
PDV définitive	16,70%	12%	8,60%	10%
Décès	5,60%	5%	4,30%	5%



CONCLUSION



Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, caractérisée cliniquement par l'association de manifestations protéiformes et biologiquement par la présence constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau (les anticorps antinucléaires).

L'objectif thérapeutique à court terme est le traitement des poussées ; à moyen et long terme, il est de prévenir les rechutes en essayant de limiter les séquelles de la maladie et les effets délétères des traitements.

Le LES est une maladie chronique dont le pronostic s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies.

Notre étude a porté sur les cas de lupus colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de janvier 2013 à décembre 2017. Nous avons recherché les différentes manifestations de la maladie et nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature.

Nos résultats confirment la prédominance féminine du lupus, alors que la moyenne d'âge de nos patients est de 40 +/- 15 ans.

Nos patients font plus d'atteintes sévères du lupus que les caucasiens, rejoignant le profil d'atteinte des patients d'origines afro-américaine et hispanique et de ce fait nécessitent un recours plus fréquent à un traitement agressif. En effet, nous avons comme particularité une fréquence élevée d'atteinte rénale et d'atteinte neurologique.

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



ANNEXES



ANNEXE 1 :

Fiche d'exploitation du lupus érythémateux systémique

Identité :

Nom : _____ Prénom : _____
Sexe : homme femme Âge : _____
Origine : _____ Adresse actuelle : _____
Profession : _____ Mutualiste : oui non
Statut matrimonial : marié célibataire divorcé veuf

Antécédents :

1) *Personnels* : Tuberculose HTA Diabète
▪ Gynécologiques : Gestes :
 Parité :
 Avortements à répétition : oui non

▪ Prise médicamenteuse : non oui, préciser :
▪ Chirurgicaux :
▪ autres :
2) *Familiaux* : ▪ antécédent de lupus : oui non non précisé
▪ autre maladie auto immune : non oui :

Motif de consultation :

1) Délai de consultation :
2) Mode d'admission en MI : urgences consultation autre service :
3) Manifestation révélatrice :
▪ manifestation Générale : non oui
▪ atteinte spécifique d'organe : non oui, préciser :
 dermatologique articulaire séreux neurologique rénale
▪ autres :

Manifestations cliniques :

▪ TA = ▪ T° = ▪ FR = ▪ FC =

1) *Signes généraux* : oui non
 asthénie amaigrissement fièvre

2) *Manifestations dermatologiques* : oui non

▪ Lésions spécifiques de lupus : oui non

érythème en vespertilio

lésions psoriasiformes disséminées

toux hémoptysie dyspnée
 syndrome d'épanchement pleural liquidien
autres :

8) Manifestations hématologiques : oui non
 syndrome anémique syndrome hémorragique

9) Autres :

ADP HMG douleurs abdominales
 xérophtalmie xérostomie atteinte oculaire
autres :

Para-clinique :

1) Syndrome inflammatoire :

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

2) Bilan immunologique :

1) AAN : négatifs positifs, taux :

IF indirecte : homogène périphérique moucheté

▪ Anti ADN natifs : négatifs positifs, taux :

▪ Anti histones : négatifs positifs, taux :

▪ Anti Sm : négatifs positifs, taux :

▪ Anti SSa : négatifs positifs, taux :

▪ Anti SSb : négatifs positifs, taux :

▪ Anti RNP : négatifs positifs, taux :

Anti SCL 70: négatifs positifs, taux :

Jo-1 : négatifs positifs, taux :

2) Test de coombs : positif négatif non précisé

3) Ac antiplaquettes : positif négatif non précisé

4) Facteur rhumatoïde : positif négatif non précisé

5) Ac antiphospholipides : négatifs présents non précisé

▪ Anti coagulants circulants : négatifs positifs, taux :

▪ Anti cardiolipines : négatifs positifs, taux :

▪ Anti beta2 glycoprotéine : négatifs positifs, taux :

TCA: normal allongé

6) Autres :

3) Atteinte hématologique :

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

4) Atteinte rénale :

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

5) Atteinte rhumatologique :

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

6) Atteinte pulmonaire :

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

7) Atteinte cardiaque :

- ECG : normal anormal, préciser :
-
- échographie cardiaque :
 - normale
 - épanchement péricardique
 - FES diminuée
 - endocardite de Liebman sacks
 - autres :
-
- enzymes cardiaques augmentées : non oui, préciser lesquelles :

