

Ministère de l'Enseignement
supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un peuple-Un but-Une foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

(FMOS)

Année universitaire

N° de thèse....

THESE

**Etude clinico-biologique du *Lupus sine lupus*
au service de Rhumatologie CHU Point-G**

Présentée et soutenue publiquement le 31/07/ 2026

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par

M. Chouaib Mohamed Bello

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présidente : Mme Kaya Assétou SOUKHO, Professeur

Directeur : M. Idrissa Ah. CISSE, Maître de Conférences

Membres : M. Adama Aguisa DICKO, Maître de Conférences Agrégé

M. Hamadoun YATTARA, Maître de Conférences

M. Sidi TOURE, Rhumatologue

DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS

DEDICACES

Au nom d'Allah le tout miséricordieux, le très miséricordieux. Louange à Allah, l'Unique, le Créateur, nous le louons, demandons pardon, et cherchons refuge contre nous même, et nos mauvaises actions. C'est à lui qu'appartient toutes les louanges et les plus beaux noms. Certes c'est lui qui facilite les choses difficiles « A côté de la difficulté, est certes, une facilité S94.V5 et 6 ». Je remercie ALLAH mon créateur de m'avoir accordé la santé et la force nécessaire dans l'élaboration de ce travail. Je dédie ce travail à

A mon père Mahamadou Mohamed Bello

Pilier de rigueur, de droiture et de responsabilité, par ton sens élevé du devoir, ton exigence morale et ton soutien constant, tu as été le fondement silencieux de mon parcours. Ton soutien indéfectible, ta vigilance bienveillante et ton engagement constant à mes côtés ont été un repère fondamental tout au long de mes études.

Ce travail est le témoignage de tes sacrifices et de la confiance que tu as toujours placée en moi. Qu'Allah t'accorde une longue vie pieuse en bonne santé.

A ma mère Feu Aicha Dicko

Mère aimante et généreuse, ton souvenir a été une force intime tout au long de ce chemin. Ton absence n'a jamais été un vide, mais une présence intérieure constante, une source de courage dans les moments de fatigue et de doute. Ce travail est aussi un hommage à ton amour, à tes prières et aux valeurs humaines que tu m'as transmises.

J'aurais bien aimé que tu sois parmi nous pour qu'ensemble nous partagions ce bonheur. Aucune dédicace ne pourrait exprimer tout l'amour que je te porte. Ce travail est le fruit de tous tes sacrifices.

Qu'Allah t'accorde le plus haut degré du paradis.

A mes frères : Ousmane, Sidi, Weiss et Assif

Vous avez été à mes côtés pendant tout au long de mes études, je vous en suis très reconnaissant. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

A ma petite sœur Ladietou

Ta tendresse, tes encouragements spontanés et ta joie communicative ont souvent été un apaisement dans les périodes de grande pression académique.

Remerciements

A mes Oncles : Boubacar , Bouba Mahamar, Hama, Hamidou, Baye, Alhassane, Abdoul Majid

Merci d'avoir été présents en tant que famille, merci pour les moments agréables passés à vos côtés et que Dieu vous bénisse pour votre amour et votre soutien indéfectible.

À mes chères Tantes : Dijo, Safi, Ammou, Aminta, Nassibo, Zeynaba, Aicha, Fatoumata

Je vous adresse ce témoignage de ma plus profonde gratitude. Par votre présence constante, votre tendresse infinie et votre bienveillance inconditionnelle, vous avez su combler le vide laissé par l'absence de ma mère. Vous n'avez pas seulement été des tantes pour moi, vous avez été les piliers de ma vie et les gardiennes de mon bonheur. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné et continuez de me donner chaque jour. Que cet hommage soit le reflet de mon affection éternelle.

A mes cousines : Batata, Penda, Haoua, Aminta ,Almachata, Aichetou, Nima, Adijetou seydi, Balkissa Seydi, Sakina , Zeina Mohamed, Fatoumata Aloumour, Amou Hani, Adijetou Ibrahim, Haja et Souada Seydi.

À mes chères cousines, véritables compagnes de route et sœurs de cœur, Je vous adresse ce témoignage de gratitude et d'affection. Votre présence joyeuse, vos éclats de rire partagés et vos gestes de soutien ont illuminé mon quotidien. Vous avez su transformer chaque instant en souvenir précieux, chaque difficulté en force, chaque silence en complicité. Vous n'êtes pas seulement mes cousines : vous êtes mes alliées, mes confidentes et mes amies fidèles. Merci pour l'amour, la solidarité et la chaleur que vous m'offrez. Que ce texte soit le reflet de mon attachement éternel et de la place unique que vous occupez dans ma vie.

A mes cousins : Ahamadou, Alpha, Mahamadine Dicko, Mohamed Lamine Dicko, Mohamed Sidibé, Oumar Sidibé, Ousmane Sidibé, Diabiri Ousmane, Hachimi, Bouba, Abdramane,

À mes chers cousins, compagnons de vie et frères de cœur, Je vous adresse ce témoignage de gratitude et d'affection. Votre force, votre solidarité et vos conseils ont été pour moi des repères précieux. Dans les moments de joie comme dans les épreuves, vous avez su être présents, m'encourager et me rappeler la valeur de la fraternité.

A mes amis : SANOGO Zié, KEITA Seydou, DOUMBIA Souleymane, SIDIBE Zakariya, Dr KANTE Souleymane, Dr Halassi Aliou, Dr TOURE Sidi Mohamed,

Dr KONARE Aissata Cheickna, Dr BANTIA Bio Enichatou, Dr GUINDO Salimata, Dr SIDIBE Marie Constance et Dr BAMANI Fatoumata.

En reconnaissance des précieux moments partagés tout au long de ce cursus. Votre amitié sincère et vos encouragements constants ont constitué un appui moral essentiel, particulièrement dans les périodes de doute et de fatigue. Ce travail est aussi le reflet de notre solidarité. Merci pour votre indéfectible soutien.

A Feu Jérémy Bana Owona

Tu as été une source de motivation et de résilience, rappelant que chaque parcours, aussi exigeant soit-il, se construit avec détermination.

Aux médecins rhumatologues du service Dr Sory Ibrahim Pamanta, Dr Seydou Diallo, Dr Sidi Touré

Votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité suscitent mon admiration. Trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A mon co-Directeur Dr Sidi Touré

Votre bienveillance, votre humilité et votre constante disponibilité, associées à une immense générosité, forcent le respect. Votre dévouement au travail bien fait, tout comme votre altruisme, font de vous un maître hors pair et un modèle pour nous tous.

Au Chef du service Pr Idrissa Ah. Cissé

Votre professionnalisme, votre simplicité et votre profonde empathie, alliés à une exigence constante de rigueur, font de vous un maître d'exception. Bien plus qu'un enseignant, vous avez été pour nous une figure paternelle et une source d'inspiration permanente. Recevez ma profonde gratitude pour toutes les valeurs humaines et professionnelles que vous nous avez inculquées.

A mes aîné(e)s et prédécesseurs : Dr Boubacar Nanakassé, Dr Fanta Dao Kane,

Dr Djon Minaitou Dagnon, Dr Kokou Gbama

Merci de m'avoir aidé, conduit et guidé, chacun à sa manière. Bonne suite de carrière à vous.

A tout le personnel du service de Rhumatologie du CHU Point G :

Merci pour ces moments importants où cohabitaient les vies professionnelle et sociale.

Bonne suite de carrière à chacun de vous.

Enfin, je remercie toutes celles et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Qu'il s'agisse d'un conseil, d'un encouragement, d'une aide ponctuelle ou d'une présence bienveillante, chaque geste a compté.

À vous tous, merci du fond du cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY

Professeur Kaya Assétou SOUKHO :

- **Chef du Service de Médecine Interne au CHU du Point G ;**
- **Professeur titulaire en médecine interne à la FMOS;**
- **Première Femme Professeur agrégée en Médecine Interne du Mali ;**
- **Praticienne hospitalière dans le Service de Médecine Interne au CHU du Point G ;**
- **Spécialiste en endoscopie digestive ;**
- **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée ;**
- **Spécialiste en Médecine Interne de l'Université de Cocody (Côte d'Ivoire);**
- **Diplômée de formation Post-graduée en Gastro-Entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc);**
- **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications à Yaoundé (Cameroun) ;**
- **Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA);**
- **Membre de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI).**

Honorable Maître,

Grand est l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Que le seigneur, dans sa bonté, vous accorde une longue vie, une santé solide et la force de continuer à illuminer d'autres générations d'étudiants. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Adama Aguisa DICKO

- **Dermatologue-léprologue-vénérologue ;**
- **Maître de conférences agrégé à la Faculté de médecine et d'odontostomatologie ;**
- **Chef de service de Dermatologie de l'HDB ;**
- **Président du comité Médical d'établissement de l'HDB ;**

Honorable Maître,

C'est une véritable joie de vous avoir compté parmi ceux qui ont contribué à l'amélioration de ce travail. Votre gentillesse, votre simplicité ont forcé mon admiration et rendu cette expérience agréable. Je saisis cette occasion, cher maître pour vous exprimer mon profond respect et mes sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Hamadoun YATTARA

- **Spécialiste en Néphrologie ;**
- **Praticien hospitalier ;**
- **Chef de service de la Néphrologie et d'hémodialyse du CHU Point G ;**
- **Maître de conférences en Néphrologie à la FMOS ;**
- **Coordinateur du DES de Néphrologie ;**
- **Membre de la société malienne de Néphrologie ;**
- **Membre de la société africaine de Néphrologie ;**
- **Membre de la société française de Néphrologie ;**

Honorable Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Merci pour la gentillesse, la promptitude et la simplicité que vous nous avez démontrées durant l'amélioration de ce travail. Nous saisissons cette occasion cher maître, pour vous exprimer notre profond respect et nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Sidi TOURE

- **Praticien hospitalier dans le service de Rhumatologie du CHU Point G ;**
- **Maître de recherches en Rhumatologie ;**
- **Secrétaire Général de la Société Malienne de Rhumatologie (SMRh)**
- **Membre de la Société Africaine de Rhumatologie (SARh)**
- **Membre International de la Société Française de la Rhumatologie (SFR)**
- **Diplômé en Acupuncture, Moxibustion et massage TUINA ;**

Cher Maître,

Merci d'avoir accepté de guider et de faciliter ce travail, en dépit de vos nombreuses occupations. Votre rigueur, votre diligence, votre sens du travail bien fait, de la justice et de l'équité font de vous un maître exceptionnel et admirable. Merci pour votre disponibilité durant toutes les étapes de ce travail. Que la suite de votre carrière soit parsemée de belles réalisations à la hauteur de vos souhaits !!!

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Idrissa Ah. CISSE

- **Maître de conférences en Rhumatologie à la FMOS ;**
- **Diplômé en Médecine Tropicale et Parasitaire ;**
- **Diplômé en Endoscopie Digestive et en Maladies Systémiques ;**
- **Chef du Service de Rhumatologie au CHU du Point G ;**
- **Membre International de la Société Française de Rhumatologie (SFR) ;**
- **Membre de l'African League of Associations for Rheumatology (AFLAR);**
- **Vice –Président de la Société Ouest –Africain de Gériatrie et de Gériatrie (SOAG) ;**
- **Secrétaire général du Réseau Ouest-Africain des Myopathies (ROAMY);**
- **Membre de la Société Burkinabé de Rhumatologie (SBR) ;**
- **Président de la Société Malienne de Rhumatologie (SMRh) ;**
- **Membre fondateur de la Société Africaine de Rhumatologie (SARh) ;**
- **Ancien Directeur Général du CHU du Point G ;**
- **Ancien Secrétaire Principal de la FMOS.**

Cher Maître,

Nous sommes reconnaissants pour l'enseignement acquis à vos côtés. Voyez en ces mots que nous écrivons à votre sujet, une pâle représentation de l'être humain spécial et unique que vous êtes. Vous êtes une boussole, un guide, un repère pour la communauté scientifique. Votre savoir multidisciplinaire combiné à l'amour avec lequel vous transmettez la connaissance font de vous un excellent maître, un chef unique et un enseignant hors pair. Vous êtes notre modèle, au vu de vos qualités humaines, votre rigueur, votre simplicité, votre professionnalisme, votre patriotisme, votre honnêteté, votre bienveillance envers l'être humain et votre disponibilité. Recevez nos hommages, avec notre admiration, la plus profonde.

Liste des abréviations

AAN : Anticorps anti nucléaires

ADN : Acide désoxyribonucléique

ACAL : Anticorps anti cardiolipines

ACC : Anti coagulant circulant

ACL : Anti coagulant lupique

ACR : American College of Rheumatology

Anti-CCP : Anticorps anti-peptides citrullinés

ALAT : Alanine aminotransférase

ANCA : Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

APL : Anticorps anti phospholipides

ARN : Acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

AFL+ : Association française du lupus et autres maladies auto-immunes

APS : anti paludéens de synthèse **AMM** : Autorisation de mise sur le marché

AZA : Azathioprine

ASAT : Aspartate amino transférase

BLYS : Inhibiteurs de B lymphocyte stimulator

BW : Bordet wasserman

CMV : Cytomégalovirus

CD : Cluster of différenciation

CPK : Créatine phosphokinase

CRP : Protéine c réactive

C2 : Facteur C2 du complément

C4 : Facteur C4 du complément

C1 : Facteur C1 du complément

CXCL : Chemokine (c-x-c) ligand

CQ : Chloroquine

CYC : Cyclophosphamide

CH50 : Complément hémolytique 50

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DRVVT : Temps de venin de vipère Russel dilué

EBV : Epstein-Barr virus

EULAR : European League Against Rheumatism

FIV : Fécondation in vitro

FR : Facteurs Rhumatoïdes

GWAS : Genome-wide association studies

GnRH : Gonadotrophin releasing hormone

GP1 : Glycoprotéine 1 G

CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GN : Glomérulonéphrite

GEM : Glomérulonéphrite extra membraneuse

HTIC : Hypertension intra crânienne

HPV : Human papilloma virus

HLM : Hématies leucocytes minute

HELLP : Hémolysis elevated liver enzymes, low platelet count

HTA : Hypertension artérielle

HCQ : Hydroxychloroquine

IFN : Interféron alpha

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IF : Immunofluorescence

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance rénale chronique

IL : Interleukine

IV : Intraveineuse

IM : Intramusculaire

INR : International normalized ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

KD : Kilodalton

LH : Hormone luteinisante

LCR : Liquide céphalo rachidien

LEF : Leflunomide

LES : Lupus Erythémateux Systémique

LDL C : Lipoprotéines de basse densité

LS : Lupus systémique

LES : Lupus érythémateux systémique

MO : Microscopie Optique

MMF : Mycophénolate Mofétil

MPA : Acide mycophénolique

NCB : Névralgie cervicobrachiale

NET : Neutrophil Extracellular Trap

NGAL : Neutrophil Gelatinase- Associate Lipocalin

NZB : New Zealand Black

NSIP : Pneumonie interstitielle non spécifique

25OHD3 : 25-hydroxycholécalférol

POIC : Pseudo Obstruction Intestinale Chronique

PCR : Polymérase Chain Reaction

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen

PP 65 : Phosphoprotéine 65

PR : Polyarthrite Rhumatoïdes

RS3PE : Remitting Seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

RH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

RTX : Rituximab

Sm : Smith

SN : Syndrome néphrotique

SAPL : Syndrome des Anticorps anti Phospholipides

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SLICC : Classification criteria for systemic lupus erythematosus

SLEDAI : Systémic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SIR : Taux d'Incidence standarisé

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TLR : Toll like receptor

TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique

TRAIL : Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand

TPHA : Treponemal Hemagglutination

UV : Ultraviolet

UVA : Ultraviolet A

UVB : Ultraviolet B

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

Table des matières

1	Introduction.....	2
2	Objectifs.....	4
2.1	Objectif général	4
2.2	Objectifs spécifiques.....	4
3	Généralités	6
3.1	Historique	6
3.2	Epidémiologie.....	6
3.3	Physiopathologie[11].....	7
3.3.1	Facteurs génétiques	7
3.3.2	Facteurs hormonaux	11
3.3.3	Facteurs environnementaux :	13
3.4	Mécanismes immunopathologiques	13
3.4	Genèse des lésions.....	17
3.5	Critères de classification du lupus systémique	19
3.5.1	Critères ACR.....	19
3.5.2	Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) :.....	20
3.6	Signes Cliniques [11].....	23
3.6.1	Signes généraux [11].....	23
3.6.2	Signes cutanés[32].....	23
3.6.3	Signes rhumatologiques	27
3.6.4	Signes rénaux	30
3.6.5	Signes urologiques extra rénaux	31
3.6.6	Signes cardiovasculaires	31
3.6.7	Signes respiratoires	32
3.6.8	Signes digestifs et hépatiques.....	32
3.6.9	Signes neurologiques et psychiatriques [49].....	33
3.6.10	Signes biologiques.....	33
3.6.11	Signes hématologiques	33
3.6.12	Signes immunologiques [56].....	35
3.7	Surveillance biologique au cours du lupus [12]	42
3.8	Formes cliniques.....	44
3.8.1	Lupus à début pédiatrique[67].....	44
3.8.2	Lupus néonatal [67].....	44
3.8.3	Lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans[67]	44

3.8.4	Lupus masculin[69].....	45
3.8.5	Lupus et grossesse [70]	45
3.8.6	Selon le groupe ethnique [11]	46
3.8.7	Selon le terrain génétique [11]	46
3.8.8	Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides [46,71]	47
3.8.9	Lupus induit [73].....	47
3.9	Formes associées	49
3.10	Traitement du lupus	53
3.10.1	Objectifs	53
3.10.2	Les Mesures.....	54
3.10.3	Principaux traitements disponibles.....	54
4	Méthodologie	56
4.1	Cadre d'étude.....	56
4.2	Type d'étude	57
4.3	Population d'étude.....	57
4.3.1	Critères d'inclusion	57
4.3.2	Critères de non inclusion.....	57
4.4	Taille de l'échantillonnage	57
4.5	Collecte et traitement des données	58
4.6	Les variables à étudier	58
4.7	Aspects éthiques	60
5	Résultats.....	62
5.1	Résultats globaux.....	62
5.2	Panorama des connectivites dans le district de Bamako	62
5.3	Données sociodémographiques	63
5.4	Données Cliniques.....	64
5.5	Données Paracliniques.....	68
5.6	Données thérapeutiques.....	76
6	Commentaires et discussion.....	81
6.1	Limites.....	81
6.2	Données épidémiologiques.....	81
6.2.1	Fréquence	81
6.2.2	Sexe	81
6.2.3	Age	82
6.3	Données cliniques.....	82

6.4	Données biologiques et immunologiques.....	83
6.5	Données thérapeutiques.....	85
6.6	Evolution	85
	Conclusion.....	87
	Recommandations	89
	Références	91

Liste des figures

Figure 1: Revue générale de la physiopathologie de la maladie lupique[11]	17
Figure 2: lésions du lupus aigu (source: CNAM)	24
Figure 3: lésions du lupus aigu (source : CNAM)	24
Figure 4: lésions de lupus discoïde (source: CNAM)	25
Figure 5: lésion de lupus subaigu (source : CNAM).....	25
Figure 6: Erythème palmaire (Source médecine interne Luxembourg).....	26
Figure 7: hémorragies en flammèches multiples sous unguéales (doigts)	27
Figure 8: hémorragies en flammèches multiples sous unguéales (orteils).....	27
Figure 9: Mains de Jaccoud[11]	28
Figure 10: Polyarthrite déformante non érosive [11]	28
Figure 11: Fluorescence mouchetée	40
Figure 12: Fluorescence homogène nucléolaire[69]	40
Figure 13: Répartition des cas de connectivites dans le district de Bamako.....	62
Figure 14: Répartition des patients selon le sexe.	63
Figure 15: Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	63
Figure 16: Répartition selon les atteintes rhumatologiques.	67
Figure 17: Répartition des patients selon l'évolution.	77
Figure 18: Répartition des patients en fonction de la corticothérapie et des immunosuppresseurs utilisés.....	79

INTRODUCTION

1 Introduction

Le lupus systémique (LS) est une maladie inflammatoire de cause inconnue, caractérisée par la production d'autoanticorps dirigés contre certains composants du noyau tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) natif et les nucléosomes [1].

Son étiopathogénie fait intervenir des facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et environnementaux [2].

La maladie évolue spontanément par poussées successives plus ou moins régressives avec un pronostic tributaire de la gravité de l'atteinte viscérale, malgré un traitement adapté [2]. Il touche neuf femmes pour un homme, l'âge de début se situe dans les deuxième et troisième décennies avec un retard diagnostique de 5 à 10 ans [3].

Il est connu pour son tropisme cutané et articulaire [4]. Cependant, il existe d'authentiques cas de lupus sans signe cutané appelé **Lupus Sine Lupu**. C'est une entité rhumatologique fréquente révélée par des signes articulaires et/ou viscéraux qui motivent la consultation. Ses caractéristiques cliniques et immunologiques diffèrent peu de celui du lupus avec manifestations cutanées [5].

En Afrique subsaharienne le LS a été décrit pour la première fois à DAKAR en 1960 par BASSET [6]. Vingt-six ans plus tard, CISSE [7], toujours à DAKAR décrit six observations colligées en dix ans, et TAYLOR[8] au Zimbabwe, 31 cas en 6 ans dans la même année.

Siby[9] en 2023 a rapporté lors d'une étude menée dans le service de médecine interne du CHME le Luxembourg sur 53 patients lupiques 18 Patients, soit 27.8% qui ne présentaient aucune lésion dermatologique. En 2023, une étude descriptive avec enquête rétrospective réalisée au CHU du Point G a permis de recensé sur un total de 369 dossiers de patients lupiques (1,31 % des consultants) 169 cas de *lupus sine lupu* [5].

Si de nombreuses études sur le lupus systémique ont été réalisées en Afrique, aucune d'entre elles, en dehors du Mali ne s'est intéressée à la forme *sine lupu*, qui est méconnue pouvant entraîner un retard de diagnostic et de prise en charge. Il nous a alors paru opportun de réaliser cette étude sur la question en milieu rhumatologique au CHU du Point G.

OBJECTIFS

2 Objectifs

2.1 Objectif général

Décrire les aspects cliniques et biologiques du *lupus sine lupo* dans le service de Rhumatologie du CHU du Point G.

2.2 Objectifs spécifiques

1. Déterminer la fréquence hospitalière des cas de *lupus sine lupo* observés dans le service de Rhumatologie du CHU du Point G.
2. Décrire les caractéristiques cliniques des patients lupiques *sine lupo*.
3. Décrire les spécificités immunologique et/ou biologique des cas *sine lupo*.

GENERALITES

3 Généralités

3.1 Historique

Le terme de lupus apparaît pour la première fois dans les écrits de Herbernus archevêque de Tours au milieu du Xe siècle, qui fait état de la guérison miraculeuse, au IV^e siècle, de l'évêque de Liège Eraclius [10]. Il fallait attendre 1828 pour trouver la description des signes dermatologiques par Laurent Theodore Bielt qui introduisit le terme « érythème centrifuge », et par son élève Cazenave, qui créa le terme de « lupus érythémateux » en 1851, et distingua les deux formes, discoïde et disséminé [2]. En 1872, dans un traité détaillé, Kaposi décrit l'existence de deux types de lupus : le lupus discoïde, exclusivement cutané, et une forme disséminée associant des complications viscérales systémiques dont des nodules sous-cutanés, des arthralgies, une lymphadénopathie, de la fièvre, une perte de poids, une anémie. Il appelle cette forme « lupus érythémateux disséminé et agrégé ». Une confusion va naître à propos de l'adjectif disséminé qui est en rapport avec l'évolution de l'éruption cutanée et non au caractère multiviscéral (systémique) de l'affection [11]. Jadasshon, dermatologue allemand exerçant à Berne, contribue en 1904 à la substitution du terme de « lupus érythémateux disséminé » par celui de « lupus érythémateux systémique » ou mieux « maladie lupique » [11].

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto-Ac antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-DNA natif, signature biologique caractéristique de la maladie [12].

3.2 Epidémiologie

Le LS est la connectivite la mieux documentée. Elle touche neuf femmes pour un homme, l'âge de début se situant dans les deuxièmes et troisièmes décennies. Le diagnostic est souvent décalé de 5 à 10 ans [3]. L'incidence de la maladie est de **0,2-10 p 100 mille** habitants (hbts) avec une prévalence est de **15-60 p 100 mille** hbts selon certaines études. La maladie est 2-5 fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux États-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes[13] que chez le caucasien. Elle est trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens. [14,15]

La fréquence des lupus familiaux varie entre 4 et 12 % selon les séries soulignant le rôle des facteurs innés dans la survenue du LS. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), constitue un argument de poids en faveur d'une composante génétique. Ce taux varie de 24% à 56% chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2% à 4% chez les jumeaux dizygotes suggérant l'importance d'autres facteurs tels que les facteurs hormonaux et environnementaux.[16]

3.3 Physiopathologie[11]

Bien que la cause précise du lupus systémique reste encore méconnue, une meilleure compréhension des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux impliqués dans sa physiopathologie s'est traduite ces dernières années par des progrès considérables dans la prise en charge des patients, tant sur le plan diagnostique, pronostique que thérapeutique. Il est aujourd'hui bien établi que le LS est une maladie dite complexe ou multifactorielle, résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux aboutissant à une activation inappropriée du système immunitaire.[11]

3.3.1 Facteurs génétiques

Plusieurs éléments plaident pour une forte contribution des facteurs génétiques dans la physiopathologie du lupus.