8) Atteinte neurologique :

ponction lombaire :

TDM cérébrale :

angio-IRM cérébrale:

autres :

9) Autres atteintes :

biopsie cutanée :

BGSA :

échographie abdominale :

autres :

10) Bilan infectieux :

▪ sérologies : Ag HBs : positif négatif

HVC : positif négatif

HIV : positif négatif

TPHA : positif négatif

VDRL : positif négatif

▪ recherche de BK dans les crachats : positif négatif

▪ ECBU : stérile infection urinaire

hématies cylindres

▪ autres :

11) Autres :

▪ glycémie : normale augmentée

▪ fonction hépatique : normale perturbée

Critères de l'ACR objectifs :

==> nombre de critères réunis :

Critères de SLICC objectifs :

==> nombre de critères réunis :

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

Score SLEDAI :

Décision thérapeutique :

1) Traitement proposé :

antipaludéens de synthèse

AINS

antiagrégants plaquettaires

- corticothérapie par VO avec traitement adjuvant
Schéma :
- bolus de MP puis relais par corticothérapie par VO avec traitement adjuvant
Schéma :
- immunosuppresseurs en traitement initial :
 - cyclophosphamide, schéma :
 - azathioprine, schéma :
 - nouvelles thérapeutiques : MMF
anti CD20
- contraception proposée :

2) Résultats :

- Rémission complète
- Rémission partielle aggravation

Suivi du patient :

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

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^e 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^e 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^e 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^e percentile), présents à 2 reprises au moins avec des mesures espacées de 12 semaines ou plus, par ELISA standardisé.

3. Anticorps anti-β₂ 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^e 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 :

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 mm³ à 2 occasions au moins) ou
 - c. lymphopénie (< 1 500 mm³ à 2 occasions au moins) ou
 - d. thrombopénie (< 100 000 mm³) 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 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 cutané profondus
- 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. Alopecie 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 alopecie androgénique

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

6 . Sêrites

- 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/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .) OU Lymphopénie (< 1000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections. . .)

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

Critères immunologiques

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

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

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

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

Score	Manifestations	Définition
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux 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 épaissement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

Annexe 8 :

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 9 :

Critères de réponse ou de poussée selon le Score de SLEDAI

<i>Critère de réponse Définition</i>	<i>Définition</i>
Poussée sévère	Augmentation \geq 12 points du SLEDAI
Poussée modérée	Augmentation \geq 3 points du SLEDAI/ SELENA-SLEDAI
Amélioration	Diminution \geq 4 points du SELENA-SLEDAI
Rémission	SLEDAI/SELENA-SLEDAI = 0

Annexe 10 :

Principaux médicaments inducteurs du LES

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

Annexe 11 :

Score de SLICC (Index lésionnel séquellaire du collège américain de Rhumatologie)

<i>Items</i>	<i>Score</i>		
Manifestations ophtalmologiques : (même unilatérales)			
Cataracte	0	1	
Lésion rétinienne ou atrophie optique	0	1	
Manifestations neuropsychiatriques :			
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	
Manifestations rénales :			
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
Manifestations pleuro-pulmonaires :			
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	

Manifestations cardiovasculaires :

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	

Manifestations vasculaires périphériques :

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	

Manifestations digestives :

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	

Manifestations rhumatologiques :

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	

Manifestations cutanées :

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



RÉSUMÉS



Résumé :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune, d'étiopathogénie complexe ; il est aujourd'hui bien établi que cette maladie résulte de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, aboutissant à une activation inappropriée du système immunitaire. Le LES se caractérise par une atteinte systémique très polymorphe et une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes nucléaires. Il touche préférentiellement la femme jeune en âge de procréer et évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. Sa prévalence est variable d'un pays à l'autre. Le pronostic de la maladie est en fonction de la nature des lésions viscérales, ce pronostic s'est considérablement amélioré grâce au progrès de la prise en charge.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de janvier 2013 à décembre 2017 et qui a pour but d'établir le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patients lupiques du service de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Cette série a comporté 40 malades, dont 33 femmes et 7 hommes avec un sex-ratio femme/homme de 4,71. L'âge moyen de nos patients à l'entrée en maladie lupique était de 40+/-15 ans. .