La concordance du LS chez les vrais jumeaux, l'augmentation de la fréquence du LS 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 [17].

Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception des déficits en protéines du complément. La présence d'un déficit homo- ou hétérozygote en C4 prédispose au lupus [18].

À ce jour, les nombreuses études d'association cas-témoins portant sur le génome entier ou genome-wide association studies (GWAS) ont permis l'identification d'une trentaine de loci de susceptibilité génétique (tableau 1). Toutefois, il est important de noter que l'ensemble de ces facteurs de susceptibilité ne rendent compte au mieux que de 10 % de la composante génétique du LS [11].

Tableau I: Principaux facteurs génétiques de susceptibilité au LES [11].

Locus	Gènes	Position	Fonction
TNFAIP3	Tumor necrosis factor-alpha-induced protein	6q23	Ubiquitination voie NFκB
TNIP1	TNFAIP3-interacting protein 1	5q32-q33,1	Ubiquitination voie NFκB
UBE2L3	Ubiquitin-conjugating enzyme E2L 3	22q11,2-13,1	Ubiquitination voie NFκB
IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1	XQ28	Ubiquitination voie NFκB
IRF5	Interferon regulatory factor 5	7q32	Voie IFN de type 1
IRF7	Interferon regulatory factor 7	11p15,5	Voie IFN de type 1
IRF8	Interferon regulatory factor 8	16q24,1	Voie IFN de type 1

IFIH1	Interferon-induced helicase C domain- containing protein 1	2q24	Voie IFN de type 1
TYK2	Tyrosine kinase 2	19p13,2	Voie IFN de type 1
HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen	6p21,3	Présentation antigénique
IRF5	Interferon regulatory factor 5	7q32	Voie IFN de type 1
IRF7	Interferon regulatory factor 7	11p15,5	Voie IFN de type 1
IRF8	Interferon regulatory factor 8	16q24,1	Voie IFN de type 1
IFIH1	Interferon-induced helicase C domain- containing protein 1	2q24	Voie IFN de type 1
TYK2	Tyrosine kinase 2	19p13,2	Voie IFN de type 1
HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen	6p21,3	Présentation antigénique
ITGAM	Integrin alpha M	16p11,2	Apoptose
FcγR	Fcγ receptors	Multiple	Apoptose
ETS1	V-ETS avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	11q23,3	Développement lymphocytaire
IKZF1	IKAROS family zinc finger 1	7p12	Développement lymphocytaire
TYK2	Tyrosine kinase 2	19p13,2	Voie IFN de type 1
HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen	6p21,3	Présentation antigénique
ITGAM	Integrin alpha M	16p11,2	Apoptose
FcγR	Fcγ receptors	Multiple	Apoptose
ETS1	V-ETS avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	11q23,3	Développement lymphocytaire

IKZF1	IKAROS family zinc finger 1	7p12	Développement lymphocytaire
BANK1	B-cell sca3 old protein with ankyrin repeats 1	4q22-q24	Signalisation
BLK	B lymphoid tyrosine Kinase	8p23-p22	Signalisation et activation lymphocytaire B
LYN	V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral-related oncogene Homolog	8q13	Signalisation et activation lymphocytaire B
STAT4	Signal transducer And activator of transcription 4	2q32,2-q 32,3	Signalisation et activation lymphocytaire T
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine Phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
ITGAM	Integrin alpha M	16p11,2	Apoptose
FcγR	Fcγ receptors	Multiple	Apoptose
ETS1	V-ETS avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	11q23,3	Développement lymphocytaire
IKZF1	IKAROS family zinc finger 1	7p12	Développement lymphocytaire
BANK1	B-cell sca3 old protein with ankyrin repeats 1	4q22-q24	Signalisation
BLK	B lymphoid tyrosine Kinase	8p23-p22	Signalisation et activation lymphocytaire B

LYN	V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral-related oncogene Homolog	8q13	Signalisation et activation lymphocytaire B
STAT4	Signal transducer And activator of transcription 4	2q32,2-q 32,3	Signalisation et activation lymphocytaire T
TNFSF4	Tumor necrosis factor(ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
ITGAM	Integrin alpha M	16p11,2	Apoptose
FcγR	Fcγ receptors	Multiple	Apoptose
ETS1	V-ETS avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	11q23,3	Développement lymphocytaire
IKZF1	IKAROS family zinc finger 1	7p12	Développement lymphocytaire
BANK1	B-cell sca3 old protein with ankyrin repeats 1	4q22-q24	Signalisation
BLK	B lymphoid tyrosine Kinase	8p23-p22	Signalisation et activation lymphocytaire B
LYN	V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral-related oncogene Homolog	8q13	Signalisation et activation lymphocytaire B
STAT4	Signal transducer And activator of transcription 4	2q32,2-q 32,3	Signalisation et Activation lymphocytaire T
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand)superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T

PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
TNFSF4	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B
TNFSF4	Tumor necrosis factor(ligand) superfamily member 4	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13	Signalisation et Activation lymphocytaire T et B

3.3.2 Facteurs hormonaux

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique a été constatée depuis longtemps. Il est bien établi, grâce aux différentes études épidémiologiques, que cette affection touche plus souvent les femmes en période d'activité génitale. De plus, l'activité clinique de la maladie est différente selon le statut hormonal des patientes. C'est ainsi que le LS débutant avant la puberté est plus sévère et entraîne

une mortalité plus élevée que lorsqu'il débute à l'âge adulte. A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause.[19]

Œstrogène : Les œstrogènes ont un effet immunomodulateur établi leurs récepteurs présents à la surface de la plupart des cellules immunitaires. Des données récentes leur font également jouer un rôle important dans la survie des lymphocytes B autoréactifs et la sécrétion d'interférons- par les cellules dendritiques, mécanismes étroitement impliqués dans la physiopathologie des maladies auto-immunes.[11]

Contraceptifs oraux : Pendant des années, l'utilisation d'œstroprogestatifs était déconseillée chez la patiente lupique par crainte d'une exacerbation de la maladie. Deux essais cliniques randomisés n'ont pas validé la toxicité des œstrogènes dans ce contexte, avec toutefois une tendance à un nombre de poussées plus faibles dans les bras progestatifs seuls. D'autres études observationnelles sont venues confirmer ces résultats et incitent à une certaine prudence quant à leur utilisation au cours du lupus systémique. Si l'utilisation d'une contraception œstroprogestative au cours du lupus systémique semble ne pas avoir de retentissement direct sur l'activité de la maladie, cela pose le problème du risque thrombotique artériel et/ou veineux chez ces patientes, surtout en présence d'anticorps antiphospholipides [11].

Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Les patientes lupiques sont parfois exposées précocement à la ménopause du fait de leurs traitements immunosuppresseurs et notamment le cyclophosphamide. L'innocuité des THS sur l'activité du lupus a été suggérée par plusieurs études randomisées ou observationnelles. Le plus large essai randomisé contrôlé ne l'a cependant pas démontrée, avec un risque de poussée lupique supérieur chez les patientes recevant un TSH [11].

Œstrogène et environnement : De nombreux composants industriels type bouteilles plastiques, pesticides (DDT) et phytogènes contiennent des xœstrogènes dont l'impact potentiel sur le lupus érythémateux est controversé. Chez la souris lupique, l'administration quotidienne de DDT précipite l'apparition d'une albuminurie. Pour l'instant, ces données ne sont pas validées chez l'homme [11]

Progestérone : Chez la femme, la grossesse est reconnue comme étant un facteur de risque de poussée lupique, essentiellement en cas de poussée dans les 6 mois précédant la conception. Malgré ces constatations épidémiologiques, le rôle délétère de la progestérone sur la maladie n'a pas fait ses preuves et son innocuité en tant que contraception a été validée dans l'essai thérapeutique randomisé publié par Sanchez Guerrero et al. La progestérone pourrait même avoir un rôle protecteur en limitant la sécrétion d'IFN-α par les pDC[11].

Prolactine : Au cours du lupus érythémateux, une hyperprolactinémie est identifiée chez 15 à 33 % des patients. Son association à l'activité de la maladie est variable selon les études. Certaines corré-

l'hyperprolactinémie à une atteinte spécifique d'organe, d'autres la corrèlent positivement avec des marqueurs sérologiques de lupus érythémateux. Cette association est toutefois, en dehors du contexte de grossesse, controversée. La pathogénicité de la prolactine sur le lupus érythémateux est surtout suggérée par les modèles murins où l'utilisation de bromocriptine diminue le taux d'anticorps anti-ADN double brin et améliore la survie des souris lupiques. Chez l'homme, le bénéfice d'un traitement par bromocriptine sur la réduction des poussées lupiques a été démontré dans au moins deux essais [11].

3.3.3 Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs environnementaux ont été incriminés, entre autre :

- les rayons ultraviolets ;
- les médicaments ;
- le stress ;
- le tabac ;
- le virus de la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr) [11].

Ces facteurs sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une réaction auto-immune :

- L'EBV, au moyen d'une réaction croisée par mimétisme moléculaire entre l'antigène viral et l'antigène du soi [20];
- Les médicaments inducteurs, par les biais d'une inhibition de la méthylation de l'ADN ce qui entraîne l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T [11],
- Les UV, par l'intermédiaire d'une stimulation de l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques libérant différents autoantigènes : Anti-SSA (Ro), Anti-P ribosome, Anti-nucléosome, Anti-SSB (La), Anti-Sm [11].

3.4 Mécanismes immunopathologiques

Le lupus se caractérise par la perte de la tolérance vis-à-vis de composants nucléaires du soi : protéine de l'ADN (chromatine) ou protéine de l'ARN (ribonucléoprotéine). Cette perte de tolérance pourrait être en rapport avec :

- Une anomalie de la clairance physiologique des corps apoptotiques et/ou une augmentation de leur production ;
- Une stimulation virale ou bactérienne initiale du réseau des cellules dendritiques.

La cellule dendritique se trouve donc au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, et donc des différents acteurs de la physiopathologie du lupus[11].

➤ Anomalie de l'apoptose :

L'apoptose est un phénomène physiologique de mort cellulaire programmée au même titre que la nécrose ou l'autophagie. Contrairement aux cellules nécrotiques, les corps apoptotiques, phagocytés par les macrophages, ne déclenchent pas de réaction inflammatoire. Au cours du lupus, le corps apoptotique pourrait constituer « l'autoantigène » impliqué directement dans la rupture de tolérance contre des antigènes nucléaires [21]. On peut ainsi envisager le lupus comme résultant d'un défaut quantitatif d'apoptose et/ou d'un défaut qualitatif, et/ou d'une anomalie de la clairance des corps apoptotiques [22].

✓ **Rôle des cellules dendritiques :**

Les cellules mononuclées circulantes des patients lupiques se caractérisent par une augmentation de l'expression des gènes liés à l'IFN- α définissant la signature IFN. En effet, l'IFN- α est présent en grandes quantités dans le sérum de patients lupiques, avec des taux corrélés à l'activité de la maladie. La technique du « gene array » a ainsi permis de mettre en évidence, au cours du LES, l'augmentation de l'expression des gènes liés à l'IFN- α , définissant la signature. La production de cette cytokine est principalement assurée par les pDC, suite à leur activation et leur migration dans les organes cibles. Ces taux importants d'IFN- α permettent la différenciation des monocytes en DC myéloïdes (mDC) qui sont alors capables de phagocyter du matériel nucléaire et de présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T CD4⁺ naïfs (LT) [11]. Ces mDC peuvent aussi, tout comme les LT précédemment activés, activer les fonctions cytotoxiques des LT CD8⁺ et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB). Ce « ménage à trois » va ainsi générer des taux importants d'auto-anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des CI. Ces derniers peuvent ensuite être reconnus par les pCDs (via les TLRs) et perpétrer la production d'IFN- α [11].

✓ **Rôle des lymphocytes B**

Dans les conditions normales, les lymphocytes B répondent à une régulation étroite de leur cycle de vie. De multiples points de contrôle jalonnent leur maturation en plasmocyte, étape finale de leur différenciation. Schématiquement la tolérance du soi des lymphocytes B fait intervenir des mécanismes de sélection à la fois indépendants et dépendants de l'antigène, ce processus ayant pour but de prévenir le développement de l'auto-immunité.

Au cours du lupus, des anomalies ont été rapportées à chacune des étapes de différenciation des lymphocytes B. Dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques, une perturbation du processus de sélection normalement destiné à éliminer les cellules B auto-réactives et les cellules B productrices d'auto-anticorps polyréactifs de faible affinité est rapportée chez les patients atteints de LS.

Les lymphocytes B sont des cellules présentatrices d'antigènes, fonction certainement primordiale au

cours des maladies auto-immunes.

Il a été montré au cours du lupus que les lymphocytes B et les lymphocytes T circulants de patients lupiques surexpriment le CD40L (CD154) témoignant d'une hyperactivation immune du centre germinatif. Par ailleurs, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ de patients atteints de LES présentent une augmentation de l'expression d'ICOS alors que les lymphocytes B mémoire ont une expression d'ICOS-L diminuée, fruit de l'interaction continue des lymphocytes B avec les lymphocytes T.

Un autre rôle dans la réponse immunitaire des lymphocytes B se fait via la production de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, l'IFN- γ , le TGF- β et la Lymphotoxine- α .

La Lymphotoxine- α induit la formation du tissu lymphoïde tertiaire observé au cours des néphrites lupiques. L'IL-6 et l'IFN- γ sont des cytokines inflammatoires impliquées dans la physiopathologie du LS.

Les patients atteints de LS présentent des anomalies dans le processus de tolérance centrale à l'origine de cellules B capables de polyréactivité vis à vis d'auto-antigènes. Il a été montré que même chez les patients inactifs il existait un défaut d'élimination des lymphocytes B naïfs exprimant des BCRs auto-réactifs.

✓ **Rôle des lymphocytes T :**

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LS. Les LT CD4 et CD8 du LS ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active, ils infiltrer les tissus et sont résistants à l'anergie et à l'apoptose [23].

Les LT produisent moins d'IL-2, ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des LT auto-réactifs.

Les LT CD8 ont un phénotype de cellule effectrice différenciée avec augmentation d'expression du HLA de classe II et des molécules de cytotoxicité [24].

Ces cellules cytotoxiques pourraient induire des lésions tissulaires et augmenter le nombre de corps apoptotiques. Les LT CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes B et T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN α et IL-17).

Les cellules NK produisent de grandes quantités d'IFN γ notamment quand la maladie est active [25].

À ce titre, il a été clairement démontré que l'IL-17 agissait de façon synergique avec BlyS pour augmenter la survie, l'activation, la prolifération des LB et leur différenciation en cellules productrices d'Ac [26].

D'autre part, la diminution du nombre de LT régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité [27].

✓ **Rôle du complément :**

Le rôle du complément dans le développement du LS est complexe et paradoxal. En effet, l'activation du complément par les CI est cruciale pour le développement de la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires comme en témoigne la diminution du taux du complément dans le sérum des patients lupiques, alors que paradoxalement un déficit héréditaire homozygote en certaines fractions de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LS [28].

Ces déficits suggèrent que les composantes précoces du complément ont un rôle protecteur vis à vis de 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 la clairance des CI [28].

✓ **Rôle des auto-anticorps :**

La présence des ANA **est quasi-constante** chez les patients atteints de LS. Ces Ac peuvent être dirigés contre : La chromatine et ses constituants : Ac anti-DNA et anti-DNA simple brin, Ac anti-ARN, anti-histone et anti-nucléosome.

Les antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB [29].

D'autres auto-Ac peuvent être retrouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti α actinines). Les Ac anti-phospholipides et anti-2 glycoprotéines 1 sont associés aux thromboses vasculaires [29].

Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie [30], des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges induisant des cytopénies, et des Ac anti-SSA (Ro) pouvant détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal [31].

Ces situations sont rares. En effet, dans la majorité des cas, les auto-Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de CI. Présents dans les tissus, ces CI activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant in situ les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les CD et les lymphocytes.

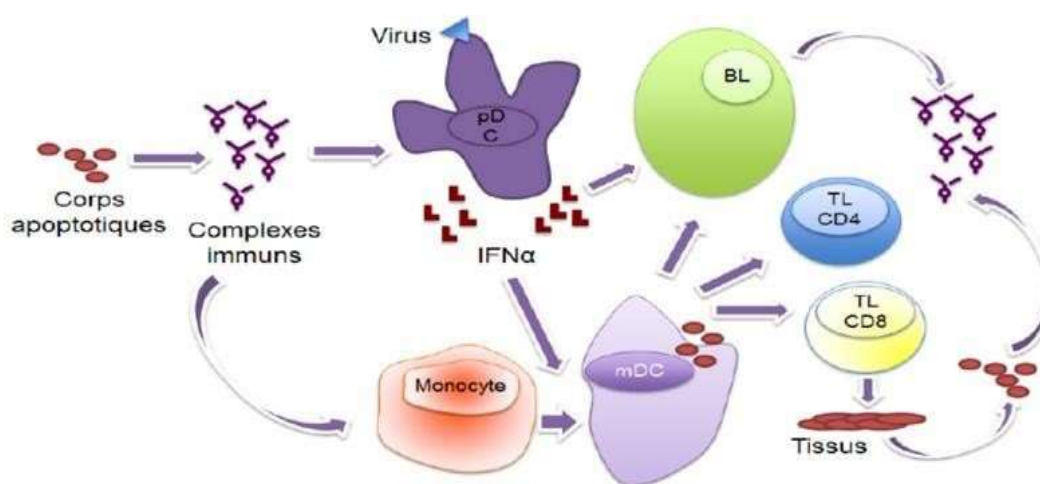


Figure 1: Revue générale de la physiopathologie de la maladie lupique[11]

Une anomalie de la clairance physiologique des corps apoptotiques et/ou une augmentation de leur production provoquent la stimulation des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Leur activation entraîne alors une production inappropriée d'IFN- α . L'IFN- α permet la différenciation des monocytes en cellules dendritiques myéloïdes, capables de phagocyter du matériel nucléaire et de présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T. Ces cellules dendritiques myéloïdes peuvent aussi, tout comme les lymphocytes T précédemment activés, inhiber les fonctions régulatrices des lymphocytes T régulateurs et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Ce « ménage à trois » va ainsi générer des taux importants d'auto-anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des complexes immuns. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (via les TLRs) et perpétuer la production d'IFN- α . Les lymphocytes T CD8 + peuvent aussi être incriminés dans les lésions tissulaires et la production de matériels nucléaires.

lymphocytes T régulateurs et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Ce « ménage à trois » va ainsi générer des taux importants d'autoanticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des complexes immuns. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (via les TLRs) et perpétuer la production d'IFN- α . Les lymphocytes T CD8 + peuvent aussi être incriminés dans les lésions tissulaires et la production de matériels nucléaires.

3.4 Genèse des lésions

De nombreuses lésions observées au cours de la maladie lupique sont liées au dépôt ou à la formation in situ de complexes immuns. Quel que soit le mécanisme de formation des complexes immuns au cours de la maladie lupique, les études en immunofluorescence ont confirmé le caractère diffus des dépôts d'immunoglobulines et de complément, qu'il s'agisse de la peau (jonction dermo-

épidermique), des plexus choroïdes, des parois de vaisseaux spléniques, des muscles squelettiques, mais aussi des poumons, du foie, de l'intestin et du péritoine.

L'exemple le plus typique est celui de la néphrite lupique où les études en immunofluorescence permettent d'objectiver des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans le mésangium et en position sub-épithéliale et intra-membraneuse. Les dépôts prennent un aspect granuleux analogue à celui de la maladie sérique, d'où le concept de glomérulonéphrite à complexes immuns.

Si certains auto-anticorps sont directement responsables de manifestations cliniques (anémie hémolytique, purpura thrombopénique immunologique, lymphopénie, atteinte diffuse du système nerveux central, lésion endothéliale induisant une thrombose) par leur action cytotoxique dépendante du complément, la plupart des anticorps antinucléaires sont dépourvus de toute action pathogène directe, comme en témoignent : la présence d'anticorps antinucléaires dans le sérum de sujets normaux et l'impossibilité de transférer passivement la maladie à des sujets volontaires ou à des animaux par le sérum lupique. C'est finalement via leur capacité à se lier à des autoantigènes circulants et à former des complexes immuns que ces anticorps vont devenir pathogènes : en se déposant au niveau des tissus et des vaisseaux où ils vont induire des lésions via l'activation de la voie classique du complément mais également via leurs capacités à se comporter comme « un signal danger » et à activer la plupart des effecteurs de l'immunité innée (cellules dendritiques, granulocytes, plaquettes....). De manière intéressante certains de ces autoanticorps pourraient avoir un rôle protecteur. C'est par exemple le cas pour les IgM anti-noyau qui pourraient diminuer la formation de complexes immuns contenant des IgG.

Certains antigènes tels que les histones ou nucléosomes sont capables de se fixer fortement à la membrane basale glomérulaire (théorie de l'antigène planté). L'anomalie de clairance des corps apoptotiques classiquement observée chez les patients lupiques renforce cette possibilité. Les histones très cationiques se fixent sur les héparanes sulfates anioniques des basales. Ces histones sont liées à l'ADN natif sous forme de nucléosome, et les anticorps anti-ADN forment un complexe immun avec les nucléosomes plantés. C'est donc in situ que se trouve formé le complexe immun pour secondairement induire une réaction inflammatoire via l'activation du complément. Les lymphocytes T CD8+ pourraient aussi avoir un rôle dans la genèse des lésions de par leurs propriétés cytotoxiques mais également de par leurs capacités à sécréter certaines cytokines pro-inflammatoires. Ainsi il a été montré que cette population de lymphocytes T était majoritaire au sein des lésions observées au cours du lupus tant sur le plan cutané, rénal mais aussi neurologique avec chez les patients affectés de lésions de la substance blanche, un enrichissement dans le sang circulant de lymphocytes T CD8+ ayant une réactivité contre des composants de la myéline.

Certaines cellules spécifiques des tissus lésés pourraient aussi jouer un rôle majeur dans le développement des lésions. C'est notamment le cas dans le rein pour les cellules mésangiales, les cellules interstitielles et les podocytes, qui possèdent des propriétés de présentation antigénique et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Au niveau cutané, l'exposition des kératinocytes aux UV provoque le relargage de corps apoptotiques et de matériels nucléaires, capable de stimuler in situ le système immunitaire. Enfin, l'implication des cellules endothéliales dans le développement de l'athérosclérose a été suggérée. Ces cellules seraient capables d'exprimer des molécules d'adhésion, provoquant alors le recrutement de lymphocytes et de monocytes dans l'espace sous-endothéliale.

3.5 Critères de classification du lupus systémique

3.5.1 Critères ACR

Compte tenu des multiples profils clinico-biologiques du lupus érythémateux systémique, il a été nécessaire d'élaborer des critères recouvrant la majorité des manifestations observées dans le lupus érythémateux systémique dont le groupement au nombre minimum de 4/11 critères retenus est nécessaire et suffisant pour classer un patient comme ayant un lupus érythémateux systémique. Ces critères, dits de classification de l'Association des rhumatologues américains (ACR), datent de 1982 dans leur actuelle formulation et ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des tests immunologiques plus modernes désormais disponible.

Tableau II : Critères ACR retenus en 1982 et modifiés en 1987 pour la classification de la maladie lupique[11]

Critères ACR 1982 et modifiés en 1987
1 Éruption malaire en ailes de papillon
2 Éruption de lupus discoïde
3 Photosensibilité
4 Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5 Polyarthrite non érosive
6 Pleurésie ou péricardite
7 Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j (ou +++) ou cylindres urinaires
8 Atteinte neurologique : convulsions ou psychose
9 Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperréticulocytose ou -leucopénie < 4 000/mm ³ ou - lymphopénie < 1 500/mm ³ ou - thrombopénie < 100 000/mm ³
10 Anomalie immunologique : présence : - d'anticorps anti- DNA natif ou - d'anticorps anti- Sm ou - d'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants : – Taux anormal d'IgG ou d'IgM anticardiolipine – Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard – Fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6 mois, confirmée par un test de Nelson ou une immunofluorescence absorbée.
11 Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

Quatre (4) critères « lupus systémique » simultanés ou successifs sans limitation de temps, de ce tableau, sont nécessaires et suffisants pour classer un patient lupique

3.5.2 Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) :

Il existe depuis 2012 de nouveaux critères de classification dit SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics). Ils sont plus sensibles, mais moins spécifiques que les critères de l'ACR

modifiés. Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés dans le tableau III [11].

Tableau III : Critères SLICC du LS[11]

Critères SLICC du LS	
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 maculopapuleuse lupique Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite Ou lupus cutané subaigu (lésionspsoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
2.	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 maculopapuleuse lupique Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite Ou lupus cutané subaigu (lésionspsoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
3.	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 maculopapuleuse lupique Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite Ou lupus cutané subaigu (lésionspsoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
4.	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 et/ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
5.	Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) ou généralisé (au-dessus et au-dessous du cou), Lupus hypertrophique ou verruqueux, panniculite lupique ou lupus cutaneus profundus Lupus chronique muqueux Lupus tumidus Lupus Engelure Forme frontière lupus discoïde/lichen plan.

6. Ulcères buccaux (Palais, bouche, langue) ou ulcérations nasales en l'absence d'autres causes comme une vascularite, la maladie de Behçet, une infection (herpès virus), une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), une arthrite réactionnelle et les aliments acides.
7. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
8. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement ou arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 mn.
9. Sérotes Pleurésie typique > 24 h Ou épanchement pleural Ou frottement pleural ou 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.