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (80%), l'atteinte cutanéomuqueuse (70%) et la néphropathie glomérulaire (40%) où prédomine la classe II. Les prévalences respectives des autres principales atteintes viscérales étaient : atteinte pleuropulmonaire (25%), cardio-vasculaire (22,5%), atteinte neuropsychiatrique (22,5%)

Sur le plan biologique, la lymphopénie est retrouvée dans (37,5%), la thrombopénie dans (7,5%) et l'anémie hémolytique dans (17,5%) de l'ensemble de nos patients. Sur le plan immunologique les AAN, les AC anti-ADN et les anti-Sm sont positifs dans respectivement 100%, 85% et 20%.

Sur le plan thérapeutique (80%) de nos patients ont reçus une corticothérapie systémique et (32,5%) ont été mis sous traitement immunosuppresseur. Nous avons obtenu une rémission complète chez 13 patients (32,5%).

ABSTRACT:

The systemic lupus erythematosus is considered among the more leading non-specific organ autoimmune diseases. Even if its exact cause is still not understood, it is now well established that this disease results from the interaction of multiple genetic and environmental factors, leading to inappropriate activation of the immune response directed against nuclear antigens. It predominantly affects young women. Its prevalence varies from one country to another. The prognosis depends on the nature of visceral lesions. Thanks to advances in the treatment, the prognosis has improved considerably.

This is a retrospective study over a period from January 2013 to December 2017 to establish the epidemiological, clinical and therapeutic profile of Lupus patients in the Internal Medicine Department at the Military Hospital of Marrakech.

This series included 40 patients including 33 women and 7 men. The average age of our patients was 40 +/- 15 years. .

The clinical picture was dominated by joint damage (80%), dermatologic manifestations (70%) glomerular nephropathy (40%) predominating in class II. The respective prevalences of the other main visceral disorders were pleuropulmonary (25%), cardiovascular (22.5%), neuropsychiatric (22.5%)

Biologically, lymphopenia is found in (37.5%), thrombocytopenia in (7.5%), and haemolytic anemia in (17.5%) of all our patients. Immunological ANA, anti-DNA AC and anti-Sm are positive in 100, 85 and 20%, respectively.

Therapeutically, (80%) our patients received systemic corticosteroid therapy and (32.5%) were put on immunosuppressive therapy. We achieved complete remission in 13 patients (32.5%).

ملخص

الذئبة الحمامية الجهازية من أمراض المناعة الذاتية التي تهتم بالخصوص المرأة الشابة، على الرغم من أن الأسباب الكامنة خلف ظهور هذا المرض تظل غير مفهومة بدقة، إلا أنه يعتبر في الوقت الراهن ناتجا عن نشاط جهاز المناعة بشكل غير منتظم. يفسر هذا النشاط بتفاعل مجموعة من العوامل الوراثية و البيئية التي تؤدي إلى تفعيل مناعة ذاتية موجهة ضد مضادات النواة للخلايا، و التي تترجم بأعراض سريرية مختلفة و غير متجانسة.

انتشار هذا المرض يختلف من بلد إلى اخر، ويرتبط البيان التطوري للمرض بنوع الأعراض سريرية. عرف هذا البيان التطوري تحسنا ملحوظا في السنوات الأخيرة نظرا للتقدم الذي عرفته العلاجات المتاحة.

هذه دراسة استعادية بخصوص 40 حالة مسجلة بمصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش شملت هذه القائمة 33 امرأة، و 7 رجال يناهز معدل اعمارهم 40+/-15 سنة .

سجلنا إصابة المفاصل في 80% من الحالات، أعراض جلدية في 70% من الحالات و إصابة الكلية في 40% من الحالات و التي يهيمن عليها النوع II .

تردد الإصابات الجهازية الأخرى هي : الجهاز التنفسي 25% ، أمراض القلب و الشرايين 25.5% و الجهاز العصبي 22.5% .

على المستوى البيولوجي، تم العثور على انخفاض في مستوى اللمفاويات في 35.5% من الحالات، انخفاض في عدد الصفائح في 7.5% من الحالات و على فقر الدم الانحلالي في 17.5% من الحالات .

تم وضع 80% من مرضانا تحت العلاج بالستيروئيدات و 32.5% منهم تحت علاج مزيل للمناعة.

كان تطور المرض إيجابيا لدى 32.5% من المرضى.



BIBLIOGRAPHIE



1. **D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR,**
Systemic lupus erythematosus.
Lancet 2007 ; 369 :587-96.
2. **Mc Carty DJ, Manzi S, Medsger TA, Jr., Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK.**
Incidence of systemic lupus erythematosus.
Race and gender differences. Arthritis Rheum. 1995 ;38(9) :1260-70. Epub 1995/09/01.
3. **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.
4. **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 2007/11/096.
5. **Tsokos GC. systemic lupus erythematosus.**
N Engl J Med 2011 ; 365 : 2110e21
6. **Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.**
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014.
Rev Med Interne 2014 ;35 :503-11
7. **Rahman A, Isenberg DA.**
Systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med 2008 ; 358 :929-39.
8. **Wallace DJ, Hahn BH, editors.**
Dubois' lupus erythematosus and related syndromes.
8th ed. Philadelphia : Saunders ; 2013. Pp. 25e34.
9. **Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A.**
Genes, epigenetic regulation and environmental factors : which is the most relevant in developing autoimmune diseases ?
Autoimmun Rev 2012 ;11 :604e9.

10. Deng Y, Tsao BP.

Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era.
Nat Rev Rheumatol. 2010 ; 6(12) :683–92. Epub 2010/11/10.

11. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME.

The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus.
Autoimmunity reviews. 2010 ; 9(5) :A277–87. Epub 2009/12/29.

12. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al.

The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis and rheumatism. 1982 ; 25(11) :1271–7. Epub 1982/11/01.

13. Hochberg MC.

Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis and rheumatism. 1997 ; 40(9) :1725. Epub 1997/10/27.

14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al.

Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.
Arthritis and rheumatism. 2012 ; 64(8) :2677–86. Epub 2012/05/04.)

15. 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

16. 1966 (3,4). QUARTIER P, PRIEUR A–M.

Lupus érythémateux systémique
Arch Pédiatrie, 2003, 10: 367–373

17. GROSSHANS E, SIBILIA J.

Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme
Rev Rhum, 2005, 72: 11

18. IM. 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.

19. Vincent SAVI, Jeanne MOREAU, Valérie DOFFOEL-HANTZ, Alexis DESMOULIERE.

*Le lupus érythémateux systémique un diagnostic complexe.
Actualité pharmaceutique, n 567, juin 2017*

20. 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*

21. Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K, Crow, Zahi Touma, Murray B, et al.

Systemic lupus erythematosus.
2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

22. 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.

23. 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.*

24. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.

Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. Rev Med Int. 2014 ; 35(8):503-11.

25. 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.*

26. A. Rahman, D.A. Isenberg.

*Systemic Lupus Erythematosus : mechanisms of disease.
N Engl J Med 2008 ; 358:929-39.*

27. Petri M.

*Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2002 ; 16 ; 847-858*

28. A.Rahman, D.A.Isenberg.

Systemic Lupus Erythematosus : mecanisme of disease.
N Engl J Med 2008 ; 358 : 929–39.

29. C C Mok, C S Lau.

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol 2003 ; 56 :481–490.

30. 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.

31. Gensous N, Et al.

Lupus Erythémateux systémique et contraception : Revue systématique de la littérature. Rev Med Interne (2017)

32. 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.

33. Arvind Kaul, Caroline Gordon, Mary K, Crow, Zahi Touma, Murray B, et al.

Systemic lupus erythematosus.
2016 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

34. Arnaud L.

Épidémiologie du lupus systémique.
www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/,
consulté le 30/11/2017.

35. Fleming A, Crown JM, Corbett M.

Early rheumatoid Disease.
Ann Rheum Dis 1979 ;35; 375.

36. Alain Saraux *, Sandrine jousse, Anne Roudaut, Valérie Devauchelle

Epidémiologie du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117–119

37. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB.

Fatigue in lupus is not correlated with disease activity.
J Rheumatol 1998 ; 25 : 892-895.

38. 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 385 (2017)
A109-A248.

39. CEDEF 1 ,2.

Lupus érythémateux disséminé.
Syndrome des antiphosphopides
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F103-F112.

40. 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.

41. Annegret Kuhn, Richard Sontheimer, Thomas Ruzicka.

Cutaneous Lupus Erythematosus.
1ère éd. Publisher Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.

42. Peters MS, SuWP :

Lupus erythematosus panniculitis.
Med Clin North Am 73:1113-1126. (1989).

43. Iconographie du service de dermatologie CHU hassan II défés.

44. Rowell NR.

The natural history of lupus erythematosus.
Clin Exp Dermatol 9:217-231. (1984).

45. 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.