Atteinte rénale Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) > 500 mg/24 h

10. Atteinte neurologique Convulsions Psychose Mono névrite multiple en l'absence d'autres causes connues comme une vascularite primitive Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, une infection et un diabète Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autre cause (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)
9. Anémie hémolytique
10. Leucopénie (< 4 000/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...)
12. Critères immunologiques :
 - Titre de facteurs antinucléaires (FAN) supérieur à la norme du laboratoire
 - Anticorps anti- ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)
 - Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
 - Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : – présence d'un anticoagulant circulant

- sérologie syphilitique faussement positive – anticorps anticardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à un titre moyen ou fort – anticorps anti- β 2- glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM)
- Diminution du complément – C3 bas – C4 bas – CH50 bas 6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

3.6 Signes Cliniques [11]

Les manifestations cliniques et biologiques du lupus systémique sont extrêmement protéiformes. Elles varient d'un sujet à l'autre, aussi bien au début de la maladie que durant l'évolution, marquée par des rémissions et des poussées spontanées ou déclenchées par des allègements thérapeutiques apportés par le médecin ou du fait d'une initiative personnelle du malade. Aucune manifestation n'est constante d'une poussée à l'autre chez un patient donné et, a fortiori, d'un malade à l'autre. Certaines manifestations cliniques et/ou biologiques sont cependant assez caractéristiques pour conduire au diagnostic et à la prescription d'examens immunologiques de confirmation telle que la découverte d'un taux élevé d'anticorps anti-ADN natif ou d'antinucléosomes et/ou d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles types anti- Sm.

3.6.1 Signes généraux [11]

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie.

La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80 % des cas), elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain. Elle s'accompagne souvent d'asthénie et d'amaigrissement. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. La fatigue, quantifiable par un score (par exemple le fatigue severity score) n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus, ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée avec des manifestations de fibromyalgie et de dépression.

3.6.2 Signes cutanés[32]

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre, elles peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre. Le *lupus sine lupo* sujet de notre étude ne manifestant pas de signes dermatologiques spécifiquement lupiques [33], les lésions vasculaires, notamment celles reflétant une vasculopathie thrombosante et conférant un profil évolutif particulier, et enfin les lésions du lupus érythémateux neutrophilique.

- **Lésions lupiques spécifiques :**

La classification selon le niveau cutané atteint (jonction dermo-épidermique, derme et hypoderme) est la plus logique. On distingue depuis Gilliam et al. notamment trois types de lésions cutanées lupiques de la jonction dermo-épidermique :

- **Le lupus cutané aigu** avec érythème malaire (*vespertilio*). Cet érythème des pommettes s'étend volontiers au décolleté, il prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Cette éruption peut siéger à d'autres zones cutanées photo- exposées, dos des doigts notamment, avec un aspect érythématopapulo- squameux épargnant les régions articulaires. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux au visage. Plus rarement, il s'agit de lésions bulleuses. plus rarement prenant un aspect hypertrophique. Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopécie définitive, voire aux membres.
- **Le lupus cutané subaigu** peut prendre deux aspects: un aspect papulo- squameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique. Il est fortement lié à la présence d'auto- anticorps anti- SSA/Ro, surtout dans la variété annulaire



Figure 3: lésions du lupus aigu
(source : CNAM)



Figure 2: lésions du lupus aigu (source: CNAM)



Figure 4: lésions de lupus discoïde (source: CNAM)



Figure 5: lésion de lupus subaigu (source : CNAM)

- **Lésions vasculaires :**

Certaines de ces lésions traduisent une vasculopathie thrombosante. Elles sont alors souvent, mais pas de façon obligatoire, le marqueur d'un syndrome des antiphospholipides associé au lupus. Il s'agit

notamment du livédo ramifié, des papules porcelainées comparables à celles de la maladie de Köhlmeier- Degos, de l'atrophie blanche, des hémorragies en flammèches, des ulcères de jambes et gangrène distale, des nécroses cutanées, du purpura acral non infiltré et de l'anétodermie. Ces différentes lésions identifient probablement un sous- groupe de malades à fort risque vasculaire thromboembolique et cardiaque. D'autres lésions traduisent une modification du tonus vasculaire. Elles pourraient être un indice d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents : érythème et œdème péri- unguéal, à la sertissure des ongles, à la pulpe des doigts, aux éminences thénar et hypothénar. Enfin, il peut s'agir également de télangiectasies, d'un livédo réticulaire, d'urticaire, plus rarement de nodules rhumatoïdes, voire d'ulcération de jambe ou de gangrène distale [34].

Le lupus érythémateux neutrophilique est un concept relativement récent. Outre le fait que l'analyse histopathologique de lésions spécifiques biopsiées précocement montre de façon quasi constante un infiltrat neutrophilique, certaines manifestations du lupus érythémateux cutané sont de véritables dermatoses neutrophiliques. Il s'agit notamment du lupus érythémateux bulleux, de la vascularite urticarienne hypocomplémentémique, de la pustulose aseptique des plis, de la dermatose neutrophilique non bulleuse du lupus et la dermatose neutrophilique urticarienne. Ces entités sont probablement sous- tendues par une autre pathogénie impliquant des mécanismes auto- inflammatoires[35].



Figure 6: Erythème palmaire (Source médecine interne Luxembourg)

- **Lésions des muqueuses et des phanères** [36] :

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus érythémateux actif, en particulier les ulcérations de la langue ou du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales.

Il peut s'agir plus rarement de lésions discoïdes ou de perforations de la cloison nasale, fortement corrélée à la présence d'anticorps anticardiolipines. L'alopecie peut être soit diffuse, en rapport avec

l'évolutivité de la maladie, soit circonscrite en plaques, parfois cicatricielle de lésions de lupus érythémateux discoïde guéri. Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus érythémateux actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèches doivent faire rechercher un syndrome des anti-phospholipides, mais cela n'est pas spécifique. Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution 8 à 9 fois sur 10.



Figure 7: hémorragies en flammèches multiples sous unguéales (doigts)
source : Professeur Ousmane Faye : CNAM



Figure 8: hémorragies en flammèches multiples sous unguéales (orteils)
source : Professeur Ousmane Faye : CNAM

3.6.3 Signes rhumatologiques

- Arthralgies et arthrites :

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives et résistent volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent souvent de myalgies. Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 50- 80 % des malades au moment du diagnostic avec des variations de prévalence selon l'origine ethnique des patients, fréquence plus élevée chez les Afro- Américains que chez les Asiatiques[37]. Leur évolution est soit aiguë, volontiers fluxionnaire, soit subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous- cutanés transitoires, rappelant des nodules rhumatoïdes. Elles sont parfois chroniques, réalisant trois aspects principaux : soit une synovite non destructrice et non déformante (5 % des malades vus en rhumatologie), soit une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5 % des cas), sans destruction radiologique, mais souvent (1/3 des cas) des ténosynovites à l'IRM et un œdème osseux sous chondral, soit plus rarement une forme déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde (appelées parfois « rhupus »). On définit également des formes chroniques avec œdèmes volumineux des extrémités réalisant un tableau analogue à celui du rhumatisme œdémateux du sujet âgé ou RS3PE[38]. Dans la forme la plus fréquente de polyarthrite non érosive (50 % des malades vus en rhumatologie), l'examen du liquide synovial montre un liquide souvent peu cellulaire, 2 à 5 000 éléments par mm³, où dominent des

lymphocytes. Le complément synovial total est abaissé. L'image histologique de la synoviale est celle d'une inflammation subaiguë non spécifique, avec dépôts de fibrine à la surface des franges et hypertrophie

Les manifestations articulaires (arthrites ou arthralgies) se voient surtout dans le LS et le LESA. Elles sont, avec la fatigue, les plus fréquentes du LS [39]: environ 65% au moment de la présentation et environ 85% durant l'évolution de la maladie. Longtemps considérées comme relativement bénignes, les atteintes articulaires du LS se révèlent parfois très invalidantes [37]. Elles peuvent prendre plusieurs formes, dont Van Vugt a proposé une classification qui repose sur la radiographie conventionnelle, mais qui est toujours actuelle :

L'arthropathie non déformante non érosive : arthralgies de caractère inflammatoire avec tuméfactions occasionnelles mais inconstantes ; elle est bénigne et de bon pronostic [37].

L'arthropathie de Jaccoud : Déformations et déviations caractéristiques par leur réductibilité et l'absence de signes d'érosions ou de chondrolyse en radiographie elles sont la conséquence d'atteinte de l'appareil capsulo-ligamentaire. L'arthropathie de Jaccoud est souvent progressive et peut se révéler très invalidante. Elle est le plus souvent rapportée en association avec le lupus mais peut se voir dans les autres connectivites et d'autres rhumatismes inflammatoires [40].



Figure 9: Mains de Jaccoud[11]



Figure 10: Polyarthrite déformante non érosive [11]

- **Bursites, ténosynovites et ruptures tendineuses :**

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% de nos patients [37]. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon patellaire, parfois le tendon quadricipital ou celui d'Achille. Elles sont volontiers bilatérales et s'accompagnent une fois sur trois d'une arthropathie déformante de Jaccoud [41]. L'échographie et l'IRM sont des examens précieux pour confirmer le diagnostic. Plusieurs facteurs de risque ont été

incriminés: corticothérapie prolongée, prise de quinolones, hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale. L'étude histologique ne montre pas de lésions de vascularite. Les bursites sont rares, parfois multiples ; on se méfiera d'une origine bactérienne.

- **Ostéonécroses aseptiques** :

Leur fréquence varie de 10 à 15 % [41] souvent asymptomatiques. L'IRM aide à faire le diagnostic précoce. Elle concerne l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe. La bilatéralité est fréquente, ainsi que les atteintes multiples. La symptomatologie est identique à celle des formes idiopathiques. Le rôle favorisant des fortes doses de corticoïdes dès la dose cumulative des six premiers mois de traitement ou les bolus par voie intraveineuse est rapporté. Des ostéonécroses exceptionnelles ont été rapportées chez des lupiques n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes. Une thrombose pourrait être favorisée par la présence d'anticorps anti phospholipides [42].

- **Arthrites septiques** :

Première cause de mortalité au cours des premières années après le diagnostic, une infection doit toujours être recherchée devant une monoarthrite survenant chez un lupique. Elle survient volontiers sur une articulation fragilisée par une synovite ou une nécrose, chez un patient recevant une corticothérapie générale. Le genou est le siège habituel de l'infection qui est due soit à des germes pyogènes, Gram + et Gram-, parfois des salmonelles, soit au bacille de Koch.

- **Signes musculaires**

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires. L'élévation des CPK et des aldolases est plus rare mais dans ce cas l'évolution peut être indiscernable d'une myosite primitive. Elle est habituellement modérée. L'histologie est celle d'une myosite interstitielle, très rarement il s'agit d'une myopathie vacuolaire (aspect également observé en cas de toxicité des antimalariques de synthèse).

- **Fibromyalgie**

Une symptomatologie douloureuse répondant aux critères de fibromyalgie est observée chez 20 à 40 % des lupus selon les séries[42] , plus souvent chez les caucasiens que dans les populations noires américaines ou d'origine mexicaine. Elle est associée à des manifestations de dépression dans 45 % des cas [42].

- **Densité minérale osseuse et ostéoporose** :

La densité minérale osseuse moyenne des femmes lupiques avant la ménopause est diminuée dans 12 à 25 % des cas, baisse corrélée à la corticothérapie[43] mais pas à l'activité du lupus. La fréquence de l'ostéoporose lombaire trabéculaire a été chiffrée à 14 % chez des femmes lupiques asiatiques non

ménopausées traitées par corticoïdes, et à 6% dans une population européenne après 10 ans d'évolution. [44]

- Déficit en vitamine D

La vitamine D a un rôle immunomodulateur reconnu. La fréquence de l'insuffisance en 25OHD3 (< 30 ng/ml) varie entre 25 à 95 % selon les séries et un déficit (< 20 ng/ml) atteint 15% des malades, plus fréquemment chez les Afro Américains et en cas d'atteinte rénale ou de photosensibilité [45]. Les taux moyens de 25OHD3 et de 1,25(OH)2D3 sont plus bas chez les lupus actifs que chez les lupus inactifs mais, selon les études, la variation est inconstante entre 25OHD3 et activité du lupus.

3.6.4 Signes rénaux

Il s'agit essentiellement des manifestations rénales dont certaines formes font toute la gravité du lupus systémique.

➤ Néphrite lupique :

L'atteinte rénale, souvent révélatrice, glomérulaire se traduit par des anomalies biologiques urinaires (protéinurie, hématurie, leucocyturie), parfois par un véritable syndrome néphrotique (surtout dans les formes extra membraneuses). Elle survient souvent au cours des premières années d'évolution. Dans les formes sévères, l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale associée ou non à une hypertension artérielle (10 à 30 % des cas). La biopsie rénale est justifiée dès qu'il existe des anomalies biologiques urinaires inexpliquées. Il faut savoir qu'il n'y a pas forcément de parallélisme entre les anomalies urinaires et les lésions histologiques [39].

Indication de la ponction biopsie rénale

Au cours d'une maladie lupique, la présence :

- d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie > 0,5 g/j ;
- ou d'une protéinurie isolée > 1 g/j ;
- ou d'une insuffisance rénale ;

Doit faire réaliser une ponction biopsie rénale (PBR) qui permettra d'identifier l'un des 6 types de GN lupique. Chaque variété de GN lupique a un pronostic et un traitement différent [11].

L'étude immunohistologique permet d'identifier des tableaux de gravité variable définis par une classification de l'Organisation Mondiale de la Santé :

- lésions glomérulaires minimales (type 1) ;
- glomérulonéphrite mésengiale (type 2) ;
- glomérulonéphrite segmentaire et focale (type 3) ;
- glomérulonéphrite proliférative diffuse (forme la plus sévère) (type 4) ;
- glomérulonéphrite extra membraneuse (type 5) ;

- glomérulonéphrite avec sclérose diffuse (type 6) [39].

3.6.5 Signes urologiques extra rénaux

Elles sont représentées essentiellement par la cystite lupique. Quasi constamment associée et précédée par une entérite lupique symptomatique. Il s'agit d'une cystite interstitielle lymphocytaire révélée par une pollakiurie, des douleurs supra pelviennes évoluant vers l'atrophie avec un risque d'hydronéphrose bilatérale. La TDM pelvienne montre une petite vessie à la paroi épaissie. Dans 40 % des cas elle est asymptomatique, révélée par les signes digestifs.

3.6.6 Signes cardiovasculaires

➤ Signes cardiaques

La péricardite est la complication la plus fréquente, souvent asymptomatique, révélée par l'échographie. La tamponnade est rare mais possible. La myocardite, également rare (5 à 15 % des cas), ne se traduit souvent que par des signes électriques. Les risques de troubles du rythme et/ou de la conduction ou d'insuffisance cardiaque sont faibles (moins de 10 % des cas). L'Electrocardiogramme doit être systématique. Des lésions de l'endocarde peuvent être observées, surtout sur la valve mitrale.

L'échographie peut montrer des végétations aseptiques, on parle «d'endocardite verruqueuse de Libmann-Sachs ». Les complications sont rares, mais des embolies ou exceptionnellement des greffes septiques sont possibles .

➤ Signes vasculaires

L'hypertension artérielle est rapportée chez 15 à 70 % des malades, soit satellite d'une insuffisance rénale, soit favorisé par une corticothérapie. Diabète, obésité et hypertension artérielle s'intègrent volontiers dans un syndrome métabolique dont la prévalence est chiffrée à 18 % chez les lupiques anglais et à 30 % chez les lupiques nord- américains.

Le syndrome de Raynaud est présent dans 20 à 30 % des cas et se complique rarement d'une ulcération digitale.

L'atteinte artérielle des gros troncs et des artères nommées peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale, de très mauvais pronostic. Anatomiquement, il s'agit rarement d'une artérite inflammatoire, on note généralement une prolifération intimale et médiale, sans infiltrat cellulaire. Plus rarement les gangrènes sont liées à des embolies cruoriques à point de départ cardiaque ou à des thromboses in situ dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti phospholipides.

Les phlébothromboses sont notées dans 8 à 20 % des cas. Elles sont volontiers emboligènes. Elles peuvent intéresser les territoires des membres mais aussi les veines viscérales ou les veines caves.

Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps anti phospholipides (40 % de phlébothrombose en cas de présence d'anticorps anticardiolipines contre 10 % en l'absence d'anticorps anticardiolipines) [46].

3.6.7 Signes respiratoires

L'atteinte pleurale uni- ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50 % des malades (34 % dans une série canadienne de 876 lupus) [47]. Elle est récidivante dans 10 % des cas, révélatrice dans 2 à 3 % des cas[46]. Il s'agit habituellement d'une pleurésie séro-fibrineuse (45 à 60 % des malades dans certaines séries) contenant une majorité d'éléments mononucléés et un taux de complément effondré[46,48]. Les localisations parenchymateuses peuvent revêtir plusieurs tableaux : la plus bruyante, la pneumonie lupique, non infectieuse, est aussi la plus rare (2 à 10 % des cas). La plus grave est le tableau d'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë (toux, fièvre, hémoptysies), une image radiographique de poumon blanc et une chute de l'hémoglobine. Elle survient habituellement dans un contexte de lupus évolutif, souvent avec atteinte rénale. Sa prévalence est faible (1,3 % dans une série chinoise de 2 133 lupus). Plus fréquentes sont les simples anomalies des épreuves.

3.6.8 Signes digestifs et hépatiques

3.6.8.1 Signes digestifs

➤ **Stomatologiques :**

- a. Éruption et érosions muqueuses (19- 30 %)
- b. Plaque de lupus discoïde

➤ **Œsophage :**

- a. Hypomotilité avec dysphagie (1- 6 %)
- b. Reflux (11- 50 %)

➤ **Estomac :**

- a. Ulcère peptique (14- 21 %)
- b. Gastrite aux AINS
- c. Anémie mégaloblastique avec gastrite atrophique
- d. Aspect de « muqueuse en melon d'eau »

➤ **Intestin grêle :**

- a. Pseudo- obstruction intestinale chronique (POIC)
- b. Entérite (avec cystite lupique et urétérohydronéphrose) Colon
- c. Colite ulcérée (très rare)
- d. Colite collagène

- e. Entéropathie exsudative
- f. Malabsorption des graisses
- g. Maladie cœliaque

➤ **Péritoine :**

- a. Péritonite/ascite (8- 11 %)

➤ **Pancréatite :**

- a. Lupique (1- 4 %)
- b. Médicamenteuse (corticoïdes, azathioprine...)

Vascularite digestive intestinale (0,5- 1 %)

Douleurs abdominales (8- 37 %)

Atteintes hépatiques (20- 50 %)

3.6.9 Signes neurologiques et psychiatriques [49]

Les atteintes neurologiques périphériques sont assez rares. En cas de mononeuropathie multiplexe, il faut penser à une éventuelle vascularite lupique. Le neurolupus central est une entité polymorphe comprenant :

- Des manifestations comitiales généralisées ou localisées ;
- Des signes localisés liés à une vascularite cérébrale ;
- Des manifestations neurologiques (tableau de pseudo-sclérose en plaques, démence, etc.), conséquences de microthromboses des vaisseaux cérébraux liées aux antiphospholipides ;
- Un syndrome confusionnel ou des manifestations neuropsychiatriques diverses (dépression, délire) de mécanisme indéterminé, sans anomalie morphologique vasculaire ou neurologique. Ces manifestations neuropsychiatriques doivent être différenciées de celles induites par les corticoïdes souvent utilisés dans cette maladie.

3.6.10 Signes biologiques

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

3.6.11 Signes hématologiques

3.6.11.1 Modification des organes lymphoïdes

Des adénopathies sont présentes chez 20 à 60 % des patients[50]. Elles témoignent de l'évolutivité de la maladie. Il s'agit de ganglions inflammatoires bénins, superficiels et plus rarement profonds. Une nécrose fibrinoïde est propre aux lupus aigus mais doit faire évoquer l'association à un syndrome

de Kikuchi[51]. Une splénomégalie modérée est présente chez 10 à 20 % des patients, en dehors de toute hémolyse[50]. La rupture spontanée est exceptionnelle. L'infarctus splénique peut aboutir à un hyposplénisme, avec à l'hémogramme des corps de Jolly et des sphérocytes. On a décrit également des microcalcifications spléniques en TDM en dehors de toute origine infectieuse, de cirrhose hépatique ou d'amylose. Une évolution vers l'asplénie est également possible. Cette asplénie expose au risque infectieux pneumococcique, à prévenir par une vaccination préventive.

3.6.11.2 Anomalies de l'hémogramme

Une anémie est notée chez 25 à 50 % des patients [50]. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément, est rare (5 %), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40 %)[52]. Le taux de récurrence est faible (4/100 personnes/année). Elle s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement le mécanisme de l'anémie sera une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie autoimmune, une anémie mégalo-blastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique. Une lymphopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas[53]. Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas [50]. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique avec un test de Dixon positif (Ac antiplaquettes) qui est rarement très profonde. Associée à l'anémie hémolytique à test de Coombs positif, la thrombopénie auto-immune constitue le syndrome d'Evans (< 3% des lupus). Le lupus ne constitue cependant que 20 à 30 % des étiologies des syndromes d'Evans secondaires[54]. La thrombopénie est plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 par mm³, volontiers associée à un syndrome des anticorps antiphospholipides, avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares observations de purpura thrombotique thrombocytopénique avec auto-anticorps anti-ADAMTS13. De rares observations de pancytopénie peuvent s'expliquer par un syndrome d'activation macrophagique (SAM) avec fièvre, hépatosplénomégalie, hyperferritinémie, augmentation du LDH, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, encéphalopathie et dysfonction hépatique, plus fréquent chez l'enfant que l'adulte en poussée.

3.6.11.3 Troubles de l'hémostase

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique (LAC) dépisté dans environ 20 %[50]. Cet ACC se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques – temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT)

non corrigé par l'addition volume à volume d'un plasma témoin. L'antiprothrombinase (voir formes cliniques) ou anticoagulant lupique est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides , et en particulier aux thromboses vasculaires. Les autres troubles de l'hémostase sont exceptionnels : citons le déficit acquis en facteur II et la présence d'un anticoagulant acquis anti facteur VIII.

3.6.11.4 Syndrome inflammatoire [55]

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas[55]. Elle revient à la normale en période de rémission mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique. La protéine C réactive s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite. Ainsi, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- alpha- 2- globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une hypergammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec élévation des anticorps IgG. Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente.

3.6.12 Signes immunologiques [56]

Manifestation des autos anticorps et complément

Anticorps anti nucléaires(AAN)[57]

Les AAN sont dirigées contre une multitude de cibles antigéniques nucléaires dont deux principales structures, les acides nucléiques (acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique (ARN)) et les protéines.

Les anticorps anti- ADN natifs [58]

Ils sont présents chez 70 % des sujets lupiques à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs)[59]. Les Ac anti-DNA natifs ont pour cible principale les bases puriques ou pyrimidiques cachées dans la double hélice d'ADN

Les anticorps anti histones

Ils sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané et du lupus induit, (médicamenteux ou autre). Les Ac anti-histones ciblent les 5 classes d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4 qui sont des protéines basiques riches en arginine et en lysine couplées à la double hélice d'ADN[60].

Les anti nucléosomes [11]

Ils sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti- ADN natif [8]. Leur spécificité est voisine de 95 % mais ils s'observent aussi bien dans le lupus systémique spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus systémique spontané en l'absence d'anti- ADN natif, notamment en dehors d'une poussée évolutive. Leur taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI.

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Les anticorps anti- U1- RNP, également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés chez 40 % des lupus [11]. Ils sont dirigés contre une famille de ribonucléoprotéines jouant un rôle important dans l'épissage des ARN pré-messagers.

Les anticorps anti- Sm sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification. Ils sont très inconstants : 10 à 15 % des lupus des sujets caucasiens, 30 % des lupus des sujets noirs [11]. Les Ac anti-Sm reconnaissent les polypeptides B'/B, D, E, F et G des UsnRNP [61].

Les anticorps anti- SSA (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents chez 30 à 50 % des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous- types cliniques ou clinicobiologiques [11], en particulier le lupus cutané subaigu, les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout), le lupus néonatal (avec des lésions cutanées et/ou un bloc auriculoventriculaire congénital) puisque la quasi-totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels anticorps.

Les anticorps anti- SSB (La) sont rares dans le lupus (10 %) [11] et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus néonatal.

Anticorps anti-ribosomes[11]

Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupiques mais pour certains auteurs ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale

lupique, et pour d'autres auteurs à l'atteinte glomérulaire, à des signes de vascularite ou une atteinte hépatique.

Anticorps anti phospholipides [11]

Trois méthodes principales permettent leur dépistage : les tests syphilitiques utilisant un antigène cardiolipidique tel que le venereal disease research laboratory (VDRL) actuellement désuet dans cette indication, les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (à contrôler sur 2 bilans à 12 semaines d'intervalle), enfin les méthodes Elisa permettent un dosage des anticorps anticardiolipine ou éventuellement anticofacteurs protéiques telle la β 2 glycoprotéine I ou la prothrombine. La fausse sérologie syphilitique est présente chez 10 % des lupiques, l'anticoagulant circulant chez 20 %, et les anticorps anticardiolipine chez 30 à 40 %.

Facteurs rhumatoïdes et anticorps antiprotéines /peptides citrullinées (ACPA) Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupiques, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. Les ACPA ou anti- CCP sont habituellement absents chez les lupiques. Plus fréquents en cas de polyarthrite chronique associée, ils doivent faire évoquer une association avec une polyarthrite rhumatoïde authentique. Cette association est souvent appelée « rhupus ».