46. VASSILEVA S.

Bullous systemic lupus erythematosus Clinics in dermatology, 2004, 22: 129-138

47. 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*

48. Meyes.

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

49. 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/imunopathologie/lupus_ery_mateux.pdf, consulté le 04/12/2007.

50. Meyer O.

*Lupus systémique chez les non-caucasiens.
La Revue du Rhumatisme 2002 ; 69 :801-1.*

51. 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.

52. 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.*

53. 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.*

54. CC Mok, CS Lau.

Lupus in Hong Kong Chinese.

Lupus (2003) 12 ; 717-722.

55. 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.

56. J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb.

Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai.

Lupus (2008) 17: 62-66.

57. 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.

58. Karras A.

La néphropathie lupique : le point en 2014.

Rev Med interne (2014).

59. 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.

60. Markowitz GS, D'Agati VD.

Classification of Lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens. (2009) May ; 18 (3) : 220-225.

61. A. Bensman, T. Ulinski.

Atteinte rénale dans maladies systémiques.

Archives de pédiatre 13 (2006) 596-603.

62. 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.

63. Patrick Blanco, Jean-Luc Pellegrin, Jean-François Moreau, Jean-François Viillard.
Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. Presse Med. 2007 ; 36 :825-34.
64. 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.
65. V.A .Seligman, C. Suarez, R. Lum, S.E. Ina, D. Lin and H. Li et al.,
The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians,
Arthritis Rheum. 44 (2001), pp. 618-625.
66. Richard L. Pullen, Jr., EdD, MSN, RN, CMSRN.
Managing lupus nephritis
Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
67. Howie AJ, Turhan N, Adu D.
Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis.
QJ Med 2003 ; 96: 411-420.
68. Jain D, Halushka MK.
Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol. 2009 Jul ; 62 (7) : 584-92.
69. O.Meyer.
Lupus érythémateux systémique.
EMC- Appareil locomoteur 2004: 1-22 (Article 14-244-A-10)
70. 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.

71. 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
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Alessandra Bruns, Olivier Meyer.
Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé.
Revue du Rhumatisme. Volume 73, Issue 12, December 2006, pages 1293–1300.
-

79. HAY EM, BLACK D, HUDDY A.

Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum., 42 (1999), pp. 599–608.

80. 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

81. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiations of chronic

Inflammatory diseases of the central nervous system—value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis.
Acta Neurol Scand 2005 ; 112 :207–13

82. 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.

83. CHERIN P, DELFRAISSY JF, BLETRY O, DORMONT J, GODEAU P.

Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique.
Rev Med Interne 1991 ; 12 : 355–362.

84. 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>.

85. Joëlle Goetz.

Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 72 (2005)134–141.

86. 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.

87. 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.

88. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al.
Lesson from 'Euro-Lupus Cohort'.
Ann Med Interne 2002 ; 153: 530-536.
89. GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey- Goldman, et al.
Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort : PROFILE.
Lupus (2002) 11 ; 95-101.
90. HILLIQUIN P, WEILL BJ.
Dignostic biologique du lupus érythémateux disséminé.
Ann Med Interne 1991 ; 142: 515-520.
91. REICHLIN M, VAN VENROOIJ WJ.
Autoantibodies to the URNP particles : relationship to clinical diagnosis and nephritis.
Clin Exp Immunol 1991 ; 83: 286-290.
92. Johanet C, Andre C, Sibilis J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al.
Signification clinique des anticorps antiribosomes.
Rev Med Interne 2000 ; 21 : 510-516.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Charles K Li, David A Isenberg.
Systemic lupus erythematosus.
Medicine, Volume 34, Issue 11, November 2006, Pages 445-452.
97. 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.

98. **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.
99. **Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T.**
Antiphospholipid antibodies : lessons from the bench.
J Autoimmun 2007 ; 28: 129-33.
100. **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.
101. **A. Somogyi, O. Bletry.**
Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques.
Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 11_32.
102. **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.
103. **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.
104. **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.
105. **P. Maddison, V. Farewell, D. Isenberg, C.Aranow, SC .Bae, S.Barr, et al.** *The rate and pattern of organ damage into onset systemic lupus erythematosus.*
The journal of Rheumatology May 1 ,2002 vol 29 no. 5 913-917.