Anticorps 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 est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère [62].

Anticorps anti- PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) [11]

Dépistés par immunofluorescence (seuls les noyaux des cellules en division expriment l'antigène PCNA), ils sont caractérisés ensuite par ELISA ou dot-blot. Présents chez 2 à 3 % des lupus, ils ne seraient peut-être pas spécifiques de l'affection.

Complément sérique, cryoglobulines, complexes immuns circulants et chaînes légères libres d'immunoglobulines

Le complément sérique[11]

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline.

Complexes immuns et cryoglobuline

La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines et 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 lupiques sans atteinte rénale [8]. La présence d'une cryoglobuline mixte, de type III, dans le sérum est rapportée chez 25 % des lupus rhumatologiques et 20 à 60 % des lupiques vus en médecine interne et en néphrologie [11]. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associé assez souvent à une vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus HCV.

La détection des complexes immuns circulants présents dans 60 à 90 % [11] des cas est tombée en désuétude car, bien que jouant un rôle important dans la physiopathologie des lésions glomérulaires, ils ne sont pas utiles au clinicien pour suivre un patient donné.

Le dosage sérique des chaînes légères libres (kappa et lambda) d'immunoglobulines semble avoir un intérêt évolutif puisque des taux élevés sont bien corrélés avec l'index SLEDAI d'activité du lupus.

Cytokines et récepteurs cytokines circulantes et urinaires : [11]

L'IL- 6 circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteur soluble de l'IL- 2. BLys, cytokine stimulant la production d'auto anticorps, est élevée.

CD40 ligand soluble pourrait jouer le même rôle. Il en est de même de l'IL-10 et de l'IL- 4 (cytokines TH2) et de l'IL- 15, IL- 16 et des cytokines pro- inflammatoires IL18, IL- 17, IL- 12, TNF α et IFN α .

L'IFN α est actuellement l'objet de nombreuses études, son taux augmente au cours du LES évolutif, comme l'atteste la production accrue d'ARN messagers codants pour des gènes inductibles par l'IFN α .

L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation, les premiers résultats s'avérant décevants.

- Dépistage et identification de l'auto anticorps

En pratique quotidienne, l'étude des ANA nécessite une démarche dichotomique, comprenant tout d'abord un test de dépistage global des Ac puis un ou des tests spécifiques permettant leur identification (Ac anti-ADNn, anti-nucléosomes, antihistones, anti-ENA) [63].

-Dépistage des anticorps anti-nucléaires

La technique de référence pour le dépistage des ANA est l'immunofluorescence indirecte. Elle repose sur l'utilisation de cellules HEp2 (Human Epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale (carcinome laryngé) dont les structures nucléaires sont reconnues par les Ac du patient [64]. Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification des différents types d'auto-Ac[65]. En pratique, les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à

fluorescence. Le seuil de détection (ou de positivité) utilisé est généralement de 1/160 ème chez l'adulte et 1/80ème chez l'enfant [63].

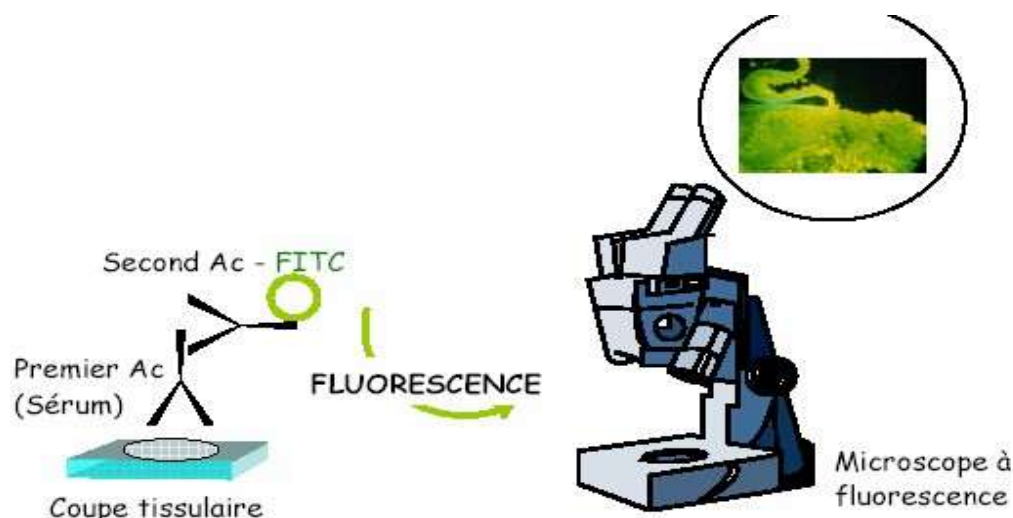


Figure 11: Principe Schématique de détection des ANA par IFI[9]

Les aspects de fluorescence observés à l'IFI sont de type homogène, moucheté, nucléolaire, ou de type mixte associant deux voire trois aspects. Ces aspects de fluorescence peuvent être attribués à différentes spécificités antinucléaires [65].

Au cours du LS, la fluorescence du noyau est le plus souvent homogène avec un marquage des chromosomes dans les cellules en mitose, témoin de la présence d'Ac anti-chromatine sériques (Figure 12). La fluorescence mouchetée correspondant à la présence d'Ac anti-ENA pouvant être masquée par le marquage homogène du noyau (Figure 13) [11].

Au total, la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 constitue le test de dépistage de choix des ANA en cas de suspicion clinique de LS [11].

Le dépistage des ANA est très sensible au cours du lupus environ 95% mais très peu spécifique, pouvant être positif dans d'autres connectivites, dans certaines hépatopathies et hémopathie lymphoïde [12].

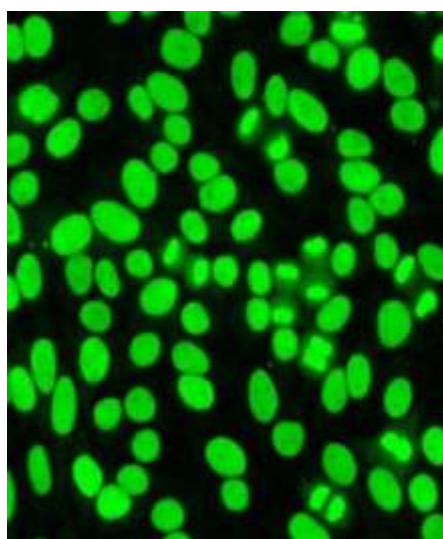


Figure 11: Fluorescence mouchetée
faveur de la spécificité anti U1RNP [69]

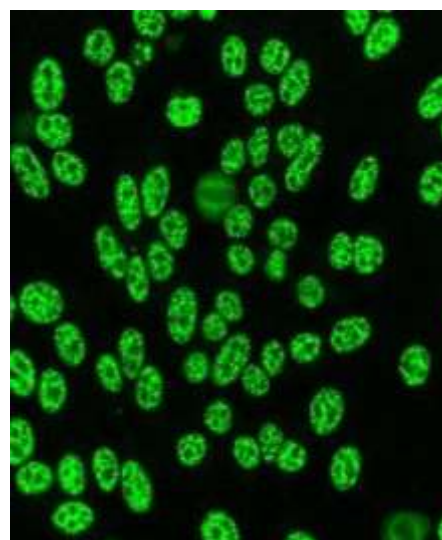


Figure 12: Fluorescence
homogène nucléolaire[69]

- Identification des auto-anticorps [56,63]

Lorsque le test de dépistage est positif, il faut alors envisager l'identification des ANA. Ces auto-Ac peuvent reconnaître un grand nombre d'épitopes distincts. Bien que la localisation et/ou l'aspect de la fluorescence ne permettent pas de préciser le ou les antigènes reconnus, ils permettent cependant une orientation diagnostique. En fonction de ces résultats et du contexte clinique, différents tests peuvent être pratiqués.

- Identification des anticorps Anti-DNA natifs [11,58]

Les techniques les plus souvent utilisées pour la mise en évidence des Ac Anti-DNAn sont le test l'ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), l'IFI sur *Crithidia luciliae* et le test de FARR. La sensibilité et la spécificité de ces tests ne sont pas équivalentes.

- ELISA

De nombreuses techniques ELISA ont été mises au point avec des différences importantes notamment dans la nature de l'ADN fixé sur les plaques (ADN purifié ou circulaire), le conjugué (anti-IgG et/ou IgM) et les tampons utilisés. Seuls les Ac anti-DNA Double brin (DNAdb) de classe IgG sont spécifiques du LES. L'ELISA est la technique la plus sensible pour la détection des Ac anti-DNAdb de forte et de faible avidité. Cependant elle est moins spécifique. En effet, des Ac anti-DNAn peuvent être détectés dans certaines hépatites auto-immunes, au cours de traitement par sulfasalazine, pénicillamine, interféron ou anti-TNF α . Compte tenu de la

gravité du diagnostic du LES et de ses implications thérapeutiques, une recherche des Ac anti-DNA réalisée par deux méthodes, l'une très sensible, l'autre plus spécifique, semble tout à fait justifiée [58].

- **IFI sur *Crithidia luciliae***

Cette technique utilise un protozoaire flagellé, *Crithidia luciliae* possédant une mitochondrie géante, le kinétoplaste, riche en ADNn. Un résultat positif se traduit par une fluorescence nette du kinétoplaste. C'est une technique spécifique mais la moins sensible. Sa sensibilité varie entre 25 et 60 %. Elle détecte les Ac anti-DNA de forte et faible avidité [66].

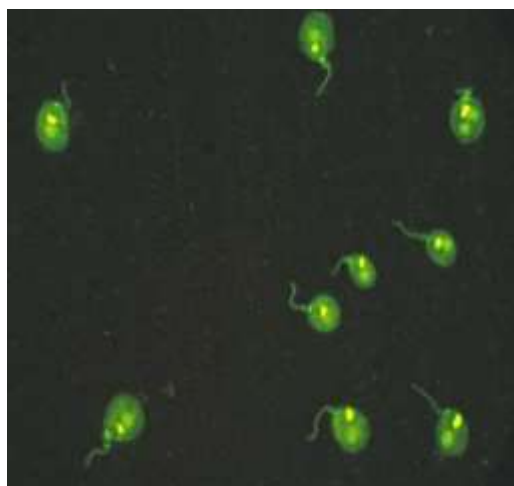


Figure 14: Ac Anti DNA positif par IFI sur *Crithidia luciliae*[69]

- **Test de FARR**

Le test de Farr repose sur la fixation d'Ac présents dans le sérum des patients sur de l'ADNdb purifié ou circulaire et marqué par un radio-isotope. Les complexes antiADN–ADN db formés sont précipités par du sulfate d'ammonium ou du polyéthylène glycol. La radioactivité du précipité est directement proportionnelle à la quantité d'Ac anti-ADNdb présents dans le sérum à tester. Le test de Farr est une méthode de référence dont la sensibilité varie entre 50 et 65 %. Cependant Il est limité à certains laboratoires spécialisés du fait de ses contraintes techniques (équipements, émission de radioactivité, coût, durée de manipulation...) [58].

Identification des anticorps anti-histones et anti-nucléosomes [56,63]

Les Ac anti-histones et anti-nucléosomes sont détectés généralement par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa ou immunodot utilisant respectivement comme substrat antigénique des fractions de nucléosomes et d'histones purifiées.

- Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles[66]

Plusieurs techniques sont actuellement utilisées pour rechercher les Ac anti-ENA, en effet, hormis les techniques immuno-enzymatiques (ELISA, immunodot, immunoblot), des tests multiparamétriques (technologies de multiplexage) ont vu le jour avec le développement de la fluorimétrie en flux sur microbilles et des micropuces à protéines. Ces techniques permettent, en une réaction, de détecter plusieurs Ac, la sensibilité et la spécificité de ces tests sont en cours d'évaluation dans plusieurs laboratoires spécialisés en auto-immunité.

3.7 Surveillance biologique au cours du lupus [12]

Le diagnostic de LS et sa caractérisation repose sur un examen clinique approfondi et un bilan biologique adapté. Des recommandations internationales ont été publiées par l'EULAR et les recommandations françaises (PNDS) ont été mises à jour en 2017. Elles sont résumées dans le tableau V. Le rythme des consultations et des bilans complémentaires à réaliser est dépendant de la gravité et de l'activité du lupus. Un patient souffrant d'une néphrite lupique pourra justifier d'un bilan hebdomadaire, puis tous les 2-3 mois après un contrôle satisfaisant de sa pathologie. En l'absence de séquelles rénales objectivées par une diminution du débit de filtration glomérulaire, le suivi pourra être espacé à tous les 4 à 6 mois. La réalisation d'un ratio protéinurie/créatininurie est désormais une technique validée pour le suivi des patients. Enfin, les patients sans pathologie viscérale sévère et avec un bon contrôle de leur pathologie ne nécessitent qu'un bilan tous les 6 à 12 mois. La réalisation d'un frottis cervical annuel est aussi recommandée, ainsi qu'un dosage des immunoglobulines sériques en cas de traitement immuno-suppresseur.

Tableau V: Eléments de surveillance biologique périodique du LES.

Examen	Initial Suivi			Périodicité
NFS- plaquettes	ou	+	+	Surveillance hebdomadaire si poussée (cytopénie auto- immune) Surveillance toxicité IS mensuel
VS- CRP			+	
Créatinine			+	
HLM/sédiment			+	
urinaire Protéinurie		+	+	Surveillance mensuelle si poussée
Glycémie		+	+	Infection : hebdomadaire
Bilan lipidique			+	Surveillance hebdomadaire si poussée, puis mensuelle
Uricémie			+	
Transaminases ALAT/ASAT			+	
AAN		+	0	Surveillance trimestrielle si rémission

Anti- DNa	+	Surveillance mensuelle si poussée
antinucléosomes Anti- Sm/RNP	0	
Anti- SSA/SSB	+	
Anti- PL/LAC	+	Surveillance mensuelle si poussée
	0	Surveillance trimestrielle si rémission
	0	
	0	Toxicité corticoïdes
	0	Surveillance biannuelle
	+	
	+	Facteur de risque cardiovasculaire
	+	Surveillance annuelle
	+	
	+	Grossesse (HELLP) toxémie
	+	Surveillance mensuelle
	+	
	+	Grossesse (HELLP) toxémie
	+	Surveillance mensuelle
	+	
	+	Initiale
	+	
	+	Surveillance mensuelle si poussée
	+	Surveillance biannuelle si rémission
	+	
	+	Initiale
	+	
	+	Surveillance à M1 et M3 en cas de grossesse
	+	
	+	Surveillance à M1 et M3 en cas de grossesse
	+	
	+	Surveillance annuelle en cas de rémission
	+	
	+	Surveillance mensuelle si poussée
	+	Surveillance annuelle si rémission
	+	
	+	Initiale et si poussée

3.8 Formes cliniques

Selon l'âge de début

3.8.1 Lupus à début pédiatrique[67]

Environ 10 % des malades ont un début clinique remontant à la première décennie. Le sex- ratio est alors de 7 femmes pour 3 hommes environ (4/3 avant 10 ans, 4/1 entre 10 et 20 ans) [67]. Le diagnostic est souvent retardé à cet âge devant un début en général viscéral, rénal, neurologique ou hématologique, mais aussi cutanéomuqueux. Ces formes semblent volontiers plus graves et plus actives que les formes de l'adulte au moment du diagnostic avec plus d'atteintes rénales (85 à 90 %) et plus d'atteintes neurologiques, et se prolongent volontiers à l'âge adulte [67]. Les taux de survie du lupus pédiatrique sont voisins de ceux décrits chez l'adulte de gravité égale. Un début dans le jeune âge devra faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q.

3.8.2 Lupus néonatal [67]

Le lupus cutané néonatal est une éventualité rare. Il se développe alors que la mère est porteuse d'anti-SSA et/ou d'anti-SSB et se traduit par une éruption cutanée des zones photo exposées, débutant souvent quelques jours ou semaines après la naissance, parfois une thrombopénie et/ou une hépatite cytolytique. L'éruption guérit en quelques semaines, laissant parfois des cicatrices télangiectasiques pour ne plus récidiver ultérieurement. Ce lupus néonatal peut s'associer ou non à un bloc auriculoventriculaire congénital conséquence d'une myocardite fœtale. Ces blocs surviennent exclusivement chez les enfants de mères porteuses d'anticorps anti-SSA (Ro) ou SSB (La). La fréquence de cet accident est estimée à 1/60 au cours du lupus tout-venant, à 1/20 si la mère est porteuse d'anti-SSA (Ro) et à 1/6- 1/3 si une grossesse précédente s'est déjà compliquée d'un bloc auriculoventriculaire congénital.[67]

3.8.3 Lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans[67]

Elles représentent environ 10 % des maladies lupiques [67]. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec 5 femmes pour 1 homme. 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 pleuropéricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. Il existe souvent un syndrome de Sjögren associé et sur le plan immunologique, des anticorps anti-SSA et anti-SSB, contrastant avec des taux bas d'anticorps anti-ADN natif et moins souvent des anticorps anti-Sm ou anti-U1-RNP. Le risque d'athérome compliqué est plus élevé chez les patients âgés mais le score de lésions irréversibles (index SLICC) ne semble pas différent chez les sujets âgés. L'index d'activité SLEDAI est souvent plus bas chez les sujets âgés, du moins en Europe.[68]

Selon le Sexe

3.8.4 Lupus masculin[69]

Environ 10 % des sujets atteints de lupus systémique sont de sexe masculin, plus chez l'enfant et après 55 ans. La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. Dans une revue de la littérature, il apparaît que le lupus masculin a une prévalence plus élevée d'atteinte rénale quel que soit l'âge de début. Il en est de même pour les atteintes cutanées, hématologiques, neurologiques, cardiovasculaires, des sérites, des vascularites. À l'inverse, phénomène de Raynaud, photosensibilité, ulcérations des muqueuses sont plus rares. Les arthrites sont soit plus soit moins fréquentes selon les séries. Dans les séries anciennes, le pronostic du lupus masculin était meilleur que celui du lupus féminin. Dans les séries les plus récentes, il est identique dans les deux sexes, hormis le risque coronarien qui est plus élevé chez l'homme lupique.

3.8.5 Lupus et grossesse [70]

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus et inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse.

3.8.5.1 Risque maternel [70]

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre. Cependant, il s'agit souvent de poussées peu sévères et nombre d'entre elles se manifestent soit par une thrombopénie modérée, soit par une HTA avec protéinurie ou IR évoquant plutôt une maladie fœtoplacentaire qu'une véritable poussée lupique. Les études contrôlées récentes montrent une fréquence accrue de poussée à l'occasion d'une grossesse chez une lupique stabilisée. Il s'agit souvent de poussées peu sévères. Le risque d'exacerbation est en revanche certain si la grossesse survient au cours d'un lupus non stabilisé par le traitement depuis au moins 6 mois, à fortiori s'il existe une atteinte rénale. Il en est de même en cas de tentative de FIVE par les gonadotrophines ou le GnRHR effectuée alors que la maladie lupique a été dissimulée par la candidate à la FIVE.

3.8.5.2 Risque fœtal[70]

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 %

environ [70], la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale. Les morts fœtales non liées à une néphropathie lupique hypertensive sont habituellement associées avec la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipines. Ces anticorps prédisposent à des avortements répétés, ceux-ci, dans des études rétrospectives, étant d'autant plus fréquents que le titre des anticorps antiphospholipides est augmenté. La chance de mener une grossesse à terme est d'autant plus élevée qu'il n'existe pas d'antécédent d'avortement lors des grossesses précédentes.

3.8.5.3 Contraception[70]

Le risque de retentissement maternel de la grossesse chez une lupique non stabilisée impose une contraception efficace. Celle-ci fait appel en priorité aux progestatifs de synthèse, notamment minidosés, voire aux antiandrogènes. En aucun cas, on n'utilisera de composés œstrogéniques, à plus forte raison s'il existe syndrome des antiphospholipides. Les méthodes physiques restent une solution pour les intolérances ou contre-indications aux progestatifs.

3.8.6 Selon le groupe ethnique [11]

La prévalence du lupus est 2 à 4 fois plus élevée chez les femmes noires ou asiatiques [11]. En termes de mortalité ou de survie à dix ans, les principales études concluent à une survie diminuée chez les ethnies de sujets noirs ou hispaniques. Cette surmortalité est d'origine discutée : pour certains auteurs, il s'agit d'une influence génétique du groupe ethnique, les sujets d'origine noire, asiatique ou hispanique ayant plus souvent une atteinte rénale sévère et résistant au traitement. Pour d'autres, elle est liée à des facteurs socio-économiques, les patients éduqués et plus fortunés consultant plus précocement et bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique plus précoce que les sujets d'origine socio-économique plus défavorisée. Ces deux explications conjointes ont la faveur de la majorité des auteurs. Les sujets lupiques noirs et hispaniques font plus fréquemment des décès d'origine coronarienne.

3.8.7 Selon le terrain génétique [11]

Certains déficits congénitaux en facteurs du complément prédisposent à une maladie lupique. Le déficit le plus fréquemment observé au cours du lupus est le déficit congénital en C2, puis viennent les déficits en C4, C1r, C1s. Les caractéristiques principales de ces lupus sont les suivantes : un début souvent précoce durant la première ou deuxième décennie, une fréquence élevée d'atteintes lupiques familiales et d'infections bactériennes à répétition. Ces cas de maladie lupique se manifestent très habituellement par des signes cutanés florides mais s'accompagnent exceptionnellement d'une atteinte rénale grave. Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires sont présents à des taux faibles et les anticorps anti-ADN natif peuvent être absents. Le CH50 est indosable, le dosage

protéique ou hémolytique des différentes fractions de la voie classique permettra d'affirmer le déficit complet en un facteur. L'analyse directe du gène du patient affirmera l'origine génétique du déficit.

3.8.8 Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides [46,71]

On désigne sous le terme de syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires (ce qui implique un lien de causalité) ou associées (ce qui implique une relation statistiquement significative) à la présence d'aPL et/ou de leurs cofacteurs. Le SAPL est défini initialement par Harris en 1987 par l'association de manifestations cliniques thrombotiques veineuses ou artérielles ou d'avortements répétés avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides : LAC (anticoagulant lupique) ou aCL (anticardiolipine). Une thrombopénie périphérique est souvent associée. La symptomatologie clinique du SAPL s'est enrichie de diverses manifestations dont certaines ne semblent pas de nature thrombotique; leur intégration dans une définition élargie du SAPL n'est pas encore admise dans les critères internationaux révisés en 2006. Des critères préliminaires internationaux de classification du SAPL ont été proposés (critères de SAPPORO) puis révisés en 2006 en intégrant les anti- $\beta 2$ - GPI [[72]. Initialement considéré comme un sous- groupe entièrement inclus au sein du lupus systémique, le SAPL est aussi rencontré de façon totalement isolée de toute manifestation clinique ou biologique du lupus : on parle de syndrome primaire des antiphospholipides (SAPL I) par opposition au SAPL secondaire (SAPL II) à un lupus, ou plus rarement à une autre connectivite, une vascularite systémique ou une affection maligne.

3.8.9 Lupus induit [73]

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, il représente environ 10 % des malades lupiques [73].

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires :

- les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit ;
- les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Les produits les plus fréquemment responsables du lupus induit en France sont la minocycline, l'acébutolol, les dérivés quinidiniques, la D- pénicillamine, la sulfasalazine, et moins fréquemment l'isoniazide. Plus récemment on a décrit des lupus induits par l'IFN α et les anti- TNF α [74] Plusieurs facteurs génétiques interviennent dans le déterminisme du lupus induit médicamenteux: pour certains le groupe HLA DR4 est augmenté. Pour tous les auteurs, il existe un phénotype acétylateur lent.

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants et par un sex- ratio de 1.

Cliniquement, il s'agit habituellement de lupus érythémateux cutané [75] ou articulaire, avec signes généraux. L'épanchement pleural et les manifestations parenchymateuses sont fréquents, sauf dans le lupus induit par l'hydralazine et par l'isoniazide. L'atteinte rénale est rare, ainsi que celle du système nerveux central (exception faite du lupus induit aux anticonvulsivants). Les examens immunologiques sont caractérisés par la présence d'anticorps antinoyaux d'aspect homogène à titre élevé et des anticorps antihistones et antinucléosomes. Les anticorps anti-ADN natif sont classiquement absents ou à des taux faibles. Il faut signaler cependant leur présence au cours du lupus induit par la minocycline et les anti-TNF α [74], la D-pénicillamine ou la sulfasalazine. La présence d'une hypocomplémentémie et d'anticorps antiphospholipides est fréquente dans les lupus induits par la quinidine et la chlorpromazine. Les complications thromboemboliques sont exceptionnelles. Certains produits induisent volontiers un lupus érythémateux cutané subaigu [75] avec anticorps anti-SSA (Ro) dont l'hydrochlorothiazide, le diltiazem, la terbinafine, les anti-TNF α , les IFNs, la griséofulvine, le paclitaxel, la ranitidine, le 5FU, les inhibiteurs de la pompe à protons. À l'arrêt du produit inducteur, les signes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois, nécessitant parfois l'adjonction de corticoïdes. Les signes biologiques régressent, avec disparition des anticorps antihistones en l'espace de trois mois, et normalisation plus rapide du complément. Les anticorps antinucléaires, testés en immuno-fluorescence indirecte, voient leur taux diminuer, mais il est fréquent de noter une persistance indéfinie d'anticorps antinoyaux. 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 et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou alpha-alpha contenant de la L-canavanine. Les teintures capillaires ont été innocentées.