106. **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.
107. **oulgari 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.
108. **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.
109. **Aranow C, Del Guidice J, Barland P, Weinstein A.**
Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women : a case-control study.
J Rheumatol 2002 ; 29: 1674-1677.
110. **A.-M. Keita, L. Benjilali, L. Essaadouni**
Le lupus masculin : à propos de 25 cas
74^e Congrès français de médecine interne - Deauville, 8 au 10 décembre 2016 / La Revue de médecine interne 37 (2016) A141-A267
111. **.Masson C, Couchouron T, Audron M**
Lupus induits.
Rev Rhum 2005 ; 72 : 168-75.
112. **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 .
113. **M. Soubrier, S. Mathieu, JJ Dubost.**
Athérome et lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 74 (2007) 1235-1239.
114. **B. Bader-Meunier, M. Willems.**
Session : Maladies systémiques avec atteinte rénale.
Archives de pédiatrie 13 (2006) 596-603.

115. Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al.
Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis.
Lancet 1992 ; 340:741-5.
116. 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.
117. 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.
118. 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
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Feng Yu, Mark Haas, Richard Glassock and Ming-Hui Zhao.
Redefining lupus nephritis : clinical implications of pathophysiologic subtypes.
Nature REVIEWS NEPHROLOGY, Volume 13, AUGUST 2017. p : 492. 2017 Macmillan Publishers Limited, part of springer Nature. 2017. ALL rights reserved.

123. Hochberg MC.
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1997 ; 40:1725.
124. Amoura Z, Bader-Meunier B, Chaib A, Costedoat-Chalumeau N, Daugas É, de Sèze J, et al.
Lupus érythémateux systémique. Protocole national de diagnostic et de soins [Guide affection de longue durée]. Saint-Denis : Haute Autorité de santé(HAS) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf (accès le 28/12/2017).
125. .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.
126. 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.
127. 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
128. 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
129. Chiche L, Jourde N, Ulmann C, Mancini J, Darque A et al.
Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France.
European Journal of Internal Medicine 23 (2012) 250-254.
130. Hua-Li Zh, Shi-Chao, De-Shen T, Dong L, Hua-feng L.
Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlations with meteorological factors.
CLINICS 2011 ; 66(6) ; 1009-1013

131. **S.DADOUI.**
Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du lupus *Érythémateux systémique*.
Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, 2016, 232-16
132. **Yang J, Lu YW, Pan HF, Tao JH, Zou YF, Bao W, et al.**
Seasonal distributions of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors.
Rheumatol Int (2012) 32 : 2393-2399.
133. **Steup-Beekman GM, Garhman BM, Steens SC, van Buchem MA, Huizinga TW.**
Seasonal variation of primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2006 ; 33 ; 1913-4
134. **M.Lehraiki.**
Le lupus érythémateux systémique. Expérience du service de médecine interne CHU d'Oujda, 54 observations, 2015, 47-15.
135. **Léone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP, et al.**
Influence of seasons on risk of flare -up of systemic lupus : retrospective study of 66 patients.
Rev Med Interne 1997 ; 18 :286-91.
136. **Krausse I, Sharga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A.**
Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease.
Scand J Rheumatol 1997 ; 26 :435-9.
137. **.Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysenbeek AJ.**
Seasonal variations on manifestations and activity of systemic lupus erythematosus.
Br J Rheumatol 1997 ; 36 :449-52.
138. **Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Lukaala T, Korpela M.**
Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland : a 1 year follow up study.
Ann Rheum Dis 2004 ; 63 :1498-500.
139. **Szeto CC, Mok KM, Lee TC, Leung JY, Li EK, et al.**
Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong.
J Rheumatol 2008 ; 35 :1031-7.

140. To, Chi H, Mok C, Ho LY, Yu C.

*Seasonal variations in the incidence of disease flares in systemic lupus erythematosus : relationship with weather parameters and ultraviolet light intensity.
The 2009 ACR/ARHP Scientific Meeting, Philadelphia, PA ; 2009.*

141. Haga Hj, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L.

*Seasonal variation in activity of systemic lupus erythematosus in subartic region.
Lupus 1999 ; 8 :269-73*

142. S.BESRI.

Le lupus érythémateux systémique : expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009, 134-09.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الذئبة الحمامية الجهازية
تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري
ابن سينا- بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/07/09

من طرف

الآنسة عائشة العروس

المزداة في 16 أكتوبر 1991 بوجدور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الذئبة الحمامية الجهازية - إصابات الأعضاء الجهازية - مضادات الأجسام - العلاجات

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

ح. قاصف

السيد

أستاذ ميرز في الطب الباطني

الحكام {

م. زياني

السيد

أستاذ ميرز في الطب الباطني