Tableau IV:la liste des médicaments inducteurs de lupus [17]

Médicaments en DCI	
1. Hydralazine	16. Infliximab
2. Procaïnamide	17. Adalimumab
3. Acébutolol	18. Hydrochlorothiazide
4. D- Pénicillamine	19. Ticlopidine
5. Quinidine	20. Phénytoïne
6. Isoniazide	21. Valpromide
7. Chlorpromazine	22. Lamotrigine
8. Sulfasalazine et Mesalazine	23. Ticlopidine
9. Carbamazepine	24. Acide valproïque
10. Éthosuximide	25. Terbinafine
11. Triméthadione	26. Diltiazem
12. Minocycline	27. Griséofulvine
13. Interferon alpha 2b	28. Ranitidine
14. Interferon bêta	29. Paclitaxel
15. Etanercept	

3.9 Formes associées

- Autres maladies auto-immunes associées : [11]

Une connectivite mixte de type **syndrome de Sharp** peut inaugurer un lupus pendant plusieurs années. Elle rassemble les signes suivants : **sclérodactylie, doigts boudinés, phénomène de Raynaud , polyarthrite, myosite, et la présence d’anticorps anti- U1-RNP 70kD**. Ce syndrome de Sharp peut évoluer vers une connectivité majeure dont le lupus systémique. On se méfiera de l’apparition d’anticorps anti- ADN natif, d’une hypocomplémentémie, d’une protéinurie apparue durant le suivi de ces patientes.

Une autre connectivite majeure peut s’associer au lupus systémique : on parle alors de connectivite intriquée ou de syndrome de chevauchement. On insiste sur la polyarthrite rhumatoïde destructrice

associée au lupus (en dehors de tout traitement de la PR inducteur de biologie lupique). Cette association est parfois appelée « **Rhupus** » et s'accompagne habituellement de facteurs rhumatoïdes et d'ACPA (anticorps antiprotéines citrullinées). Cette polyarthrite déformante et érosive est à distinguer de la main de **Jaccoud** proprement lupique [11].

Toutes les autres connectivites majeures ont été décrites associées au **lupus, sclérodermie, polymyosite, mais aussi syndrome de Shulman** [11].

On insistera également sur le **syndrome de Sjögren** associé au lupus [76]. Sa prévalence dépend de la multiplicité des tests mis en œuvre pour en faire la preuve : dans la grande série de 1 531 lupus de l'hôpital Johns Hopkins, cette prévalence était de 14 % [76]: il s'agit plus volontiers de femmes blanches dont l'âge au diagnostic de lupus est plus élevé que les contrôles sans syndrome de Sjögren. Les symptômes prédominants sont la photosensibilité, les ulcérations des muqueuses buccales, le phénomène de Raynaud, et biologiquement les anticorps anti- SSA/Ro et SSB/La (absents seulement chez 23 % d'entre eux). Il s'agit plus volontiers de lupus bénins (rareté de l'atteinte rénale et des anti- ADN natif). Dans certains cas, il est parfois difficile de faire la part des manifestations viscérales qui relèvent du syndrome de Sjögren ou du lupus, telle une fibrose interstitielle pulmonaire [76].

Les autres maladies auto- immunes associées au lupus sont liées à un terrain génétique de prédisposition commun possible : citons les dermatoses bulleuses (pemphigus , pemphigoïde à IgA), la cirrhose biliaire primitive et les hépatites auto- immunes dont le type 1 comporte des signes clinico-biologiques proches du lupus systémique (hépatite « lupoïde »), la myasthénie avec ou sans thymome, le diabète avec auto- anticorps antirécepteur de l'insuline et Acanthosis nigricans... Diverses vascularites des vaisseaux de petit, moyen et gros calibres ont été décrites en association avec un lupus systémique, y compris des vascularites à ANCA [76].

- **Lupus et affection tumorale :**

La prévalence des cancers au cours du lupus est de 4,5 % [11]. Parmi les lupiques décédés, le cancer constitue 10 % des causes de mortalité [11]. Le surrisque du cancer concerne principalement les lymphomes non hodgkiniens (lymphomes B diffus à grandes cellules et lymphomes de la zone marginale surtout). Le taux d'incidence standardisé (SIR) varie de 3,5 à 73 selon les séries. Pour les lymphomes hodgkiniens, le SIR est de 2,4. Pour les cancers solides, les résultats sont souvent discordants, exception faite du risque de cancer du col utérin qui est augmenté (SIR compris entre 1,26 et 1,74) associé aux maladies sexuellement transmissibles et à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (risque d'infection à papilloma virus/HPV. Deux autres localisations pourraient voir leur incidence augmenter par rapport à la population générale : les cancers bronchiques et les cancers du sein, mais demandent confirmation. Il en est de même en Extrême- Orient du cancer vaginal, du nasopharynx et du sein (SIR > 4) [77].

6.4.11 Formes évolutives : [11]

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives, entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variées. Les rémissions spontanées surviennent habituellement dans les formes cutanées ou articulaires, beaucoup plus rarement en cas d'atteinte rénale, cardiaque ou neurologique. À l'origine des poussées ultérieures, on recherche un épisode infectieux, une prise médicamenteuse (par exemple œstroprogestatifs, antibiotiques comportant un cycle aromatique), une exposition aux rayonnements ultraviolets, plus rarement une grossesse ou une tentative de FIV survenant sur un lupus non stabilisé.

- Le profil évolutif [11] :

Il est possible d'isoler deux types de formes cliniques de pronostic différent : les formes bénignes, cutanées ou articulaires et les formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital. Les formes graves se révèlent habituellement précocement, durant les cinq premières années d'évolution, voire les deux premières années. L'évolution de ces formes graves peut être schématisée de la façon suivante : 30 % gardent une maladie grave, 45 % voient leur maladie stabilisée, 10 % sont dans un état de guérison apparente et 15 % environ vont décéder après un délai moyen de 6 ans [11]. Les formes bénignes correspondent environ à 50 % des patients vus en rhumatologie, avec un recul moyen supérieur à 7 ans, 60 % sont dans un état considéré comme proche de la guérison ou stabilisés par une petite corticothérapie, environ 10 % des patients, considérés initialement comme bénins, sont cependant décédés 8 ans après le début de la maladie [11]. Il s'agit dans la plupart des cas d'un décès sans rapport direct avec le lupus. Il est en fait impossible de schématiser le devenir de la maladie puisque 20 % des formes jugées bénignes initialement vont brutalement évoluer vers une forme grave, et 50 % des formes initialement graves vont évoluer favorablement. La ménopause semble être un événement favorable dans l'évolutivité d'un lupus. De fait, l'activité de la maladie est souvent modeste dès la préménopause et ne diffère pas de celle observée après. Après plus de dix ans d'évolution, la maladie lupique reste souvent active avec 2 à 11 % de poussées sévères et des périodes de fatigue (42- 60 %), polyarthrite (20- 25 %), éruption cutanée (32- 40 %), migraine (15- 20 %), anémie (15 %), leucopénie (17- 19 %) [11].

- La survie [11] :

Le pronostic de la maladie lupique évalué en termes de taux de survie à 5 ou 10 ans laisse espérer, toutes formes confondues, un taux de survie à 5 ans de 85 à 95 %, à 10 ans de 80 à 85 % et à 20 ans de 70 %. Les taux de survie diffèrent selon qu'il existe ou non une atteinte rénale sévère : la survie à dix ans est de 90 % en cas de lésions mésangiales, 70 % en cas de glomérulonéphrite segmentaire et focale et 55 à 70 % en cas de glomérulonéphrite proliférative diffuse [11]. L'hypertension artérielle est de très mauvais pronostic. Les atteintes du système nerveux central viennent également diminuer les taux de survie, qui

chutent de 83 % à 50 % dans l'expérience de certains auteurs. D'une manière générale, le taux de survie à dix ans est d'autant plus bas que le nombre de critères de l'ACR présents au moment du diagnostic est plus élevé. Parmi les paramètres biologiques de mauvais pronostic, citons l'existence d'une créatininémie supérieure à 30 mg/l, une protéinurie abondante, un hémocrite inférieur à 30 %. Les paramètres immunologiques tels que la persistance de taux élevés d'anticorps anti-ADN natif ou une chute persistante du complément ont peu d'influence sur le taux de survie. Le score de l'index lésionnel séquellaire SLICC s'est avéré un bon facteur prédictif d'une évolution fatale lorsqu'il atteint 2 unités ou plus 5 ans après le diagnostic. La mortalité, analysée à partir de 222 patients lupiques nord-américains décédés, fait ressortir en premier les complications infectieuses (33 %), l'insuffisance rénale chronique (18 %), les complications cérébrales et cérébrovasculaires (10 %, puis les autres localisations lupiques (7 %). 3 % des patients décèdent d'un infarctus du myocarde. La cohorte Eurolupus de 1 000 patients suivis 10 ans a permis l'analyse de 68 décès qui se décomposent en décès liés à l'évolutivité du lupus (26 %), infection (25 %), thromboses (26,5 %) et cancers (6 %). Les courbes de mortalité ont souvent un caractère bimodal, avec un pic précoce dans les premières années du diagnostic du fait de complications directement liées au lupus et un pic plus tardif lié aux complications iatrogènes, septiques et surtout ischémiques, néoplasiques (risque relatif de cancer solide multiplié par 2,24 et de lymphome non hodgkinien de 11,6)[11].

- **Complications infectieuses** [11]:

Elles tiennent une place importante dans la surveillance régulière des lupiques car elles sont fréquentes et parfois sévères. Les infections sont la première cause d'admission des lupus en unités de soins intensifs. Elles doivent être systématiquement évoquées devant toute fièvre, signes généraux ou localisation viscérale, avant d'envisager une manifestation proprement lupique. Elles sont à l'origine de 50 % de la morbidité [11]. Un tiers des décès est imputable à une infection comme cause principale, contre 15 % pour les atteintes rénales ou les complications neurologiques. Les facteurs de risque d'infection sont les poussées sévères, l'atteinte glomérulaire, les doses élevées de corticoïdes IV, les bolus de cyclophosphamide. Une forte élévation de la CRP chez un lupique fébrile doit systématiquement faire évoquer une surinfection. Le dosage de procalcitonine s'est avéré décevant car il y a trop de faux négatifs. La moitié des germes responsables de la mortalité infectieuse sont des germes opportunistes, souvent de découverte anatomique. Une fois sur cinq plusieurs micro-organismes coexistent simultanément. Les germes en cause sont les bactéries surtout, plus rarement les mycoses, le *Pneumocystis jiroveci*, le cytomégalovirus, le virus herpétique. Si 1 % des lupus ont une endocardite d'Osler, celle-ci est responsable d'une forte mortalité sur ce terrain. La tuberculose pulmonaire grave représente, 5 % des patients de notre série. Citons également les listérioses méningées, les salmonelloses

digestives avec dissémination à l'os, au poumon, au rein, les septicémies gonococciques et les septicémies à anguillulose maligne favorisées par une forte corticothérapie chez les sujets d'outre-mer. Plus rarement il s'agit de cryptococcose ou de toxoplasmose. Parmi les infections moins sévères, citons les arthrites septiques et les infections cutanées à staphylocoques, les infections à parvovirus B19, les efflorescences de verrues et les infections récidivantes des voies respiratoires ou des voies urinaires. Le CMV peut être à l'origine d'un tableau de polyarthrite fébrile avec myocardite et entérite. Le diagnostic repose sur la PCR et l'antigénémie pp65. Les pneumococcies seront prévenues par une vaccination préventive, en particulier chez les sujets aspléniques. La prévalence de l'infection à virus HPV, agent étiologique du cancer du col utérin, est trois fois plus fréquente chez les lupiques, nécessitant un dépistage plus fréquent. Elle est estimée à 12 % dans une cohorte asiatique et à 25 % après 3 ans de suivi [11]. Le lupus érythémateux ne contre-indique pas les vaccinations avec les germes tués. Les traitements immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccinations avec des germes vivants, même atténués.

3.10 Traitement du lupus

3.10.1 Objectifs

La prise en charge du LES se fixe plusieurs objectifs prenant en compte le facteur temps :

A court terme :

- Permettre le confort quotidien,
- Assurer un sauvetage fonctionnel voire vital dans les poussées graves ;

A moyen terme :

- S'opposer à la progression prévisible des atteintes viscérales évolutives, notamment rénales,
- Prévenir les poussées,
- Prévenir les thromboses vasculaires,
- Permettre à la patiente d'être mère,
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle,
- Chez l'enfant et l'adolescent : surveiller le développement statural, pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies, préserver la scolarité et le développement psychosocial et assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte ;

A long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie,
- Limiter les effets délétères différés du traitement,
- Préserver l'appareil cardiovasculaire d'une athérosclérose précoce.

3.10.2 Les Mesures

Éducation, adhésions au traitement, Protection solaire.

Règles hygiéno-diététiques et contraception.

Traitement hormonal microdosés substitutif de la ménopause

Traitement préventif de l'athérosclérose.

Traitement du risque infectieux et vaccination.

3.10.3 Principaux traitements disponibles

3.10.3.1 Traitements locaux

Traitements dermatologiques : les dermocorticoïdes ; les inhibiteurs des calcineurines (le tacrolimus)

3.10.3.2 Traitements rhumatologiques

les injections cortisoniques intra articulaires ; la chirurgie orthopédique Traitements systémiques :

Salicylé et anti inflammatoire non stéroïdien

Antipaludéen de synthèse :(hydroxychloroquine, chloroquine)

Les glucocorticoïdes Les immunosuppresseurs (le cyclophosphamide ;l'azathioprine ;le methotrexate ; les inhibiteurs de la calcineurines)

3.10.3.3 Biothérapie et immunomodulation

Belimumab (anti-BLyS) : désormais largement recommandé dans les formes actives persistantes.

Anifrolumab (anti-IFN α R) : approuvé pour lupus systémique modéré à sévère.

Obinutuzumab (anti-CD20) : utilisé dans le lupus rénal.

Molécules ciblées en développement : litifilimab, dapirolizumab, deucravacitinib (inhibiteur de TYK2), upadacitinib (inhibiteur de JAK), cerenimod (modulateur des récepteurs S1P).

3.10.3.4 Autres traitements

Autogreffe de cellules souches circulantes hématopoïétiques ; Échanges plasmatiques (plasmaphérèse) ; Immunoglobulines intraveineuses ; Thalidomide ; Dapsone (Disulone ®) ; Rétinoïdes ; Danazol (Danatrol ®) ;

METHODOLOGIE

4 Méthodologie

4.1 Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Rhumatologie au Centre Hospitalier Universitaire du (Point G) de Bamako. Ce service a vu le jour en 2005.

➤ Situation géographique

Le Service de Rhumatologie se situe à l'étage au-dessus de la chirurgie "A" à l'est de la Direction et du bureau des entrées de l'hôpital, au Nord du Service de Néphrologie Annexe, de La Chirurgie "A" et à l'Ouest du service de Neurologie Annexe. Une plaque à la montée des escaliers faisant face à la salle de consultation du Service de Chirurgie "A" indique l'emplacement du Service.

➤ Fonctionnement du Service :

Les locaux du service, le service dispose de :

- Un (01) bureau pour le chef de service loin du bloc d'hospitalisation, aussi utilisé pour les consultations externes.
- Deux (02) bureaux pour les médecins Rhumatologues
- Un (01) bureau pour le major (surveillant)
- Une (01) salle de garde des Infirmiers
- Une (01) salle de garde pour les Techniciens de Surface (TS)
- Une (01) salle de garde pour les Faisant Fonction d'Internes (FFI)
- Deux (02) salles d'hospitalisation de 6 lits chacune (une pour les femmes et l'autre pour les hommes) fermées depuis juillet 2020.
- Des toilettes conjointes avec l'annexe du service de Néphrologie du CHU (Point G).
- Une (01) unité d'ostéodensitométrie, créée en Février 2010, actuellement l'ostéodensitomètre est hors service pour défaut de maintenance.

➤ Le personnel du service :

Le fonctionnement du service est assuré par 8 personnes dont :

- Quatre (04) rhumatologues dont le chef de service.
- Une (01) infirmière (surveillante)
- Un (01) Technicien de surface
- Deux (02) faisant Fonction d'interne actuellement (FFI).

➤ Les activités du service :

✓ Les consultations externes des patients :

Tous les jours ouvrables de la semaine : Lundi, Mardi et Vendredi sur rendez-vous avec les médecins Rhumatologues, Mercredi (patients programmés), Jeudi (tout venant).

✓ Les visites aux lits des malades hospitalisés :

Les hospitalisations ont été suspendues avec la fermeture des salles d'hospitalisations pour indignité d'accueil.

✓ Autres activités :

L'arthrocentèse (ponction articulaire)

Les infiltrations articulaires, épidurales, loco régionales

4.2 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique avec enquête rétrospective sur dix-neuf ans [01/01/05–31/12/2024], qui a porté sur les dossiers médicaux de patients vus en consultation Rhumatologique.

4.3 Population d'étude

Notre étude concernait les patients chez qui le diagnostic de lupus systémique est établi selon les critères de classification SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*).

4.3.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients vus dans le service atteints de lupus systémique ayant au moins 4 critères de l'ACR retenu en 1987 et/ou répondant aux critères de SLICC.

4.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les dossiers des patients ne répondant pas aux critères de l'ACR retenus en 1987 et/ou répondant aux critères de SLICC, les patients dont les dossiers cliniques étaient incomplets.

4.4 Echantillonnage

L'échantillonnage a été exhaustif et tous les patients ayant satisfait les critères d'inclusion.

En l'absence de prévalence connue dans notre contexte, la taille minimale de l'échantillon requis a été calculée selon la formule de Schwartz :

$$n = (Z^2 \times p \times (1 - p)) / m^2$$

- **Z = 1,96** (correspondant à un niveau de confiance de 95 %)
- **p = 0,50** (prévalence théorique maximale retenue en l'absence de donnée préalable)
- **m = 0,05** (marge d'erreur tolérée de 5 %)

Ce calcul donne une taille d'échantillon théorique $n = 385$ patients.

S'agissant d'une étude portant sur une population finie de $N = 426$ patients atteints de lupus systémique recensés durant la période d'étude, une correction pour population finie a été

appliquée selon la formule de Cochran :

$$n_{\text{ajusté}} = n / (1 + (n - 1) / N) = 384,16 / (1 + 383,16 / 426) \approx 203 \text{ patients}$$

La taille minimale d'échantillon requise était ainsi de **203 patients**.

Notre étude ayant colligé **260 cas de *lupus sine lupo*** sur un total de **426 dossiers de *lupus systémique***, la taille de notre échantillon réel est amplement suffisante pour garantir la validité et la puissance statistique des résultats.

4.5 Collecte et traitement des données

La collecte des données (socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques) a été faite sur une fiche d'enquête anonyme à partir des dossiers de patients avec revue systématique de la littérature des données des maladies systémiques et connectivites dans le district de Bamako.

La saisie des données, la réalisation des figures et tableaux ont été fait avec le logiciel Microsoft Excel 2019.

Le traitement des données a été fait avec le logiciel SPSS Modeler version 18.0

Le test statistique a été le test de Khi deux avec p significatif si inférieur à 0,05.

4.6 Les variables à étudier

➤ **Les données sociodémographiques :**

Âge, sexe, adresse et profession.

➤ **Données cliniques :**

Antécédents personnels et familiaux de maladie lupique, ou autre affection rhumatismale ou auto-immune (PR, Syndrome de Gougerot Sjögren, Sclérodermie, Maladie de Behçet, SAPL, Polymyosite et Dermatomyosite).

Caractéristiques cliniques des patients : Plaintes fonctionnelles à l'anamnèse et signes cliniques retrouvés au cours de l'examen physique.

➤ **Données paracliniques :**

✓ **Bilan biologique général :**

Bilan inflammatoire : VS, CRP, Hémogramme.

Bilan rénal : Débit de filtration glomérulaire, Protéinurie de 24h et E.C.B.U

✓ **Bilan immunologique :**

Anticorps antinucléaires (ANA) ;

Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-DNA natifs, et anti-histones ;

Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-ENA) : anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, Anti J01 et Anti Scl 70.

Ac anti-phospholipides ; Facteurs Rhumatoïdes et Anti-CCP.

✓ **Imagerie médicale:**

Radiographie : pulmonaire de face, de l'articulation atteinte ou des articulations atteintes

Echographie : échographie et doppler cardiaque, échographie abdomino-pelvienne

TDM : thoracique, abdominale, pelvienne et cérébrale.

Définitions opérationnelles

➤ **Bilan biologique général :**

VS (Vitesse de Sédimentation) : Valeur numérique en mm à la 1ère heure (Normale : <15 mm chez l'homme, <20-30 mm chez la femme ; Élevée si au-dessus).

CRP (Protéine C-Réactive) : Dosée en mg/L (Normale si <6 mg/L ; Élevée / Inflammatoire si ≥ 6 mg/L).

Hémogramme (NFS) : Évalue la présence d'anémie (Hb <12 g/dL), de leucopénie (<4000/mm³), de lymphopénie (<1500/mm³) ou de thrombopénie (<100 000/mm³).

DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) : Estimé en mL/min/1,73m² (Normal si ≥ 60 , Insuffisance rénale si <60).

Protéinurie des 24h : Exprimée en g/24h (Normale si < 0,5 g/24h ; Pathologique si $\geq 0,5$ g/24h, minime si <1g/24h, modérée 1-3g/24h, massive >3g/24h).

E.C.B.U : Présence ou absence d'infection urinaire (Leucocyturie et hématurie significatives, culture positive).

Bilan immunologique & Complément :

Ac Antinucléaires (AAN) : Positifs si titre ≥ 40 AU/ml.

Ac Anti-DNA natifs : Positifs si titre ≥ 30 UI/ml.

Ac Anti-ENA (Anti-Sm, Anti-RNP, Anti Scl 70, Anti J01, Anti Centromère) : Positif ≥ 20 AU/ml et Négatif : < 20 AU/ml.

Ac Anti-ENA (Anti-SSA, Anti-SSB) : Positif : ≥ 10 AU/ml et Négatif : < 10 AU/ml.

Ac Anti-CCP & Facteurs Rhumatoïdes : Positif : ≥ 17 UI/ml, Négatif : < 17 UI/ml.

➤ **Evolution**

Evolution favorable : Elle correspondait à une rémission, partielle ou complète, traduisant une amélioration clinique et biologique sous traitement.

Evolution défavorable : Elle correspondait à une altération de l'état clinique, marquée par la majoration des symptômes, la survenue ou l'aggravation des atteintes viscérales (rénales, neurologiques, cardiaques, pulmonaires), l'apparition de sérites (pleurite, péricardite, péritonite), ou encore la survenue de surinfections.

4.7 Aspects éthiques

Cette étude s'inscrivait dans le processus normal d'évaluation, de consultation et de suivi même à postériori de la poussée lupique des patient(e)s traité(e)s dans le service.

L'accès limité aux données des patients était la règle et la fiche d'enquête était anonyme.

RESULTATS

5 Résultats

5.1 Résultats globaux

Durant la période d'étude (du 1^{er} Janvier 2005 au 31 Décembre 2024), 28369 patients ont été vus en consultation externe, nous avons recensé 426 dossiers de lupus systémique dont 260 cas de *lupus sine lupo*, représentant 61% des lupiques et 0,92% des consultants.

5.2 Panorama des connectivites dans le district de Bamako

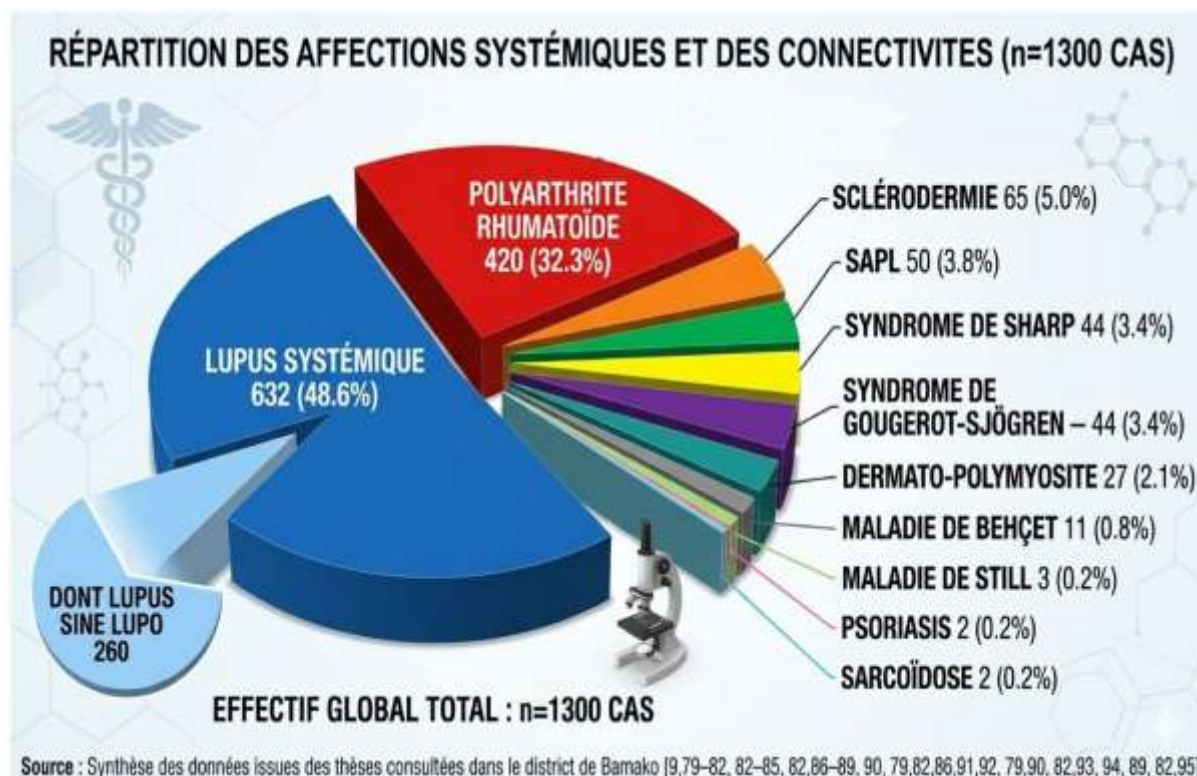


Figure 13: Répartition des cas de connectivites dans le district de Bamako

Le lupus était la connectivite la plus représentée, 48,6% des cas.

5.3 Données sociodémographiques

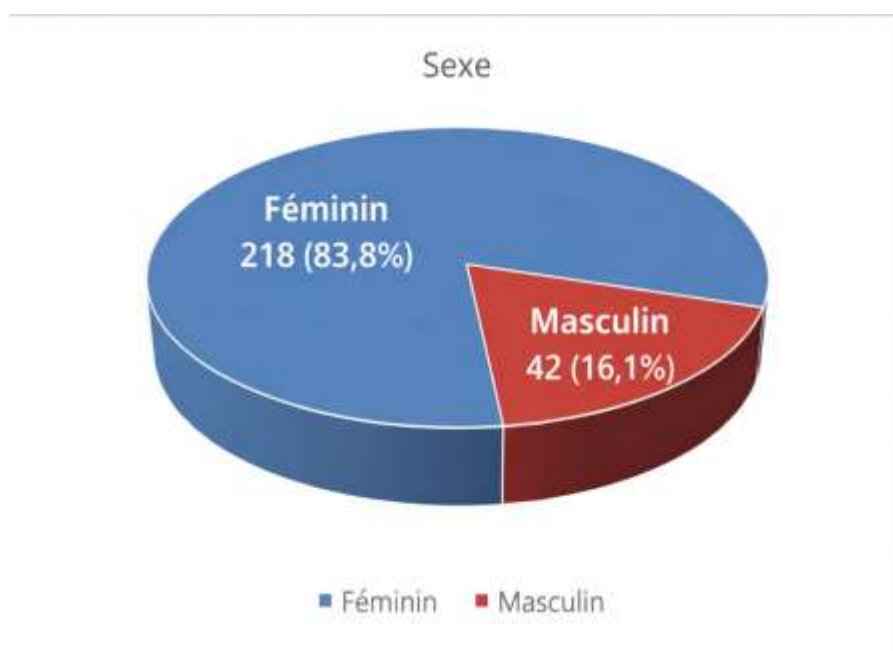


Figure 14: Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe féminin représentait 83,8% des cas avec un sex ratio de 0,19.

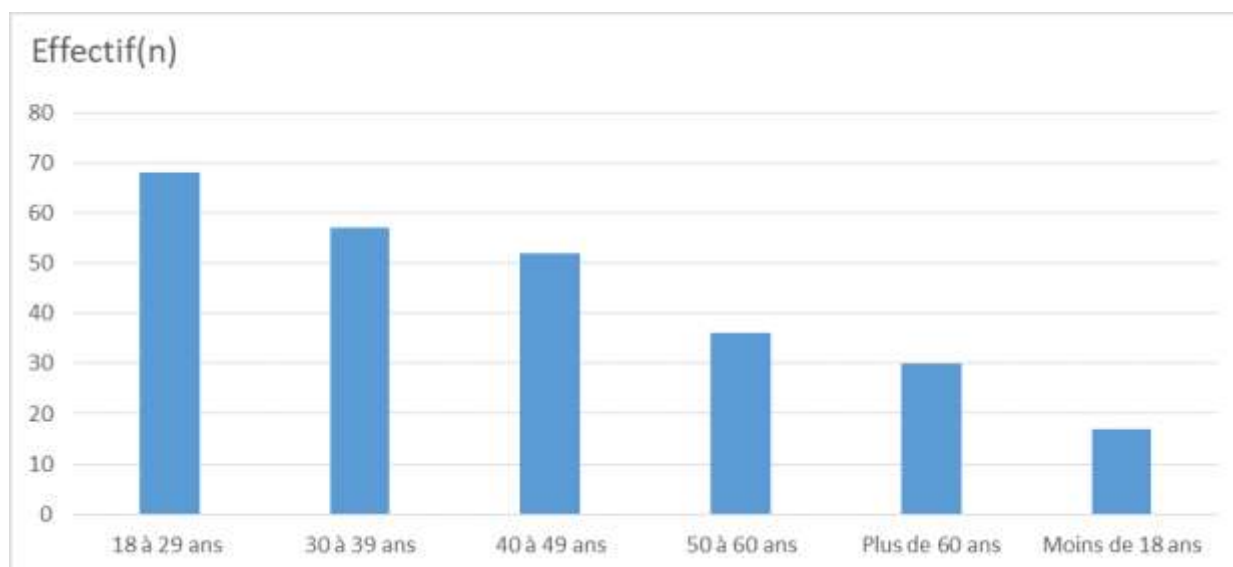


Figure 15: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

La classe modale était celle 18 - 29 ans avec 26,2% des cas.

La moyenne d'âge était de $38,57 \pm 15,5$ ans avec des extrêmes de 4 et 79 ans.

Tableau III : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif(n)	Pourcentage
Ménagère	103	39,6
Commerçant	17	6,5
*Autres	22	8,5
Elève/Etudiant	42	16,2
Fonctionnaire	70	26,9
Militaire/Policiier	5	1,9
Sans emploi	1	0,4
Total	260	100

Les ménagères représentaient 39,3% de la population d'étude.

*Autres : Cultivateur (9), Traductrice (1), Maître Coranique (2), Coiffeuse (2), Eleveur (2), Teinturière (3), Couturière (1), Menuisier (1), Enfant (1).

5.4 Données Cliniques

Tableau IV: Répartition des patients selon les motifs de consultation.

Motif de consultation	Effectif(n)	Pourcentage
Polyarthralgie	178	68,5
Oligoarthralgie	27	10,4
Lomboradiculalgie	19	7,3
*Autres	15	5,8
*Atteinte Viscérale	10	3,8
NCB	5	1,9
Arhromyalgie	3	1,1
Eruption cutanée	2	0,8
Myalgie	1	0,4

La polyarthralgie représentait 68,5% des motifs de consultation.

*Autres : Asthénie (1), OMI (2), dyspnée (1), avortement multiple (2), dépistage (1), épigastralgie (1), hémiplégie (1), tuméfaction douloureuse du pied (1), toux (1), vascularite lupique (1), céphalées (1), uvéite (2).

*Atteinte viscérale: Néphrite lupique (8), pleurésie (1), pleuropéricardite (1)

Tableau V: Répartition des patients selon les antécédents médicaux

ATCD	Effectif(n)	Pourcentage
HTA	40	15,4
UGD	43	16,5
Goutte	21	8,1
Diabète	5	1,9
Asthme	4	1,5
Drépanocytose	0	0

L'HTA a été retrouvée chez 15,4% des cas.

Tableau VI: Répartition des patientes selon les antécédents d'avortements

Avortement	Effectif(n)	Pourcentage
oui	42	19,3
Non	176	80,7
Total	218	100

Parmi les femmes 19,3% avaient au moins un antécédent d'avortement

Tableau VII: Répartition des patients selon les signes généraux

Signes généraux	Effectif(n)	Pourcentage
Fièvre	79	30,2
Asthénie	5	1,9
Amaigrissement	1	0,4

La fièvre a été retrouvée chez 30,2% des cas.

Tableau VIII: Répartition des patients selon les signes associés

Signes Associés	Effectif(n)	Pourcentage
Toux	27	10,3
Douleur abdominale	25	9,4
Xérostomie	17	6,5
Xérophtalmie	6	2,3
Raynaud	3	1,2
Purpura	0	0

La toux a été retrouvée 10,3% des cas.

Tableau IX: Répartition des patients selon l'atteinte cutanée retrouvée

Atteinte cutanée	Effectif(n)	Pourcentage
Intertrigo	3	1,2
Nævus	3	1,2
Acné	2	0,8
Prurigo	2	0,4
Urticaire	2	0,4
Kératose	2	0,4
Dermite séborrhéique	1	0,4
Vitiligo	1	0,4
Lichen Plan	1	0,4
Mélanodermie	1	0,4
Ochronose	1	0,4
Eczéma	1	0,4
Onychomycose	1	0,4

Le Nævus et l'Intertrigo représentaient chacun 1,2% des cas

Tableau X: Répartition selon les signes neuropsychiatriques

Signes neuropsychiques	Effectif(n)	Pourcentage
Neuropathie périphérique	44	16,9
Céphalées	37	14,2
Vertiges	21	8,1
Déficit moteur	2	0,8
Epilepsie	1	0,4
Retard psychique	1	0,4
Psychose	1	0,4
Convulsion	1	0,4
Agitation	1	0,4
Syndrome confusionnel	1	0,4

La neuropathie périphérique a été retrouvée chez 16,9% des cas.

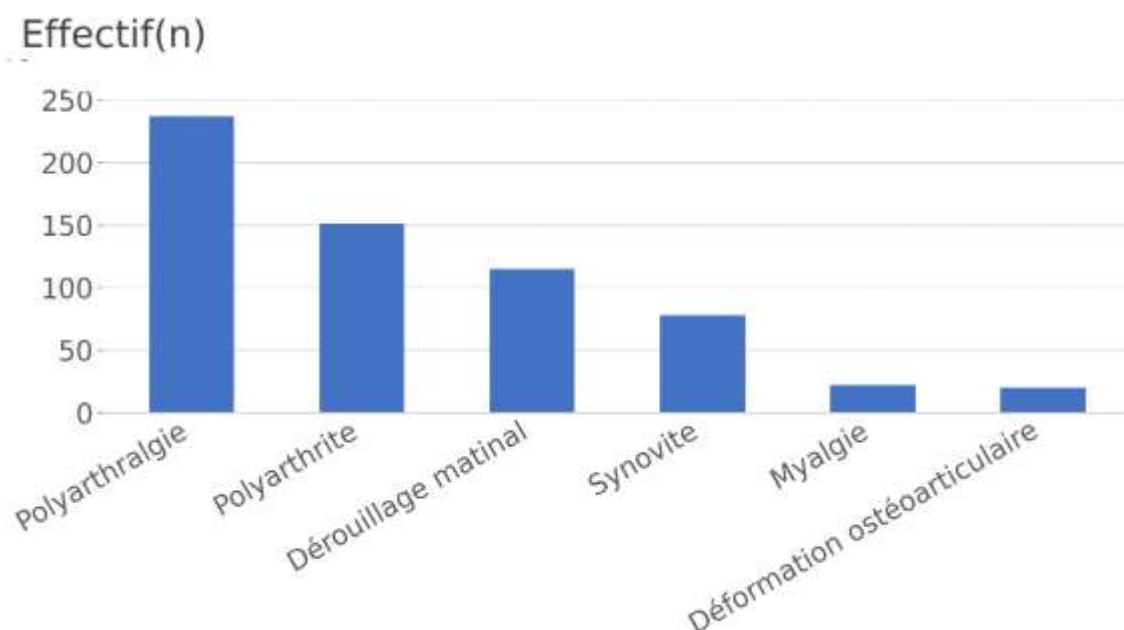


Figure 16: Répartition selon les atteintes rhumatologiques.
La polyarthralgie a été retrouvée chez 90,8% des cas.

Tableau XI: Répartition des patients en fonction de la déformation articulaire constatée

Déformations articulaires	Effectif(n)	Pourcentage
Doigts en boutonnière	9	3,5
Déformation non spécifiée	5	1,9
Coup de vent ulnaire	4	1,5
Doigts en maillet	4	1,5
Mains en dos de chameau	3	1,2
Flessum des coudes	2	0,8
Pouce en Z	2	0,8
Hallux valgus	2	0,8
Doigts en col de cygne	1	0,4
Genoux valgum	1	0,4
Camptodactylie	1	0,4
Doigts en touche de Piano	1	0,4
Flessum des genoux	1	0,4

La déformation des doigts en boutonnière était retrouvée chez 3,5% des cas.

Tableau XII: Répartition des patients selon la présence de sérite

Sérîtes	Effectif(n)	Pourcentage
Ascite	6	35,3
Péricardite	6	35,3
Pleurésie	5	29,4
Total	17	100

L'ascite et la péricardite étaient les plus fréquentes, représentant chacune 35,3% des sérîtes observées.

Tableau XIII: Répartition des patients selon l'atteinte viscérale

Atteinte viscérale	Effectif(n)	Pourcentage
Atteinte neuropsychiatrique	48	48,4
Atteinte rénale	25	25,3
Atteinte cardiovasculaire	13	13,1
Atteinte pleuro-pulmonaire	6	6,1
Atteinte digestive	6	6,1
Atteinte hépatique	1	1
Total	99	100

L'atteinte neuropsychiatrique a été retrouvée chez 48,4% des cas.

5.5 Données paracliniques

Tableau XIV : Répartition des patients selon la CRP

CRP	Effectif(n)	Pourcentage
Positive	118	45,4
Négative	110	42,3
Non Réalisée	32	12,3
Total	260	100

La CRP était positive chez 45,4% des cas.

Tableau XV: Répartition des patients selon la Vitesse de Sédimentation

VS	Effectif(n)	Pourcentage
Accélérée	119	45,8
Normale	72	27,7
Non Réalisée	69	26,5
Total	260	100

La VS était accélérée chez 45,8% des cas.

Tableau XVI: Répartition selon les anomalies de l'hémogramme

Hémogramme	Effectif(n)	Pourcentage
Anémie	88	83,8
Leucopénie	17	16,2
Thrombopénie	0	0

L'anémie a été retrouvée chez 83,8% des cas.

Tableau XVII: Répartition des patients selon le type d'anémie.

Type d'Anémie	Effectif(n)	Pourcentage
Anémie normocytaire normochrome	50	56,8
Anémie microcytaire hypochrome	29	33
Anémie microcytaire normochrome	4	4,5
Anémie normocytaire hypochrome	3	3,4
Anémie normocytaire hyperchrome	1	1,1
Anémie macrocytaire	1	1,1
Total	88	100

L'Anémie normocytaire normochrome était la plus représentée, 56,8% des cas.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon les résultats de la fonction thyroïdienne

Fonction thyroïdienne	Effectif(n)	Pourcentage
TSH normale	34	13,1
FT4 normale	19	7,3
TSH élevée	2	0,8
TSH basse	2	0,8
FT4 élevée	2	0,8
FT4 basse	1	0,4
Non Réalisée	200	76,9
Total	260	100

La TSH était normale chez 13,1% des patients.

Tableau XIX: Répartition des patients selon les résultats de l'atteinte rénale

Atteinte Rénale	Effectif(n)	Pourcentage
DFG normal	227	87,3
DFG bas	13	5
Non réalisé	20	7,7
Total	260	100

L'insuffisance rénale a été retrouvée chez 5% des patients.

Tableau XX: Répartition des patients selon la protéinurie de 24h

Protéinurie de 24h	Effectif(n)	Pourcentage
Modérée (1-3 g/24h)	9	3,5
Minime (<1g/24h)	6	2,3
Massive (>3g/24h)	4	1,5
Non réalisée	241	92,7
Total	260	100

Une protéinurie minime a été retrouvée chez 3,5% des cas.

Tableau XXI: Répartition des patients selon les germes isolés à l'uroculture

Uroculture	Effectif(n)	Pourcentage
Escherichia coli	5	1,9
Acinetobacter spp	1	0,4
Acinetobacter baumani	1	0,4
Klebsiella pneumoniae	1	0,4
Staphylococcus aureus	1	0,4
Trichomonas vaginalis	1	0,4
Enterobacter spp	1	0,4
Stérile	42	16,2
Non réalisée	207	79,6
Total	260	100

L'Escherichia coli était a été retrouvé chez 1,9% des cas.

Tableau XXII: Répartition des patients selon la présence d'auto-anticorps

Auto-Anticorps	Effectif(n)	Pourcentage
ANA-SCREEN	147	56,5
Anti-DNA natifs	125	48,1
Anti-CCP	48	18,5
Facteurs Rhumatoïdes	47	18,1
Anti-Sm	42	16,2
Anti-RNP	13	5
Anti-SSA	11	4,2
Anti-Scl 70	5	1,9
Anti-SSB	4	1,5
Anti-JO1	2	0,8
Anti-Cardiolipine	1	0,4

Les ANA-SCREEN étaient positifs chez 56,5% des cas.

Tableau XXIII: Répartition des patients selon les résultats de la radiographie des extrémités

Atteintes des extrémités	Effectif(n)	Pourcentage
Déminéralisation en bande	45	55,6
Carpite	23	28,4
Tarsite	10	12,3
Pincement de l'interligne	3	3,7
Total	81	100

La déminéralisation en bande était l'anomalie la plus fréquente, 55,6% des cas ayant réalisé l'examen.

Tableau XXIV: Répartition des patients selon les résultats de la radiographie du thorax

Radiographie du thorax	Effectif(n)	Pourcentage
Pneumopathie interstitielle	6	2,3
Pneumopathie alvéolaire	4	1,5
Pleurésie	3	1,2
Bronchogramme	3	1,2
Bronchite	3	1,2
Pleuropéricardite	2	0,8
Pleuropneumopathie	1	0,4
Pneumonie	1	0,4
Fibrose pulmonaire	1	0,4
Pachypleurite	1	0,4
Emphysème	1	0,4
Non Réalisée	234	90
Total	260	100

La pneumopathie interstitielle a été retrouvée chez 2,3% des cas ayant réalisé l'examen.

Tableau XXV: Répartition des patients selon les résultats de la radiographie lombaire

Radiographie du Rachis	Effectif(n)	Pourcentage
Lombarthrose	9	37,5
Cervicarthrose	3	12,5
Scoliose	3	12,5
*Autres	3	12,5
Sacralisation	2	8,3
Discopathie	2	8,3
Lordose	1	4,2
Lombalisation	1	4,2
Total	24	100

La Lombarthrose était l'atteinte la plus fréquente, 37,5% des cas ayant réalisé l'examen.

*Autres : Tassement vertébral (1), Spina bifida(1), Antelithesis (1)

Tableau XXVI: Répartition des patients selon les résultats de la radiographie des genoux

RX du genou	Effectif(n)	Pourcentage
Gonarthrose	12	4,6
Kyste poplité calcifié	1	0,4
Non Réalisée	247	95
Total	260	100

La gonarthrose a été retrouvée chez 4,6% des cas.

Tableau XXVII: Répartition des patients selon les résultats de l'échographie articulaire

Echographie articulaire	Effectif(n)	Pourcentage
Kyste poplité	2	33,3
Tendinite	2	33,3
Epanchement liquidien	1	16,7
Synovite	1	16,7
Total	6	100

Le kyste poplité et la tendinite étaient présent chacun chez 33,3% des cas ayant réalisé l'examen.

Tableau XXVIII: Répartition des patients selon les résultats de l'échographie abdomino-pelvienne

Echographie abdomino-pelvienne	Effectif(n)	Pourcentage
Souffrance rénale	3	15
Myome utérin	3	15
Lithiase rénale	3	15
Ascite	2	10
Appendicite	2	10
Hépatomégalie	2	10
Carcinome hépatocellulaire	1	10
Adénite	1	10
Splénomégalie	1	10
Hydronéphrose	1	10
Stéatose hépatique	1	10
Total	20	100

La souffrance rénale, le myome utérin et la lithiase rénale représentaient chacun 15% des cas ayant réalisé l'examen.

Tableau XXIX: Répartition des patients selon les résultats de la tomodensitométrie

TDM	Effectif(n)	Pourcentage
Protrusion discale	4	30,8
Pneumopathie interstitielle	2	15,4
Coxarthrose	1	7,7
Sacro iliite	1	7,7
Lombarthrose	1	7,7
Lombodiscarthrose	1	7,7
Uncocervicarhrose	1	7,7
Zygarthrose	1	7,7
Fibrose pulmonaire	1	7,7
Total	13	100

La protrusion discale était retrouvée chez 30,8% des patients ayant réalisé l'examen.

Tableau XXX: Répartition des patients selon les résultats de l'angioscanner

Angioscanner	Effectif(n)	Pourcentage
Embolie pulmonaire	2	0,8
Non Réalisée	258	99,2
Total	260	100

L'embolie pulmonaire était retrouvée chez 0,8% des cas.

Tableau XXXI: Répartition des patients selon les autres connectivites associées

Connectivite associé	Effectif(n)	Pourcentage
PR	69	26,5
Sclérodémie systémique	6	2,3
PR + Polymyosite	2	0,8
Syndrome de Gougerot Sjögren	2	0,8
Syndrome des antiphospholipides	1	0,4
Sclérodémie systémique + Syndrome de Gougerot Sjögren	1	0,4
Sans connectivite associée	180	69,2
Total	260	100

La PR était la plus fréquente, 25% des cas.

Tableau XXXII: Répartition des patients selon les autres affections associées

Autre affection associée	Effectif(n)	Pourcentage
Maladie de Parkinson	1	0,4
Hépatite B+C	1	0,4
Glaucome	1	0,4
Sans autre affection associée	257	98,8
Total	260	100

La maladie de Parkinson, l'hépatite B+C et le glaucome ont chacun été retrouvé chez 0,4% des cas.

5.6 Données thérapeutiques

Tableau XXXIII: Répartition des patients selon le traitement symptomatique

Traitement symptomatique	Effectif(n)	Pourcentage
Antalgique	219	84,2
AIS	210	80,8
AINS	131	50,4
Myorelaxant	109	41,9
IPP	100	38,5
Prégabaline	9	3,5

L'antalgique était prescrits chez 84,2% des patients.

Tableau XXXIV: Répartition des patients selon le traitement associé

Traitement associé	Effectif(n)	Pourcentage
Antihypertenseur	42	16,2
Diurétique	10	3,8
Antidiabétique	4	1,5
Statine	3	1,2
Fibrate	2	0,4
Antiparkinsonien	1	0,4
Antituberculeux	1	0,4

L'antihypertenseur était prescrit chez 16,2% des cas ayant un traitement associé.

Tableau XXXV: Répartition des patients selon le traitement de fond

Traitement de fond	Effectif(n)	Pourcentage
Antipaludéen de synthèse (APS) 150		57,7
Méthotrexate	44	16,9
Azathioprine	38	14,6
Salazopyrine	7	2,7
Leflunomide	1	0,4
Aucun	20	7,7
Total	260	100

L'antipaludéen de synthèse a été utilisé chez 57,7% des patients.

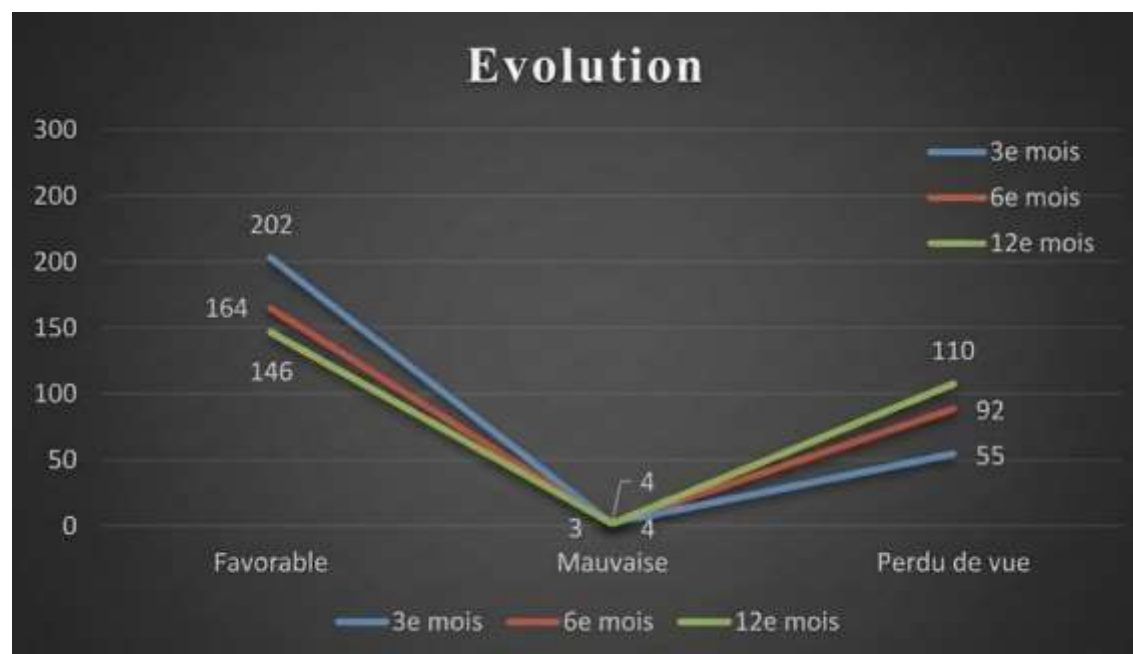


Figure 17: Répartition des patients selon l'évolution.

Le taux de rémission s'élevait à 77,7 % au premier trimestre. Cette proportion a ensuite diminué pour atteindre 63,1 % au deuxième trimestre, puis 56,2 % après un an de suivi.

Inversement, la proportion d'évolutions défavorable est passée de 1,2% au premier trimestre à 1,5 % aux deuxième et troisième trimestres.

5.7 Données analytiques

Tableau XXXVI: Relation entre l'atteinte viscérale et le sexe

Sexe	Atteinte Viscérale	Sans atteinte Viscérale	Total
Masculin	17 (40,5%)	25 (59,5%)	42
Féminin	52 (23,9%)	166 (76,1%)	218
Total	69	191	260

Test du Khi- carré de Pearson est significatif: **4,991** $p= 0,025$ ($P<0,05$)

Le sexe masculin était le plus représenté, 40,5%.

Il existe une relation statistiquement significative entre l'atteinte viscérale et le sexe.

Tableau XXXVII: Relation entre l'atteinte viscérale et la tranche d'âge

Tranche d'âge	Atteinte viscérale	Sans atteinte viscérale	Total
<18 ans	5	12	17
18-29 ans	15	53	68
30-39 ans	15	42	57
40-49 ans	20	32	52
50-60 ans	6	30	36
>60 ans	8	22	30
TOTAL	69	191	260

Test du Khi- carré de Pearson n'est pas significatif : **6,365** $p= 0,272$ ($P>0,05$)

Les atteintes viscérales 62,5% (N = 20) étaient plus fréquentes dans la tranche d'âge 40-49 ans.

Il n'existe pas de relation statistiquement significative entre l'atteinte viscérale et l'âge.

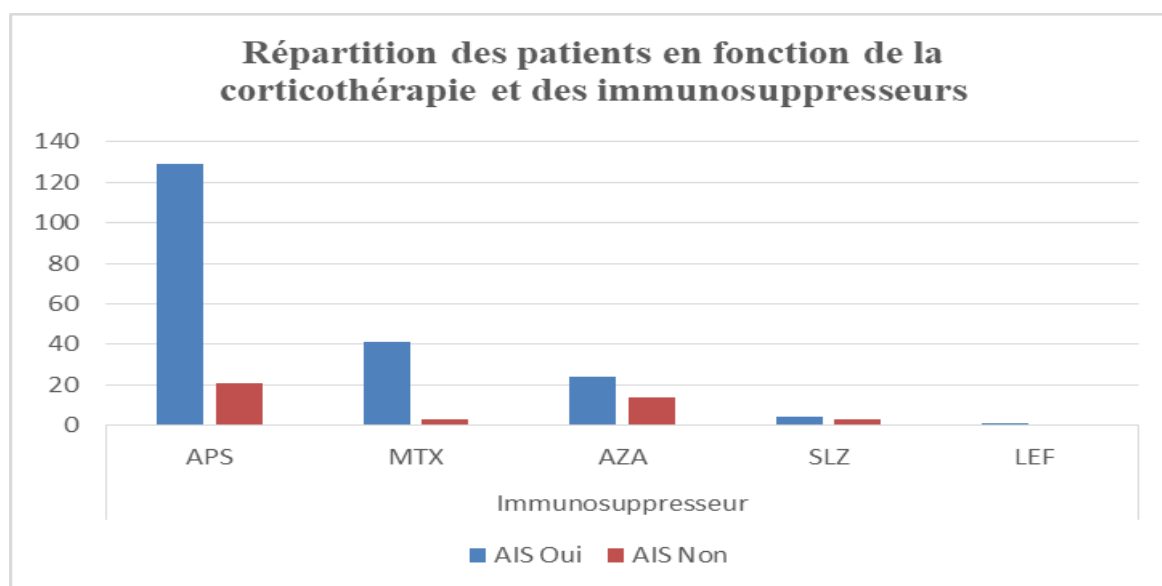


Figure 18: Répartition des patients en fonction de la corticothérapie et des immunosuppresseurs utilisés.

La corticothérapie était fréquemment associée aux traitements de fond, retrouvée chez 86% des patients sous APS et chez 93% des patients sous Methotrexate.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6 Commentaires et discussion

6.1 Limites

Le recrutement rétrospectif et mono centrique sur dossiers de patients vus dans le service de Rhumatologie du CHU du Point G en est la principale. La sincérité des données et la difficile traçabilité des malades fait qu'un même malade peut être enregistré plusieurs fois. Le coût onéreux des explorations et du traitement expliqueraient aussi l'incomplétude de certains dossiers.

6.2 Données épidémiologiques

6.2.1 Fréquence

La revue systématique de la littérature dans le **district de Bamako** retrouve **1300 cas** de connectivites avec **632 cas** de **lupus systémique** dont **260 cas** de *lupus sine lupo* [78–82], suivi de la **polyarthrite rhumatoïde** avec **420 cas**[79,82–85]. Le reste de la cohorte se compose de **65 cas** de sclérodermie [82,86–89], **50 cas** de SAPL[90] **44 cas** de syndrome de Sharp[79,82,86,91,92], **44 cas** de syndrome de Gougerot Sjögren[79,90] **27 cas** de dermatopolymyosite[82,93], 3 cas de maladie de Still[94], **11 cas** de maladie de Behçet[90], **2 cas** de psoriasis[89] et 2 cas de Sarcoïdose[82,95] représentés dans la figure 13.

Il existe peu de données sur le *lupus sine lupo* en Afrique, nous avons recensé 260 cas de *lupus sine lupo* sur 426 cas de *lupus systémique* soit 61% des cas. Ce résultat est supérieur à celui rapportée en 2023 par **Touré**[5] qui était de 45,7% avec n=169 cas de *sine lupo*. La plupart des études réalisées ont porté sur la maladie dans sa globalité : A Cotonou **Zomalheto** ont obtenu 88 cas en 12 ans et une incidence de 7 cas par an[96], **Deligny** ont recensé 286 cas en Martinique avec une incidence annuelle moyenne de 4,7 cas pour 100000 habitants [97], en France sa prévalence dans la population était de 42 cas pour 100 000 habitants[98], à Malte elle était de 29.3 cas pour 100000 habitants [99]. Le manque de données en dehors des structures hospitalières explique les faibles proportions décrites en Afrique.

Le caractère monocentrique et les données exclusivement hospitalières pourraient être un biais dans le déterminisme de la fréquence réelle de la maladie.

6.2.2 Sexe

Dans notre série les femmes ont représenté 83,8% avec un sex ratio de 0,19.

Ce résultat corrobore les données africaines et celles mondiales: **Keita** [100], **Zomalheto** au Benin[96], **Lamdaker** au Maroc[101], **Koné** en Côte d'Ivoire[102], **Souleymane** au Niger[103], **Tiendrebéogo** au Burkina Faso[104] respectivement un sex ratio de 0,11 , 0,10 , 0,11, 0,017, 0,06 et de 0,05

6.2.3 Age

La classe modale était celle de 18-29 ans qui a représenté 26,2% de notre échantillon.

Ces données sont proche de celles de **Siby** (31%)[9] mais inférieures aux 42,9% rapporté par **Keita et al**[100] et aux 50 % rapportée par **Tahar**[105].

La moyenne d'âge était de $38,57 \pm 15,5$ ans ce résultat est superposable à ceux de **Lamdaker** [101] (38,43 ans) et de **Souleymane**(36,7 ans)[103].

6.3 Données cliniques

la clinique du *Lupus Sine Lupo* était largement dominée par les arthromyalgies avec 91,2 %. Cette prévalence élevée des arthromyalgies rejoint les observations de **Siby**[9], **Koné**[102] et **Tiendrebéogo**[104] qui rapportaient des taux respectifs de 100 %, 86,32 % et 82,7 %.

Nous avons noté la présence d'atteinte viscérale chez 26,5 % (69/260) de nos patients, avec une atteinte viscérale proportionnellement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (40,5 % contre 23,9 %). L'analyse statistique par le test du khi-deux révèle une différence significative entre les deux sexes ($p = 0,025$), suggérant une association entre le sexe masculin et la survenue d'une atteinte viscérale. Cette observation mériterait d'être confirmée par des études menées sur des cohortes plus larges, afin d'en préciser la portée clinique et physiopathologique. Dans notre cohorte, l'atteinte viscérale variait selon l'âge, avec un pic chez les 40–49 ans (38,5 %) et une fréquence notable chez les enfants (29,4 %).

Toutefois, l'analyse statistique (Khi-carré, $p=0,272$) n'a pas trouvée une association significative entre l'âge et l'atteinte viscérale.

Ces résultats suggèrent une tendance faible mais nécessitent une confirmation sur un échantillon plus large. Nos chiffres sont proches de ceux de **Malé**[81] qui a retrouvé une atteinte viscérale chez 45% de ses cas dans la tranche d'âge de 41 à 50 ans.

Une ascite était retrouvée chez 35,3% des cas, Nos chiffres sont supérieurs à ceux rapportés par **Dao**[106], **Keita** [100] , qui ont respectivement rapportée 17,6% et 14,29%. Cette différence pouvant être attribuée à la méthodologie adoptée ainsi qu'à la taille plus importante de notre cohorte.

Une péricardite était retrouvée chez 35,3% de nos patients. Ces données sont proches de celles de **Meyer**[2], **Koné**[102] et **Dao**[106], qui ont respectivement rapportés (20-30%), 22,2%, 17,6%. mais supérieurs à celles rapportés par **Keita** [100] **Malé**[81], qui respectivement rapporté 9,5%, 9,1%,

Une pleurésie était retrouvée chez 29,4% des cas. Ces données sont proches de celles de **Dao**[106], **Malé**[81], **Koné**[102], **Keita** [100] qui ont respectivement rapportés 17,6%, 15,2%, 11,97% et 9,5%.

Une atteinte rénale était retrouvée chez 22 de nos patients soit 8,5%. Nos chiffres sont inférieurs à ceux de **Tiendrebéogo**[104], **Malé**[81], **Koné**[102] et **Zomalheto**[96] respectivement 53,3%, 45,5%, 40,17% et 22,73%. Cette différence pouvant s'expliquer par la taille plus importante de notre cohorte.

Une atteinte neuropsychiatrique a été retrouvée chez 83 patients soit 31,5%.

Les manifestations neurologiques (périphériques et surtout centrales) et psychiatriques comptent parmi les atteintes viscérales les plus sévères. Elles sont regroupées sous le terme générique de « neurolupus »[107]. Leur fréquence dans les études africaines varie selon les contrées et probablement selon les cultures : 36,75% en **Côte d'Ivoire**[102] et 17,3% au **Burkina**[104]. La fréquence relativement faible du neurolupus observée au Burkina Faso [104] (17,3 %) s'explique principalement par la taille restreinte de la cohorte étudiée.

La déformation des doigts en boutonnière était retrouvée chez 3,5% des cas, imputables à la PR associée.

Le Rhupus est une forme de connectivite rapporté dans plusieurs études.[108–111]

6.4 Données biologiques et immunologiques

Des troubles hématologiques ont été retrouvés chez 101 patients, soit 38,8 % de notre cohorte. L'anémie représentait la manifestation la plus fréquente, 83,8%.

Elle était rapportée dans la littérature avec une fréquence entre 25 et 50 %[2,12,112], habituellement de type inflammatoire. Nos données sont proches de celles de **Koné**[102], **Dao** [106] et **Malé** [81] qui ont respectivement rapporté 86,3 %, 76,5 % et 51,7 %.

La leucopénie a été observée chez 16,2 % de nos patients. Ce taux est proche de celui rapporté par **Dao** [106], qui retrouvaient 11,8 %, mais reste inférieur aux résultats de **Keita**[100], qui rapportaient une fréquence de 33,3 %. La leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution du lupus systémique dans 20 à 80 % des cas et intéresserait essentiellement les lymphocytes dans 40 % des situations [2,12,112,113] .

L'anémie et la leucopénie étaient associées chez 4 de nos patients

La présence de protéinurie supérieure à 0,5g/jour a été retrouvée chez 16 patients soit 6,2%.

Ce résultat contraste avec la classique élévation de la protéinurie rapportée au cours des néphropathies lupiques[114].

Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 56,5 % de nos patients. Ce taux est inférieur à ceux rapportés par **Siby**[9], **Meyer**[2] qui retrouvaient respectivement 100 %, 98 %. Cette différence peut s'expliquer par le fait que 32,7% des sujets n'ont pas réalisé cet examen pour des raisons diverses.

Les anticorps anti-DNA natifs étaient positifs chez 48,1 % des patients. Les résultats de **Zomalheto**[96], **Keita**[100], **Dao**[106], **Siby**[9] (respectivement 79%, 73,7 %, 66,66% et 61,1 %) sont plus proches des données de la littérature qui sont de 80 à 90 % des cas de lupus évolutifs, surtout en cas de formes sévères et de néphropathie [2,12,112,113]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que 25,4% de nos sujets n'ont pas réalisés cet examen.

Les anticorps anti-Sm n'ont été positifs que chez **16,2 %** de nos sujets, un taux inférieur aux fréquences observées par **Siby**[9], **Traore**[80], **Keita**[100] qui ont respectivement rapporté 63,9%, 39,30% et 23,8%. Nos données concordent avec celle de la littérature. En effet, les anticorps anti-Sm décrits exclusivement dans le lupus ne sont présents que dans 10 à 20 % des cas[112].

Les Facteurs Rhumatoïdes (FR) étaient positifs chez 18,1% de nos patients. Ce taux est proche de ceux de **Meyer**[2] et **Siby**[9] qui ont rapporté respectivement 20% et 13,9%.

Les Anti-CCP étaient positifs chez 18,5%. Ce taux est supérieur à celui de **Malé**[81] qui était de 3%. retrouvés dans des formes associées à la Polyarthrite Rhumatoïde et en conformité avec les données de la littérature[115].

Les anti-SSA et les anti-SSB étaient positifs chez 4,2 % et 1,5 % des patients. Ces taux sont nettement plus faibles que ceux rapportés par **Siby**[9] (38,9 % pour les anti-SSA ; 5,6 % pour les anti-SSB) et par **Meyer**[2] (30 % pour les anti-SSA ; 10 % pour les anti-SSB). Cette différence peut s'expliquer par le fait que 83,5% des sujets n'ont pas réalisé cette sérologie.

Les Anti-U1 RNP étaient positifs chez 5% des cas. Ce taux est proche de celui rapporté par **Malé**[81] 12,1%.

Les Anti-Scl70 étaient positifs chez 5 patients ayant aussi des signes de sclérodermie systémique. Les Anti-Scl70 n'ont été recherchés que chez une minorité de patients, ce qui explique la faible proportion apparente (0,8 %). Néanmoins, deux cas positifs ont été identifiés, tous associés à une sclérodermie systémique, confirmant la valeur diagnostique de cet auto-anticorps.

Les Anti-JO1 étaient positifs chez 0,8% des cas. Cette faible fréquence reflète le caractère non spécifique de ces anticorps dans le lupus, leur présence étant surtout rapportée dans les syndromes de chevauchement avec les myosites inflammatoires.[116]

6.5 Données thérapeutiques

Les antalgiques ont été prescrits chez 84,2% des patients selon la symptomatologie clinique. La corticothérapie a été utilisée chez 80,8% des patients, un taux voisin de ceux rapportés par **Lamdaker** [101], **Malé**[81] et **Zomalheto**[96] qui étaient respectivement de 100%, 100% et 91%.

Les immunosuppresseurs ont été utilisés chez 240 patients soit 82,3%.

Les APS prédominaient et ont été utilisés chez 57,7% des cas, ce taux est proche de celui de **Lamdaker** [101] et de **Zomalheto**[96] qui étaient respectivement de 65% et 45%, par contre inférieur à celui de **Malé**[81] 87,9%.

Le méthotrexate a été utilisé chez 16,9% des patients. Ce taux est proche de celui de **Zomalheto**[96], 12,12%.

L'Azathioprine, la Salazopyrine et le Leflunomide ont été utilisés respectivement chez 14,6%, 2,7% et 0,4% des patients.

6.6 Evolution

Les patients ont été revus à l'intervalle régulier trimestriel puis semestriel.

L'évolution à **3 mois** était favorable chez **202 patients** soit **77,7 %**. Ce taux élevé de rémission précoce traduisait une bonne réponse initiale au traitement.

Trois (03) patients soit **1,2 %** ont présenté une évolution défavorable dont une septicémie et 2 décès à la suite d'une encéphalite et d'une complication métabolique vasculaire aigue.

Par ailleurs 55 patients soit **21,1 %** ont été perdus de vue, probablement due au manque des moyens financiers

L'évolution à **6 mois** était favorable chez **164 patients** soit **63,1%**.

Quatre (04) patients soit **1,5 %** ont présenté une évolution défavorable dont une septicémie, une insuffisance coronarienne, une IRC et 1 décès par arrêt cardiaque,

Le taux de perdus de vue s'élevait à 35,4 % (N=92) à cette échéance.

L'évolution à **12 mois** était favorable chez **146 patients** soit **56,2%**.

Quatre (04) patients soit **1,5 %** ont présenté une évolution défavorable incluant l'insuffisance coronarienne du second trimestre et l'apparition de trois néphrites lupiques.

Une proportion importante de patients (110 soit 42,3 %) n'a pas pu être réévaluée, traduisant une perte de vue notable.

CONCLUSION

Conclusion

Le *lupus sine lupo* est une affection de la jeune femme. La profession ménagère dominante reflète la démographie et la configuration sociale de la population générale. Quand une autre connectivité n'est pas associée, la polyarthralgie fébrile migratrice inaugure la symptomatologie. Les atteintes viscérales associées au *lupus sine lupo* sont disparates mais dominées par les complications rénales, cardiovasculaires et les sérites. Ailleurs ce sont les atteintes respiratoire, neuropsychiatriques (neuropathies périphériques, céphalées) et les avortements répétés qui sont le plus retrouvés. L'immunologie ne diffère pas de celui du *lupus systémique*. Le *rhupus* est responsable de déformations irréductibles et les classiques lésions érosives retrouvées dans la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement de fond le plus utilisé est l'hydroxychloroquine suivis du méthotrexate et de l'azathioprine. L'évolution favorable à court terme devient difficilement appréciable en raison de l'abandon du traitement par certains patients à 12 mois.

RECOMMANDATIONS

Recommandations

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Au Ministère de la Santé et du Développement Social**

- Recruter plus de rhumatologues dans la fonction publique pour l'intérieur du pays, les hôpitaux du District de Bamako et renforcer l'équipe du CHU Point G ;
- Rendre disponible le bilan immunologique et les médicaments spécifiques dans les structures étatiques (CHU en l'occurrence) et subventionner leur coût ;
- Rendre effectif la CMU (Couverture Maladie Universelle).

➤ **Au Directeur général du CHU Point G**

- Améliorer le plateau technique par l'acquisition d'automates performants et de réactifs pour les tests diagnostiques fiables en 3ème référence ;
- Garantir et pérenniser une radiographie standard et de films de qualité ;
- Garantir la faisabilité permanente de la TDM et rendre l'IRM au CHU du Point G opérationnelle ;
- Approvisionner régulièrement la Pharmacie hospitalière en corticoïdes et en immunosuppresseurs et leur inscription sur la liste nationale des médicaments essentiels.
- Rendre opérationnel et équiper le Service de Rhumatologie encore en chantier.

➤ **Aux médecins et personnel soignant**

- Initier l'informatisation des dossiers médicaux des patients et exiger les conditions afférentes (électricité continue, ordinateurs, connexion internet à haut débit, imprimantes, secrétaires médicaux, onduleurs), préalable à des données de qualité ;
- Renseigner suffisamment les dossiers médicaux pour faciliter l'accès à des données de qualité ;
- Intégrer l'approche pluridisciplinaire ;

➤ **Aux malades et à leur famille**

- Consulter précocement dans un Service de Rhumatologie pour une prise en charge adéquate ;
- Respecter les indications des médecins ;
- Etre assidu aux rendez-vous médicaux ;
- S'abstenir de la tradithérapie ;

REFERENCES

Références

1. Von Feldt JM.

Systemic lupus erythematosus.

Postgrad Med. 1995;97(4):79-94.

doi:10.1080/00325481.1995.11945982 PubMed PMID: 29224448.

2. Meyer O.

Lupus érythémateux systémique.

EMC - Rhumatol-Orthopédie. 2005;2(1):1-32.

doi:10.1016/j.emcrho.2004.08.005

3. Petri M.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16(5):847-58.

doi:10.1053/berh.2002.0259 PubMed PMID: 12473278.

4. Lefèvre G, Zéphir H, Warembourg F, Michelin E, Pruvo JP, Hachulla E, et al.

Neurolupus (1re partie). Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique.

Rev Médecine Interne. 2012;33(9):491-502.

doi:10.1016/j.revmed.2012.03.356

5. Touré S, Pamanta IS, Touré MI, Diakite F, Sangaré F, Diallo S, et al.

Lupus sine lupo à propos de 169 cas dans le Service de rhumatologie au CHU du Point G.

Rev Rhum. 2023;36e Congrès Français de Rhumatologie90:A227.

doi:10.1016/j.rhum.2023.10.337

6. Basset, Hoquet P, Sow A, RICHIR C.

Lupus Erythemateux à propos d'un cas.

Bull Soc Med Afr Noire. 1960;5:172-5.

7. Cisse CA.

Le lupus érythémateux systémique A propos de 6 observations et une revue de la littérature. Thèse de médecine, Dakar, UCAD, FMPOS 1986, numero15.

8. Taylor HG, Stein CM.

Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe.

Ann Rheum Dis. 1986;45(8):645-8.

doi:10.1136/ard.45.8.645 PubMed PMID: 3740993; PubMed Central PMCID: PMC1001960.

9. Siby H.

Profil immunologique du lupus systémique dans le service de médecine interne du CHME le Luxembourg [thèse de médecine]. Bamako: USTTB; 2023.

10. Smith CD, Cyr M.

The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler.

Rheum Dis Clin North Am. 1988;14(1):1-14. PubMed PMID: 3041483.

11. Lipsker D, Sibila J.

Lupus érythémateux.

Paris: Elsevier Masson. 2013. 314 p.

12. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC.

Maladies et syndromes systémiques.

4e édition. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2000. 131-368 p.

13. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, et al.

Lupus systémique en Martinique : enquête épidémiologique.

Rev Médecine Interne. 2002;23(1):21-9.

doi:10.1016/S0248-8663(01)00511-2

14. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features.

Lupus. 2003;12(11):860-5.

doi:10.1191/0961203303lu469xx PubMed PMID: 14667105.

15. Mok CC, Lau CS.

Lupus in Hong Kong Chinese.

Lupus. 2003;12(9):717-22.

doi:10.1191/0961203303lu451xx PubMed PMID: 14514138.

16. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al.
A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 1992;35(3):311-8.
doi:10.1002/art.1780350310 PubMed PMID: 1536669.
17. Mok CC, Lau CS.
Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol. 2003;56(7):481-90.
doi:10.1136/jcp.56.7.481 PubMed PMID: 12835292; PubMed Central PMCID: PMC1769989.
18. Miyara M, Amoura Z, Piette JC, Gorochoff G.
Cellules T régulatrices et lupus érythémateux systémique.
Rev Med Interne. 2006;27(1):40-4.
19. McMurray RW, May W.
Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis.
Arthritis Rheum. 2003;48(8):2100-10.
doi:10.1002/art.11105 PubMed PMID: 12905462.
20. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA.
Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry.
Nat Med. 2005;11(1):85-9.
doi:10.1038/nm1167 PubMed PMID: 15619631.
21. Sharma S, Smith R, Al-Hameed F.
Fibrothorax and severe lung restriction secondary to lupus pleuritis and its successful treatment by pleurectomy.
Can Respir J. 2002;9(5):335-7.
doi:10.1155/2002/740878 PubMed PMID: 12410325.
22. Wiedemann HP, Matthay RA.
Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.
J Thorac Imaging. 1992;7(2):1-18.
doi:10.1097/00005382-199203000-00003 PubMed PMID: 1578522.

23. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ.

From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease.

Nat Rev Immunol. 2001;1(2):147-53.

doi:10.1038/35100573 PubMed PMID: 11905822.

24. Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF.

Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum. 2005;52(1):201-11.

doi:10.1002/art.20745 PubMed PMID: 15641052.

25. Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al.

Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon- γ production in patients with active disease.

Arthritis Rheum. 2011;63(6):1698-706.

doi:10.1002/art.30313 PubMed PMID: 21370226.

26. Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, et al.

Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus.

Nat Immunol. 2009;10(7):778-85.

doi:10.1038/ni.1741 PubMed PMID: 19483719.

27. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al.

Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus.

J Immunol Baltim Md 1950. 2005;175(12):8392-400.

doi:10.4049/jimmunol.175.12.8392 PubMed PMID: 16339581.

28. Manderson AP, Botto M, Walport MJ.

The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus.

Annu Rev Immunol. 2004;22:431-56.

doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104549 PubMed PMID: 15032584.

29. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.

[Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update].

Rev Med Interne. 2014;35(8):503-11.

doi:10.1016/j.revmed.2013.10.334 PubMed PMID: 24262408.

30. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al.

Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(52):19854-9.

doi:10.1073/pnas.0608397104 PubMed PMID: 17170137; PubMed Central PMCID: PMC1702320.

31. Ambrosi A, Wahren-Herlenius M.

Congenital heart block: evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies.

Arthritis Res Ther. 2012;14(2):208.

doi:10.1186/ar3787 PubMed PMID: 22546326; PubMed Central PMCID: PMC3446439.

32. Lipsker D.

The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus: the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE: difficult, incomplete and not always applicable.

Lupus. 2010;19(9):1047-9.

doi:10.1177/0961203310370044 PubMed PMID: 20693198.

33. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F.

Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden.

Br J Dermatol. 2011;164(6):1335-41.

doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x PubMed PMID: 21574972.

34. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B.

Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates.

Lupus. 2010;19(9):1050-70.

doi:10.1177/0961203310370048 PubMed PMID: 20693199.

35. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D.

Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature.

Medicine (Baltimore). 2009;88(1):23-31.

doi:10.1097/MD.0b013e3181943f5e PubMed PMID: 19352297.

36. Trüeb RM.

Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus.

Lupus. 2010;19(9):1078-86.

doi:10.1177/0961203310373938 PubMed PMID: 20693201.

37. Grossman JM.

Lupus arthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(4):495-506.

doi:10.1016/j.berh.2009.04.003 PubMed PMID: 19591780.

38. Pittau E, Tinti A, Martini L, Bogliolo A, Perpignano G.

Systemic lupus erythematosus with pitting oedema of the distal lower limbs.

Br J Rheumatol. 1998;37(1):104-5.

doi:10.1093/rheumatology/37.1.104 PubMed PMID: 9487261.

39. CEDEF.

Disseminated lupus erythematosus. Antiphospholipid syndrome.

Ann Dermatol Venereol. 2008;135(11 Suppl):F103-112.

doi:10.1016/j.annder.2008.07.024 PubMed PMID: 18984197.

40. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R.

Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La.

Lupus. 1994;3(5):419-22.

doi:10.1177/096120339400300510 PubMed PMID: 7841997.

41. Alves EM, Macieira JC, Borba E, Chiuchetta FA, Santiago MB.

Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus: association with Jaccoud's arthropathy.

Lupus. 2010;19(3):247-54.

doi:10.1177/0961203309351729 PubMed PMID: 19952071.

42. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM.

Osteoarticular manifestations of antiphospholipid syndrome.

Rheum Dis Clin North Am. 2006;32(3):523-35.

doi:10.1016/j.rdc.2006.05.003 PubMed PMID: 16880082.

43. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M, et al.
Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women.
J Rheumatol. 1999;26(6):1280-4. PubMed PMID: 10381043.
44. Sen D, Keen RW.
Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment.
Lupus. 2001;10(3):227-32.
doi:10.1191/096120301671413439 PubMed PMID: 11315358.
45. Panopalis P, Yazdany J.
Bone health in systemic lupus erythematosus.
Curr Rheumatol Rep. 2009;11(3):177-84.
doi:10.1007/s11926-009-0024-2 PubMed PMID: 19604461.
46. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.
Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.
Arthritis Rheum. 2002;46(4):1019-27.
doi:10.1002/art.10187 PubMed PMID: 11953980.
47. Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E.
Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus.
Rev Mal Respir. 2010;27(8):e66-78.
doi:10.1016/j.rmr.2010.01.003 PubMed PMID: 20965395.
48. Esdaile JM, Joseph L, Abrahamowicz M, Li Y, Danoff D, Clarke AE.
Routine immunologic tests in systemic lupus erythematosus: is there a need for more studies?
J Rheumatol. 1996;23(11):1891-6. PubMed PMID: 8923362.
49. Liang MH, Corzillius M, Bae SC.
The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.
Arthritis Rheum. 1999;42(4):599-608.
doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F PubMed PMID: 10211873.

50. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.
Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus.
Am J Med. 2000;108(3):198-204.
doi:10.1016/s0002-9343(99)00413-1 PubMed PMID: 10723973.
51. Ruaro B, Sulli A, Alessandri E, Fraternali-Orcioni G, Cutolo M.
Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: difficult case report
and literature review.
Lupus. 2014;23(9):939-44.
doi:10.1177/0961203314530794 PubMed PMID: 24739458.
52. Finol HJ, Montagnani S, Márquez A, Montes de Oca I, Müller B.
Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol. 1990;17(2):210-9. PubMed PMID: 2319520.
53. Nossent JC, Swaak AJ.
Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus
erythematosus.
Q J Med. 1991;80(291):605-12. PubMed PMID: 1946940.
54. Gormezano NWS, Kern D, Pereira OL, Esteves GCX, Sallum AME, Aikawa NE, et al.
Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences
between pediatric and adult patients.
Lupus. 2017;26(4):426-30.
doi:10.1177/0961203316676379 PubMed PMID: 27821514.
55. Meyer O.
Manifestations cliniques et biologiques diagnostic du *lupus érythémateux*.
Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 41-72.
doi:10.1016/B978-2-294-71447-4.50009-X
56. Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V.
Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ?
Réanimation. 2005;14(7):651-6.
doi:10.1016/j.reaurg.2005.10.010

57. Meroni PL, Schur PH.

ANA screening: an old test with new recommendations.

Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1420-2.

doi:10.1136/ard.2009.127100 PubMed PMID: 20511607.

58. Hahn BH.

Antibodies to DNA.

N Engl J Med. 1998;338(19):1359-68.

doi:10.1056/NEJM199805073381906 PubMed PMID: 9571257.

59. Antico A, Platzgummer S, Bassetti D, Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, et al.

Diagnosing systemic lupus erythematosus: new-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the Crithidia luciliae immunofluorescence test.

Lupus. 2010;19(8):906-12.

doi:10.1177/0961203310362995 PubMed PMID: 20179169.

60. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL.

The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus.

J Clin Invest. 1994;94(1):184-92.

doi:10.1172/JCI117305 PubMed PMID: 8040259; PubMed Central PMCID: PMC296296.

61. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S.

Anti-Sm and anti-RNP antibodies.

Autoimmunity. 2005;38(1):47-54.

doi:10.1080/08916930400022715 PubMed PMID: 15804705.

62. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, Villar E, Dijoud F, Bienvenu J, et al.

Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares.

Lupus. 2011;20(1):28-34.

doi:10.1177/0961203310379871 PubMed PMID: 20943718.

63. Goulvestre C.

Anticorps antinucléaires.

Presse Médicale. 2006;35(2, Part 2):287-95.

doi:10.1016/S0755-4982(06)74572-9

64. Fritzler MJ.

Autoantibody testing: procedures and significance in systemic rheumatic diseases.

Methods Achiev Exp Pathol. 1986;12:224-60. PubMed PMID: 3083214.

65. Emlen W, O'Neill L.

Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays.

Arthritis Rheum. 1997;40(9):1612-8.

doi:10.1002/art.1780400910 PubMed PMID: 9324015.

66. Lemarié R, Jacomet F, Goutte B, Bonnafox C, Tridon A, Evrard B.

The anti-dsDNA antibodies: validation of an original two step strategy of detection.

Ann Biol Clin (Paris). 2011;69(1):47-53.

doi:10.1684/abc.2010.0506 PubMed PMID: 21463995.

67. Mina R, Brunner HI.

Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus?

Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(1):53-80, vii-viii.

doi:10.1016/j.rdc.2009.12.012 PubMed PMID: 20202591; PubMed Central PMCID: PMC2837537.

68. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C, Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus.

Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study.

J Rheumatol. 2010;37(1):38-44.

doi:10.3899/jrheum.080957 PubMed PMID: 20008925.

69. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH.

Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease.

Lupus. 2010;19(2):119-29.

doi:10.1177/0961203309350755 PubMed PMID: 19946032; PubMed Central PMCID: PMC7304291.

70. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA.

Managing lupus patients during pregnancy.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(4):575-82.

doi:10.1016/j.berh.2009.04.004 PubMed PMID: 19591786.

71. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA.

Antiphospholipid syndrome.

Lancet Lond Engl. 2010;376(9751):1498-509.

doi:10.1016/S0140-6736(10)60709-X PubMed PMID: 20822807.

72. 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 JTH. 2006;4(2):295-306.

doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x PubMed PMID: 16420554.

73. Katz U, Zandman-Goddard G.

Drug-induced lupus: an update.

Autoimmun Rev. 2010;10(1):46-50.

doi:10.1016/j.autrev.2010.07.005 PubMed PMID: 20656071.

74. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ.

Anti-TNF-induced lupus.

Rheumatol Oxf Engl. 2009;48(7):716-20.

doi:10.1093/rheumatology/kep080 PubMed PMID: 19416947.

75. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C.

Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects.

Lupus. 2009;18(11):935-40.

doi:10.1177/0961203309106176 PubMed PMID: 19762393.

76. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M.

Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset.

J Rheumatol. 2010;37(6):1143-9.

doi:10.3899/jrheum.090804 PubMed PMID: 20360189.

77. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY.

Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan.

Am J Med. 2010;123(12):1150.e1-6.

doi:10.1016/j.amjmed.2010.08.006 PubMed PMID: 21183006.

78. Siby MH.

Profil immunologique du lupus systémique dans le service de médecine interne du CHME le Luxembourg [Thèse]. Bamako: USTTB, Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie; 2023.

79. Azangue S, Christelle P.

Valeur diagnostique des auto-anticorps dans les maladies auto-immunes systémiques en néphrologie au CHU du Point G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2020.

80. Traoré T.

Aspect épidémiologique et clinique du Lupus érythémateux Systémique au CNAM [Thèse]. Bamako: USTTB; 2019.

81. Malé M.

Etude des manifestations viscérales au cours du lupus systémique dans le service de médecine interne du CH-ME « Le Luxembourg » [Thèse]. Bamako: USTTB; 2020.

82. Keita K.

Panorama des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en médecine interne au CHU du Point G [Mémoire]. Bamako: USTTB; 2020.

83. Traoré M.

La polyarthrite rhumatoïde : efficacité thérapeutique de l'hydroxychloroquine et méthotrexate au service de médecine interne du CHU ME « Le Luxembourg » [Thèse]. Bamako: USTTB; 2025.

84. Dougnon A.

Disponibilité et accessibilité financière des médicaments utilisés dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde dans les officines privées de Kati [Thèse]. Bamako: USTTB; 2025.

85. Maiga A.

Affections parodontales chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde au CHU « Le Luxembourg » [Thèse]. Bamako: USTTB; 2021.

86. Diourté CO.

Profil évolutif des patients sous corticothérapie au long cours à l'hôpital de dermatologie de Bamako (HDB) [Thèse]. Bamako: USTTB; 2025.

87. Traoré DB.

Étude rétrospective de 35 cas de sclérodermie systémique à Bamako [Thèse]. Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie; 1995.

88. Almoulou A.

Sclérodermie systémique dans le service de Rhumatologie du CHU du Point G. Caractères : clinique, biologique et évolutif [Thèse]. Bamako: USTTB; 2007.

89. Diallo M.

Trichoscopie chez les patients adultes ayant une affection du cuir chevelu à l'Hôpital de Dermatologie de Bamako (HDB) [Thèse]. Bamako: USTTB; 2024.

90. Kanté Z dit F.

Aspects épidémio-cliniques et évolutifs des maladies systémiques sur grossesse au Centre Hospitalier Universitaire du Point G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2023.

91. Touré KH.

Syndrome de Sharp dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point G : Aspects cliniques, immunologiques et thérapeutiques [Thèse]. Université de Bamako; 1999.

92. Sangaré A.

Syndrome de Sharp clinique : aspects cliniques, immunologiques et thérapeutiques en consultation rhumatologique au CHU du Point G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2007.

93. Nanakassé B.

Fréquence de la polymyosite et de la dermatomyosite dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point-G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2019.

94. Takos JD.

Fréquence de la positivité des marqueurs immunologiques au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques dans le service de rhumatologie au CHU du Point G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2016.

95. Koné D.

Sarcoïdose médiastino-pulmonaire à propos d'un cas [Thèse]. Bamako: USTTB; 2022.

96. Zomaheto Z, Assogba M, Agbodandé A, Atadokpèdè F, Gounongbé M, Avimadjè M.

Lupus érythémateux systémique Particularités au Bénin et en Afrique de l'Ouest.

La Tunisie Médicale. 2014;92:707-710.

Disponible sur: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3643927>

97. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Théodose C, Garsaud AM, Numéric P, et al.

Lupus systémique en Martinique : enquête épidémiologique.

Rev Médecine Interne. 2002;23(1):21-9.

doi:10.1016/S0248-8663(01)00511-2

98. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z.

Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study.

Autoimmun Rev. 2014;13(11):1082-9.

doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034 PubMed PMID: 25172239.

99. Magro R, Borg AA.

Characterisation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Malta: A Population Based Cohort Cross-Sectional Study.

BioMed Res Int. 2018;2018:2385386.

doi:10.1155/2018/2385386 PubMed PMID: 30364091; PubMed Central PMCID: PMC6186354.

100. Keita K, Soukho AK, Tighankpa NKT, Traoré D, Sy D, Traoré AK.

Systemic lupus erythematosus: epidemiological, clinical, therapeutic and evolutive aspects in the internal medicine department at the University Hospital Center of the Point G (Mali).

Rev Afr Méd Interne (RAFMI). 2020;7(2):33-41.

101. Lamdaker K.

Les manifestations immunologiques du lupus érythémateux systémique: Expérience du service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 31 cas) [Thèse]. Fès: Université Mohamed Ben Sidi Abdellah de Fès; 2025.

Disponible sur: https://cdim.fmp-usmba.ac.ma/e_theses/31-25.pdf

102. Gbané-Koné M, Ouattara B, Djaha KJM, Megne E, Ngandeu AN, Coulibaly AK, et al.

Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus, on Black African Subject, in Abidjan.

Open J Rheumatol Autoimmune Dis. 2015;5(2):28-35.

doi:10.4236/ojra.2015.52006

103. Souleymane B, Mamane D, Abdou M, Mahaman Aminou MS, Hamadou A, Daouda AM, et al.

First documented cases of systemic lupus erythematosus in Niger.

Tunis Med. 2015;93(7):470-3. PubMed PMID: 26757506.

104. Zabsonré Tiendrebeogo J, Sompougou C, Traoré F, Kaboré F, Charles S, Ouédraogo DD.

Prevalence, clinical and serologic characteristics of systemic lupus erythematosus: multicentric study in Burkina Faso and African literature review.

Clin Exp Rheumatol. 2021.

doi:10.55563/clinexprheumatol/5o7l63

105. Reganny T.

Lupus Erythémateux Systémique : Aspects épidémio-cliniques, biologiques et évolutifs au cours des consultations dans le service de rhumatologie au CHU du Point G [Thèse]. Bamako: USTTB, FMPOS; 2006.

106. Dao K.

Le lupus érythémateux systémique : aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs au cours des dix (10) dernières années au service de médecine interne au CHU du Point G [Memoire]. Bamako: USTTB, FMPOS; 2013.

107. Lefèvre G, Zéphir H, Warembourg F, et al.

Neurolupus (1re partie). Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique.

Rev Med Interne. 2012;33(9):491-502.

doi:10.1016/j.revmed.2012.03.356

108. Velez-Arteaga M, Carrera-Barriga GC, Moreno-Montenegro K, Gallegos C, Nicolalde B, Leon B, et al.

Rhupus syndrome in the pediatric population: A comprehensive systematic literature review.

Medicine (Baltimore). 2024;103(14):e36451.

doi:10.1097/MD.00000000000036451 PubMed PMID: 38579098; PubMed Central PMCID: PMC10994449.

109. Amezcua-Guerra LM, Roldán-Ortega J, Mora-Ramírez M.

Rhupus syndrome: current knowledge and future perspectives.

Expert Rev Clin Immunol. 2025;21(12):1709-24.

doi:10.1080/1744666X.2025.2605662 PubMed PMID: 41396200.

110. Sener S, Batu ED, Sahin S, Yildirim DG, Ekinici MK, Kisaoglu H, et al.

Rhupus syndrome in children: A multi-center retrospective cohort study and literature review.

Lupus. 2024;33(3):273-81.

doi:10.1177/09612033231226353 PubMed PMID: 38226485.

111. Tchoukui T, Doris G.

Rhupus : Fréquence et aspects cliniques et immunologiques dans le service de rhumatologie du CHU Point G [Thèse]. Bamako: USTTB; 2019.

112. Cofer.

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides.

5e Edition. Masson; 2015. 412:164-81.

113. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines.

Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing.

Arthritis Rheum. 2002;47(4):434-44.

doi:10.1002/art.10561 PubMed PMID: 12209492.

114. Agrawal N, Chiang LK, Rifkin IR.

Lupus nephritis.

Semin Nephrol. 2006;26(2):95-104.

doi:10.1016/j.semnephrol.2005.09.002 PubMed PMID: 16530602.

115. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al.

Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies.

J Rheumatol. 2003;30(5):985-92. PubMed PMID: 12734893.

116. Nardi EP, Nonato ÍNF, De Moraes GFA, Dourado ADS, Kawakami DY, De Melo DO, et al.

Relevance of the Anti-Jo-1 Autoantibody in Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Scoping Review.

Mediterr J Rheumatol. 2026;37(2):322-35.

doi:10.31138/mjr.171225.rsr

Fiche d'enquête

FICHE INDIVIDUELLE

Dossier N° :/...../.....

1. Données sociodémographiques :

Sexe : M/___/ F/___/ Âge : ans Résidence :

Profession :

2. Données cliniques :

Date de la première consultation ou d'hospitalisation : le...../...../20....

Motif:.....

.....

a. Antécédents Personnels

⇒ Médicaux :

- | | | |
|--|-----------|-----------|
| ➤ diabète | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ HTA | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ Goutte | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ notion d'avortement spontané / fausse couche | OUI /___/ | NON /___/ |

Si oui, nombre et circonstances :

.....

.....

⇒ Chirurgicaux : OUI /___/ NON /___/

Si Oui, préciser :

b. Antécédents Familiaux

⇒ Médicaux :

- | | | |
|--|-----------|-----------|
| ➤ diabète | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ HTA | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ Goutte | OUI /___/ | NON /___/ |
| ➤ notion d'avortement spontané / fausse couche | OUI /___/ | NON /___/ |

Si oui, nombre et circonstances :

.....

.....

⇒ Chirurgicaux : OUI /___/ NON /___/

Si Oui, préciser :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

1. Atteinte cutanéomuqueuse :

- | | | |
|---|----------|----------|
| a) Eruption malaire en ailes de papillon | OUI /__/ | NON /__/ |
| b) Eruption de lupus discoïde | OUI /__/ | NON /__/ |
| c) Photosensibilité | OUI /__/ | NON /__/ |
| d) Ulcérations buccales ou nasopharyngées | OUI /__/ | NON /__/ |
| e) Oedème (siége) | OUI /__/ | NON /__/ |
| f) Autres à préciser..... | | |

2. Atteinte rhumatologique (Ostéo-articulaire et musculaire) :

- | | | |
|---------------------------|----------|----------|
| a) Arthralgies | OUI /__/ | NON /__/ |
| b) Arthrites | OUI /__/ | NON /__/ |
| c) Myalgies | OUI /__/ | NON /__/ |
| d) Synovite (Siége.....) | OUI /__/ | NON /__/ |
| e) autres à préciser..... | | |

3. Néphropathie lupique :

- | | | |
|---|----------|----------|
| a. Protéinurie supérieure à 0,5g/24H | OUI /__/ | NON /__/ |
| b. Cylindres urinaires | OUI /__/ | NON /__/ |
| c. Clairance de la créatinine (valeur.....ml/mn) diminuée /...../ | | |
| d. Hypoprotidémie /...../ | OUI /__/ | NON /__/ |
| e. Hypoalbuminémie /...../ | OUI /__/ | NON /__/ |
| f. Glycémie (valeur g/dl) augmentée | OUI /__/ | NON /__/ |
| g .HLM // | OUI /__/ | NON /__/ |
| h. Calcémie (valeur mmol/l) diminuée | OUI /__/ | NON /__/ |
| i. Autres à préciser..... | | |

4. Atteinte des séreuses :

- | | | |
|---|----------|----------|
| a. Ascite | OUI /__/ | NON /__/ |
| b. Pleurésie | OUI /__/ | NON /__/ |
| c. Péricardite | OUI /__/ | NON /__/ |
| d. Liquide (Cytologie..... Chimie..... Bactériologie.....) /...../ | | |
| e. Autres à préciser..... | | |

5. Atteinte cardio –pulmonaire :

- | | |
|---|------------------------|
| a. TAC (Valeur.....) TAD (Valeur) | FC (Valeur.....) |
| b. Myocardite | OUI /__/ NON /__/ |

c.Endocardite OUI /__/ NON /__/

d.Pleuro-pneumopathie OUI /__/ NON /__/

e.Autres à préciser.....

6.Atteinte neuro-psychiatrique :

a. Convulsion OUI /__/ NON /__/

b. Psychose OUI /__/ NON /__/

c. Déficit moteur(siège.....) OUI /__/ NON /__/

d. Déficit sensitif(siège.....) OUI /__/ NON /__/

e. Autres à préciser.....

7 .Hématologie :

a. Anémie hémolytique OUI /__/ NON /__/

b. Leucopénie (< 4000) OUI /__/ NON /__/

c. Thrombopénie (<100000) OUI /__/ NON /__/

d. VS accélérée OUI /__/ NON /__/

e. CRP positive OUI /__/ NON /__/

f. Autres à préciser.....

8. Immunologie:

a. Ac anti DNA natif positif OUI /__/ NON /__/

b.Latex -Waller Rose positif OUI /__/ NON /__/

c.BW (VDRL , TPHA) positif OUI /__/ NON /__/

d.Test de coombs direct-indirect positif OUI /__/ NON /__/

.e. Ac AN positif OUI /__/ NON /__/

f. Ac anti-Sm positif OUI /__/ NON /__/

g.Ac anti cardiolipine positif OUI /__/ NON /__/

h. Ac anti histone positif OUI /__/ NON /__/

i.Ac anti Ro/SSA positif OUI /__/ NON /__/

j.Ac anti Ro/SSBpositif OUI /__/ NON /__/

k.Ac anti -RNP OUI /__/ NON /__/

l. Ac anti-phospholipides OUI /__/ NON /__/

m.Ac anti –Scl 70 OUI /__/ NON /__/

n. Autres à préciser.....

9. Autres examens :

a.ECG.....

b.Radio thorax de face.

- c.Echo abdomino-pelvienne.....
- d.Echo doppler artério-veineux.....
- e.Echo cardiaque.....
- f.IDR.....
- g. Autres à préciser.....

AFFECTIONS ASSOCIEES :

- | | | |
|--|----------|----------|
| 1. Polyarthrite Rhumatoïde | OUI /__/ | NON /__/ |
| 2. Sclérodémie systémique | OUI /__/ | NON /__/ |
| 3. Dermatomyosite | OUI /__/ | NON /__/ |
| 4. Syndrome des anti phospholipides | OUI /__/ | NON /__/ |
| 5. Syndrome de GOUJEROT-SJOGREN primitif ou secondaire | OUI /__/ | NON /__/ |
| 6. Autres à préciser..... | | |

DIAGNOSTIC DEFINITIF :

.....

.....

.....

.....

.....

TRAITEMENT :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

EVOLUTION :

.....

.....

.....
.....
.....
.....
.....

CONCLUSION :

.....
.....
.....
.....
.....

Fiche signalétique

Nom : Bello

Prénom : Chouaib Mohamed

Titre : Etude Clinico-Biologique du Lupus Sine Lupo au service de Rhumatologie du CHU Point G.

Ville : Bamako

Année : 2024-2025

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Secteur d'intérêt : Rhumatologie

Résumé

Introduction

Le Lupus systémique est une maladie auto-immune assez fréquente dans sa forme cutanée et méconnue dans sa forme sine lupo pouvant entraîner un retard de diagnostique et de prise en charge. Ainsi est initiée l'étude sur la question en milieu Rhumatologique au CHU Point G.

Patients et Méthode

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et rétrospective sur dix-neuf ans [01/01/05–31/12/2024], qui a porté sur les dossiers médicaux de patients vus en consultation Rhumatologique.

Résultats

Notre étude a recensé **260 cas de lupus sine lupo sur 426 cas de lupus systémique**, soit une fréquence de 61 %. La maladie touche majoritairement les femmes (83,8 %) avec un âge moyen de 38 ans.

Les manifestations articulaires ont dominé (91,2 %), tandis que les atteintes viscérales restaient moins fréquentes (11,2 %), mais plus marquées chez les hommes.

Sur le plan biologique, les anomalies hématologiques étaient présentes chez 38,8 % des patients, avec une positivité des anticorps antinucléaires dans 56,5 % des cas.

La prise en charge reposait principalement sur les antalgiques, la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

Conclusion

Le lupus sine lupo apparaît comme une entité fréquente, dominée par les atteintes articulaires, nécessitant une reconnaissance précoce pour améliorer le pronostic.

Mots clés : Lupus sine lupo, lupus systémique,

Signaletic Sheet

Name: Bello

First Name: Chouaib Mohamed

Title: Clinical and Biological Study of Lupus Sine Lupo at the Rheumatology Department of UHC Point G

City: Bamako

Year: 2024–2025

Country of Origin: Mali

Place of Submission: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology (FMOS)

Field of Interest: Rheumatology

Abstract

Introduction

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease quite frequent in its cutaneous form but less recognized in its sine lupo form, which can lead to delayed diagnosis and management. It therefore seemed relevant to undertake a study on this issue within the Rheumatology Department of CHU Point G.

Patients and Methods

This was a descriptive, retrospective cross-sectional study conducted over nineteen years [01/01/2005–31/12/2024], based on medical records of patients seen in rheumatology consultations.

Results

Our study identified 260 cases of lupus sine lupo out of 426 systemic lupus cases, representing a frequency of 61%. The disease predominantly affects women (83.8%) with an average age of 38 years. Articular manifestations were predominant (91.2%), while visceral involvement was less frequent (11.2%) but more pronounced in men. Biologically, hematological abnormalities were present in 38.8% of patients, with antinuclear antibodies positive in 56.5% of cases. Management was mainly based on analgesics, corticosteroids, and immunosuppressants.

Conclusion

Lupus sine lupo emerges as a frequent entity, dominated by articular involvement, requiring early recognition to improve prognosis.

Keywords: Lupus sine lupo, systemic lupus

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'ÊTRE SUPRÊME d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur honneur si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !