



Université des Sciences, des Techniques et des Universités ... Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
Année universitaire : 2019- 2020

Thèse N °

TITRE

**Etude des manifestations viscérales au cours du lupus systémique dans le service de médecine interne du CH-ME
« Le Luxembourg »**

*Présentée et soutenue publiquement le 02/11/2020
Devant la faculté de médecine et d'odontostomatologie*

Par :

Monsieur MAHAMADOU MALE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)**

Les Membres du JURY

Président : Professeur Ousmane Faye

Membre : Docteur Saliou Mahamadou

Co-directeur: Docteur FOFANA Youssouf

Directrice : Professeur KAYA Assétou SOUKHO

DEDICACE

Je dédie cette thèse ...

A ALLAH LE TOUT PUISSANT

Le grand et Le Miséricordieux, de m'avoir donné la sante, la force, le courage et la chance d'arriver à ce niveau.

Gloire à Toi ! Nous n'avons dû savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage. [**Sourate 1 versé : 32.**]

A mes très chers parents : Feu Chaka MALLE et feu Bintou Founè COULIBALY

Vous avez été et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humaines, votre persévérance et perfectionnisme. En témoignage de vos années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour qu'ensemble nous partagions ce bonheur.

Puisse Allah vous réserve Sa clémence à Sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints !

A mon Oncle : Abdou MALLE

Cher oncle, tu as été et sera toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionniste. En témoignage des années de sacrifices et de prières, pourriez-vous trouvez dans ce travail le fruit de tous vos peines et efforts. En ce jour j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Allah le tout puissant t'accorde longue vie dans la santé.

REMERCIEMENTS

A mes grands-parents : Djakaridia MALLE, Mamourou BOUARE, Korotoumou COULIBALY, Aminata TRAORE, Fatou TANGARA,

Ce travail est le résultat de conseils, de vos prières incessantes, de votre tendresse, et de Votre amour. Que dieu vous procure santé et joie pour le restant de la vie. Je vous aime !

Ma Tante : Hawa BOUARE

Je ne pourrais te remercier assez pour tes apports inestimables tant sur le plan financier, matériel que moral, vous avez été pour moi une seconde mère, merci pour tout.

A mes tantes : Mariam BOUARE, Penda TOURE, Aminata TOURE, Fatoumata TOURE, Sanata COULIBALY,

Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer toute ma gratitude et mon affection. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.

A mes frères : Diakaridia, Bandiougou, Issa, Mohamed, Mamourou, Seydou **et mes**

Sœurs : Mariam, Hawa, Fatoumata, Bibatou, Djelika, Aminata, Salama, Bintou, Fanta

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 mes cousins : Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.

A tous mes maitres et professeurs d'école, ce travail est l'aboutissement de tous les efforts que vous avez fourni pour ma formation.

A tout le personnel du service de médecine interne du CHU-ME « Le Luxembourg »
Dr Maiga Aliou, Dr Dessy Sogodogo, Dr Gerard Dembélé, Dr Alassane Coulibaly, Major Sidi Diarra, Fatoumata Kante, Aissata Dagnon, Safiatou Diakité ? Oumou Coulibaly, Seydou Cissé, Batoma Diarra, Fatoumata Sissoko, Bobo Sidibé, Madani Fané, Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer mon affection. Trouvez ici l'assurance de mon profond respect et de mon fidèle attachement.

A tous mes Collaborateurs et ami (e)s : Dr Siaka AG Alhansar, Dr Ousmane DAO, Dr Sidibé Adama, Dr Kouyaté Mamadou, Dr Moussa Djiré, Dr Ibrahim M'voutsi, Dr Ivette Coulibaly, Dr Korotoumou Traore, Dr Vanessa Makan Fongang, Samba Diarra, El Moctar Maiga, Mamadou Togola, Jean Tienka, Yacouba Tamboura, Bobo Sidibé, Madani Fané, Sidi Diarra, Seydou Cissé, Aminata Koné, Yaccinta Coulibaly, Adama MAGASSA, Anaphi TOURE, Mahamadou DAOU, Yacouba TRAORE, Kassoum NIARE, Mamadou L KANTE, Mamadou Sidibé...Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes ma plus belle rencontre scientifique et amicale. Vos conseils et encouragements m'ont donnés du tonus pour aller de l'avant.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY :

Professeur Ousmane Faye

- ✚ Maitre de conférences agrégé à la faculté de médecine et d'odonto-stomatologie
- ✚ Spécialiste en dermato-lépro-vénérologie
- ✚ PhD en santé publique et science de l'information biomédicale de l'université Pierre et Marie Curie
- ✚ Ancien vice doyen a la FMOS
- ✚ Coordinateur du projet TELEDERMALI
- ✚ Directeur de l'hôpital de dermatologie

Cher maitre, vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse.

Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

Honorable Maître, je vous prie d'accepter l'expression de ma profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Saliou Mahamadou

- Médecin interniste ;
- diplômé de diabétologie ;
- DIU de VIH ;
- DIU de rhumatisme et maladies systémiques ;
- Membre du bureau de la société africaine de médecine interne (SAMI
- Chargé de recherche ;
- Chef de service de la médecine interne du CHU Gabriel Touré

Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur KAYA Assétou SOUKHO :

- ✚ Spécialiste en médecine interne;
- ✚ Maître de conférences agrégé en médecine interne à la FMOS;
- ✚ Première femme agrégée en médecine interne au Mali;
- ✚ Praticienne hospitalière dans le service de médecine interne du point G;
- ✚ Spécialiste en endoscopie digestive;
- ✚ Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée;
- ✚ Diplômé de formation post graduée en gastro-entérologie;
- ✚ Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications;
- ✚ Membre du bureau de la SOMIMA;
- ✚ Membre du bureau de la société africaine de médecine interne (SAMI).

Professeur, vous m'avez accordé une grande confiance en me donnant ce sujet qui vous tient tant à cœur ; j'espère ne pas avoir trahi votre pensée. Les résultats de ce travail témoignent de votre infatigable recherche de la perfection et votre acharnement quotidien à donner à vos étudiants, un enseignement de qualité. Chaque minute passée à vos côtés, a été pour moi une grâce, une bénédiction car vous m'avez appris à être un bon médecin ; c'est aussi apprendre à être sage, humble, honnête et polyvalent. Qu'Allah vous accord longue vie.

**A NOTRE MAITRE ET CO DIRECTEUR:
Dr Fofana Youssouf**

- Interniste ;
- Spécialiste en diabétologie ;
- Spécialiste en drépanocytose ;
- Secrétaire général de la société de Médecine Interne du Mali ;
- Membre de la Société malienne d'Endocrinologie, maladie métabolique nutrition et diabétologie ;
- Membre du bureau de la société africaine de médecine interne (SAMI)
- Chef de service de la médecine interne au CHU Luxembourg ;
- Praticien hospitalier au CH-ME le Luxembourg.

Cher maître, Vous nous faites un grand honneur en acceptant de co-diriger ce travail. Votre disponibilité, votre faculté d'écoute, votre abord facile et votre rigueur pour le travail bien fait, font de vous un encadreur particulier. Par vos mots apaisés, vos conseils inestimables et vos encouragements, vous avez toujours su me pousser à croire et aller de l'avant. Aujourd'hui aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance.

Cher maître, veuillez accepter le témoignage de ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps anti nucléaires
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACAL	Anticorps anti cardiolipines
ACC	Anti coagulant circulant
ACL	Anti coagulant lupique
ACR	American college of rheumatology
ACPC	Anticorps anti peptide citrulinées
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
AINS	Anti inflammatoires non stéroïdien
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
CMV	Cytomégalovirus
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
GWAS	Genome-wide association studies
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone
GP1	Glycoprotéine 1
G CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
GN	Glomerulonéphrite
GEM	Glomerulonéphrite 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-a	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 resonance magnétique
KD	Kilodalton
LH	Hormone luteinisante
LCR	Liquide céphalo rachidien
LES	Lupus Erythémateux Systémique
LDL C	Lipoproteines de basse densité
MO	Microscopie Optique
MMF	Mycophénolate Mofétil
MPA	Acide mycophénolique
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
RS3PE :	Remitting Seronegative symetrical 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	Tool like receptor
TEMP	Tomographie par Emission Monophotonique
TRAIL	Tumor necrosis factor Realted Apoptosis Inducing Ligand
TPHA	Treponemal Hemagglutination
UV	Ultras Violet
UVA	Ultra Violet A
UVB	Ultra Violet B
VDRL	Venereal Diseases Research Laboratory

TABLE DES MATIERES

1) Introduction	18
2) Objectifs	21
3) Généralités	23
3.1. Histoire du lupus:	23
3.2 Physiopathologie :	24
3.2.1 Facteurs génétiques:	24
3.2.2 Les facteurs environnementaux :	27
3.2.3 Les facteurs immunologiques :	32
3.2.4 Les agents divers :	33
3.3 Critères de classification du lupus systémique	33
3.3.1 Critères ACR retenus en 1982 et modifiés en 1987 (critères diagnostics)	33
3.3.2 Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) :	35
3.4 Manifestations cliniques du lupus systémique :	38
3.4.1 Signes généraux :	38
3.4.2 Manifestations cutanées :	38
3.4.3 Manifestations rhumatologiques	42
3.4.4 Manifestations uronéphrologiques :	46
3.4.5. Manifestations neurologiques et psychiatriques :	50
3.4.6 Manifestations respiratoires.	52
3.4.7 Manifestations cardiovasculaires :	53
3.4.8 Manifestations digestives et hépatiques :	55
3.5 Manifestations biologiques :	57
3.5.1 Manifestations hématologiques :	57
3.5.2 Syndrome inflammatoire :	59
3.5.3 Anticorps antinoyaux (AAN)	60
3.5.4 Les cellules LE	61
3.5.5 Les anticorps anti- ADN natif	61
3.5.6 Les anticorps antihistones	62
3.5.7 Les antinucléosomes	62
3.5.8 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles	62
3.5.9 Autres auto-anticorps de valeur diagnostique ou pronostique :	63
3.5.10 Surveillance biologique en pratique de lupus érythémateux :	66

3.6	Formes cliniques :	69
3.6.1	Lupus à début pédiatrique :	69
3.6.2	Lupus néonatal :	69
3.6.3	Lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans	70
3.6.4	Lupus masculins :	70
3.6.5	Lupus et grossesse :	71
3.6.6	Selon le groupe ethnique	72
3.6.7	Selon le terrain génétique	73
3.6.8	Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides	73
3.6.9	Lupus érythémateux induits	74
3.6.10	Formes associées.....	76
3.6.11	Formes évolutives :	78
3.7	Traitement du lupus érythémateux systémique.....	81
3.7.1	Objectifs de la prise en charge thérapeutique :	81
3.7.2	Mesures générales :.....	83
3.7.3	Principaux traitements disponibles :.....	86
3.7.4	Prévention du risque infectieux et vaccinations :	100
3.7.5	Les indications.....	102
-	Rôle des associations de patients :	102
3.8	Surveillance Globale	108
4.	Méthodologie :	110
4.1	Cadre d'étude :	110
4.2	Type et période d'étude :	110
4.3	Source de données:.....	110
4.4	Critères de définitions de la maladie:.....	110
4.6	Éthique :.....	115
4.7	Saisie et analyse des données :.....	115
RESULTATS.....		116
5.	Résultats.....	117
5.1	Fréquence globale :	117
5.2	Caractéristiques socio démographiques :	117
5.3	Caractéristiques cliniques:.....	119
5.4	Données biologiques :.....	126
5.4.	Données thérapeutiques :	130
5.5.	Évolutions :	133
6.	Discussion :	137

6.1 Limites et difficultés de notre travail	137
6.2 Fréquence :	137
6.3 Données socio démographiques :	137
6.4 Données cliniques :	138
6.5 Données biologiques :	140
6.6 Données thérapeutiques :	140
6.7 Evolution :	141
Conclusion et recommandations	144
Conclusion :	144
Recommandations :	145
Références bibliographiques	146

Liste des figures

Figure 1: lésions du lupus aigu (source image du dermato CNAM)	39
Figure 2: lésions de lupus chronique (lupus discoïde) (source image de service de dermato CNAM).....	40
Figure 3: lésion de lupus subaigu (source: image du service de dermato CNAM) ..	40
Figure 4: lésion de vascularite de la main	42
Figure 5: hémorragies en flammèches.....	42
Figure 6: hémorragies en flammèches.....	42
Figure 7: main de jaccoud (déformation en coup de vent cubital).....	43
Figure 8: répartition des patients selon le sexe.....	117
Figure 9: répartition des patients selon la tranche d'âge	118
Figure 10: répartition selon le lieu de résidence.....	118
Figure 11: répartition des patients selon l'ethnie	119
Figure 12: répartition des patients selon leur antécédents médicaux	119
Figure 13:répartition des patients en fonction des critères ARA de 1982 modifié en 1997	120
Figure 14: répartition des patients selon la classification SLEDAI, qui détermine le score d'activité du lupus, à l'entrée à l'hôpital	121
Figure 15: récapitulatif des manifestations cliniques	123
Figure 16: répartition des patients selon les atteintes cutanées	123
Figure 17: répartition des patients selon les atteintes néphrologiques	124
Figure 19: répartition des patients selon les atteintes cardiaques	124
Figure 20: répartition des patients selon les atteintes pleuropulmonaires	125
Figure 21: répartition des patients selon les atteintes neuro psychiatriques.....	125
Figure 22: répartition des patients selon les atteintes hématologiques	126
Figure 23: répartition des patients selon le profil immunologiques	126
Figure 24: répartition des patients selon les atteintes inflammatoires non spécifiques (cas du CRP).....	130
Figure 25: répartition des patients selon le type de corticoïde utilisé	130
Figure 26: répartition des patients selon l'utilisation d'immunosuppresseurs	131
Figure 27: répartition des patients selon le traitement par anti paludique de synthèse.....	132
Figure 28: répartition des patients selon l'utilisation d'autres thérapeutiques associés.....	132
Figure 29: répartition des patients selon l'évolution.....	134
Figure 30: répartition des patients selon la classification SLEDAI à la sortie de l'hôpital.....	133

Liste des tableaux

Tableau I: principaux facteurs de susceptibilité au LES	25
Tableau II: critères ACR retenus en 1982 et modifiés en 1987 pour la classification de la maladie lupique	34
Tableau III: critères SLICC du LES	36
Tableau IV: classification des GN lupiques d'après l'INS/RPS (Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003	47
Tableau V: syndromes neuropsychiatriques du lupus érythémateux systématique selon la nomenclature ACR 1999	52
Tableau VI: principales manifestations digestives du LES	56
Tableau VII: Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasme au cours du lupus érythémateux systémique	61
Tableau VIII: éléments de surveillance biologique périodique d'un LES.	68
Tableau IX: la liste des médicaments inducteurs de lupus	76
Tableau X: index SLEDAI SELENA indiquant l'activité de la maladie	113
Tableau XI: répartition des patients selon leurs antécédents obstétricaux	120
Tableau XII: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales	121
Tableau XIII: répartitions des patients en fonction du nombre d'atteintes viscérales	121
Tableau XIV: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales en fonction du sexe	122
Tableau XV: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales en fonction de la tranche d'Age	122
Tableau XVI: Profil immunologiques des patients en fonction des atteintes viscérales	127
Tableau XVII: répartitions des patients selon l'utilisation d'immunosuppresseur en fonction de la présence ou non d'atteinte viscérale	131
Tableau XVIII: évolution des patients sous immunosuppresseurs	134
Tableau XIX: évolution des patients sous antipaludéens de synthèse	134
Tableau XX: répartition des patients selon l'évolution des patients en fonction du sexe	135
Tableau XXI: répartition des patients selon l'évolution en fonctions de la tranche d'âge	135

INTRODUCTION

1) Introduction

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

Dubois définissait la maladie lupique comme un syndrome clinique de cause inconnue, caractérisé par une atteinte systémique et une évolution par poussées, atteignant un ou plusieurs appareils, entrecoupée de rémissions multiples. Le diagnostic pourra être confirmé chez la majorité des malades par la découverte d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules (acides nucléiques et protéines). [2]

En Afrique, aux Caraïbes et en Asie, l'incidence est 9 fois plus fréquente que dans les pays européens. Il existe 5 % de formes familiales. En France la prévalence était en 2010 de 41/100 000 et l'incidence à 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000. Il existe une surprévalence du LS aux Antilles (prévalence de 94/100000 en Guadeloupe et de 127/100000 en Martinique). Chez l'adulte, le LS survient 9 fois sur 10 chez la femme, généralement en période d'activité génitale (pic de prévalence entre 30 et 39 ans).

Il n'y a pas de données disponibles sur la prévalence du LS pédiatrique mais dans l'étude basée sur les données nationales de santé, les LS dans la tranche d'âge entre 0 et 19 ans représentaient 2% des cas prévalents [1]. Certains facteurs aggravants sont connus : la prise d'œstrogènes, la grossesse, l'exposition au soleil, notamment aux ultraviolets (UV) et à un moindre degré les infections virales et le tabagisme. [1]

A Cotonou, une étude réalisée par Zomalheto et collaborateurs de 2000 à 2013 a retrouvé 33 cas de lupus dont 32 femmes et un homme ; toutes étaient des femmes avec un âge moyen de 28 ans, et le tableau clinique était dominé par les manifestations articulaires. [5]

Au Mali une étude réalisée en 2018 par Tighankpa a retrouvé, d'octobre 2011 à octobre 2017, 21 patients lupiques dont 19 femmes et 2 hommes, avec une tranche d'âge modale

de 15 à 34 ans [3], le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire [3]. Une étude rétrospective réalisée de septembre 2001 à septembre 2011, par Dao, a retrouvé 17 cas de lupus érythémateux systémique dont 16 femmes, avec un âge moyen de 29 ans [4]. Le tableau clinique était dominé par l'association des atteintes dermatologiques et articulaires [4].

Si de nombreuses études ont été réalisées ici et là en Afrique, en revanche peu d'entre elles se sont intéressées aux atteintes viscérales qui en réalité font toute la gravité de maladie. Cela explique pourquoi la plupart des malades présentant une atteinte viscérale sont dépistés ou référés par la suite en médecine interne pour la gestion des tableaux cliniques complexes qu'ils présentent.

Il nous a alors paru intéressant d'entreprendre une étude sur la question en milieu interniste à l'hôpital le Luxembourg spécialisé dans les pathologies de la mère et de l'enfant.

OBJECTIFS

2) Objectifs

- **Objectif général :** Étudier les manifestations viscérales chez les patients lupiques dans le service de médecine interne du CHU le Luxembourg.
- **Objectifs spécifiques :**
 - Déterminer les caractéristiques socio-démographiques chez les patients atteints de lupus ;
 - Décrire les différentes atteintes viscérales au cours du lupus systémique ;
 - Rapporter les principaux médicaments utilisés au cours des manifestations viscérales du LES dans notre service.
 - Décrire l'évolution des malades sous traitements.

GENERALITES

3) Généralités

3.1. Histoire du lupus: [6]

Les premières descriptions du lupus portent sur les manifestations dermatologiques. Diverses variétés de lupus cutané ont été décrites par les dermatologues. A la fin du XIX^{ème} siècle, on s'aperçoit que certains lupus pouvaient se compliquer de manifestations viscérales diffuses et le terme de lupus érythémateux systémique vient se substituer à celui de lupus érythémateux disséminé. Grâce au développement de nos connaissances en immunologie, on démontrera à la fin du XX^{ème} siècle que la maladie lupique est une maladie auto-immune. Des tests immunologiques ont été développés permettant un diagnostic précis du lupus systémique.

Par ailleurs, les connaissances acquises sur l'étiologie de la maladie vont permettre la mise en œuvre de thérapies ciblées de plus en plus efficaces. Jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle, le terme de lupus servait à désigner diverses affections ulcéreuses de la peau dont les marques font penser à des morsures de loup. Il est vraisemblable que celles-ci furent reconnues dès l'Antiquité mais décrites sous des dénominations très diverses.

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 multi viscéral (systémique) de l'affection. En 1902, Sequira et Baleau, à Londres, vont publier une revue de 71 cas de lupus dont 60 discoïdes et 11 disséminés. Ils relèvent l'existence dans ce dernier groupe d'une fréquence de l'acroasphyxie (qui sera plus tard mieux connue sous le nom de phénomène de Raynaud), d'une atteinte rénale ainsi que de pleurésie/péricardite. 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 ». Sir

William Osler va confirmer le concept de lupus systémique grâce à de nombreuses publications entre 1895 et 1904.

3.2 Physiopathologie : [6]

Le lupus est une maladie multifactorielle pouvant impliquer des facteurs génétiques, environnementaux, médicamenteux, qui, associés à un désordre immunologique vont aboutir à l'apparition de la maladie.

Une meilleure compréhension des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques impliqués dans la physiopathologie du lupus érythémateux s'est traduite ces dernières années par des progrès considérables dans la prise en charge des patients lupiques, tant sur le plan diagnostique, pronostique que thérapeutique. C'est l'étroite interaction entre ces différents facteurs qui explique le développement et l'exacerbation de la pathologie lupique.

3.2.1 Facteurs génétiques:

Bien que l'étiologie exacte du Lupus Erythémateux Systémique (LES) reste encore incomprise, il est bien établi que le LES est une maladie dite complexe ou multifactorielle, résultant de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux. Plusieurs éléments plaident en faveur d'une forte contribution de facteurs génétiques dans le déterminisme de la maladie. L'existence d'une agrégation familiale, avec un risque accru de LES chez les apparentés du premier degré, constitue un premier argument indirect d'un fond de susceptibilité génétique. Ainsi, 10 à 12 % des malades ont un apparenté du premier degré atteint [6]. 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 [8]. On estime ainsi que l'héritabilité du LES, qui représente le poids de la composante génétique dans le déterminisme d'une maladie, est de 66 % [6].

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 1.1). 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 LES.

Tableau I: principaux facteurs de susceptibilité au LES [6].

Locus	Gènes	Position	Fonction
TNFAIP3	Tumor necrosis factor-alpha-induced protein	6q23	Ubiquitination voie NFKB
TNIP1	TNFAIP3-interacting protein 1	5q32-q33,1	Ubiquitination voie NFKB
UBE2L3	Ubiquitin-conjugating enzyme E2L 3	22q11,2-13,1	Ubiquitination voie NFKB
IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1	XQ28	Ubiquitination voie NFKB
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
BANK1	B-cell sca3 old protein with ankyrin repeats 1	4q22-q24	Signalisation et activation lymphocytaire B
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	1q25	Signalisation et activation lymphocytaire T

	member 4	
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	1p13 Signalisation et activation lymphocytaire T et B

3.2.2 Les facteurs environnementaux :

Les études de prévalence et d'incidence du lupus érythémateux ont révélé des disparités majeures au sein de populations génétiquement liées, témoignant de l'importance des facteurs environnementaux, sociodémographiques et culturels dans la genèse de la maladie.

Les facteurs exogènes les plus communément identifiés sont les agents infectieux, les médicaments et le rayonnement ultraviolet. Les facteurs hormonaux constituent le facteur endogène prédominant.

3.2.2.1 Les agents infectieux :

L'imputabilité des agents transmissibles a été évoquée sur diverses données épidémiologiques faisant état de l'existence de « micro-épidémies » de lupus érythémateux au Nevada ou en Arizona, de plus fortes anomalies dysimmunitaires chez les animaux et individus non apparentés vivant sous le même toit d'un patient lupique ou d'infections, notamment virales, prédisposant à des poussées de la maladie. Ces arguments épidémiologiques en faveur de l'existence d'un agent transmissible restent néanmoins très indirects et ce sont les modèles murins qui ont apporté des arguments forts pour corroborer cette hypothèse.

❖ Modèles murins

La découverte de virus capables d'induire chez l'animal une glomérulonéphrite à complexes immuns ou des anticorps antinucléaires a constitué le facteur stimulant essentiel des recherches étiologiques virales menées dans la maladie lupique.

Les premières observations ont été réalisées avec les souris NZB chez lesquelles l'infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (virus à ARN) aboutit, à l'âge adulte, à une glomérulonéphrite en rapport avec des lésions à la fois d'ordre humoral et cellulaire. Des observations similaires ont été rapportées avec le virus polyome (virus à ADN), le cytomégalovirus (CMV) et les rétrovirus endogènes.

- **Agents infectieux et lupus érythémateux humain**

Les arguments en faveur d'une imputabilité des agents infectieux au cours du lupus érythémateux chez l'homme sont d'inégale valeur, avec des données d'ordre épidémiologique descriptives et des données d'ordre physiopathologique plus récentes, impliquant particulièrement l'Epstein-Barr virus (EBV).

- *Agent viraux*

Dans les études épidémiologiques, les virus les plus fréquemment impliqués dans la genèse ou l'exacerbation de poussées lupiques sont le parvovirus B19, le cytomégalovirus (CMV) et l'Epstein-Barr virus (EBV).

D'autres virus tels que le virus de la rougeole ou les rétrovirus endogènes ont été rapportés de façon plus anecdotique.

- *Agents bactériens*

Au cours du lupus érythémateux, les infections bactériennes constituent une cause importante de morbi-mortalité et contribuent à l'aggravation de la maladie. Au-delà de leur rôle pathogène direct, au même titre que les virus, les bactéries sont susceptibles de générer et d'entretenir une réponse auto-immune via une réaction croisée à partir des antigènes bactériens ou à travers les dégâts tissulaires générateurs d'auto-antigènes. Ces données ont été démontrées in vitro pour les pneumocoques *Escherichia coli* et *Chlamydia trachomatis*.

3.2.2.2 Les facteurs médicamenteux :

La prise de certains médicaments peut induire de novo des manifestations cliniques et biologiques de lupus érythémateux. Plus de 120 médicaments différents ont été

impliqués dans les lupus médicamenteux. Ils appartiennent à 10 classes thérapeutiques (voir tableau IX)

3.2.2.3 Les facteurs hormonaux :

La maladie lupique touche les femmes dans 85 à 90 % des cas, avec une prévalence maximale dans la tranche d'âge 15-45 ans, donc en période d'activité génitale, et une rythmicité des poussées temporellement associée à la période prémenstruelle, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux, plus particulièrement des œstrogènes [6].

- Œstrogènes :

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- α par les cellules dendritiques, mécanismes étroitement impliqués dans la physiopathologie des maladies auto-immunes.

- 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 érythémateux. Si l'utilisation d'une contraception œstroprogestative au cours du lupus érythémateux 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.

- 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 THS.

- Œstrogènes et environnement :

De nombreux composants industriels type bouteilles plastiques, pesticides (DDT) et phytogènes contiennent des xénoœstrogènes 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.

- 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.

- Prolactine

Au cours du lupus érythémateux, une hyperprolactinémie est identifiée chez 15 à 33 % des patients [6]. Son association à l'activité de la maladie est variable selon les études. Certaines corrélient l'hyperprolactinémie à une atteinte spécifique d'organe, d'autres la corrélient 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.

3.2.2.4 Les rayonnements ultraviolets (UV)

- Types de rayonnements pathogènes

La photoexposition solaire est un facteur de risque reconnu de lupus érythémateux systémique et le caractère photosensible des lésions fait partie des onze critères ACR de 1982, révisés en 1997 (32,7% des 520 malades de Dubois). Les UV de la bande B ou ceux de longueur d'onde comprise entre 295 et 320 nm sont les plus érythématogènes, mais les UVA2 (320 à 340 nm) ne sont pas anodins. A côté de l'exposition solaire, l'exposition au rayonnement ultraviolet des lampes à bronzer est pathogène et fortement déconseillée dans un contexte de lupus érythémateux.

L'imputabilité de la lumière d'éclairage est moins évidente. Néanmoins, il existe un risque potentiel de photosensibilisation avec les lampes halogènes et fluorescentes capables d'émettre des UVB, UVC et UVA-2 à des taux non négligeables.

- la carence en vitamine D

La vitamine D a un rôle direct sur l'homéostasie lymphocytaire, l'immunité innée et adaptative via la régulation des lymphocytes B, des cellules dendritiques et l'expression des TLRs. Diverses études ont montré une corrélation inverse entre les taux de vitamine D et l'activité de nombreuses maladies auto-immunes dont le lupus érythémateux, ce qui sous-tend l'importance de la supplémentation en vitamine D chez ces patients.

3.2.2.5 Le tabac :

Le tabac, du fait de ses actions pro inflammatoires, est considéré comme un facteur de risque de lupus érythémateux.

Dans une étude prospective incluant 64 000 femmes afro-américaines, le risque relatif de développer un lupus est de 1,6 parmi les fumeurs, donnée confirmée dans la large méta-analyse de Costenbader et al. Le tabagisme actif impacte également sur l'activité de la maladie avec un risque supérieur de développer des atteintes neurologiques, cutanées et des séreuses [6].

3.2.2.6 Le stress :

L'existence d'un stress psychologique est parfois retenue comme étant un facteur de risque de déclenchement d'une poussée lupique. Dans l'étude de Stojanovich et al., parmi 120 patients lupiques, 75,8 % des patients reconnaissent le facteur stress comme étant le principal facteur déclenchant des poussées [6]. La valeur de cette observation est cependant difficile à valider, la maladie elle-même étant susceptible de générer un stress important.

3.2.3 Les facteurs immunologiques :

Le risque de développer une réponse auto-immune existe chez tous les individus. En effet, au cours de leur développement, les lymphocytes peuvent exprimer des récepteurs spécifiques d'auto-antigènes, antigènes qui pourront ensuite être accessibles au système immunitaire. La tolérance vis-à-vis de ces auto-antigènes peut être maintenue grâce à des mécanismes de sélections centrales ou périphériques qui préviennent la maturation de lymphocytes autoréactifs et qui inactivent ou détruisent les lymphocytes autoréactifs ayant échappé aux premiers filtres. La perte de la tolérance peut ainsi résulter d'une sélection anormale, d'une régulation défailante des lymphocytes T autoréactifs ou d'un événement responsable d'une présentation inadaptée d'auto-antigènes au système immunitaire.

Pour contre carrer cette perte de tolérance, plusieurs mécanismes régulateurs existent : l'ignorance, l'induction d'anergie, l'intervention de lymphocytes T régulateurs CD4 + CD25 +.

Une activation inadaptée des cellules dendritiques semble être un élément important de la physiopathologie du LES, une maladie caractérisée par la perte de 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 érythémateux. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques régissant le LES a en partie été possible grâce à de multiples modèles murins lupiques. Ces modèles murins représentent une version simplifiée du LES humain, avec la production d'auto-anticorps principalement dirigés contre des complexes protéines/fragments d'acides nucléiques et le développement d'une glomérulonéphrite induite par des complexes immuns.

3.2.4 Les agents divers :

Parmi les autres facteurs environnementaux, l'exposition répétée à la silice, aux solvants et à certains agents potentiellement dangereux (pesticides, organochlorés) peut constituer un facteur de risque de lupus érythémateux. Une étude récente cas-contrôles incluant 258 patients lupiques et cherchant à identifier les facteurs environnementaux impliqués dans le lupus érythémateux systémique a démontré une association significative avec l'exposition solaire, la manipulation de solvants, de teintures et de vernis et le contact avec la céramique [6]. Aucun effet causal n'a pu être démontré avec les prothèses mammaires en silicone. Le rôle inducteur potentiel de l'aspartame est discuté.

3.3 Critères de classification du lupus systémique

3.3.1 Critères ACR retenus en 1982 et modifiés en 1987 (critères diagnostics) [6]

Compte tenu des multiples profils clinicobiologiques 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 disponibles.

Tableau II: critères ACR retenus en 1982 et modifiés en 1987 pour la classification de la maladie lupique [6].

n°	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 anticardioline – 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 érythémateux systémique » simultanés ou successifs sans limitation de temps, de ce tableau, sont nécessaires et suffisants pour classer un patient lupique.

Ces critères n'ont pas de limitation dans le temps : ainsi, un purpura thrombopénique auto-immun survenu 20 ans avant une polyarthrite avec éruption cutanée et anticorps anti-nucléaires peut constituer le 4^{ème} critère « manquant » de classification. Ces critères reflètent mal cependant au sein d'un organe particulier (y compris la peau) les multiples présentations possibles du lupus érythémateux systémique et le clinicien peut certes s'aider des critères de classification pour faire le diagnostic mais il ne doit pas se sentir « prisonnier » de ces critères pour retarder une prise en charge thérapeutique adaptée aux symptômes et signes présentés par son patient. De toute façon, ces critères appliqués aux séries de lupus érythémateux débutants ont une sensibilité de l'ordre de 75 % et une spécificité de 90 %. Les formes ne répondant pas à 4 critères ACR seront qualifiées de « pré-lupus » ou de lupus « incomplet » ou de « connectivite indéterminée » selon les symptômes et signes dominants et les habitudes de l'équipe médicale.

Nous décrirons les principales manifestations cliniques et biologiques organe par organe de façon analytique, puis de façon synthétique en regroupant les principaux tableaux observés sous l'appellation « formes cliniques évolutives ».

3.3.2 Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) : [06]

Nous disposons depuis peu (2012) de nouveaux critères de classification, les critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (Tableau IX), qui remplaceront à terme les critères ACR (American College of Rheumatology) (Tableau III) modifiés de 1997. Ces nouveaux critères sont plus sensibles, mais moins spécifiques que les critères de l'ACR. Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés dans le tableau III.

Tableau III: critères SLICC du LES [06]

N°	Critères SLICC du LES
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 (lésions psoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2	Lupus cutané chronique, incluant au moins l'un des critères suivants : Lupus discoïde classique – localisé (au-dessus du cou) – généralisé (au-dessus et au-dessous du cou) Lupus hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutané profond Lupus chronique muqueux Lupus tumidus Lupus engelure Forme frontière lupus discoïde/lichen plan
3	Ulcères buccaux Palatins – bouche – langue Ou ulcérations nasales En l'absence d'autres causes comme une vascularite, la maladie de Behçet, une infection (herpèsvirus), une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), une arthrite réactionnelle et les aliments acides
4	Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique
5	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement Ou arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 mn
6	Sérites Pleurésie typique > 24 h Ou épanchement pleural Ou frottement pleural Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en

antéflexion) > 24 h

- 7 Atteinte rénale Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est enlevée) Ou cylindres hématiques
- 8 Atteinte neurologique Convulsions Psychose Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, 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 (< 1 000/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 anticardioline (IgA, IgG ou IgM) à un titre moyen ou fort – anticorps anti- β₂-g lycoprotéine 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)

Nous avons un lupus systémique si on a quatre critères (dont au moins un critère clinique et un critère immunologique), ou une glomérulonéphrite lupique + FAN (ou + anticorps anti- ADN).

3.4 Manifestations cliniques du lupus systémique : [06]

Les manifestations cliniques et biologiques du lupus érythémateux 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'examen 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.

3.4.1 Signes généraux : [06]

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 de fatigue de façon constante et parfois de perte de poids. 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.

3.4.2 Manifestations cutanées : [07]

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre, elles peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre. On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques [07], les lésions vasculaires, notamment celles reflétant une

vasculopathie thrombosante et conférant un profil évolutif particulier, et enfin les lésions du lupus érythémateux neutrophilique [08].

- 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 érythémateux 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 érythémato-papulo- squameux épargnant les régions articulaires. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux au visage. Plus rarement, il s'agit de lésions bulleuses.



Figure 1: lésions du lupus aigu ((source : Professeur Ousmane Faye : CNAM)

- **Le lupus érythémateux chronique** est dominé par les lésions de lupus érythémateux discoïde [09], plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulo- squameux, évoluant vers l'atrophie et la dyschromie, plus rarement prenant un aspect hypertrophique. Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopécie définitive, voire aux membres.



Figure 2: lésions de lupus chronique (lupus discoïde) (source image de service de dermato CNAM)

- Le **lupus érythémateux 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: lésion de lupus subaigu (source: Professeur Ousmane Faye : 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 [10].

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 [11].

- Lésions des muqueuses et des phanères [12]

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'alopécie 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-unguérales en flammèches doivent faire rechercher un syndrome des anti-phospholipides, mais cela n'est pas spécifique.



**Figure 4: hémorragies en flammèches
Multiples sous unguéales (doigts)
source : Professeur Ousmane Faye : CNAM**

**Figure 4: hémorragies en flammèches
Multiples sous unguéales (orteils)
source : Professeur Ousmane Faye : CNAM**

3.4.3 Manifestations rhumatologiques [13]

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution 8 à 9 fois sur 10.

- 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 [13]. 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. 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 dominant 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



Figure 5: main de jaccoud [6]



Figure 6: Polyarthrite déformante non érosive (main de Jaccoud). [6]

NB : Ces lésions sont très rares au cours du lupus

- Bursites, ténosynovites et ruptures tendineuses

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% de nos patients [13]. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une 47fois sur deux et s'accompagnent une fois sur trois d'une arthropathie déformante de

Jaccoud [14]. 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 clinique moyenne est de 10 à 15 % [14] mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'IRM systématiques a confirmé une plus grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux survenant dès le premier mois de corticothérapie. Leur date de découverte clinique est variable, en moyenne deux ans après le début reconnu du lupus. Les os le plus souvent touchés sont par ordre de fréquence décroissante: 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 est souligné par tous les auteurs (40 mg de prednisone par jour chez plus de 90 % des malades). Pour certains auteurs, intervient également la dose cumulative des six premiers mois de traitement ou les bolus par voie intraveineuse. Des ostéonécroses exceptionnelles ont été rapportées chez des lupiques n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes. On a incriminé, sans preuve, l'existence d'une vascularite des vaisseaux épiphysaires. Une thrombose pourrait être favorisée par la présence d'anticorps anti phospholipides [15]. Leur caractère multiple et souvent massif, en particulier au genou, peut rendre compte de leur mauvaise tolérance fonctionnelle, conduisant à une arthroplastie dont les résultats mécaniques sont, en règle, bons au prix d'une morbidité (infection) et d'une mortalité postopératoire supérieure à celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde. On en rapproche les infarctus osseux multiples.

- **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.

- **Manifestations 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 [15], plus souvent chez les sujets blancs que dans les populations noires américaines ou d'origine mexicaine. Elle est associée à des manifestations de dépression dans 45 % des cas [15].

- **Densité minérale osseuse et ostéoporose : [16]**

La densité minérale osseuse des femmes lupiques asiatiques non ménopausées traitées par corticoïdes et à 6 % dans une population européenne après 10 ans d'évolution.

- **Déficit en vitamine D**

La vitamine D a un rôle immunomodulateur reconnu. La fréquence de l'insuffisance en 25OHD3 (< 30 ng/ml) varie de 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 [16]. 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.

3.4.4 Manifestations uronéphrologiques :

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

3.4.4.1 Manifestations rénales: [17]

L'atteinte rénale du lupus érythémateux conditionne le pronostic à long terme de la maladie pour la majorité des patients. Son diagnostic précoce conditionne le pronostic à long terme de la néphropathie. La surveillance de l'apparition de signes urinaires et/ou d'une altération de la fonction rénale est donc Indispensable dès le diagnostic de lupus érythémateux posé, sachant que la néphropathie elle-même peut être révélatrice. La prise en charge d'un patient présentant une atteinte rénale du lupus érythémateux doit répondre à plusieurs impératifs concernant : le contrôle de la progression de la maladie rénale chronique qui peut évoluer pour son propre compte vers l'insuffisance rénale terminale alors que le processus inflammatoire lié au lupus lui-même est contrôlé ; le traitement des complications éventuelles de l'insuffisance rénale ou des facteurs de risque cardiovasculaires qui lui sont associés.

La fréquence de l'atteinte rénale varie de 40-60 % [17].

L'atteinte rénale doit être systématiquement recherchée (par une bandelette urinaire) au cours du suivi d'une maladie lupique. Dans 50 % des cas, l'atteinte rénale apparaît au cours de la première année de la maladie [17]. Parfois, elle est inaugurale (il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++). La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours de lupus érythémateux présentant des signes d'activité immunologique (taux d'anticorps anti-ADN élevés, hypocomplémentémie de consommation). Le tableau le plus fréquent comporte une protéinurie de type glomérulaire et une hématurie microscopique. Dans 50 % des cas, la glomérulopathie

lupique est révélée par un syndrome néphrotique [17]. Celui-ci est presque toujours impur (hématurie, \pm HTA, \pm insuffisance rénale).

Une insuffisance rénale rapidement progressive peut parfois survenir. Elle est en général associée à une prolifération extracapillaire diffuse.

- **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). La PBR permettra d'identifier l'un des 6 types de GN lupique. Chaque variété de GN lupique a un pronostic et un traitement différent.

Tableau IV: classification des GN lupiques d'après l'INS/RPS (Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society) 2003 [6]

Classe	Description	Pourcentage	Clinique	Pronostic
I	Rein normal en MO Dépôts immuns dans le mésangium en IF			Excellent
II	GN mésangiale Dépôts immuns dans le mésangium Hypercellularité mésangiale	15 %	0 \pm hématurie \pm protéinurie	Excellent
III	GN proliférative focale Focale = < 50 %	25 %	Hématurie Protéinurie \pm SN	Correct 20 % évoluent en classe

	des glomérules atteints Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire Lésions actives (A) ou chronique (C) dépôts immuns diffus dans le mésangium et segmentaire en sous-endothéliaux ± thrombi intracapillaire		± IR	IV
IV	GN proliférative diffuse Diffuse > 50 % des glomérules atteints Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire Atteinte	50 %	Hématurie Protéinurie SN fréquent ± IR	Réservé (survie rénale = 70 % à 5 ans)

segmentaire (S)
 ou globale (G)
 Lésions actives
 (A) ou chronique
 (C)
 Dépôts immuns
 diffus et
 abondant dans le
 mésangium
 et en sous-
 endothéliaux
 ± thrombi
 intracapillaire

V

GN 10 %
 extramembraneu
 se
 (peu ou pas de
 prolifération
 endocapillaire)

± hématurie Bon
 Protéinurie
 SN très
 fréquent

VI

GN sclérosante
 Stade cicatriciel
 d'une classe III
 ou IV
 > 90 % des
 glomérules
 sclérosés

IRC IR terminale

3.4.4.2 Manifestations urologiques extra-rénales: [06] Elles sont représentées essentiellement par la cystite lupique. Moins de 100 cas ont été rapportés. Cette manifestation est quasi constamment associée et précédée par une entérite lupique symptomatique (diarrhée 70 %, vomissements 70 %, pseudo- obstruction 40 %, ascite 40 %), facilement mise en évidence au scanner digestif devant un aspect œdémateux localisé de la paroi de certaines anses grêles. Il s'agit d'une cystite interstitielle lymphocytaire révélée par une pollakiurie, des douleurs suprapelviennes évoluant vers l'atrophie avec un risque d'hydronéphrose bilatérale. Le scanner pelvien montre une petite vessie à la paroi épaissie. Dans 40 % des cas elle est asymptomatique, révélée par les signes digestifs.

3.4.5. Manifestations neurologiques et psychiatriques :

Dès la fin du XIX^{ème} siècle, de nombreux syndromes neuropsychiatriques ont été décrits chez les patients lupiques. Ces atteintes touchent le système nerveux central avec des signes aussi variés que des troubles psychiatriques, des troubles cognitifs, des syndromes épileptiques, des maladies cérébrovasculaires, des syndromes démyélinisants, des mouvements anormaux (chorées), des méningites aseptiques, des syndromes confusionnels... Il existe aussi des atteintes du système nerveux périphérique avec des polyneuropathies, dont certaines sont aspécifiques alors que d'autres prennent les caractéristiques de multinévrites ou de polyradiculonévrites, des neuropathies crâniennes et des syndromes myasthéniques. Ces manifestations ont été classées en 19 différents syndromes dans la nomenclature de l'American College of Rheumatology, proposée en 1999 [18], mais l'entité « neurolupus » reste difficile à définir en raison de sa variabilité clinique. Seuls deux d'entre eux, « psychose ou convulsion », font partie des critères de diagnostic du lupus érythémateux systémiques (LES) [19]. Certains syndromes, tels que les céphalées, les mononeuropathies du nerf médian, les troubles attentionnels légers, les troubles de l'humeur non caractérisés, l'anxiété, sont fréquents dans la population générale et a fortiori dans les pathologies chroniques, ce qui explique que l'imputabilité du lupus est souvent difficile à affirmer. Actuellement, on considère

que 30 à 40 % des patients lupiques seraient susceptibles de développer des manifestations neuropsychiatriques, avec une importante variabilité (14 à 75 %) selon les études [20].

Les manifestations neuropsychiatriques du LES surviennent classiquement au début de la maladie et peuvent très bien la révéler, voire la précéder. Une forte activité systémique leur est fréquemment associée mais elles peuvent également survenir en dehors de toute poussée. La survenue antérieure/concomitante d'une manifestation neuropsychiatrique constitue un facteur de risque pour la survenue d'une nouvelle manifestation, que ce soit sous la forme d'atteintes multiples ou successives. La présence d'anticorps antiphospholipides ou un syndrome des antiphospholipides (SaPL) associés au LES constitue un des principaux facteurs de risque d'atteinte neuropsychiatrique [21,22]. Le SaPL primaire s'accompagne fréquemment de manifestations neuropsychiatriques qui sont le plus souvent des accidents vasculaires cérébraux mais aussi de dysfonctions cognitives, de syndromes épileptiques, de migraines, de chorées ou de myélopathies transverses[23], même en l'absence de lésion thrombotique. En comparaison, un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) peut aussi être responsable d'atteintes du SNC ou du SNP [23], mais les anticorps anti-SSA/SSB ne semblent pas liés à la survenue de manifestations neuropsychiatriques quand ils sont présents dans le LES [25]. Les manifestations neuropsychiatriques ne sont pas forcément imputables au LES car elles peuvent survenir de façon fortuite, être liées à des facteurs iatrogènes ou à des infections opportunistes chez des patients immunodéprimés. Ainsi, avant d'attribuer une manifestation neuropsychiatrique à la maladie lupique, il est important d'écarter une origine iatrogène ou infectieuse, puis d'essayer de comprendre le ou les mécanismes lésionnels en cause, afin d'entreprendre le traitement le plus adapté.

Tableau V: syndromes neuropsychiatriques du lupus érythémateux systématique selon la nomenclature ACR 1999 [6].

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1. Méningite aseptique	13. Polyradiculonévrite aiguë
2. Maladie cérébrovasculaire	démyélinisante
3. Syndrome démyélinisant	14. Atteinte du système nerveux
4. Céphalées (dont migraine/HTIC *)	autonome
5. Mouvements anormaux (chorée)	15. Mononévrite/multinévrite
6. Myélite transverse	16. Myasthénie
7. Convulsions	17. Atteinte des nerfs crâniens
8. État confusionnel aigu	18. Plexopathie
9. État anxieux	19. Polyneuropathie
10. Atteinte des fonctions cognitives	
11. Troubles de l'humeur	
12. Psychose	

3.4.6 Manifestations 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) [26]. Elle est récidivante dans 10 % des cas, révélatrice dans 2 à 3 % des cas [26]. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse (45 à 60 % des malades dans certaines séries) contenant une majorité d'éléments mononuclées et un taux de complément effondré [26,27]. 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 érythémateux 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 fonctionnelles respiratoires, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone (80 % des cas) [27]. La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique n'est observée que dans 3 à 10 % des cas [27]. L'aspect histologique le plus habituel est celui d'une pneumonie interstitielle non spécifique (NSIP), les autres aspects étant plus rares mais décrits (pneumonie organisée, pneumonie interstitielle lymphoïde, pneumonie interstitielle usuelle, lésion alvéolaire diffuse).

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

3.4.7 Manifestations cardiovasculaires :

3.4.7.1 Manifestations cardiaques :

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires. La péricardite est d'expression clinique dans 20 à 30 % des cas échographique dans 40 % des cas et anatomique dans 60 à 70 % des cas [28]. Exceptionnellement, elle se révèle par une tamponnade, de mauvais pronostic. L'évolution vers la constriction est rare.

La myocardite est habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois par un trouble du rythme, à type de bloc de conduction, rarement complet. Elle serait plus fréquente chez les sujets porteurs d'anticorps anti-U1-RNP. Sa fréquence ne dépasse pas 5 % [28]. Elle devra être distinguée d'une myocardite toxique induite par les antimalariques.

L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libmann et Sacks dès 1924. Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive. Une greffe oslérienne est possible.

On insiste sur l'association statistiquement significative entre valvulopathie et présence d'anticorps antiphospholipides [28].

L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. Les facteurs de risque associés sont les antécédents familiaux, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie supérieure à 2 g/l, l'obésité, le tabagisme, un diabète ou une sédentarité excessive. Ils devront être corrigés par tous les moyens. Le lupus constitue à lui seul un facteur de risque indépendant des facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Il existe des variations ethniques avec une plus grande prévalence chez les sujets noirs et selon le sexe, les hommes étant plus touchés que les femmes [29].

3.4.7.2 Manifestations vasculaires périphériques : [30]

L'hypertension artérielle est rapportée chez 15 à 70 % des malades [30], 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 [30].

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

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 [30]. 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) [30].

3.4.8 Manifestations digestives et hépatiques : [31]

Anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50 %) [31]. Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo- obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfiera d'une pancréatite (devant faire chercher une infection à CMV notamment) ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite. On n'omettra pas de rechercher une insuffisance surrénalienne prenant le masque de nausées et de troubles digestifs. L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3 % des cas, souvent lié à une hémolyse. Des études autopsiques ont révélé la fréquence de la congestion hépatique (75 %), de la stéatose (70 %) pour laquelle on incrimine le rôle des corticoïdes, et parfois des lésions d'artérite des artères intra-hépatiques de moyen calibrent (20 %) [31].

Tableau VI: principales manifestations digestives du LES [6]

Manifestations digestives du LES

Stomatologiques

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

- a. Colite ulcérée (très rare)
- b. Colite collagène
- c. Entéropathie exsudative
- d. Malabsorption des graisses
- e. 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 %)

a. Anomalies tests hépatiques (25- 50 %)

b. Hépatites auto- immunes (types 1, 2 ou 3)

c. Hyperplasie nodulaire régénérative

d. Dégénérescence graisseuse

e. Hépatite virale B ou C

f. Cirrhose biliaire primitive

g. Cholangite sclérosante

h. Insuffisance hépatique du syndrome d'activation macrophagique

3.5 Manifestations 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.

3.5.1 Manifestations hématologiques :

3.5.1.1 Modification des organes lymphoïdes :

Des adénopathies sont présentes chez 20 à 60 % des patients [32]. 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. Une splénomégalie modérée est présente chez 10 à 20 % des patients, en dehors de toute hémolyse [32]. 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.

3.5.1.2 Anomalies de l'hémogramme

Une anémie est notée chez 25 à 50 % des patients [32]. 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 %) [32]. 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 mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas [32]. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40 % des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est plus rare. Elle s'observe cependant chez 50 % des lupiques durant l'évolution. Rarement profonde, cette neutropénie résulterait d'une apoptose augmentée des polynucléaires et s'associe à des taux élevés de la cytokine TRAIL.

Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas [32]. 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 érythémateux ne constitue cependant que 20 à 30 % des étiologies des syndromes d'Evans secondaires [32]. 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, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie, encéphalopathie et dysfonction hépatique, plus fréquent chez l'enfant que l'adulte en poussée.

3.5.1.3 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 % [32]. Cet ACC se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques – temps de thromboplastine diluée, temps de venin de vipère Russel diluée (dRVVT) non corrigé par l'ajout de 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 antifacteur VIII.

3.5.2 Syndrome inflammatoire :[33]

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas [33]. 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.

3.5.3 Anticorps antinoyaux (AAN) [34]

En attendant la diffusion de nouvelles méthodes automatisées utilisant des billes recouvertes de multiples antigènes nucléaires et de plateformes de protéomique couvrant un large spectre d'autoantigènes, il est toujours conseillé d'effectuer le dépistage des anticorps antinucléaires avec au moins 2 types de méthodes dont l'immunofluorescence [60] et un test pour les anti- SS- A.

Dépistage

Dépistés par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire (souche humaine HEp-2), les AAN constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du lupus érythémateux systémique [21]. Leur présence constitue le onzième critère de classification de l'ACR. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 seront considérés positifs. Le titre est habituellement élevé (1000 e ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. Les autres aspects sont exceptionnellement observés isolément au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines, anti- ADN natif ou dénaturé, antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1-RNP, Sm, plus rarement SS- B, et pour certains substrats anti- SS- A (Ro).

Tableau VII: Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasme au cours du lupus érythémateux systémique [6]

Type d'anticorps	Fréquence %	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux	98	0
ADN		
natif	70	+++
dénaturé	70-100	0
Histones (H2A-H2B)	50-80	+ médicaments
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+
RoSSA	30	0
LaSSB	10	0
Ribosome	10-20	+
Proteine P Ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/ phospholipides	40	0

3.5.4 Les cellules LE

Présentes chez 70 à 90 % des malades lupiques [21], elles ne sont pas spécifiques du lupus spontané et leur recherche est aujourd'hui abandonnée. Elles sont dues à l'action d'anticorps antihistones H1 et peut-être à un phénomène de phagocytose de fragments cellulaires (de polynucléaires), appelés « NETs » (neutrophil extracellular trap) contenant des nucléoprotéines.

3.5.5 Les anticorps anti- ADN natif

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) [35]. Ils sont recherchés soit par immuno-fluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae*, soit par la

méthode radio- immunologique de Farr, soit par des méthodes ELISA permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, voire IgA. La spécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'ELISA. Pour l'ELISA, seuls les titres élevés d'IgG seront retenus. D'autres méthodes de dosage sont en cours d'évaluation [35].

3.5.6 Les anticorps antihistones [06]

Ils sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus érythémateux spontané et du lupus induit, médicamenteux ou autre. Les dosages se font par ELISA. Le contraste entre la présence d'anticorps antihistones à titre élevé et l'absence d'anticorps anti- ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit.

3.5.7 Les antinucléosomes [06]

Ils sont détectés par ELISA. Ils sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti- ADN natif [06]. Leur spécificité est voisine de 95 % mais ils s'observent aussi bien dans le lupus érythémateux spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus érythémateux 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.

3.5.8 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles [06]

Ils sont désormais dépistés par des ELISA monospécifiques ou des dot- blots. Ces anticorps reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits ARN. Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

-Les anticorps anti- U1- RNP, également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés chez 40 % des lupus [06]. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anti- ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave.

- 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 [06].
- Les anticorps anti- SS- A (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 [06], en particulier le lupus érythémateux 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- SS- B (La) sont rares dans le lupus (10 %) [06] 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.

Les anticorps antinucléaires, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus (78 % pour les AAN, 55 % pour les anti- ADN, 55 % pour les anti- SSA, 34 % pour les anti- Sm, 26 % pour les anti- U1-RNP avec les tests ELISA) [06].

3.5.9 Autres auto-anticorps de valeur diagnostique ou pronostique :

- Anticorps anti-ribosomes [06]

Ils se dépistent par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp- 2 devant un marquage cytoplasmique ou par des méthodes ELISA utilisant la protéine Po ribosomale. Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus [06], et 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 antiphospholipides.**

Trois types de méthodes utilisant des principes différents sont pratiqués parallèlement pour la détection des anticorps antiphospholipides. [36,37]

- **Sérologie syphilitique [06]**

La constatation d'une réaction de Bordet-Wassermann (utilisant une réaction de déviation du complément avec un antigène extrait du cœur de bœuf ou cardiolipide) positive contrastant avec un test de Nelson (utilisant un antigène tréponémique) négatif fut à l'origine de la première description des anticorps antiphospholipides. Cette dissociation des réactions de la syphilis est connue sous le nom de « fausse sérologie syphilitique ». Actuellement le BW est remplacé par le venereal diseases research laboratory (VDRL), réaction d'agglutination dépistant surtout les IgM. L'antigène utilisé est un mélange de cardiolipide, de phosphatidyl choline et de cholestérol sous forme de micelles. La positivité du VDRL contraste avec un treponemal hemagglutination (TPHA) négatif, et surtout une réaction d'immunofluorescence avec l'antigène tréponémique négative.

- **Facteurs rhumatoïdes et anticorps antiprotéines /peptides citrullinés (ACPA) [06]**

Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans [06]. 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 [38,39].

- Anticorps anti- PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) [06]

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 : [06]

• *Le complément sérique* : une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques [06]. 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 lupus sans atteinte rénale [06]. La présence d'une cryoglobuline mixte, de type III, dans le sérum est rapportée chez 25 % des lupus rhumatologiques et 20 à 60 % des lupus vus en médecine interne et en néphrologie [06]. 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 % [06] 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 : [06]**

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 IL- 18, IL- 17, IL- 12, TNF α et IFN α . L'IFN α est actuellement l'objet d'études nombreuses : la production d'IFN α est très augmentée 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.

3.5.10 Surveillance biologique en pratique de lupus érythémateux : [40]

En pratique courante, peu d'examen biologiques sont utiles :

- Numération formule sanguine, plaquettes pour les manifestations hématologiques ;
- VS et CRP pour le syndrome inflammatoire ;

Protéinurie, créatininémie, hématies- leucocytes- minutes (HLM) pour l'atteinte rénale ;

- Anticorps antinoyaux (AAN), anti- ADN natif et/ou anti-nucléosomes (seuls des dosages rapprochés toutes les 6 semaines se sont avérés prédictifs d'une poussée clinique), CH50 (pour dépister un déficit congénital en un facteur du complément), C3, C4 pour l'évolutivité immunologique ;

- Anticorps antiphospholipides, dont la recherche d'anticoagulant circulant avec plusieurs réactifs pour dépister le risque thrombotique ou obstétrical ;

- Anticorps anti- SS- A et SS- B pour dépister le risque de lupus néonatal ou de bloc auriculoventriculaire congénital ;

- Bilan lipidique, glycémie, en raison du risque cardio-vasculaire des sujets lupiques ;

- Ce bilan pourra être complété en fonction des comorbidités et surtout des traitements dont certains nécessitent une surveillance particulière.

Durant une grossesse, on dépistera le risque d'éclampsie avec les dosages d'uricémie et des transaminases (HELLP syndrome). Peu d'études se sont attachées à établir la valeur

prédictive d'une poussée clinique de la variation des paramètres biologiques et immunologiques. La plupart se sont contentées d'établir une corrélation entre une perturbation donnée et un état d'évolutivité ou d'atteinte rénale contemporain de la perturbation biologique. En définissant une poussée comme une augmentation d'au moins 6 points sur l'échelle de SLEDAI, une équipe canadienne a bien montré les fréquentes dissociations entre les paramètres immunologiques (C3, C4, anti-ADN natif, CH50) et l'évolutivité clinique, dissociation qui se fait dans les 2 sens (lupus sérologiquement quiescent et cliniquement actif ou lupus sérologiquement actif et cliniquement quiescent). La recherche d'autres biomarqueurs fiables et faciles à doser en pratique clinique se poursuit actuellement. Parmi les biomarqueurs urinaires faciles à doser et reflétant le pronostic de l'atteinte glomérulaire, on fonde des espoirs sur le NGAL (neutrophil gelatinase-associate lipocalin) dont la concentration mesurée par ELISA et rapportée à la créatininurie augmente plusieurs mois avant une poussée de glomérulonéphrite.

Tableau VIII: éléments de surveillance biologique périodique d'un LES. [40]

Examen	Initial	Suivi	Périodicité
NFS- plaquettes	+	+	Surveillance hebdomadaire si poussée (cytopénie auto- immune) Surveillance toxicité IS mensuel
VS- CRP	+	+	Surveillance mensuelle si poussée Infection : hebdomadaire
Créatinine	+	+	Surveillance hebdomadaire si poussée, puis mensuelle Surveillance trimestrielle si rémission
HLM/sédiment urinaire	+	+	Surveillance mensuelle si poussée
Protéinurie	+	+	Surveillance mensuelle si poussée Surveillance trimestrielle si rémission
Glycémie	0	+	Toxicité corticoïdes Surveillance biannuelle
Bilan lipidique	0	+	Facteur de risque cardiovasculaire Surveillance annuelle
Uricémie	0	+	Grossesse (HELLP) toxémie Surveillance mensuelle
Transaminases ALAT/ASAT	0	+	Grossesse (HELLP) toxémie Surveillance mensuelle
AAN	+	0	Initiale
Anti- DNAn ou antinuéosomes	+	+	Surveillance mensuelle si poussée Surveillance biannuelle si rémission
Anti- Sm/RNP	+	0	Initiale
Anti- SSA/SSB	+	+	Surveillance à M1 et M3 en cas de grossesse

Anti- PL/LAC	+	+	Surveillance à M1 et M3 en cas de grossesse Surveillance annuelle en cas de rémission
CH50 C3 C4	+	+	Surveillance mensuelle si poussée Surveillance annuelle si rémission
Cryoglobuline	+	0	Initiale et si poussée

3.6 Formes cliniques :

Selon l'âge de début

3.6.1 Lupus à début pédiatrique : [41]

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) [41]. 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 [41]. 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.

3.6.2 Lupus néonatal : [41]

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 photoexposées, 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. Le bloc auriculoventriculaire congénital est la 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 [41].

3.6.3 Lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans [41]

Elles représentent environ 10 % des maladies lupiques [41]. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec 5 femmes pour 1 homme. Les manifestations générales et la polyarthrite dominant 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 [42]

Selon le sexe.

3.6.4 Lupus masculins : [43]

Environ 10 % des sujets atteints de lupus érythémateux systémique sont de sexe masculin, plus chez l'enfant et après 55 ans [43]. 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 des 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.

3.6.5 Lupus et grossesse : [44]

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

- Le risque maternel de la grossesse [44]

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas [44], 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 hypertension artérielle avec protéinurie ou insuffisance rénale 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 six mois, a fortiori s'il existe une atteinte rénale. Il en est de même en cas de tentative de fécondation in vitro (FIV) par les gonadotrophines ou le GnRHR effectuée alors que la maladie lupique a été dissimulée au médecin par la candidate à la FIV. Quoi qu'il en soit, rappelons qu'il est exceptionnel de proposer une interruption thérapeutique de grossesse pour le seul fait que la patiente est atteinte d'une maladie lupique sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance cardiaque décompensée, de poussée subintrante viscérale grave.

- Le risque fœtal de la grossesse [44]

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 [44]; 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.

- Contraception : [44]

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 anti-androgènes. On déconseillera l'usage de composés œstrogéniques, à plus forte raison s'il existe un syndrome des antiphospholipides bien qu'une étude contrôlée ait conclu à l'innocuité des pilules œstroprogestatives dans le lupus bénin. Les méthodes physiques restent une solution pour les intolérances ou contre-indications aux progestatifs.

3.6.6 Selon le groupe ethnique [06]

La prévalence du lupus est 2 à 4 fois plus élevée chez les femmes noires ou asiatiques [06]. 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.

3.6.7 Selon le terrain génétique [06]

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 maladies lupiques 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.

3.6.8 Lupus érythémateux et syndrome des anticorps antiphospholipides [30,45]

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- β 2- GPI [46]. 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 anti-phospholipides (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.

3.6.9 Lupus érythémateux induits [47]

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, ils représentent environ 10 % des malades lupiques [47]. 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 [48] 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 [49] 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- $TNF\alpha$ [48], 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 [49] avec anticorps anti- SSA (Ro) dont l'hydrochlorothiazide, le diltiazem, la terbinafine, les anti- $TNF\alpha$, 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 IX: la liste des médicaments inducteurs de lupus [06].

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	

3.6.10 Formes associées

- Autres maladies auto-immunes associées : [06]

Une connectivité 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 [06].

Toutes les autres connectivites majeures ont été décrites associées au lupus, sclérodermie, polymyosite, mais aussi syndrome de Shulman [06].

On insistera également sur le syndrome de Sjögren associé au lupus [50]. 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 % [50]: 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 [50].

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 [50].

- Lupus et pathologie tumorale :

La prévalence des cancers au cours du lupus est de 4,5 % [06]. Parmi les lupiques décédés, le cancer constitue 10 % des causes de mortalité [06]. 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) [51].

3.6.11 Formes évolutives : [06]

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 [06]

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 [06]. 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 [06]. 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 %) [06].

- **La survie**

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 [06]. 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 hématicrite 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) [06].

- **Complications infectieuses** [06]

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 [06]. 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 jirovecii*, 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 anguillule 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 [06]. 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.

3.7 Traitement du lupus érythémateux systémique

3.7.1 Objectifs de la prise en charge thérapeutique : [06]

L'efficacité thérapeutique a modifié le cours évolutif de la maladie lupique. Simple succession de phases actives (poussées), dont certaines pouvaient être fatales, le LES est devenu une maladie chronique, moins sévère, souvent compatible avec des conditions de

vie et une activité professionnelle quasi normales. 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 et 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.

3.7.2 Mesures générales :

3.7.2.1 Éducation, adhésions au traitement : [06]

Le malade doit être formé, informé et rassuré car lui et/ou son entourage doivent être à même d'assurer une partie de la prise en charge thérapeutique.

Le profil évolutif du LES doit être expliqué au patient ainsi que les objectifs thérapeutiques qui en découlent. Le malade doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter. L'éducation soulignera, bien sûr, les risques de l'arrêt intempestif du traitement sans avis médical. Comme pour toutes les maladies chroniques, l'adhésion au traitement sur le long terme doit être un objectif thérapeutique essentiel. Une surveillance médicale régulière et prolongée sera instituée et l'on mettra l'accent sur son caractère impératif, même en période de rémission clinique prolongée. Les risques liés à l'utilisation de médicaments potentiellement inducteurs de lupus et/ou de poussée seront expliqués. Tout médicament non indispensable sera exclu.

3.7.2.2 Protection solaire : [06]

Une mise en garde sera faite concernant les risques d'une exposition prolongée au soleil. Il n'est pas question d'interdire toute exposition solaire mais une photoprotection doit être appliquée et régulièrement contrôlée : éviter l'exposition solaire entre 11 h et 15 h, éviter l'exposition aux rayons réfléchis (réverbération sur l'eau, le sable ou la neige), port de chapeaux à bords larges, de lunettes teintées, application de crème écran solaire avec indices les plus élevés contre les spectres les plus larges (UVB, UVA et visible). Les crèmes n'ont une efficacité que partielle, il faut les appliquer avant l'exposition solaire et répéter leur application toutes les 2 à 3 heures. Le patient doit être informé qu'il s'agit de mesures préventives qui n'ont pas d'action curative sur les lésions cutanées.

3.7.2.3 Règles hygiéno-diététiques : [06]

Il n'y a pas de règle diététique ni de complément alimentaire spécifique au LES. En cas de corticothérapie prolongée à fortes doses, certaines mesures sont à préconiser :

restriction des apports glucidiques, lipidiques et caloriques, augmentation des apports calciques et restriction des apports en sodium en cas d'hypertension artérielle associée, d'insuffisance rénale ou cardiaque ou de syndrome néphrotique. En cas d'insuffisance rénale, l'alimentation doit être normo protidique. Le tabagisme étant associé à une activité plus importante de la maladie et à une moindre efficacité des antipaludéens de synthèse sur certaines manifestations cutanées du lupus, son arrêt doit être fortement encouragé.

3.7.2.4 Contraception : [06]

Une contraception est nécessaire au cours du LES : les grossesses doivent être planifiées et certains traitements sont tératogènes (cyclophosphamide, méthotrexate, acide mycophénolique, thalidomide). Elle doit être évoquée dès la première consultation. La tolérance de la contraception hormonale et/ou mécanique est globalement bonne [52].

Longtemps suspectés d'aggraver l'évolution du LES, les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes étaient contre-indiqués. Actuellement, en théorie, il n'y a plus de contre-indication réelle à leur utilisation dans le LES. Beaucoup de médecins ne sont pas encore convaincus de l'innocuité des œstroprogestatifs dans les lupus érythémateux et préfèrent l'utilisation des progestatifs purs dont la tolérance n'est cependant pas toujours parfaite (spotting). On préférera pour l'instant les pilules progestatives telles que l'acétate de chlormadinone (Lutéran[®]), l'acétate de cyprotérone (Androcur[®]), l'acétate de nomégestrol (Lutényl[®]) et les microprogestatifs comme le désogestrel (Cerazette[®]), autorisés même en cas d'antécédent thrombotique. Les progestatifs microdosés doivent être évités chez les patientes traitées par anti-vitamine K en raison du risque d'induction de dystrophie et d'hémorragie ovarienne. Les dispositifs intra utérins, imprégnés ou non de progestatifs, peuvent être utilisés. À défaut d'une contraception fiable, l'utilisation de procédés mécaniques est parfois justifiée : diaphragme féminin, éponge, pommade spermicide, préservatif. La ligature de trompes reste une solution à ne pas négliger chez les femmes multipares.

3.7.2.5 Traitement hormonal substitutif de la ménopause : [06]

Dans l'étude prospective contrôlée SELENA, menée chez 351 femmes ménopausées aux États-Unis, la fréquence des poussées sévères n'était pas significativement différente entre le groupe « œstrogénothérapie substitutive » et le groupe placebo (8 % versus 4 %, $p = 0,23$). Cependant, les poussées légères et/ou modérées étaient augmentées dans le groupe traité (risque relatif : 1,34 ; $p = 0,01$) [53]. De plus, un décès, un AVC, 2 thromboses veineuses et une thrombose d'une fistule artério-veineuse ont été observés dans ce groupe contre une seule thrombose veineuse dans le groupe placebo. Ces données à l'augmentation du risque cardiovasculaire dans les grandes séries prospectives du traitement hormonal substitutif contre-indiquent plutôt ce traitement chez les femmes lupiques.

3.7.2.6 Traitement préventif de l'athérosclérose : [06]

Le lupus érythémateux constitue lui-même un facteur de risque indépendant d'athérosclérose et la population lupique doit être considérée comme une population à haut risque cardiovasculaire. La prévention de l'athérosclérose doit être une préoccupation précoce et durable :

- ✚ activité physique régulière ;
- ✚ normalisation de l'excès pondéral ;
- ✚ traitement de la dyslipidémie basé sur la modification du taux de LDL-C après perte de poids.

Une statine doit être introduite si le LDL-C persiste à plus de 0,7 g/l selon les recommandations de 2011 (cible d'un patient à haut risque cardiovasculaire) [06]. Le profil lipidique doit être évalué annuellement. Les propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et antithrombotiques des statines seraient particulièrement intéressantes dans le contexte du lupus. Malgré les nombreux arguments qui plaident en faveur de l'utilisation des statines au cours du lupus érythémateux, il est important de garder à l'esprit l'absence de démonstration directe de l'efficacité des statines sur un

paramètre clinique cardiovasculaire dans le LES ; cible de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg.

Si l'HTA persiste malgré les règles hygiéno-diététiques habituelles, un traitement pharmacologique doit être considéré. Le choix de celui-ci doit tenir compte des comorbidités associées. Il n'y a pas d'essai prospectif ayant comparé l'efficacité des différents traitements antihypertenseurs au cours du lupus érythémateux. En présence d'une néphropathie lupique, par extrapolation avec la prise en charge des maladies rénales chroniques, un bloqueur du système rénine-angiotensine sera préféré ;

Dépistage systématique et régulier du diabète, surtout lors d'un traitement par glucocorticoïde. Le traitement du diabète n'a pas de particularité ;

Arrêt de l'intoxication tabagique ;

Dépistage et traitement d'une hyperhomocystéinémie par l'acide folique ;

Réduire la corticothérapie dès que l'état clinique l'autorise et favoriser les traitements permettant une épargne cortisonique ;

Large utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) qui a un effet antiagrégant plaquettaire et une action favorable sur le profil lipidique ;

Aspirine à doses antiagrégantes, conseillée chez les patients lupiques adultes avec des anticorps antiphospholipides ou recevant une corticothérapie ou ayant un facteur de risque cardiovasculaire.

3.7.3 Principaux traitements disponibles :

3.7.3.1 Traitements systémiques :

3.7.3.1.1 Antipaludiques de synthèse [06]

- Les bénéfiques :

Les antipaludéens de synthèse (APS) (ou anti-malariques de synthèse ou amino-4 quinoléines) utilisés pour le traitement du lupus systémique depuis bientôt 50 ans sont principalement l'hydroxychloroquine (HCQ) et à moindre niveau la chloroquine (CQ). Longtemps considérée comme un traitement mineur du lupus, l'HCQ est maintenant devenue un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique du LES.

L'HCQ diminue l'activité du LES, quel que soit l'outil utilisé pour mesurer l'activité, y compris chez la femme enceinte [56]. Elle est efficace sur les manifestations cutané articulaires mais également sur des atteintes plus sévères, notamment rénales. Outre son efficacité directe sur l'activité du LES, l'HCQ permet de réduire le risque de survenue de séquelles. L'HCQ a également d'autres propriétés utiles pour les patients lupiques.

Son activité antithrombotique est établie en pratique clinique. L'HCQ limite la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes. Elle améliore le bilan lipidique, notamment chez les patients traités par corticoïdes. Son effet protecteur sur l'athérosclérose n'est démontré qu'avec un très faible niveau de preuve. Enfin, l'HCQ a un effet bénéfique sur la survie des patients lupiques.

- Les risques et les contre-indications :

Ces avantages doivent être confrontés aux contre-indications et aux effets indésirables, finalement assez rares. Les contre-indications notées dans le résumé des caractéristiques du produit comportent un antécédent de rétinopathie, une hypersensibilité connue aux APS, l'allaitement et l'utilisation prolongée chez les enfants.

Les effets indésirables des antipaludéens les plus fréquents comme les troubles digestifs ou le prurit (souvent aquagénique) sont le plus souvent transitoires ou disparaissent avec la réduction de la posologie et conduisent rarement à une interruption de traitement. Une toxicité neuromusculaire, cardiaque voire hématologique peut survenir exceptionnellement. L'incidence de ces complications est cependant rare puisque les revues de la littérature publiées en 2000 et 2006 ont colligé 12 cas d'atteinte neuromusculaire, deux cas de troubles conductifs et huit cas de cardiomyopathie après exposition à l'HCQ et que seuls deux cas d'agranulocytose ont été rapportés, tous les deux avant 1969 [06]

- **La toxicité rétinienne et les recommandations de surveillance :**

La toxicité rétinienne est l'effet indésirable le plus grave [57]. La toxicité rétinienne de l'HCQ est nettement plus faible que celle rapportée avec la CQ. Elle peut exceptionnellement aboutir à une maculopathie irréversible qui généralement s'aggrave, dans les formes avancées, malgré l'arrêt du traitement. Celle-ci est le plus souvent observée chez des patients peu ou mal surveillés, avec une incidence évaluée entre 0,08 % et 0,68 % dans une étude récente sur 3 995 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de LES [06]. La toxicité était exceptionnelle avant cinq ans de traitement. Le risque augmentait ensuite de 1 % après cinq à sept ans d'exposition. Cela correspond à une dose cumulée supérieure à 1 000 g d'HCQ si le patient est traité par la posologie habituelle de 400 mg/j. Le mécanisme de la toxicité rétinienne est mal compris.

Les recommandations de la Société ophtalmologique américaine sur la surveillance de la toxicité oculaire des APS viennent d'être révisées [57]:

Examens subjectifs :

- l'examen ophtalmologique : il permet de mesurer l'acuité visuelle de loin et de près, d'étudier la cornée et d'examiner le fond d'œil.
- le champ visuel automatisé des dix degrés centraux de la rétine: cet examen important est largement accessible dans la plupart des centres ophtalmologiques. Il doit être interprété en fonction de la clinique par l'ophtalmologiste. Si des anomalies modérées et évocatrices sont visibles, cet examen doit être rapidement répété et/ou complété par un examen objectif pour ne pas méconnaître une toxicité débutante. À un stade avancé et donc trop tardif, cet examen met en évidence un scotome périfovéolaire typique.

Examens objectifs :

- l'électrorétinogramme multifocal (ERG-mf) peut être réalisé dans certains centres. Cet examen est très sensible. C'est celui qui est privilégié en France. Il peut, dans certaines conditions, se substituer à l'examen du champ visuel,
- les clichés en autofluorescence du fond d'œil,

- la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD). Elle montre une altération de la couche des photorécepteurs de la rétine (à la jonction entre le segment externe et le segment interne de ces photorécepteurs) au niveau de la macula.

En pratique, la surveillance repose sur l'examen ophtalmologique avec examen, après dilatation pupillaire, du fond d'œil associé à un champ visuel central automatisé et, si possible, un des trois examens complémentaires objectifs de la zone maculaire: ERG-mf et/ou clichés en autofluorescence du fond d'œil et/ou OCT-SD.

Certains examens, très peu sensibles, ne doivent plus être utilisés pour cette surveillance: la grille d'Amsler qui était proposée en autosurveillance, la vision des couleurs, l'angiographie à la fluorescéine, l'électrorétinogramme en champ total, la tomographie par cohérence optique en domaine temporel, la rétinographie et électro-oculogramme.

Le suivi ophtalmologique comporte un examen de référence qui doit être fait lors de l'instauration du traitement par HCQ. La toxicité étant un phénomène lent, ce premier bilan peut être effectué au cours de la première année de traitement de façon à ne pas retarder sa mise en route. La surveillance doit ensuite être réalisée tous les ans à partir de cinq années d'exposition.

- **Les molécules disponibles : [06]**

En pratique, seules deux amino-4-quinoléines sont disponibles en France : l'HCQ (Plaquenil ®, comprimé 200 mg) et la CQ (Nivaquine ®, comprimé 100 mg). Ces 2 produits ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) française pour « le traitement du lupus subaigu et discoïde et en prévention des rechutes des lupus systémiques ». Ils sont généralement utilisés en première intention. L'HCQ est ainsi devenue le véritable traitement de fond du lupus érythémateux et doit être prescrite au long cours à tout patient lupique en l'absence de contre-indication. La posologie habituelle de l'HCQ est, en absence d'insuffisance rénale, de 400 mg/j en une prise et de 200 mg/jour pour la CQ. L'hydroxychloroquine sera le traitement prescrit en premier et, en cas d'inefficacité, il sera arrêté pour un essai de chloroquine. Ces deux

médicaments ne peuvent être associés. En revanche, ils peuvent être associés, dans les formes cutanées réfractaires, à la quinacrine, APS non disponible en France.

3.7.3.1.2 Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens [06]

L'aspirine (2 à 4 g/j) et surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utiles dans les formes articulaires mineures. Il faudra toutefois vérifier l'absence d'atteinte rénale. En effet, le maniement des AINS sera prudent chez les patients ayant une atteinte rénale lupique en raison du risque d'aggravation d'insuffisance rénale secondaire aux modifications hémodynamiques intra-rénales induites par le médicament. L'ibuprofène est contre-indiqué dans le LES en raison du risque de méningite aseptique. Certains AINS sont photosensibilisants, en particulier certains qui s'utilisent en topique.

3.7.3.1.3 Les glucocorticoïdes

- La corticothérapie : [06]

La prednisone (Cortancyl ®) reste le corticoïde oral de référence, sa biodisponibilité étant meilleure que celle du métrasulfobenzoate sodique de prednisolone. En France, les corticoïdes ont l'AMM pour les poussées évolutives du LES et pour le traitement des glomérulonéphrites lupiques classe III et IV. L'utilisation à fortes doses et de manière prolongée des corticoïdes est responsable d'effets indésirables sévères : infection, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, obésité avec répartition facio-tronculaire des graisses et amyotrophie des membres, hypertension artérielle, dyslipidémie et athérosclérose accélérée. Une diététique adaptée, contrôlée en sel et restreignant les apports caloriques et glucidiques est nécessaire. L'ostéoporose cortisonique est limitée par l'optimisation des apports en calcium et vitamine D. L'adjonction d'un biphosphonate peut être proposée en dehors des contre-indications (insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement) mais doit être interrompu au moins six mois avant la grossesse. L'intérêt de la densitométrie osseuse est moindre au cours de l'ostéoporose cortisonique que lors de l'ostéoporose post-ménopausique. Les inhibiteurs de la pompe à protons et une supplémentation potassique sont associés si nécessaire. Le sevrage,

lorsqu'il est tenté, doit être précédé par une exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

- **L'épargne cortisonique : [06]**

Le principe général est de favoriser l'épargne cortisonique autant que possible. Dans les formes articulaires, les glucocorticoïdes seront utilisés en troisième intention après les APS et les AINS, en évitant de dépasser 1/3 mg/kg/j de prednisone, jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif en l'espace de 2 à 3 mois. Les formes graves seront traitées avec des posologies plus élevées, 0,75 à 1 voire 1,5 mg/kg/24 heures de prednisone, parfois précédées de perfusion de forte dose de méthyl-prednisolone (500 mg à 1 000 mg/j) [06]. La posologie initiale sera maintenue pendant quelques semaines puis progressivement diminuée pour être maintenue en plateau à une dose faible (0,1 à 0,15 mg/kg/j) pour une durée variable qui sera fonction de la gravité initiale et de la notion de rechute antérieure.

3.7.3.1.4 Les immunosuppresseurs [06]

Ils sont utilisés pour obtenir un meilleur contrôle d'un LES résistant aux glucocorticoïdes et/ou pour permettre une épargne corticoïde chez les patients corticodépendants ou ayant des effets indésirables des corticoïdes. Ils peuvent également être utilisés pour diminuer le risque de rechute. Les risques infectieux et les risques oncogènes à long terme, couplés au risque de stérilité pour certaines drogues, les font limiter, tant que possible, aux atteintes viscérales graves, en particulier rénales et neurologiques centrales. Divers agents sont utilisés dont principalement : cyclophosphamide (Endoxan ®), surtout par voie IV, plus rarement per os, azathioprine (Imurel ®) per os, acide mycophénolique (mycophénolate mofétil [CellCept ®]), acide mycophénolique sodique (Myfortic ®), méthotrexate, ciclosporine et tacrolimus.

- **Le cyclophosphamide : [06]**

Le cyclophosphamide (CYC) est un agent alkylant. En France, le cyclophosphamide a l'AMM pour « certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés ».

Il a fait l'objet de plusieurs études dans le LES, principalement dans le cadre de la néphropathie. Il existe peu d'études randomisées comparant les assauts de cyclophosphamide intraveineux à d'autres modalités thérapeutiques au cours des manifestations extrarénales du LES. Une étude contrôlée portant sur un groupe de 32 lupus érythémateux neurologiques graves randomisés entre bolus de cyclophosphamide et bolus de méthylprednisolone conclut à une meilleure efficacité clinique dans le groupe cyclophosphamide [58]. Des études ouvertes ont suggéré une efficacité du CYC dans le neurolupus central (manifestation déficitaire ou épileptique, manifestations psychiatriques, myélite transverse et névrite optique) ainsi que dans certains cas de pneumonie lupique, de myosite, d'érythroblastopénie et de pancytopénie centrale.

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

per os: 2 à 3 mg/kg/j pendant 6 mois [06]. La dose cumulée étant rapidement élevée, le risque carcinologique et le risque d'insuffisance ovarienne précoce ne sont pas négligeables. En France, cette modalité de délivrance n'est plus que très rarement utilisée ;

Par perfusions intraveineuses discontinues : de 0,5 à 0,8 g/m (ou 15 mg/kg de poids), toutes les 4 semaines pendant 6 mois (schéma type NIH) [65,66], ou 500 mg toutes les 2 semaines pendant 6 cures (schéma type Euro-Lupus) [06]. Ce schéma thérapeutique a été essentiellement validé pour le traitement de la néphropathie proliférative chez des patients caucasiens [61]

D'autres schémas thérapeutiques ont été proposés: dose massive (50 mg/kg 4 jours consécutifs) suivie de facteurs de croissance G-CSF, sans bénéfice statistiquement probant par rapport au protocole classique du NIH.

***Les effets indésirables [06]**

Le risque d'insuffisance ovarienne précoce secondaire au CYC est fonction de l'âge de la patiente et de la dose cumulée reçue. Dans l'étude de Boumpas et al., après 6 mois de CYC IV, le taux d'aménorrhée est de 0 % chez les patientes de moins de 25 ans, de 12 % chez celles qui ont entre 26 et 30 ans et de 25 % chez celles qui ont plus de 31 ans.

Après 30 mois de CYC IV, le taux d'aménorrhée monte à 17 % chez les patientes de moins de 25 ans, 43 % chez celles qui ont entre 26 et 30 ans et 100 % chez celles qui ont plus de 31 ans. Chez la femme jeune, l'aménorrhée induite par le cyclophosphamide est souvent transitoire, alors qu'après 40 ans, le risque d'induire une aménorrhée définitive après 8 bolus de cyclophosphamide est proche de 100 % [06]. Pour limiter le risque d'aménorrhée définitive induite par le cyclophosphamide, il a été proposé d'utiliser des analogues d'agonistes de la LH-RH tels que l'acétate de leuprolide ou au moins des stratégies anovulatoires par l'utilisation de progestatifs (Lutényl ®) en continu. Chez l'homme, le risque d'azoospermie transitoire ou définitive est évalué entre 50 et 90 % [06]. Il faut proposer au patient le recours à une banque de sperme avant le début du traitement par cyclophosphamide, si l'état clinique le permet. On a proposé de limiter le risque en utilisant la testostérone à la dose de 100 mg IM tous les 15 jours.

La prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide repose sur l'hyperhydratation alcaline parentérale souvent associée à l'administration de mesna.

Les risques infectieux sont notables et d'autant plus importants qu'une corticothérapie à forte dose y est associée. Il s'agit d'infections usuelles bactériennes ou virales et d'infections opportunistes, rares mais engageant souvent le pronostic vital. La prescription systématique d'une prophylaxie primaire contre la pneumocystose est variable selon les équipes de soin. La prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole pourrait être utile, surtout chez les patients qui risquent de développer une pneumocystose.

Le cyclophosphamide favorise, à long terme, l'émergence de différents cancers en raison d'un pouvoir carcinogène direct. Le cancer survient en général de nombreuses années après l'utilisation de cyclophosphamide. Les risques néoplasiques urologiques peuvent être prévenus par l'hyperhydratation alcaline et le mesna utilisés lors de l'administration du traitement.

- **Le mycophénolate mofétil (MMF) (CELLCEPT ®) [06]**

Le métabolite actif du MMF est l'acide mycophénolique (MPA) qui inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques, utilisée par les lymphocytes T activés.

***En phase d'induction de la rémission**

L'efficacité du MMF à 2 ou 3 g par jour en traitement d'attaque (induction de la rémission) des glomérulonéphrites prolifératives du lupus érythémateux a été comparée à celle du cyclophosphamide per os ou intraveineux, en association avec une corticothérapie dans tous les bras d'études, dans plusieurs études contrôlées et méta-analyses [62]. Le MMF a clairement montré une efficacité équivalente, mais non supérieure, au cyclophosphamide sur l'induction d'une rémission partielle ou complète de la néphropathie, sur la mortalité et sur l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

***En phase de maintenance**

L'utilisation du MMF en traitement de maintenance (maintien de la rémission) est maintenant bien établie.

Dans l'étude contrôlée de Contreras [63] comportant trois groupes de 20 malades avec glomérulonéphrite proliférative, le MMF à la dose de 0,5 à 3 g/j PO pendant 2 ans s'est montré plus efficace que le cyclophosphamide IV en relais en termes de survie sans doublement de la créatinine et de survie sans rechute rénale avec moins de complications infectieuses graves, d'aménorrhée, de nausées et de vomissements. Le troisième groupe a reçu de l'azathioprine (AZA) en relais (1 à 3 mg/kg PO) et son efficacité sur la survie globale et la survie sans doublement de la créatinine était similaire à celle du MMF avec toutefois plus de rechute rénale.

***Les risques et les précautions d'emploi [06]**

La tolérance du MMF est souvent bonne en dehors des effets indésirables digestifs qui peuvent atteindre jusqu'à 30 % des patients. La tolérance digestive des comprimés gastroprotégés d'acide mycophénolique sodique (Myfortic ®) serait meilleure, mais ce médicament a très peu été étudié dans le lupus érythémateux comparativement au MMF.

En dehors de certaines méta-analyses, les complications infectieuses sont aussi fréquentes qu'avec le cyclophosphamide. Ces effets indésirables obligent souvent à diminuer la dose totale. Le MMF étant fortement lié à l'albumine, il est important de surveiller de manière rapprochée l'hémogramme en cas d'hypoalbuminémie. Le risque tératogène du MMF justifie le recours obligatoire à une contraception prolongée. Le risque oncogène au long terme ne semble pas particulièrement inquiétant.

- **L'azathioprine (AZA) (IMUREL®) [06]**

L'AZA s'utilise per os à la dose initiale de 2 à 4 mg/kg/24 heures.

***En phase d'induction de la rémission [06]**

En 2006 puis en 2011, Grootsholten et al ont publié les résultats d'un essai initié en Hollande en 1995, comparant dans la néphropathie lupique proliférative le traitement NIH (cyclophosphamide IV plus corticostéroïdes pendant deux ans) à un traitement associant AZA plus corticostéroïdes (initialement par bolus de méthylprednisolone IV à forte dose) pendant deux ans, les deux bras étant ensuite identiques avec AZA plus corticostéroïdes à faibles doses pendant cinq ans supplémentaires. 76 % des patients inclus étaient caucasiens. Les taux d'induction de rémission partielle ou complète étaient comparables. L'induction par cyclophosphamide IV était supérieure à celle par AZA/corticostéroïde en termes de rechute rénale mais identique à celle-ci en termes de survie globale et de progression de l'insuffisance rénale, même si l'AZA semble moins efficace sur la progression des lésions chroniques que le cyclophosphamide. L'association AZA/ méthylprednisolone est donc une alternative envisageable, bien que non optimale, dans les cas où les traitements par CYC et MMF sont contre-indiqués [06].

***En phase de maintenance [06]**

L'AZA est intéressante en relais des bolus de cyclophosphamide et en cas de corticodépendance ou de cortico-intolérance devant des manifestations extrarénales du lupus. L'AZA a l'AMM pour « les formes sévères de lupus érythémateux systémique, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse

thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes ». Elle peut être prescrite chez la femme enceinte.

- **Le méthotrexate : [06]**

Il a fait l'objet de plusieurs études ouvertes et contrôlées. Ces études font état de résultats satisfaisants à la dose de 15-20 mg/semaine sur les manifestations myositiques ou articulaires. Le méthotrexate n'a pas l'AMM pour le LES.

- **Les inhibiteurs des calcineurines : [06]**

***Ciclosporine A**

Elle a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés encourageants dans le traitement des glomérulonéphrites prolifératives, des GN extra-membraneuses et des lupus érythémateux sévères. Elle a un effet souvent rapide mais suspensif. L'utilisation de faible dose, une surveillance régulière de la pression artérielle, de la créatinine et de la ciclosporinémie permet de limiter les effets indésirables.

***Tacrolimus**

Plusieurs essais contrôlés et études ouvertes, surtout asiatiques, ont montré des résultats satisfaisants de son efficacité dans le traitement d'induction et de maintenance des glomérulonéphrites lupiques prolifératives. La posologie optimale reste à déterminer, la dose utilisée variant de 2 mg/kg à 0,2 mg/kg pour une durée de 6 à 24 mois [06].

3.7.3.2 Traitements locaux :

- Traitements dermatologiques

Ils sont indiqués pour les lésions de lupus érythémateux discoïde ou de lupus érythémateux subaigu, en première intention ou en deuxième intention, en association avec les antipaludéens de synthèse (APS) [54,55]

***Les dermocorticoïdes : [06]**

Ils sont efficaces sur les lésions actives. Cependant leur action est suspensive, avec des rechutes à l'arrêt du traitement. Ils peuvent être utilisés en appoint aux APS permettant une régression plus rapide des lésions cutanées actives. Il faudra informer le patient du risque d'atrophie cutanée et de télangiectasies, voire de complication systémique en cas

d'application trop fréquente, en particulier sur le visage. Les dermocorticoïdes de classe 4 (très forts) ou 3 (forts) seront utilisés préférentiellement.

***Les inhibiteurs des calcineurines : [06]**

Le tacrolimus est utilisé en application sur les lésions cutanées subaiguës ou chroniques, en association avec les APS. Les risques d'atrophie cutanée sont moindres qu'avec les dermocorticoïdes et les complications systémiques sont négligeables. Le pimecrolimus, plus lipophile que le tacrolimus, a une meilleure affinité pour la peau et serait moins atrophiant que le tacrolimus, mais il n'est pas disponible en France.

- Traitements rhumatologiques [06]

***Les injections cortisoniques intra articulaires :**

Elles peuvent être utiles en cas d'échecs des traitements systémiques par anti-inflammatoires, en particulier devant une monoarthrite chronique, après s'être assuré de l'absence de cause infectieuse.

***La chirurgie orthopédique : [06]**

Elle peut être proposée dans l'ostéonécrose aseptique, en phase précoce : forage biopsique d'une tête fémorale. Certains y associent un apport de cellules souches hématopoïétiques. À un stade plus tardif, lorsqu'il existe une perte de sphéricité de la tête et que la douleur et/ou le handicap deviennent invalidants, seule la chirurgie prothétique donne des résultats satisfaisants.

3.7.3.3 Autres traitements :

- Autogreffe de cellules souches circulantes hématopoïétiques [06]

Elle consiste en une myélo-ablation par différents protocoles associant chimiothérapie et/ou irradiation corporelle totale, suivie d'une autogreffe de cellules souches. Elle est parfois proposée dans certaines formes de lupus réfractaires aux traitements immunosuppresseurs.

- **Échanges plasmatiques [06]**

L'efficacité des plasmaphères demeure incertaine. En cas d'atteinte rénale sévère, l'association plasmaphères-prednisone-cyclophosphamide durant 2 mois n'a pas montré de supériorité par rapport à l'association prednisone-cyclophosphamide. Plusieurs cas ou études ouvertes font mention néanmoins d'une efficacité parfois spectaculaire dans le lupus neurologique ou psychiatrique et dans les hémorragies intra-alvéolaires. Les échanges plasmatiques sont également utilisés au cours du LES, sans preuve formelle de leur utilité, dans les cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides ou de microangiopathie thrombotique.

- **Immunoglobulines intraveineuses [06]**

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) à hautes doses (0,5 g/kg/j, de 1 à 4 jours de suite) sont utilisées comme au cours du purpura thrombopénique idiopathique dans certaines thrombopénies sévères ou rebelles aux glucocorticoïdes. La rechute est fréquente, amenant à proposer le rituximab ou une splénectomie, habituellement efficace. D'autres indications des Ig IV intraveineuses sont parfois proposées: anémie hémolytique auto-immune en cas de contre-indication ou échec des immunosuppresseurs.

- **Thalidomide [06]**

Son activité est limitée aux lésions cutanées actives. Elle est efficace, même sur les lésions anciennes ou diffuses, chez 90 % des patients [06]. Compte tenu de ses effets indésirables, elle doit rester un traitement de deuxième intention, à réserver aux échecs des antipaludéens de synthèse et du tacrolimus en topique. L'amélioration peut être durable en cas de lupus érythémateux cutané subaigu ; les rechutes sont fréquentes en cas de lupus érythémateux discoïde. Après rémission complète des lésions cutanées, un traitement d'entretien est nécessaire, à une posologie de 50 mg tous les 2 jours, voire 2 fois par semaine.

- **Dapsone (Disulone ®) [06]**

Elle est efficace dans les atteintes cutanées de forme urticarienne et surtout bulleuses ou associées à des ulcérations buccales. Elle est également efficace lorsqu'il existe une vascularite urticarienne associée. La posologie quotidienne utilisée varie entre 25 et 100 mg. Il s'agit d'un traitement de troisième intention, pour traiter des manifestations dermatologiques ayant échappé aux antipaludéens et à la thalidomide.

La toxicité hématologique impose le dépistage d'un déficit en G-6-PD avant le début du traitement et la surveillance de la numération-formule sanguine du fait de l'hémolyse qui peut s'ajouter à une méthémoglobinémie constante. L'adjonction de petites doses d'acide folique (5 mg/j) permet de prévenir la carence induite par l'hémolyse chronique.

La dapsone a l'AMM pour le lupus bulleux.

- **Rétinoïdes [06]**

Les rétinoïdes (isotrétinoïne, acitrétine) peuvent être utilisés dans les atteintes cutanées résistant aux traitements classiques, surtout dans les formes hyperkératosiques ou hypertrophiques, ou en cas d'atteinte palmoplantaire.

- **Danazol (Danatrol ®) [06]**

Le danazol est un stéroïde anabolisant et androgénique qui peut être prescrit dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique chronique. Il peut être utilisé à 800 mg/j dans la thrombopénie auto-immune lupique voire dans l'anémie hémolytique auto-immune ou l'aplasie érythrocytaire. Son effet androgénique ainsi que son hépatotoxicité en limitent l'utilisation.

- **La biothérapie et immunomodulation**

Comme dans les autres maladies auto-immunes, plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant précisément le système immunitaire sont en cours de développement pour le LES. Elles utilisent des anticorps monoclonaux, des récepteurs solubles et des molécules originales [64]. Pour l'instant, seul le belimumab a obtenu l'AMM en France pour le lupus érythémateux extrarénal, mais il n'est pas encore commercialisé.

3.7.4 Prévention du risque infectieux et vaccinations : [06]

Les infections sont une cause importante de morbidité et de mortalité dans le LES. Le risque infectieux est secondaire à la baisse de l'immunité induite par le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et à l'existence d'une atteinte viscérale et notamment rénale. Le lupus érythémateux en lui-même pourrait constituer un facteur indépendant de susceptibilité aux infections. Les sites infectieux sont le plus souvent les mêmes que dans la population générale : le tractus respiratoire et urinaire, la peau et les muqueuses. Les micro-organismes le plus souvent en cause sont les mêmes que ceux rencontrés dans la population générale : les bactéries pyogènes et les virus communs.

Les infections opportunistes touchent les patients les plus immunodéprimés. Elles sont rares mais de pronostic souvent redoutable. Elles doivent être systématiquement évoquées et recherchées en cas de symptômes infectieux.

- Recommandations EULAR [06]

L'EULAR (European League Against Rheumatism) a élaboré des recommandations pour la prévention des complications infectieuses:

- * les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs doivent être adaptés à l'activité de la maladie ;

- * les infections doivent être recherchées de façon précoce et attentive ;

- * prophylaxie primaire par antibiotique chez les patients à risque (endocardites bactériennes chez les patients souffrant de valvulopathie et pneumocystose chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur important) ;

- * le calendrier vaccinal est identique à celui de la population générale ;

- * les principes élémentaires d'hygiène et d'éducation sont à respecter.

- * Le dépistage et le traitement des foyers infectieux latents doivent être systématiques.

On conseillera au patient de consulter rapidement en cas de fièvre. L'anguillulose doit être éradiquée de façon systématique chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie si une corticothérapie est envisagée.

Chez les patients devant recevoir une corticothérapie à dose importante et ayant des antécédents de tuberculose non traitée, spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne atteinte ou provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse, une prophylaxie pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse (test à la tuberculine, radiographie du thorax).

L'utilisation des tests de sécrétion in vitro d'interféron-gamma n'est pas standardisée.

- **Les vaccinations**

La vaccination a longtemps été considérée comme problématique car potentiellement inductrice de maladies auto-immunes et plus particulièrement de LES. La conséquence est une couverture vaccinale faible des patients lupiques, comme cela a été démontré pour la vaccination antigrippale. Toutefois, les observations de poussées lupiques induites par la vaccination sont rares, voire contestables. Même si les études vaccinales au cours du lupus manquent de puissance statistique, elles suggèrent une tolérance au vaccin identique à la population générale et l'absence d'induction de poussée clinique de la maladie, notamment pour la vaccination antipneumococcique et antigrippale.

Les recommandations actuelles, issues de l'opinion d'experts, sur la vaccination dans le LES sont les suivantes :

- * recueil de l'historique des vaccinations ;
- * respect du calendrier vaccinal habituel ;
- * respect des vaccinations conseillées aux personnes voyageant ;
- * aucune vaccination n'est spécifiquement contre-indiquée ou déconseillée à cause de la maladie lupique par elle-même, avec cependant quelques limites.
- * en raison de l'absence de données sur le sujet, la vaccination sera réalisée de préférence, mais de façon non obligatoire, au cours d'une phase de quiescence de la maladie, en période d'immunosuppression, les vaccinations par micro-organisme vivant (BCG, oreillons, rougeole, rubéole, fièvre jaune, varicelle, polio orale, grippe vivant atténué) doivent être évitées.

* les vaccinations antigrippales et antipneumococciques sont conseillées chez les patients traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs, chez les patients avec néphropathie ou splénectomisés et lors des épidémies de grippe. La place des vaccins conjugués contre le pneumocoque reste à définir mais ils sont préconisés en cas d'immunosuppresseurs ; pour les patients ayant subi ou devant subir une splénectomie ou atteints d'une asplénie ou hyposplénie fonctionnelle, les recommandations habituelles doivent être appliquées : vaccination contre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* B, *Neisseria meningitidis* C (ainsi que les sérotypes A, Y, W135 en cas de voyage en région à risque endémique) et la grippe saisonnière, si possible avant la splénectomie, et antibiothérapie prolongée après la splénectomie ;

* en cas de syndrome néphrotique : la vaccination contre le pneumocoque est fortement conseillée ; en cas de néphropathie chronique grave : l'efficacité des vaccins pouvant être considérablement diminuée, il est parfois nécessaire d'utiliser des doses unitaires plus importantes et/ou des injections répétées. La vaccination doit être envisagée tôt dans l'évolution de la néphropathie. Les vaccinations contre la grippe, l'hépatite B et le pneumocoque sont conseillées. En effet, les données récentes sur la vaccination contre l'hépatite B dans le LES sont plutôt rassurantes. Le vaccin peut donc être utilisé notamment en cas de risque d'exposition au virus et chez les patients qui vont subir une immunosuppression.

* une vaccination contre la grippe saisonnière (vaccin inactivé) et le pneumocoque ;

* un rappel contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche ;

* une vaccination contre l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* B, le méningocoque C (conjugué) et le papillomavirus.

3.7.5 Les indications

- Rôle des associations de patients : [06]

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients: Association française du lupus et autres

maladies auto-immunes –AFL + (courriel : lupusplus@gmail.com) et Lupus France (lupusfrance.fr) et des sites Internet institutionnels ([http:// www.lupus-reference.info](http://www.lupus-reference.info)) et Orphanet (<http://www.orpha.net>). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

- **Traitements de fonds :**

Le traitement de fond repose sur les APS, l'hydroxychloroquine principalement [57]. L'intensité de la thérapeutique doit être adaptée à la gravité de la maladie. On s'aidera d'une surveillance immunologique et hématologique régulière, en sachant que c'est la gravité et l'évolution clinique qui guideront les traitements. L'évolution de la maladie lupique est imprévisible. Une forme bénigne peut évoluer vers une forme grave, l'inverse étant également fréquent. L'activité du LES a tendance à diminuer après la ménopause. Le lupus pédiatrique et le lupus masculin sont plus graves et nécessitent en général plus de traitements corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Les formes cliniquement asymptomatiques ne relèvent que d'un traitement par HCQ, même s'il y a des signes d'activité immunologique, sauf dans les formes où il y a eu des atteintes viscérales passées mais sévères qui justifient alors, en plus de l'HCQ, une petite dose de corticoïdes (voire d'immuno-suppresseurs) pour une longue période, en prévention d'une rechute éventuelle.

Les traitements symptomatiques sont indispensables: médicaments cardiotropes, antihypertenseurs, anticomitiaux, neuroleptiques, épuration extrarénale... Les transfusions sanguines ne doivent être utilisées qu'en cas d'absolue nécessité car elles sont peu efficaces en cas d'hémolyse. De plus, elles peuvent compromettre une future transplantation rénale.

- **Prise en charge des formes bénignes : [06]**

Le traitement des formes cutanées repose sur la photo-protection, les APS et un arrêt du tabagisme actif. En cas de résistance, les traitements suivants peuvent être proposés : tacrolimus en pommade et thalidomide. La corticothérapie et les immunosuppresseurs

systémiques (MTX et MMF par exemple) ont un mauvais rapport efficacité/ risque. La corticothérapie locale est à limiter fortement : elle ne constitue qu'une solution d'attente de l'efficacité des traitements de fond car elle peut induire à moyen ou long terme une atrophie cutanée irréversible. On observe souvent un effet rebond à son arrêt si elle n'est pas associée à un traitement de fond. Les formes articulaires sont traitées par des APS associés aux AINS et antalgiques. La persistance des symptômes justifie l'adjonction d'une corticothérapie orale qui ne dépassera habituellement pas 0,3 mg/kg/j de prednisone avec un sevrage rapide. L'utilisation d'immunosuppresseurs, en particulier le MTX, ne se discutera qu'en cas de corticodépendance. Il doit être associé à une contraception efficace car ce traitement est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse en raison de son effet tératogène. Les signes généraux sont également très sensibles à une corticothérapie brève inférieure à 0,5 mg/kg/j de prednisone. Les pleurésies et péricardites de faible abondance seront initialement traitées par 0,5 mg/kg/j de prednisone. La décroissance sera débutée quand l'épanchement aura disparu et sera rapide en quelques semaines.

- Prise en charge des formes sévères : [06]

Les glomérulonéphrites prolifératives (classe III et IV) actives sont traitées par corticothérapie dont la posologie préconisée varie entre 0,5 mg/kg/j et 1 mg/kg/j, souvent initiée, dans les formes jugées sévères, par des perfusions de 1 g de méthylprednisolone par jour pendant 3 jours [06]. Un immunosuppresseur est associé, CYC IV ou MMF, en traitement d'attaque pendant 6 mois et/ou jusqu'à obtention d'une franche amélioration des paramètres glomérulaires (rémission). Le traitement d'entretien comportera MMF ou AZA pour une durée minimum de 2 à 3 ans après obtention de la rémission complète. En cas de non-obtention de la rémission sous CYC IV, le MMF peut être prescrit à la place et vice versa.

L'attitude à adopter face aux glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM) pures (classe V) n'est pas définie. En l'absence de traitement établi, seules les formes de mauvais pronostic (syndrome néphrotique, insuffisance rénale et fibrose interstitielle à la

biopsie) peuvent justifier, dans l'état actuel des connaissances, des propositions thérapeutiques spécifiques. L'association corticoïdes et immunosuppresseurs d'emblée est préférée en raison de la gravité de ces formes, de la faible fréquence des rémissions spontanées et de l'absence d'efficacité des corticoïdes seuls. La ciclosporine ou le CYC associés à une corticothérapie induisent 3 fois plus de rémission qu'une corticothérapie seule. Le MMF a la même efficacité que le CYC pour induire la rémission. Les autres immunosuppresseurs, de type AZA, tacrolimus, sirolimus ou rituximab n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité en raison de l'absence d'études contrôlées et randomisées dans cette indication. En effet, cette glomérulopathie peut entrer spontanément en rémission dans un nombre important de cas. Les formes sans facteurs de mauvais pronostic ne nécessitent pas de traitement spécifique ciblant le LES, en dehors de l'HCQ, car l'évolution rénale est en général bénigne. Toutes les GEM lupiques justifient une surveillance régulière en raison du risque de transformation de classe ou d'aggravation. Les atteintes purement mésangiales (classe II) ne sont pas une indication à une forte corticothérapie. Les traitements anti-protéinuriques, inhibiteur de l'enzyme de conversion par exemple, et une protection cardiovasculaire seront prescrits en cas de protéinurie glomérulaire. Beaucoup d'auteurs appliquent le schéma thérapeutique des glomérulonéphrites prolifératives aux autres atteintes viscérales sévères: atteintes neurologiques centrales non ischémiques (par exemple myélite transverse, encéphalite lupique), atteinte psychiatrique sévère, atteinte myocardique non thrombotique.

- Prise en charge de certains cas particuliers :

*** Lupus érythémateux induits [06]**

L'arrêt du médicament inducteur peut parfois suffire à faire régresser les symptômes cliniques en quelques semaines, mais cet arrêt doit toujours être tempéré par l'importance du médicament dans la prise en charge globale du patient et par l'existence d'alternatives thérapeutiques. C'est la même attitude qui doit prévaloir en cas d'instauration d'un traitement potentiellement inducteur chez un patient lupique. Le caractère souvent modéré du lupus induit par un médicament permet d'attendre une

régression éventuelle des symptômes. Une corticothérapie peut être nécessaire, par exemple en cas d'arthrite sévère, de sérite, d'atteinte pulmonaire ou de vascularite. S'il s'agit d'un facteur environnemental professionnel, un reclassement est parfois nécessaire.

***Thrombopénies périphériques sévères [06]**

Les thrombopénies auto-immunes sévères sont traitées par corticothérapie à la dose initiale de 1 mg/kg/j, dose qui sera ensuite progressivement diminuée suivant l'évolution du taux de plaquettes. En cas de résistance à la corticothérapie ou en cas de thrombopénie extrêmement sévère, surtout si elle est compliquée d'hémorragie viscérale, les immunoglobulines intraveineuses à fortes doses seront indiquées.

En cas de thrombopénie chronique, le traitement n'est pas codifié. Des études rétrospectives suggèrent que l'hydroxychloroquine associée à une corticothérapie prolongée à faible dose (sans dépasser 0,15 mg/kg/j) permettrait souvent de maintenir le chiffre de plaquettes à plus de 30 G/l [06]. Ce seuil est habituellement suffisant pour mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique. Certains associent également de la dapsonne ou du danazol. Dans les formes chroniques avec thrombopénie sévère, le rituximab et, en cas d'échec, la splénectomie seront proposés, précédés d'une vaccination antipneumococcique. La place des agonistes du récepteur de la TPO n'est pas encore connue.

***Anémie hémolytique auto-immune [06]**

Le traitement repose sur les corticoïdes à forte dose voire 2 mg/kg/j de prednisone [06]. En cas d'efficacité, la décroissance sera lente, progressive et sur plusieurs mois. La rechute au sevrage n'est pas rare. En cas de corticorésistance ou de corticodépendance de haut niveau, peuvent être proposés :

- une splénectomie
- le rituximab : Ce médicament a un protocole temporaire d'utilisation dans le traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune corticorésistante et en rechute après splénectomie ;

- les immunosuppresseurs (azathioprine).

- **Manifestations neuropsychiatriques** [06]

L'existence d'un tableau psychiatrique pose le problème de la responsabilité du lupus, des corticoïdes et d'une pathologie psychiatrique primitive. Si le tableau psychiatrique est associé à des éléments neurologiques d'organicité ou s'il existe des signes cliniques extra-neurologiques d'évolutivité, les troubles psychiques peuvent en première analyse être rapportés à la maladie, invitant à renforcer la thérapeutique (augmentation de la corticothérapie, immunosuppresseur de type cyclophosphamide IV, voire échanges plasmatiques qui ont parfois une efficacité spectaculaire dans ces indications) et à traiter de façon symptomatique les troubles psychiatriques (benzodiazépine, neuroleptiques...). On peut s'aider des examens complémentaires tels que l'IRM cérébrale et l'étude du LCR mais qui sont rarement perturbés même si le lupus est la cause des manifestations. Les anticorps anti-ribosome P n'ont pas d'intérêt pour faire la part entre l'organique et le psychiatrique pur. La survenue de troubles psychiques sous corticothérapie pose le problème de la responsabilité du lupus érythémateux ou de la thérapeutique. De manière pragmatique, les traitements psychotropes adaptés au tableau psychiatrique sont instaurés et, en l'absence d'élément de certitude, nous préconisons une diminution très rapide (par exemple division d'emblée par 2 ou 3 de la posologie des corticoïdes voire, dans les tableaux psychiatriques sévères et si l'atteinte organique l'autorise, un sevrage rapide (48 à 72 heures) et complet en corticoïdes: soit les troubles s'amendent et la responsabilité des glucocorticoïdes est alors certaine, soit ils persistent, voire s'aggravent, et seront rapportés à la maladie lupique. La baisse de la corticothérapie peut être compensée par l'adjonction d'un immunosuppresseur visant à contrôler l'activité du LES. La collaboration avec une équipe de psychiatrie formée à ce genre de pathologie est impérative.

L'encéphalite et la myélite lupiques seront traitées par de fortes doses de corticoïdes, le plus souvent associés au cyclophosphamide IV. Le traitement antithrombotique sera discuté si l'on suspecte un mécanisme vasculaire.

Le traitement des accidents vasculaires cérébraux artériels ischémiques secondaires à un SAPL n'est pas codifié. Il consiste en général en une anticoagulation efficace par une héparine relayée par une anti-vitamine K (INR > 3 pour une majorité d'équipe, entre 2 et 3 pour d'autres équipes, pouvant être alors associé à un antiagrégant plaquettaire), probablement à vie [65]. Certaines équipes ne préconisent, après avoir éliminé une cardiopathie emboligène, qu'un traitement antiagrégant plaquettaire seul.

L'utilisation de la corticothérapie et des immunosuppresseurs n'est pas indiquée en première intention devant une épilepsie isolée et ne sera envisagée que devant l'existence d'autres atteintes viscérales ou devant une épilepsie résistant au traitement anti-comitial. Le recours transitoire aux anti-comitiaux est parfois nécessaire en retenant le caractère potentiellement inducteur de la carbamazépine et de ses dérivés, qui seront donc souvent évités.

3.8 Surveillance Globale [06]

La surveillance des patients est fondée sur la clinique, aidée de la biologie, avec l'évaluation régulière des signes d'activité du lupus et la recherche des effets indésirables des traitements. Le rythme de surveillance clinique sera quotidien lors d'une poussée sévère, puis mensuel, bimestriel, trimestriel et enfin semestriel en période de quiescence. La fréquence des consultations variera en fonction de la sévérité initiale, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents. La liste des examens biologiques utiles à la surveillance est indiquée dans le tableau X. Une surveillance trop fréquente des examens immunologiques est inutile.

METHODOLOGIE

4. Méthodologie :

4.1 Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de Médecine Interne du CH - ME le Luxembourg. Le service de Médecine interne est situé au premier étage de l'hôpital et compte six bureaux de consultation, un bureau pour l'infirmier major, une salle pour les infirmiers, une salle de soins et neuf salles d'hospitalisation.

4.2 Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale avec enquête rétrospective, menée sur une période de cinq ans allant du 01 janvier 2013 au 31 Décembre 2018.

4.3 Source de données:

Nous avons utilisé comme source de données, les dossiers des patients.

4.4 Critères de définitions de la maladie:

Nous avons pris comme lupus tout patient ayant présenté au moins quatre des onze critères diagnostiques de l'ACR retenus en 1997.

n°	Critères ACR 1982 et modifiés en 1997
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 anticardioline – Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard – Fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6 mois, cirmée par un test de Nelson ou une immunofluorescence absorbée.
11	Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

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

Critères d'inclusions :

Ont été inclus dans l'étude, tout patient:

- Ayant présenté au moins quatre des onze critères diagnostiques de l'ACR retenus en 1982 et modifiés pour la classification de la maladie lupique en 1997,
- Ayant un dossier médical complet.
- Hospitalisés durant la période d'étude

Critères de non inclusions :

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- Tout patient ne présentant pas au moins quatre critères diagnostiques de l'ACR
- Tout patient irrégulier en suivi.
- Tous patients hospitalisés en dehors de la période d'étude.

4.5 Recueil de données :

Les variables utilisés étaient :

- Les données sociodémographiques à savoir : Sexe, tranche d'âge, résidence, ethnie.
- Les données cliniques à savoir : Antécédents médicaux et gynéco-obstétricaux, critères ARA, présence d'atteintes viscérales, manifestations, rhumatologiques, cutanées, néphrologiques, cardiologiques, pleuro pulmonaires, séreuses.
- L'activité de la maladie avec l'index SLEDAI au début et à la fin de l'hospitalisation.

Tableau X: index SLEDAI SELENA indiquant l'activité de la maladie

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

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

REPARTITION DES SCORES

SLEDAI 0 : pas d'activité

SLEDAI 1-5 : activité légère

SLEDAI 6-10 : activité modérée

SLEDAI 11-19 : activité élevée

SLEDAI ≥ 20 : activité très haute

- Les données thérapeutiques comme l'utilisation de corticoïdes, d'antipaludiques de synthèse, ou d'immunosuppresseurs et d'autres traitements.
- L'évolution sous traitement.

Nous avons pris comme :

- *Rémission complète tous patients ayant vus son SLEDAI revenir à 0.
- *Rémission partielle tous patients ayant vus son SLEDAI diminué de plus de 4 points.
- *Résistance au traitement tous patients ayant vus son SLEDAI inchangé après des traitements bien conduits.
- *Perdue de vue les patients ayant quitté l'hôpital avant la fin des traitements.
- *Décédé, tous patients décédé après qu'on ait posé le diagnostic de lupus systémique.

Echantillonnage : Il s'agissait d'un échantillonnage exhaustif de tous les patients hospitalisés durant la période d'étude.

4.6 Éthique :

Nous avons reçu une autorisation de l'administration.

Nous avons effectué un traitement anonyme des dossiers.

4.7 Saisie et analyse des données : Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle et anonyme. La saisie et l'analyse des données ont été faites sur le logiciel SPSS 22.0 pour Windows, le test statistique utilisé était le test de Fisher avec p significative si inférieur à 0.05.

RESULTATS

5. Résultats

5.1 Fréquence globale :

Au total durant la période d'étude, 2520 patients ont été hospitalisés dans le service, parmi ceux-ci nous avons retrouvés 39 malades suspects de lupus systémique ; Nous avons en définitive sélectionné 33 malades répondants à nos critères soit une fréquence hospitalière de 1,30%.

5.2 Caractéristiques socio démographiques :

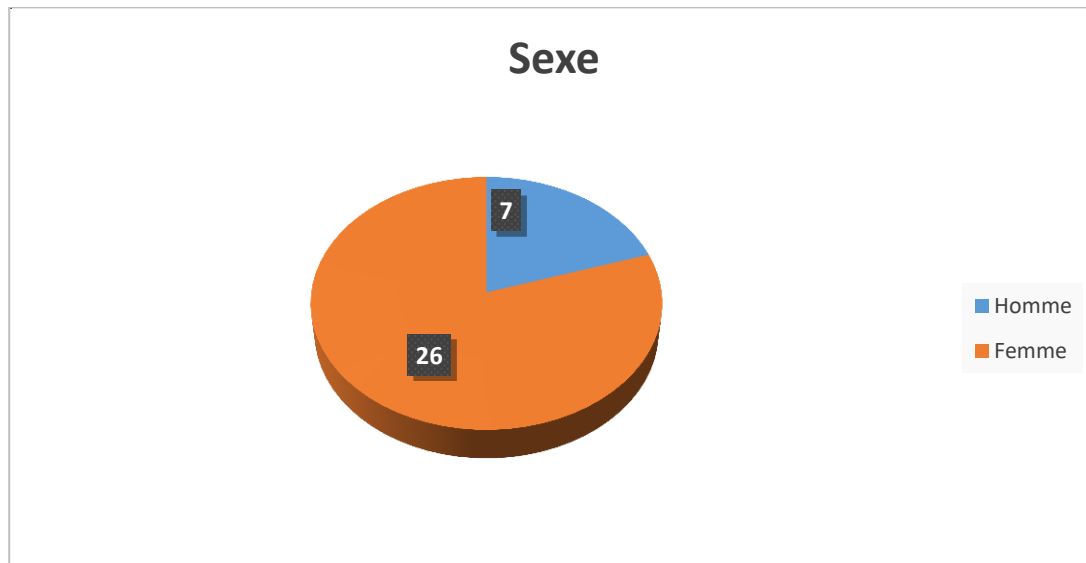


Figure 6: répartition des patients selon le sexe

Le sexe féminin représentait 78% (26/33) avec un sex ratio de 0.26.

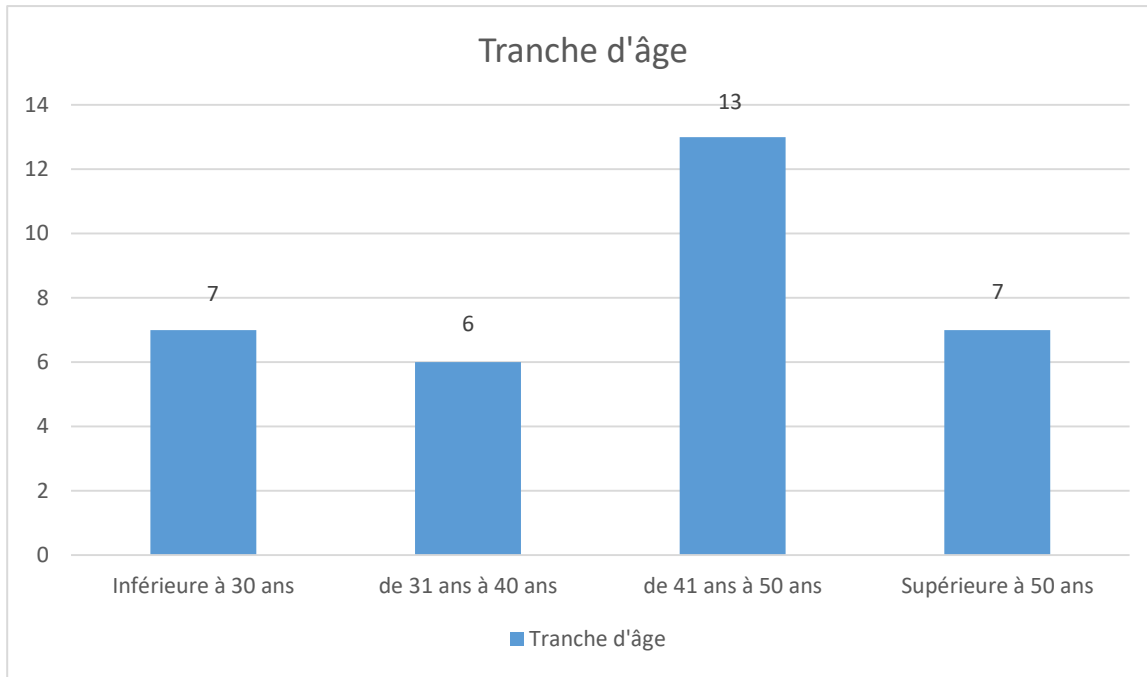


Figure 7: répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge de 41 à 50 ans représentait de 39.4% (13/33)

L'âge moyen était de 41,58 ans \pm 13.26 et des extrêmes allant de 21 ans à 72 ans.

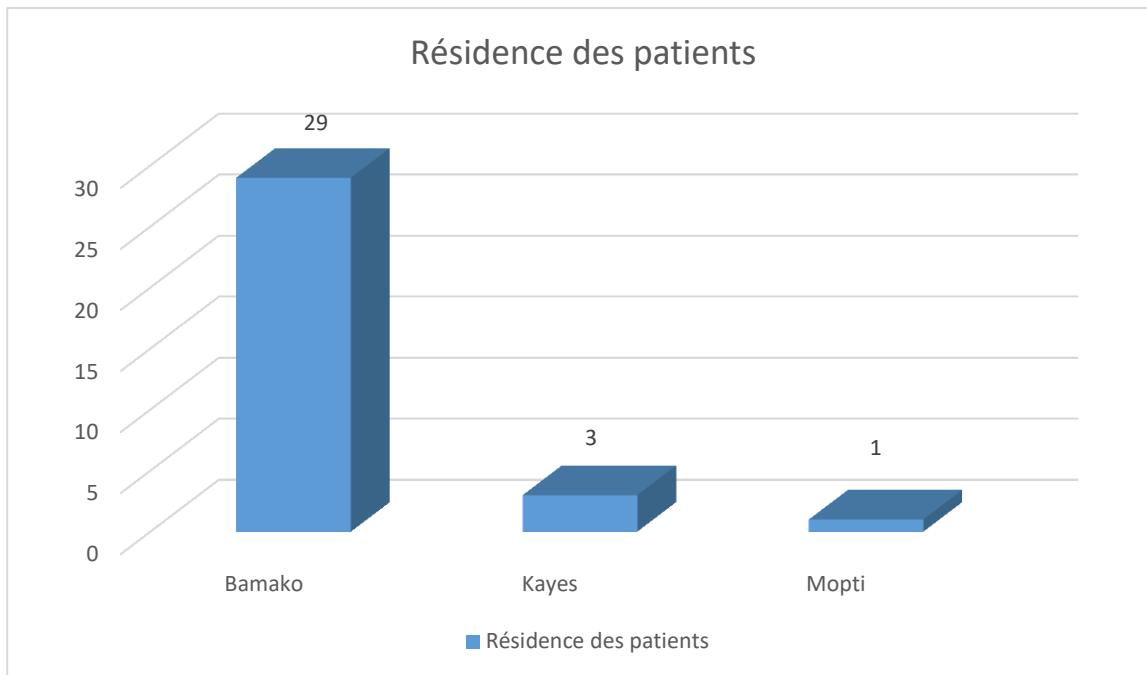


Figure 8: répartition selon le lieu de résidence

Dans notre série 87% des malades résidaient à Bamako (29/33).

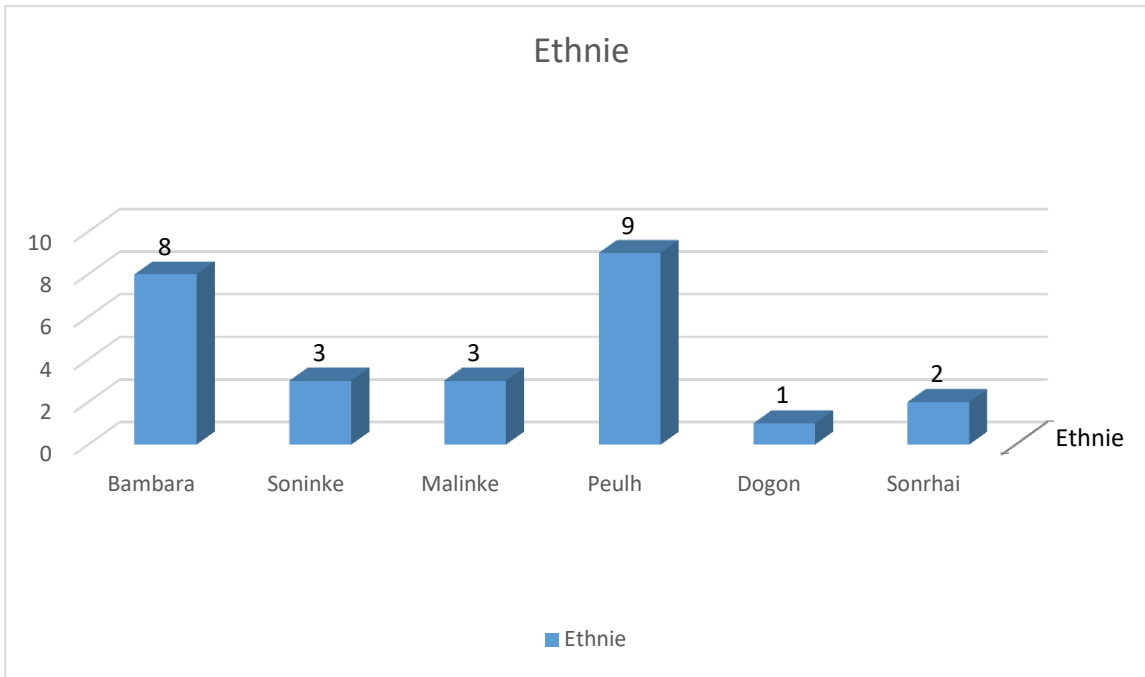


Figure 9: répartition des patients selon l'ethnie

Au plan de la répartition ethnique, les Peulhs représentaient 27.3% (9/33) des patients, suivis des bambaras qui représentaient 24.2% (8/33) de nos patients.

5.3 Caractéristiques cliniques:

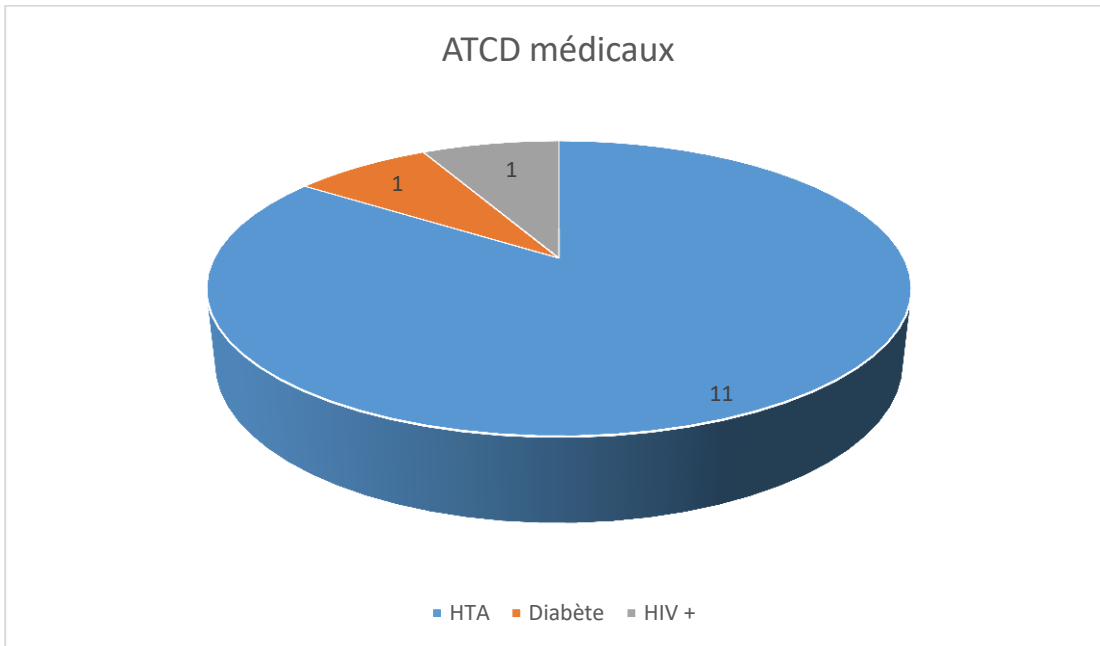


Figure 10: répartition des patients selon leurs antécédents médicaux

Selon les antécédents médicaux, 33,3% (11/33) de nos patients étaient hypertendus, 3% (1/33) était infecté par le VIH et un autre était diabétique.

Tableau XI: répartition des patients selon la présence d'avortement ou pas

Avortements	Fréquence n= 26	Pourcentage
Oui	17	65%
Non	09	34%

Les avortements étaient présents chez 65% (17/26) de nos patientes.

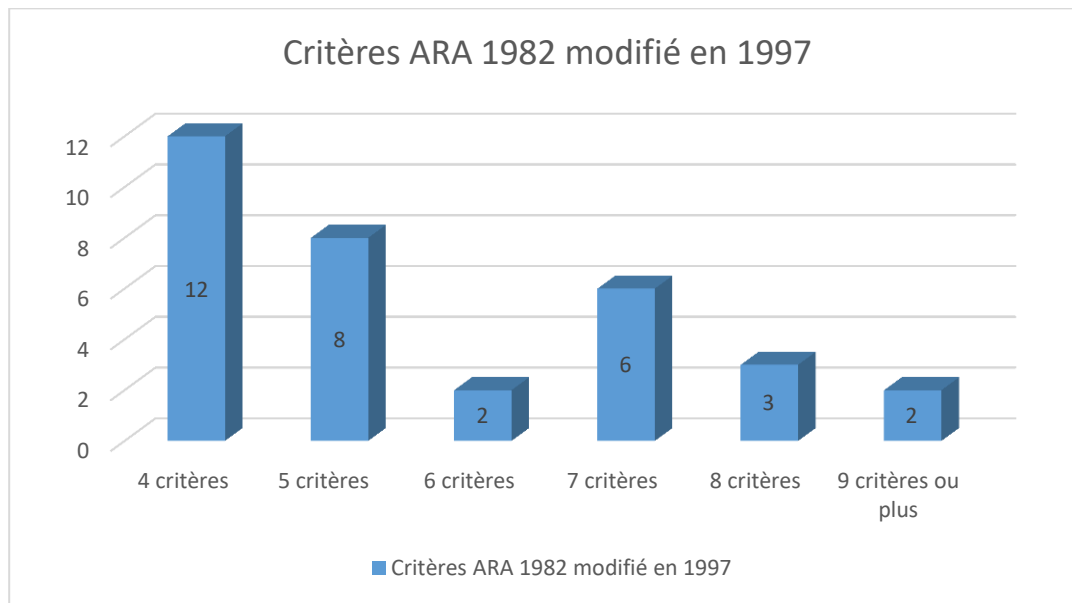


Figure 11:répartition des patients en fonction du nombre de critère de l'ARA de 1982 modifié en 1997

L'ensemble de nos patients avait au moins 4 des critères ARA 1982 modifié en 1997.

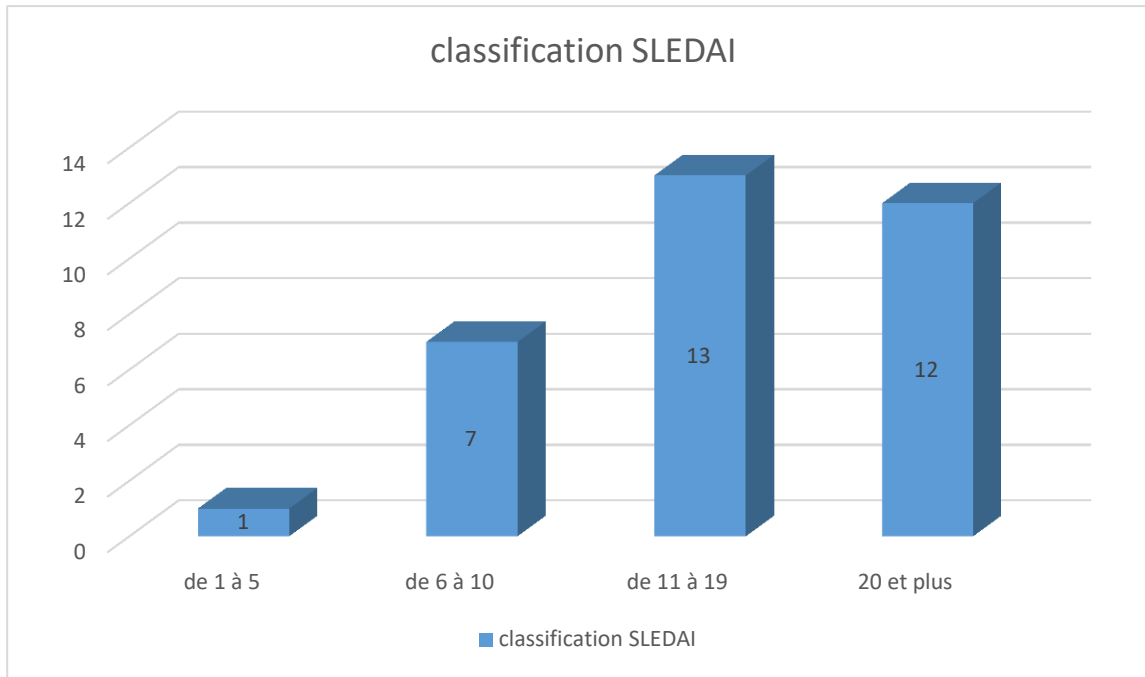


Figure 12: répartition des patients selon la classification SLEDAI, qui détermine le score d'activité du lupus, à l'entrée à l'hôpital

Au plan de l'activité de la maladie lupique, 39,4% (13/33) des malades avaient un état clinique jugé sévère selon les critères SLEDAI, au moment de leurs hospitalisations.

Tableau XII: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales

Atteintes viscérales	Fréquence n=33	Pourcentage
Oui	24	72,72
Non	9	27,27
Totale	33	100

Nous avons retrouvé une atteinte viscérale chez 72% (24/33) de nos patients.

Tableau XIII: répartition des patients en fonction du nombre d'atteintes viscérales

Nombre d'atteintes viscérales	Fréquence n=24	Pourcentage
Une atteinte viscérale	9	37,5
Deux atteintes viscérales	10	41,6
Trois atteintes viscérales ou plus	5	20,8
Total	24	100

Dans notre série 37,5% (9/24) des malades avaient une atteinte viscérale ; 62,5% (15/24) avaient 2 atteintes viscérales ou plus.

Tableau XIV: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales en fonction du sexe

Sexe	Atteintes Viscérales	Présence d'atteintes viscérales	Absence d'atteintes viscérales	Total
Féminin		18 (54%)	8 (24%)	26 (78%)
Masculin		6 (18%)	1 (3%)	7 (21%)
Total		24 (72%)	9 (27%)	33 (100%)

Les patients ayant une atteinte viscérale étaient dans 75% (18/24) de sexe féminin, et 25% (6/24) de sexe masculin.

Tableau XV: répartition des patients selon la présence ou non d'atteintes viscérales en fonction de la tranche d'Age

Tranche d'âge	Atteintes viscérales	Présence d'atteintes viscérales	Absence d'atteintes viscérales	Total
<30		3 (9%)	4 (12%)	7 (21%)
31 à 40		6 (18%)	0	6 (18%)
41 à 50		11 (33%)	2 (6%)	13 (39%)
>50 ans		4 (12%)	3 (9%)	7 (21%)
Total		24 (72%)	9 (27%)	33 (100%)

Les patients ayant une atteinte viscérale étaient dans la tranche d'âge de 41 ans à 50 ans dans 45% (11/24) des cas.

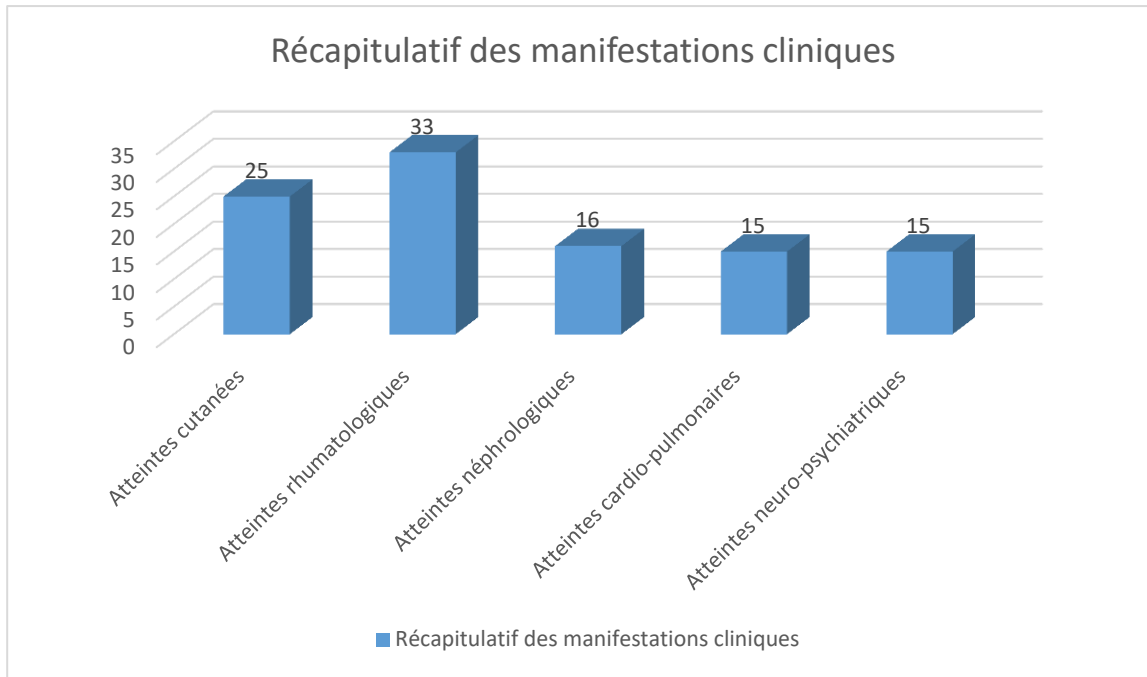


Figure 13: récapitulatif des manifestations cliniques

Les atteintes rhumatologiques étaient en tête de la liste concernant les manifestations cliniques car sont présentes chez l'ensemble des patients.

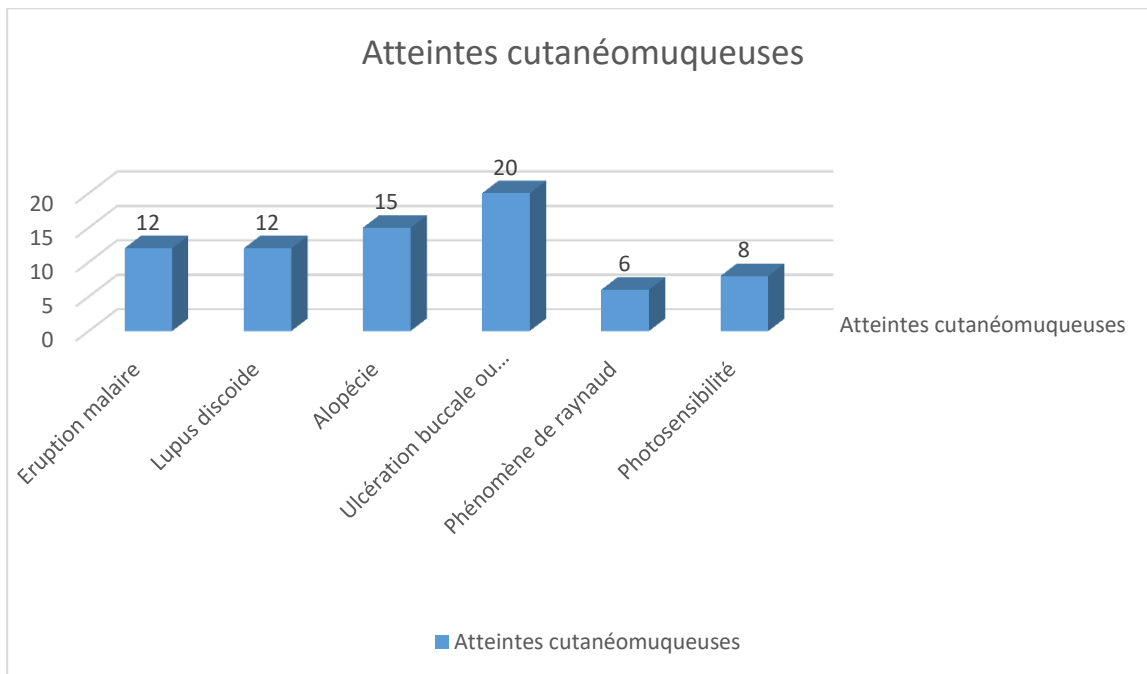


Figure 14: répartition des patients selon les atteintes cutanéomuqueuses

Les atteintes cutanées ont été retrouvées chez 25 patients sur 33, soit 65.8% des manifestations ; 60.6 % (20/33) de nos patients avaient une notion d'ulcérations buccales à répétition.

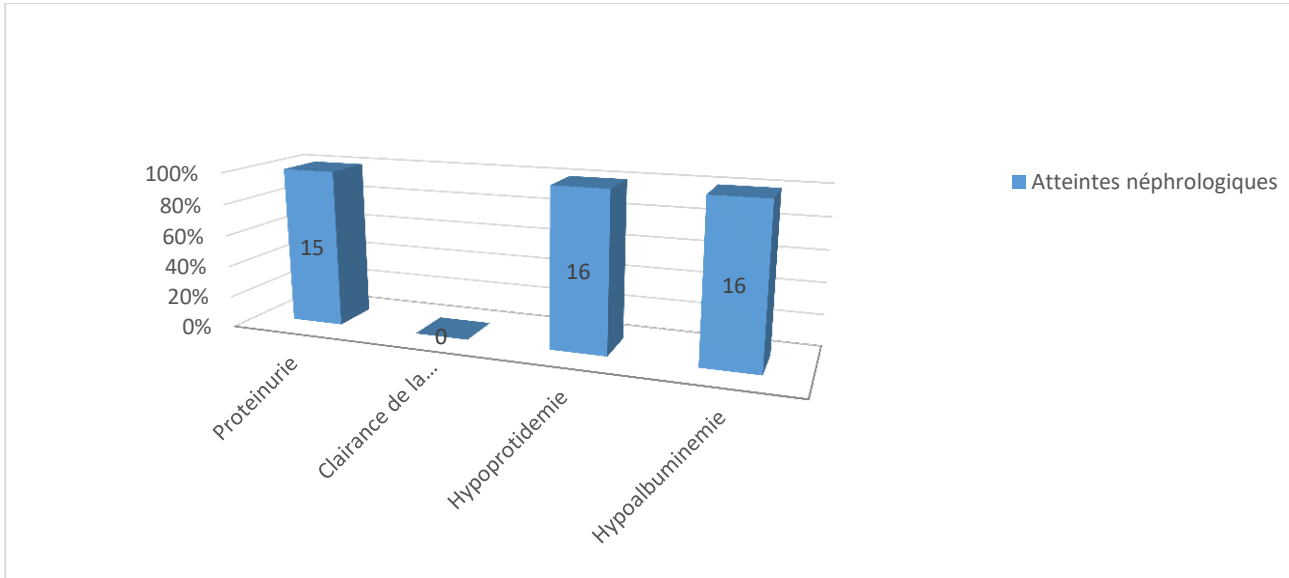


Figure 15: répartition des patients selon les atteintes néphrologiques

Les atteintes néphrologiques, représentées par les hypoprotidémies et les protéinuries, ont été retrouvées respectivement chez 48.5 (16/33) et 45.5 % (15/33) des patients.

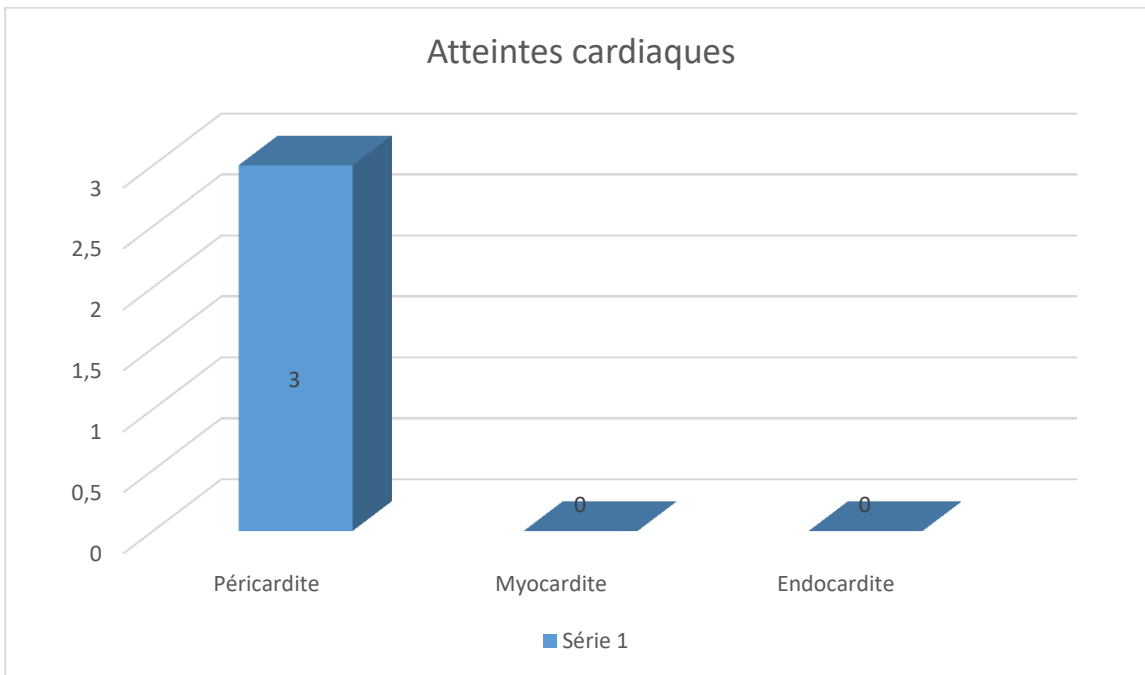


Figure 16: répartition des patients selon les atteintes cardiaques

Nous avons observé une péricardite chez 9.09% (3/3) des patients. Nous n'avons pas observé d'autres atteintes cardiaques.

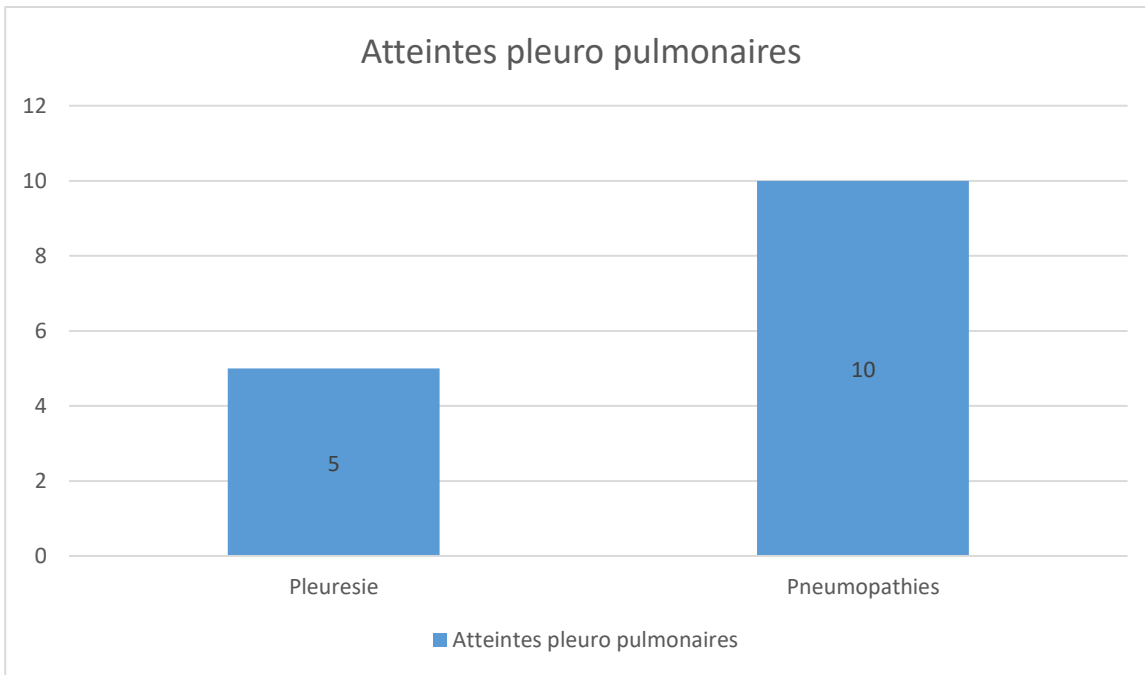


Figure 17: répartition des patients selon les atteintes pleuropulmonaires

Nous avons retrouvé une pneumopathie chez 30.30% (10/33) des patients et une pleurésie chez 15.15%(5/33).

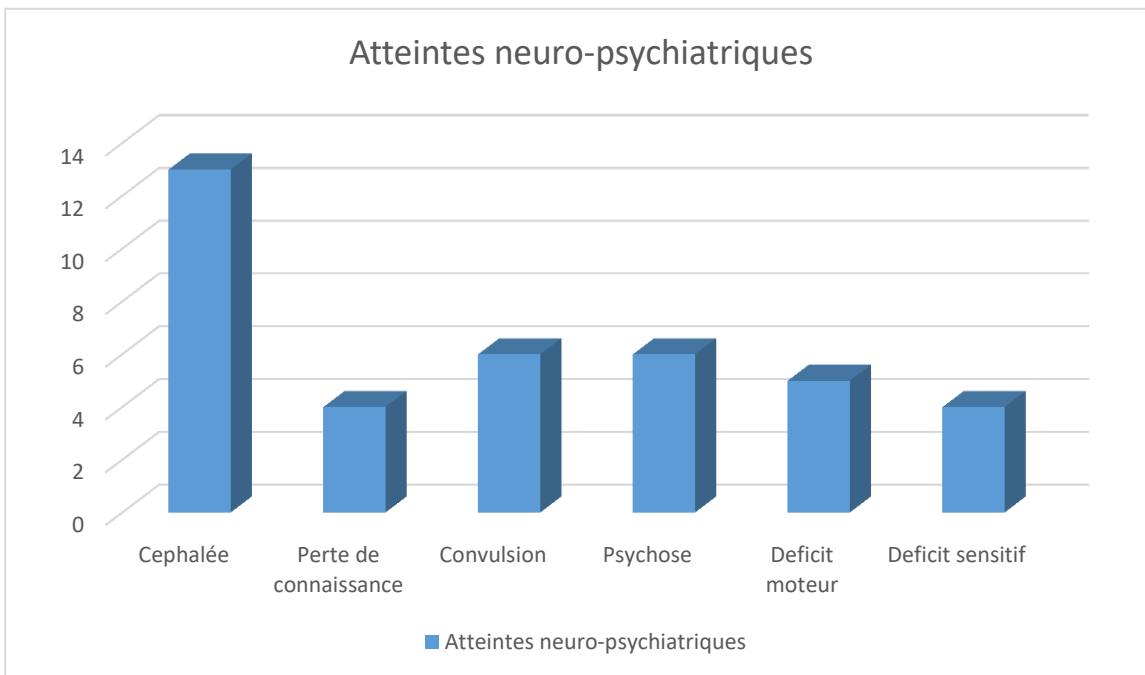


Figure 18: répartition des patients selon les atteintes neuro psychiatriques

Les céphalées étaient présentes chez 13 patients sur 33 soit 39.4% des patients, suivies des convulsions et des pertes de connaissance présentes chez 6 patients sur 33 soit 18%.

5.4 Données biologiques :

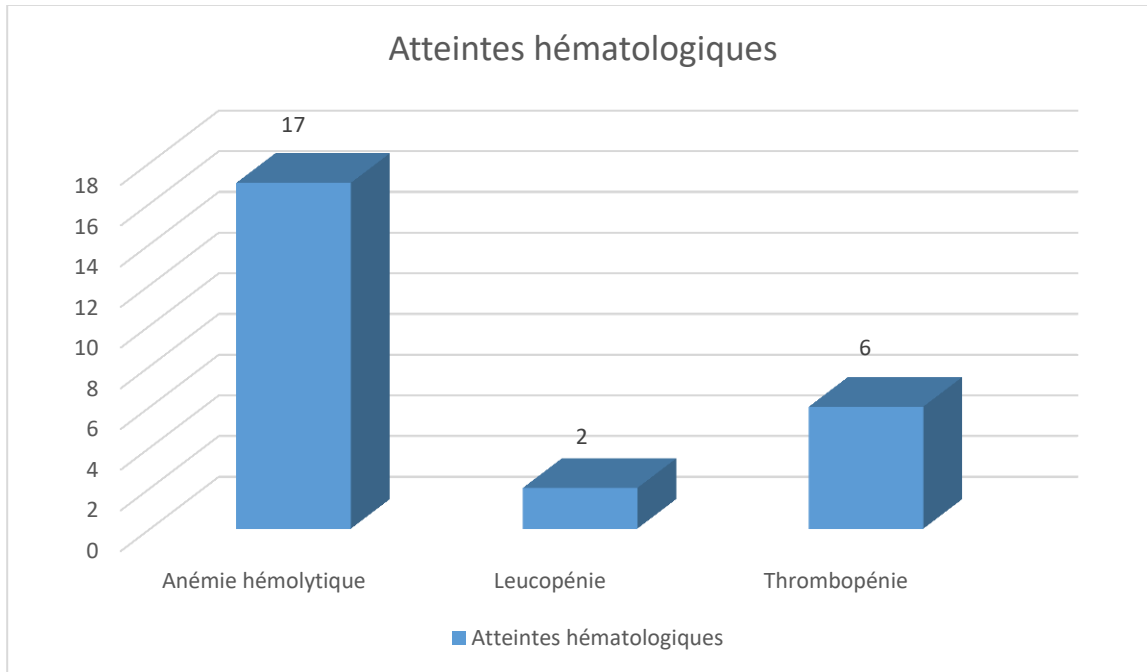


Figure 19: répartition des patients selon les atteintes hématologiques

L'anémie hémolytique était présente chez 51.5% (17/33) des patients, la thrombopénie et la leucopénie étaient respectivement présentes chez 18.18%(6/33) et 6.06% (2/33) des patients.

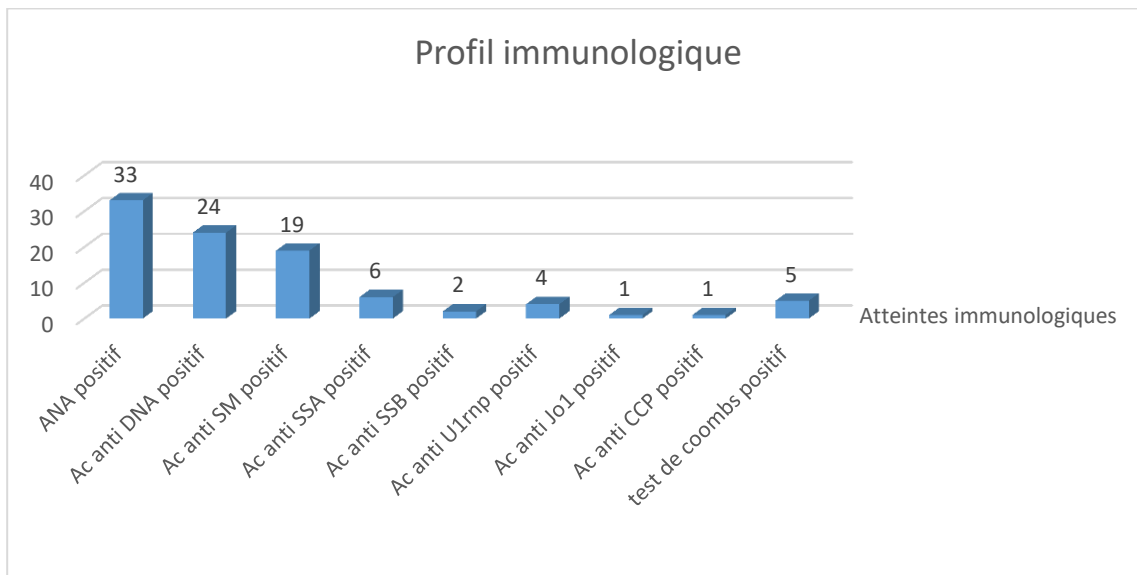


Figure 20: répartition des patients selon le profil immunologiques

Nous avons retrouvé chez 100 % de nos patients les anticorps antinucléaires.

Tableau XVI: Récapitulatif des données socio démographiques, des manifestations viscérales et du profil immunologique des patients:

	sexe	Age	Atteintes néphrologiques	Atteintes cardiaques	Atteintes pleuro pulmonaires	Atteintes neuro psychiatriques	Anti DNA	Anti sm	Anti ssa	Anti ssb	Anti U1RNP	Anti jo1	Anti ccp
1	Femme	49	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
2	Femme	31	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
3	Homme	38	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
4	femme	54	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
5	Femme	67	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
6	femme	72	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
7	Homme	22	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
8	femme	46	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
9	femme	60	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
10	Femme	39	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	non	Non	Oui	Non	Non
11	Femme	45	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
12	Homme	26	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
13	homme	42	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
14	Femme	33	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
15	Femme	41	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
16	Femme	24	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
17	femme	21	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
18	Homme	63	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
19	Femme	29	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
20	Femme	34	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
21	Femme	21	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
22	Femme	38	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
23	Femme	50	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
24	Femme	45	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
25	Femme	53	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
26	Femme	47	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
27	Femme	37	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
28	Femme	44	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Manifestations viscérales au cours du lupus systémique

29	Femme	41	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
30	homme	44	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
31	Femme	24	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
32	Homme	40	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
33	femme	52	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non

Tableau XVII: Relation entre le profil immunologique des patients et les atteintes viscérales.

Profil immunologique	ANA	Anti DNA	Anti SM	Anti U1RNP	Anti SSA	Anti SSB	Anti Jo1	Anti CCP
Atteintes viscérales								
Présence d'atteintes néphrologique	16 (100%)	13 (81%)	11 (68,75%)	1 (6%)	2 (12%)	0	0	0
Absence d'atteintes néphrologique	17	11	8	3	4	2	1	1
Présence d'atteintes neuropsychiatriques	15 (100%)	10 (66%)	9 (60%)	3 (20%)	4 (26%)	1 (6%)	0	0
Absence d'atteintes neuropsychiatriques	18	14	10	1	2	1	1	1
Présence d'atteintes cardiaques	3 (100%)	1 (33%)	1 (33%)	0	0	0	0	0
Absence d'atteintes cardiaques	30	23	15	4	6	2	1	1
Présence d'atteintes pleuropulmonaires	15 (100%)	9 (60%)	8 (53%)	1 (6%)	0	0	0	0
Absence d'atteintes pleuropulmonaires	18	15	11	3	6	2	1	1

Nous avons trouvé des anticorps anti DNA chez 81% (13/16) des patients ; qui avaient une atteinte néphrologique.

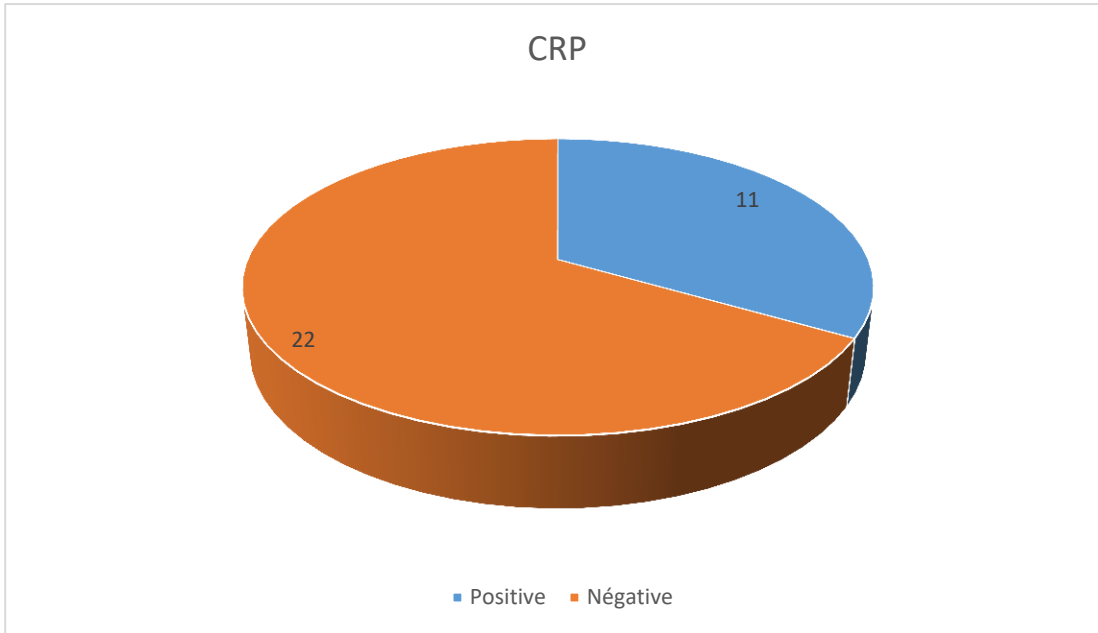


Figure 21: répartition des patients selon les atteintes inflammatoires non spécifiques (cas du CRP)

La CRP était revenue positive chez 33.3% (11/33) des patients.

5.4. Données thérapeutiques :

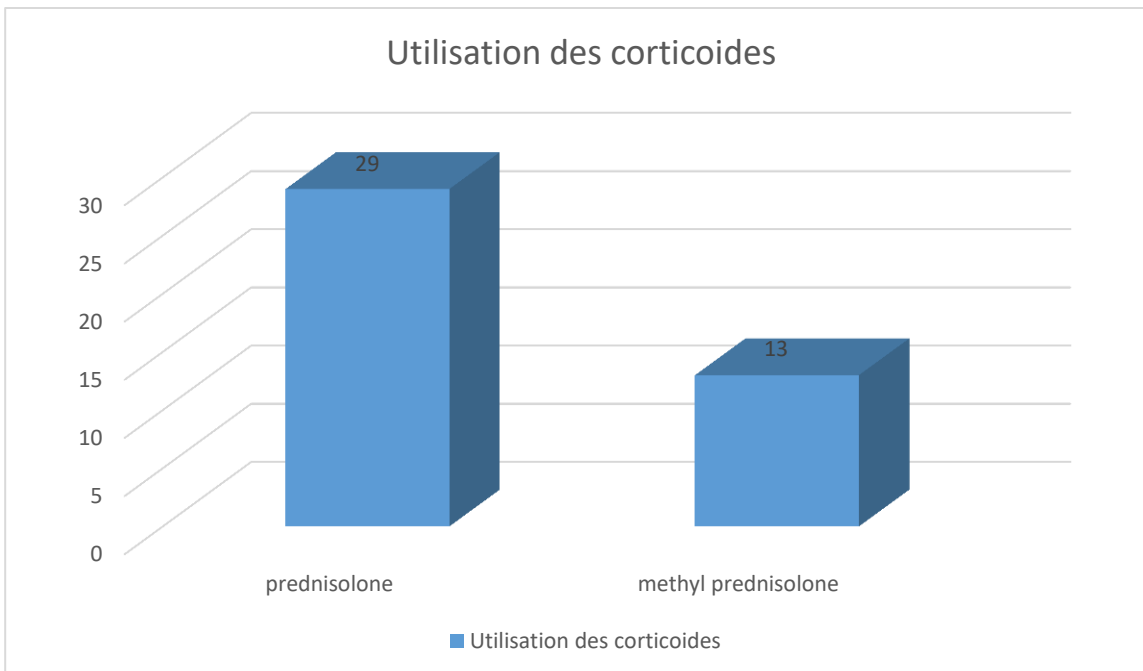


Figure 22: répartition des patients selon le type de corticoïde utilisé

La corticothérapie a été utilisée chez 100% de nos patients avec une fréquence de 87.9% (29/33) pour la prednisone et 39.4% (13/33) pour le méthyl prednisolone.

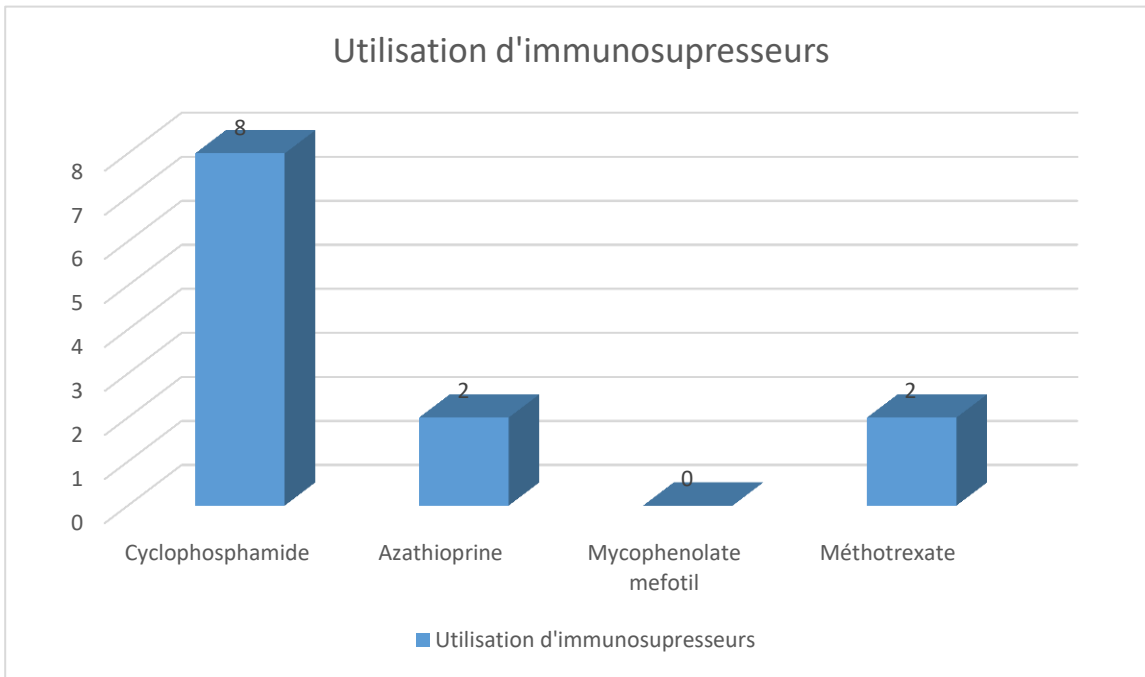


Figure 23: répartition des patients selon l'utilisation d'immunosuppresseurs

Le traitement immunosuppresseur a été utilisé chez 33.3% (11/33) de nos patients, et dans cette thérapeutique le cyclophosphamide a été utilisé chez 24.2% (8/33) des patients.

NB : Un malade peut avoir utilisé deux immunosuppresseurs en même temps.

Tableau XVIII: répartition des patients selon l'utilisation d'immunosuppresseurs en fonction de la présence ou non d'atteintes viscérales

	Utilisation d'immunosuppresseur	Pas d'utilisation d'immunosuppresseur	Total
Pas d'atteinte viscérale	1 (3,03%)	8 (24%)	9 (27%)
Présence d'atteinte viscérale	10 (30%)	14 (42%)	24 (72%)
Total	11 (33%)	22 (66%)	33 (100%)

Nous avons utilisé un immunosuppresseur chez 41,66% des patients ayant au moins une atteinte viscérale soit 10 patients sur 24.

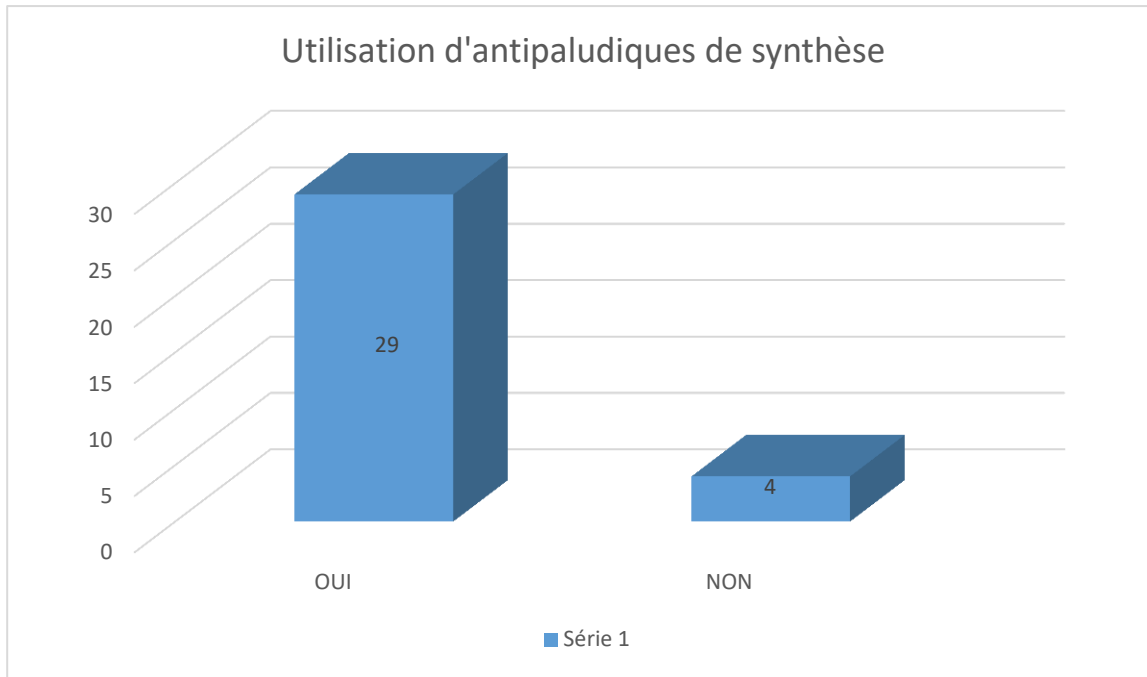


Figure 24: répartition des patients selon le traitement par anti paludique de synthèse.

Les antipaludiques de synthèse ont été utilisés chez 29 de nos patients soit 87.9 %.

L'antipaludique de synthèse utilisé était l'hydroxychloroquine dans tous les cas.

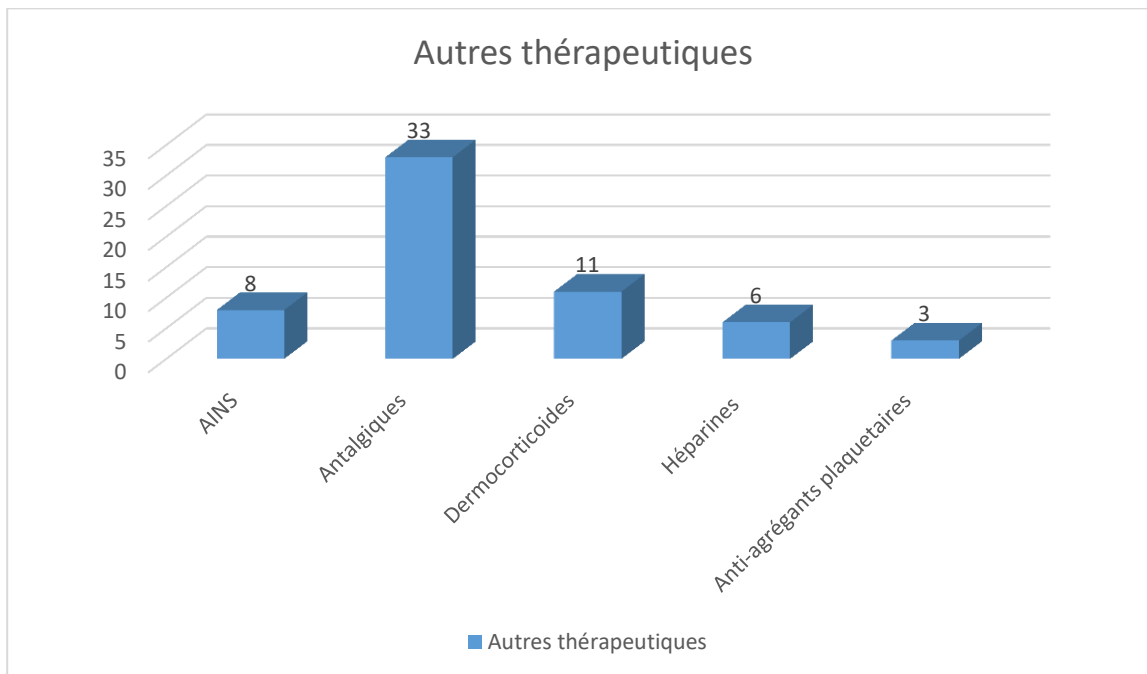


Figure 25: répartition des patients selon l'utilisation d'autres thérapeutiques associés

Tous nos patients ont reçu des antalgiques, nous avons utilisé des dermocorticoïdes chez 33.3% (11/33) des patients.

5.5. Évolutions :

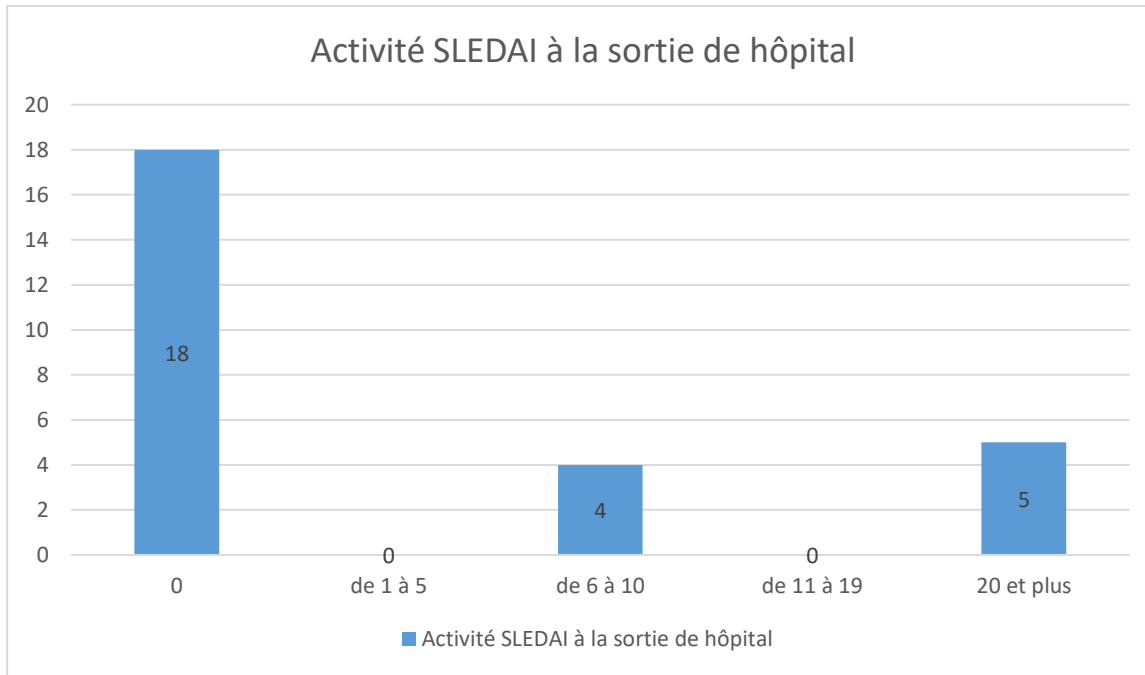


Figure 29: répartition des patients selon la classification SLEDAI à la sortie de l'hôpital

Au moment de leur sortie de l'hôpital 18 des patients sur 33 soit 54,54% avaient un SLEDAI à 0.

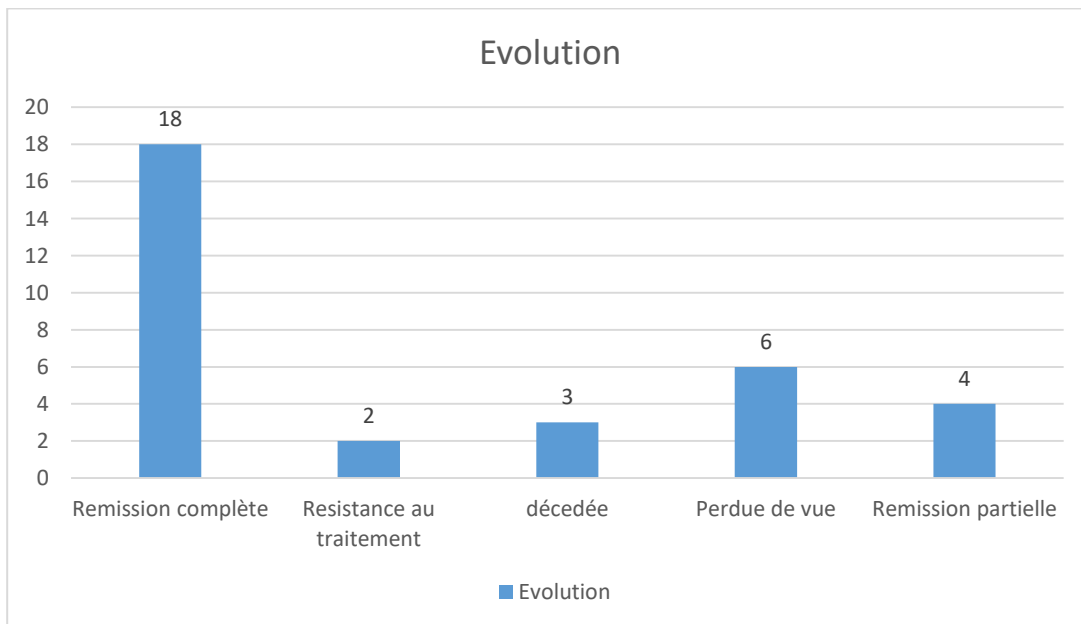


Figure 30: répartition des patients selon l'évolution

L'évolution était marquée, par une rémission complète, chez 54.5% (18/33) des patients, 18.18% (6/33) patients étaient perdus de vue et 12.12% (4/33) étaient en rémission partielle. Nous avons déploré 9.09% (3/33) de décès et 6.06% (2/33) de résistance aux traitements.

Tableau XIX: Relation entre l'utilisation d'immunosuppresseurs et l'évolution des patients.

Utilisations d'immunosuppresseurs	Rémission complète	Résistance au traitement	Décédé	Perdu de vue	Rémissions partielle	Total
Oui	5 (15%)	2 (6%)	3 (9%)	1 (3%)	0	11 (33%)
Non	13 (39%)	0	0	5 (15%)	4 (12%)	22 (66%)
Total	18 (54%)	2 (6%)	3 (9%)	6	4 (12%)	33 (100%)

Nous avons noté une rémission complète chez 45.45% (5/11) des patients ayant reçu un immunosuppresseur, 27.27% (3/11) sont décédés, 18.18% (2/11) ont résisté au traitement.

Tableau XX: Relation entre l'utilisation d'hydroxychloroquine et l'évolution des patients.

Utilisation d'Hydroxychloroquine	Remissions complète	Résistance au traitement	Décédé	Perdue de vue	Rémissions partielle	Total
Oui	18 (54%)	1 (3%)	3 (9%)	5 (15%)	2 (0,003 %)	29 (87%)
Non	0	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (0,003 %)	4 (12%)
Total	18 (54%)	2 (0,003 %)	3 (9%)	6 (18%)	4 (12%)	33 (100%)

Une rémission complète avait été retrouvée chez 62.06% (18/29) des patients sous APS, 6.89% (2/29) des patients sous APS étaient en rémissions partielle, 10.34% (3/29) des patients décédés, 17.24% (5/29) des patients sous APS étaient perdus de vue et 3.44% (1/29) des patients sous APS avaient résisté au traitement.

Tableau XXI: Relation entre le sexe des patients et l'évolution.

Sexe	Rémission complète	Résistance au traitement	Décédé	Perdu de vue	Rémission partielle	Total
Masculin	4 (12%)	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)	7 (21%)
Féminin	14 (42%)	1 (3%)	3 (9%)	5 (15%)	3 (9%)	26 (78%)
Total	18 (54%)	2 (0,003 %)	3 (9%)	6 (18%)	4 (12%)	33 (100%)

Les patients ayant une rémission complète étaient dans 77% (14/18) de sexe féminin. Les trois patients décédés étaient de sexe féminin.

Tableau XXII: Relation entre la tranche d'âge et l'évolution.

Tranche d'âge	Rémission complète	Résistance au traitement	Décédé	Perdu de vue	Rémission partielle	Total
Inférieure à 30 ans	4 (12%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0	7
De 31 à 40 ans	3 (9%)	1 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)	6
De 41 à 50 ans	6 (18%)	0	2 (6%)	3 (9%)	2 (6%)	13
Plus de 50 ans	5 (15%)	0	0	1 (3%)	1 (3%)	7
Totale	18 (54%)	2 (6%)	3 (9%)	6 (18%)	4 (12%)	33 (100%)

Les patients ayant une rémission complète étaient dans 33% (6/18) dans la tranche d'âge de 41 à 50 ans ainsi que les trois patients décédés.

DISCUSSION

6. Discussion :

En Afrique, très peu d'études ont été consacrées au LES, et singulièrement au Mali.

6.1 Limites et difficultés de notre travail

Elles ont été essentiellement :

- Le plateau technique insuffisant.
- Le caractère rétrospectif de l'étude
- Le problème d'accessibilité financière des malades.

6.2 Fréquence :

Nous avons pu colliger 33 cas de lupus érythémateux systémique de Décembre 2013 à Décembre 2018, ce résultat est nettement supérieur à celui de Dao qui a obtenu 17 cas en 10 ans dans le service de médecine interne du CHU Point G [4] et à celui de Tighankpa qui a réuni 21 cas en 5 ans, ce qui peut s'expliquer par le fait que le Luxembourg est plus au centre-ville que l'hôpital du Point G. A Cotonou Zomalheto et collaborateurs ont obtenu 33 cas sur 14 ans [5].

6.3 Données socio démographiques :

Le sex ratio, dans notre étude était de 0.26, le sexe féminin représentait 78% de l'échantillon. Cette prédominance féminine a été rapportée par la plupart des études. Zomalheto et collaborateurs ont trouvé un sex ratio de 0.031 [5]. Tighankpa a obtenu une prédominance féminine de 90.5% [3], Dao a retrouvé 94% de patients de sexe féminin [4]. Cette fréquence du sexe féminin a été décrite dans la littérature.

L'âge moyen était de 41,87 ans avec un écart type de 13.26, et des extrêmes allant de 21 ans à 72 ans. La tranche d'âge modale était de 41 ans à 50 ans. Cette tranche d'âge est différente de celle obtenue par Tighankpa qui avait trouvé une tranche d'âge modale de 15 à 34 ans [3], la tranche d'âge modale obtenue par Dao était de 15 à 25 ans [4]. Cette différence peut s'expliquer par l'effectif plus élevé de notre échantillon.

6.4 Données cliniques :

Les manifestations rhumatologiques étaient présentes chez 100% de nos patients, et étaient représentées par des arthralgies. Ce résultat est conforme à celui de Tighankpa chez qui la manifestation rhumatologique la plus représentée était l'arthralgie, elle était présente chez 100% de ces patients [3]. Zomalheto et collaborateurs ont trouvé que les manifestations articulaires étaient prédominantes (94%) [5]. Dao avait retrouvé une arthralgie chez 70.58% de ces malades [4]. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que dans notre contexte les malades consultent généralement en cas de douleur.

Les atteintes cutanéomuqueuses étaient présentes chez 25 de nos patients soit 78.8%, et l'éruption malaire chez 12 des patients soit 36.4%. Ces résultats sont supérieurs à ceux de Dao, qui avait retrouvé des lésions cutanées chez 65% de ses patients et le rash malaire était le signe le plus présent [4], Tighankpa a retrouvé une atteinte cutanée chez 71% de ces malades ; l'érythème malaire était le signe dominant [3]. Les lésions de lupus discoïde étaient présentes chez 12 de nos patients soit 36.4%, ce taux est supérieur à celui trouvé par Dao qui était de 3 cas sur 17 soit 17.7% [4], et Tighankpa a retrouvé un lupus discoïde chez 24% de ces malades [3]. Ces différences de résultat peuvent s'expliquer par le fait que ces études ne se soient pas déroulées dans un service de dermatologie mais plutôt de médecine interne.

Nous avons noté la présence d'atteintes viscérales chez 72% (24/33) des malades, parmi lesquelles 37,5% (9/24) avaient une seule atteinte viscérale, 41,6% (10/24) deux atteintes viscérales et 20 % (5/24) trois atteintes viscérales et plus.

Le sexe féminin représentait 75% (18/24) des patients ayant une atteinte viscérale, et le sexe masculin 25% (6/24). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos malades étaient de sexe féminin.

Les patients ayant une atteinte viscérale étaient dans 45% (11/24) dans la tranche d'âge de 41 ans à 50 ans ; Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos malades avaient un âge compris entre 41 et 50 ans.

La présence de protéinurie supérieure à 0,5g/jour a été retrouvée chez 15 de nos patients soit 45.5%. Par contre, Dao avait obtenu 58% de protéinurie supérieure à 0.5g/24h et un cas d'insuffisance rénale sur 17 [4], et Tighankpa a rapporté une atteinte rénale chez 28,57% des malades [3]. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par le fait que notre étude ait porté sur les manifestations viscérales.

Les manifestations neuro-psychiatriques étaient présentes dans 45.5% des cas. Ce résultat est comparable aux travaux de Meyer (30 à 40%) [23], et largement supérieur à celui retrouvé par Zomalheto et collaborateurs [5], et ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous avons pris en compte les céphalées qui sont difficiles à intégrer dans le contexte des manifestations cliniques du lupus ou autres pathologies. Les convulsions étaient présentes chez 6 des patients soit 20% et les pertes de connaissances chez 4 des patients soit 113.3%. Ces chiffres sont supérieurs à celui de la littérature selon Meyer [23] et cela peut s'expliquer par le nombre restreint de patient que nous avons colligé et le fait que la majorité de la population consulte quand les symptômes sont insupportables.

L'atteinte cardiaque était surtout marquée par des péricardites qui étaient présentes chez 9.1% des patients. Ce résultat est différent de celui de Meyer qui a trouvé un taux allant de 20 à 30% [22] ; il est comparable à celui de Tighankpa qui a aussi réalisé ses travaux dans un service de médecine interne.

La pleurésie était présente chez 15.2% de nos patients, ce taux est supérieur à celui trouvé par Tighankpa qui était 9.5% [3], mais proche de celui retrouvé par Dao qui était 17.6% [4].

6.5 Données biologiques :

Nous avons noté une atteinte hématologique chez 69.7% des patients. L'anémie était présente chez 51.5% des patients, suivie des thrombopénies, présentes chez 18.2% des patients. Ces résultats sont similaires à celui de la littérature selon Meyer [22], mais inférieur à celui retrouvé par Dao qui était de 76.5% pour l'anémie, et supérieur 11.8%, pour la thrombopénie [4] et ceci peut s'expliquer par le fait que notre étude est plus récente et que nous avons plus de malades que Dao.

Les anticorps anti nucléaires étaient positifs chez tous nos patients, et les anticorps anti DNA natifs chez 72.7% des patients. Ces résultats sont très proches de ce qui est décrit par Meyer [22], qui est respectivement de 98% et 70% [39], et de celui de Tighankpa qui avait trouvé une fréquence de 100% pour les anti-nucléaires et 73% pour les Ac anti DNA natifs ceci démontre la sensibilité élevée de ces anticorps dans le lupus.

Nous avons retrouvé la présence d'anticorps anti CCP chez un des patients soit 3%. Cette rareté des Ac anti CCP est conforme aux résultats rapportés dans la littérature [22], et sa présence pourrait évoquer une association de lupus à la polyarthrite rhumatoïde. Tighankpa n'a pas trouvé d'anticorps anti CCP [3].

Les anticorps anti SSA étaient présents chez 6 des patients soit 18.2%, et SSB chez 2 des patients soit 6.1%. Les Ac anti U1RNP chez 4 des patients soit 12.1%. Ce taux est proche, pour les Ac anti SSA et SSB, de celui de Meyer qui était de 14% [22].

6.6 Données thérapeutiques :

La corticothérapie a été utilisée chez la totalité des patients, résultat similaire à celui de Tighankpa [3]. Zomalheto et collaborateurs [5], sur 33 patients ont utilisé une corticothérapie chez 30, cette différence de résultat s'explique par le fait que notre étude ait été réalisée dans un service de médecine interne où on retrouve souvent des lupus systémiques.

Les immunosuppresseurs ont été utilisés chez 11 des patients soit 33.3% des patients, et ces raisons étaient soit l'association de Lupus avec d'autres maladies systémiques, soit à cause des manifestations rénales ou neurologiques graves, Zomalhoto et collaborateurs ont utilisés des immunosuppresseurs chez 12% des patients. L'explication possible à ce résultat pourrait être que le service de médecine interne hospitalise plus de manifestations viscérales graves d'où l'utilisation courante d'immunosuppresseurs.

Nous avons utilisé un immunosuppresseur chez 41.66% des patients ayant au moins une atteinte viscérale.

Les APS ont été utilisés chez 29 des patients soit 87.9%. Ceux qui n'en ont pas bénéficié étaient des patients qui sont décédés avant qu'on ait pu instaurer le traitement ou qui présentaient des contre-indications aux APS surtout d'ordre ophtalmologique. Ce résultat est superposable à celui retrouvé par Tighankpa qui est de 85.7% [3]. Ces deux études avaient été réalisées dans un service de médecine interne.

6.7 Evolution :

L'évolution était favorable avec une rémission complète chez 18 des patients soit 54.5% des patients, 4 des patients soit 12.1% des patients avaient une rémission partielle et 6.1% ont résisté au traitement, Zomalhoto et collaborateurs ont eu une évolution favorable chez 63% des malades [5]. Ce résultat pourrait s'expliquer par la prédominance d'atteinte viscérale dans notre étude par rapport à celle de Zomalhoto.

Cinq patients (45.45%) ayant reçu un immunosuppresseur, sur onze, étaient en rémissions complète, trois sont décédés, deux ont résisté au traitement et un patient a été perdu de vue, ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux de Meyer et collaborateurs qui avaient des résultats favorables dans 50 à 60% en cas de traitements par cyclophosphamide [57], ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous n'avons pas un échantillon très large.

Une rémission complète avait été retrouvée chez 60.2% des patients sous APS. Six virgule quatre-vingt-neuf pourcent des patients sous APS étaient en rémission partielle, 10.34% des patients décédés, 17.24% des patients sous APS étaient perdus de vue et 3.44% patient sous APS avait résisté au traitement.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion et recommandations

Conclusion :

Le LES est une maladie auto-immune, fréquente chez les sujets de sexe féminin, dans notre étude 78% (26/33).

Les manifestations articulaires et cutanées sont les manifestations cliniques les plus fréquentes, 100% et 65% (25/33) dans notre étude ; Mais elles peuvent être compliquée par des manifestations viscérales(72% (24/33) dans notre étude) grave souvent mortelles dont les plus fréquent sont les manifestations rénales (48,5% (16/33) dans notre étude) suivies des manifestations neuro psychiatriques (45% (15/33) dans notre étude), des manifestations pleuro pulmonaires (45% (15/33) dans notre étude) puis cardiaques(9% (3/33 dans notre étude). Sur le plan immunologique ces manifestations viscérales sont caractérisées par la présence d'anticorps antinucléaires, anti DNA et anti SM (100%, 72% (24/33) et 57% (19/33) dans notre étude).

Lorsque le traitement est bien adapté, ces manifestations viscérales peuvent régresser nous permettant d'obtenir une évolution favorable de la maladie lupique, ce traitement peut aller des corticoïdes aux immunosuppresseurs mais le traitement de fond de base reste l'hydroxychloroquine.

Recommandations :

Au terme de cette étude nous avons pu formuler les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires :

- Mettre en place un registre de maladies systémiques particulièrement pour le lupus au Mali comme dans le cadre du cancer ;
- l'amélioration du plateau technique par l'acquisition et la vulgarisation des tests immunologiques;
- le renforcement des ressources humaines en Médecine Interne, en dermatologie et en Rhumatologie par la formation des spécialistes;
- la réduction du coût des examens paracliniques;
- la disponibilité des médicaments spécifiques sur toute l'étendue du territoire national;
- la sensibilisation et la formation des médecins non spécialistes.
- -la création de centres de références pour la prise en charge du lupus.
- En informatisant les dossiers médicaux.

Aux personnels soignants :

- Faire une bonne éducation thérapeutique des patients atteints de lupus
- Sensibilisation des médecins sur le lupus par la formation
- Faire en sorte que les dossiers des patients soit exploitable.

Aux patients :

- un meilleur suivi clinique et une observance du traitement médicamenteux,
- éviter l'automédication.
- Sensibilisation des patients pour une bonne observance thérapeutique.

Références bibliographiques

01. Haute autorité de santé, pnds :has janvier 2017 mise à jour février 2020.8,9.
02. Guillevin L, Meyer O, Hachulla O, Sibilia J traités des maladies et syndromes systémiques 6eme ed. paris ; lavoisier ; 2017 : [210-211.]
03. TIGHANKPA K Lupus érythémateux systémique : aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques du 1^{er} octobre 2011 au 31 octobre 2017 dans le service de médecine interne du CHU Point G .Thèse de médecine FMPOS 06M355, Bamako 2018
04. 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 Mémoire de fin de cycle de médecine interne FMPOS 02 Bamako 2013
05. Zomalheto Zavier, Assogba Michee, Agbodande Anthelme, AtadokpedeFelix, Goumangbe Marcelle, Avimadje Martin. Lupus érythémateux systémique : particularité au Benin et en Afrique de l'ouest. La Tunisie medicale-2014 volume 92 : 707
06. Dan Lipsker, Jean Sibila lupus erythémateux. Paris :elsevier masson, 2013 :3-89
07. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus : a population- based cohort of 1 088 patients in Sweden. Br J Dermatol 2011 Jun (6) : 1335- 41.
08. Lipsker D. The need to revisit the nosology of cutaneous lupus érythematosus : the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE : difficult, incomplete and not always applicable. Lupus 2010 Aug ; 19 (9) : 1047- 9.
09. Vera- Recabarren MA, Garcia- Carrasco M, Ramos- Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus : clinical and immunological study of 270 patients. Br J Dermatol 2010 Jan (1) : 91- 101.
10. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. Lupus 2010 Aug (9) : 1050- 70.
11. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis : a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic diseases. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine 2009 ; 88 : 23- 31.
12. Trueb RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. Lupus 2010 Aug (9) : 1078- 86.
13. Grossman JM. Lupus arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Aug (4):

495- 506.

14. Alves EM, Macieira JC, Borba E, Chiuchetta FA, Santiago MB. Spontaneous tendon rupture in systemic lupus erythematosus : association with Jaccoud's arthropathy. *Lupus* 2010 Mar (3) : 247- 54.
15. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Osteoarticular manifestations of antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 Aug (3) : 523- 35.
16. Panopalis P, Yazdany J. Bone health in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009 Jul (3) : 177- 84.
17. Nruno moulin, comment je diagnostique et prend en charge une néphropathie lupique, Paris : elsevier masson, 2013 :257-258
18. ACR Ad Hoc Committe on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 599-608.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1725.
20. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations : report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2074-2082.
21. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes : relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003 ; 61 : 108-110.
22. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus : prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 985-992
23. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J Clin Res Edinburgh* 1983 ; 287 : 1088-1089
24. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome. A study of 82 patients. *Medecine* 2004 ; 83 : 280-291.
25. Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2000 ; 93 : 169-174.
26. Carmier D, Marchand- Adam S, Diot P, Diot E. Respiratory involvement in

systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir* 2010 Oct (8) : e66- 78.

27. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009 Oct (12) : 1053- 60.

28. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 Aug (3) : 491- 507.

29. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Bae SC, Sanchez- Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 (6) : 881- 7.

30. 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 Apr (4) : 1019- 27.

31. Schultz S, Derk C. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus : a survey of the literature. *The Open Autoimmunity Journal* 2009 : 10- 26.

32. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Feb 15 (3) : 198- 204.

33. Olivier meyer manifestations cliniques et biologiques - diagnostic du lupus érythémateux, Paris :elsevier masson, 2013 :63-69.

34. Meroni PL, Schur PH. ANA screening : an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010 Aug (8) : 1420- 2.

35. Antico A, Platzgummer S, Bassetti D, Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D. 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 Jul (8) : 906- 12.

36. Cohen D, Berger SP, Steup- Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010 May 14 ; 340 : .c2541.

37. Giannakopoulos B, Passam F, Ioannou Y, Krilis SA. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009 Jan 29 (5) : 985- 94.

38. Matrat A, Veysseyre- 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 Jan (1) : 28- 34.
39. Tan Y, Zhou W, Yu F, Fang Q, Yang HZ, Zhao MH. Detection of anti- C1q antibodies and anti- C1q globular head domain antibodies in sera from Chinese patients with lupus nephritis. *Mol Immunol* 2009 Jul (11- 12) : 2178- 82.
40. 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 Nov (11) : 1891- 6.
41. 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 Feb (1) : 53- 80, VII- VIII.
42. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C. Clinical features and prognosis of lateonset systemic lupus erythematosus : results from the 1 000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010 Jan (1) : 38- 44.
43. 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 Feb (2) : 119- 29.
44. Ruiz- Irastorza G, Khamashta MA. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 Aug (4) : 575- 82.
45. Ruiz- Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010 Oct 30 (9751) : 1498- 509.
46. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb (2) : 295- 306.
47. Katz U, Zandman- Goddard G. Drug- induced lupus : an update. *Autoimmun Rev* 2010 Nov (1) : 46- 50.
48. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti- TNF- induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Jul (7) : 716- 20.
49. Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug- induced lupus : an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009 Oct (11) : 935- 40.
50. 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 Jun (6) : 1143- 9.
51. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. Malignancy in systemic lupus erythematosus : a nationwide cohort study in Taiwan. *Am J Med* 2010 Dec (12) :

1150 e1- 6.

52. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 (2 Pt 1) : 341-53.

53. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 (12 Pt 1) : 953-62

54. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus : update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 65 (6) : e179-93

55. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus : update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 65 (6) : e195-213.

56. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (1) : 20-8.

57. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011 ; 118 (2) : 415-22

58. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 (4) : 620-5.

59. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986 ; 314 (10) : 614-9.

60. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992 ; 340 (8822) : 741-5.

61. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 (8) : 2121-31.

62. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus

cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis : systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; 89 (4) : 227-35.

63. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 (10) : 971-80.

64. Arnaud L, Amoura Z. Systemic lupus and biotherapy : 2010 update. *Rev Med Interne* 2010 ; 31 Suppl 3 : S296-303.

65. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients : report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011 ; 20 (2) : 206-18.

66. Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies : do the benefits outweigh the risks ? A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 (13) : 2042-8.

Annexes

Fiche d'enquête

Nom..... Prénom.....

1. Sexe..... (1 masculin) (2 féminin)

2. Age.....

2. Tranche d'âge.....

(1= de 18 à 30 ans), (2= de 31 à 40 ans), (3= de 41 à 50 ans), (4= plus de 50 ans)

3. Adresse.....

(1= Bamako, 2= Kaye, 3= Koulikoro, 4=Sikasso, 5= Ségou, 6= Mopti, 7= Tombouctou
8= Gao, 9= Kidal, 10= Ménaka, 11= Taoudéni)

4. Ethnie.....

(1=Bambara, 2=soninké, 3=malinké, 4=peulh, 5=Bobo, 6=Dogon, 7=sonrhaï,
8=Touareg, 9=autre

5. Statut matrimonial.....

(1=Marié, 2= Célibataire, 3=veuf (ve))

6. Niveau d'instruction.....

(1=non scolarisé, 2= niveau primaire, 3= niveau secondaire, 4= niveau universitaire)

II) ANTÉCÉDENTS

1. Médicaux.....

(1=HTA, 2= DIABETE, 3= ASTHME, 4= DREPANOCYTOSE, 5=AUTRES,

2. Chirurgicaux.....

(1=ATCD DE CHIRURGIE, 2= PAS D'ATCD DE CHIRURGIE)

3. Obstétricaux.....

Nombre de Grossesse.....

Nombre de Parité.....

Nombre d'avortement.....

Nombre de prématurité.....

Nombre de mort née.....

III) ASPECTS CLINIQUES,

1. Signes généraux : 1=oui, 2=non

1= Fièvre/..../

2=Fatigue/..../

2. Atteinte cutanéomuqueuse : 1= oui, 2= non

1=Éruption malaire en ailes de papillon /...../

2=Eruption de lupus discoïde /...../

3=Photosensibilité /...../

4=Ulcérations buccales ou naso-pharyngées /...../

6=Œdème (siège) /...../

7= Alopecie/...../

8=Phénomène de Raynaud/...../

9=Autres à préciser.....

3. Atteintes rhumatologiques (Ostéo-articulaire et musculaire) : 1=oui 2=non

1=Arthralgies/...../

2=Arthrites /...../

3=Myalgies /...../

4=Synovite /...../

5=Autre à préciser.....

4. Néphropathie lupique : 1=oui, 2=non

1=Protéinurie supérieure à 0,5g/24H /...../

2=Cylindres urinaires/...../

3=Clairance de la créatinine diminué/...../

4=Hypoprotidémie /...../

5=Hypo albuminémie /...../

6=Calcémie/...../

7= Autres à préciser.....

5. Atteinte des séreuses : 1=oui, 2=non

1=Ascite /...../

2=Pleurésie /...../

3=Péricardite /...../

4= Autres à préciser.....

6. Atteinte cardio-pulmonaire : 1=oui, 2=non

1=Péricardite

2=Myocardite /...../

3=Endocardite/...../

4=Pleuro-pneumopathie /...../

5=Autres à préciser.....

7. Atteinte neuropsychiatrique : 1=oui, 2=non

1=Convulsion /...../

2=Psychose /...../

3=Déficit moteur/...../

4=Déficit sensitif/...../

5=Autres à préciser.....

8. Atteinte viscéral :....., 0=non, 1= 1 atteinte viscéral, 2= 2 atteintes viscéral, 3= 3 atteintes viscéral, 4= 4 atteintes viscéral ou plus (à préciser)

9. Type d'atteinte viscéral :

1= Atteinte rénale

2= Atteinte neurologique

3= Atteinte cardiaque

4 = Atteinte pulmonaire

5= Atteinte pleurale

6= Atteinte péritonéale

7= Atteinte hépato-splénique

IV) ASPECTS BIOLOGIQUES

1) Hématologie: 1=oui 2= non

1=Anémie hémolytique /...../

2=Leucopénie (< 4000) /...../

3=Thrombopénie (<100000) /.../

4=CRP positive /...../

5. Autres à préciser.....

2. Immunologie: 1=oui , 2=non

1=Ac AN positif /...../

2= Ac anti DNA natif positif/...../

3=Ac anti-Sm positif/...../

4=Ac anti SSA

5=Ac anti SSB

6=Ac anti U1RNP

7=Ac anti JO1

8=Ac anti CCP

9= Test de coombs direct-indirect positif/...../

10=Autres à préciser.....

V) CLASSIFICATIONS

• **Récapitulatif en fonction des critères ARA de 1982 et modifiés en 1997**

Critères	Oui	Non
1- Éruption malaire an ailes de papillon		
2- Éruption discoïde		
3- Photosensibilité		
4- Ulcérations buccales ou nasopharyngées		
5- Polyarthrite non érosive		
6- Pleurésie ou péricardite		
7- Atteinte rénale ; protéinurie > 0,5g/24h (ou +++) ou cylindres urinaires		
8- Atteinte neurologique : convulsion 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- Désordre immunologique : présence, a- d'anticorps anti-ADN natif ou b- anticorps anti-Sm ou c- d'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants : - Taux anormal d'IgG ou M anticardiolipine - Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard - Fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois) confirmé par un test de Nelson ou une immunofluorescence absorbée		
11- Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires		
AU TOTAL :/11		

SLEDAI au moment de l'hospitalisation.

Valeurs	Manifestations	Définitions	Score
8	Convulsion	Apparition récente Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses	
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse	
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif, avec au moins deux ou plus des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice	
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse	
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien	
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses, mais résistant aux antalgiques majeurs	

8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente Artériosclérose exclue	
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite	
4	Arthrites	Plus de deux articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire)	
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associée à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite	
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges	
4	Hématurie	> 5 GR/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause	
4	Protéinurie	> 0,5 g/24 h, apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24 h	
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection	
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaques ou diffuse	
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales	
2	Nouveau Rash	Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire	
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaissement pleural	
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique	
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < normale	

		du laboratoire	
2	Anti-ADN	Positivité > 25 p. 100 par le test de Farr ou taux > normale du laboratoire	
1	Fièvre	> 38 °C en l'absence de cause infectieuse	
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³	
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse	

Score 1 :

REPARTITION DES SCORES	
SLEDAI 0 : pas d'activité	
SLEDAI 1-5 : activité légère	
SLEDAI 6-10 : activité modérée	
SLEDAI 11-19 : activité élevée	
SLEDAI 20 : activité très haute	

VI) TRAITEMENT :

1. Corticothérapie: 1=oui, 2=non

1=prednisolone/...../

2=Méthylprednisolone/...../

2. Immunosuppresseurs : 1=oui, 2=non

1=cyclophosphamide/...../

2=Azathioprine/...../

3=Mycophénolate Mofétil/...../

4=Méthotrexate/...../

5=Autres/...../

3. Antipaludéen de synthèse: 1=ooui, 2=non

1=hydroxychloroquine/...../

2=chloroquine/...../

4. Antibiothérapie: 1=ooui ; 2=non

1=Amoxicilline plus acide clavulanique/...../

2=Ceftriaxone/...../

3=Cefotaxime/...../

4=Autres antibiotique/...../

5. Autres traitements : 1=ooui ; 2=non

1= AINS:/...../

2= Dermocorticoïdes/...../

3= Anti agrégeant plaquettaire/...../

4= héparine/...../

5= statines/...../

6

VII. EVOLUTION : 1=ooui, 2=non

1=Rémission complète:/...../

2=Résistance au traitement:/...../

3=Décédé:/...../

4=Perdue de

Fiche signalétique

Nom : MALE

Prénom : Mahamadou

Section : Médecine



Titre : Etude des manifestations viscérales au cours du lupus systémique dans le service de médecine interne DU CH-ME « Le Luxembourg »

Année de la soutenance : 2019-2020

Pays : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'Odonto Stomatologie.

E mail : malemahamadou@gmail.com

Secteur d'intérêt : Médecine interne du CH-ME Luxembourg

Résumé :

Le lupus érythémateux systémique (ou disséminé) est une maladie auto-immune touchant préférentiellement la femme jeune, il est responsable d'une atteinte poly viscérale (ou multi systémique). L'atteinte d'un ou plusieurs « systèmes » peut être simultanée ou apparaître au fur et à mesure. L'évolution se fait par poussées.

Il s'agit d'une étude transversale avec recueil rétrospective des données, qui s'était dérouler de Décembre 2013 à Décembre 2018, elle avait portée sur les atteintes viscérales au cours du lupus, dans le service de médecine interne du CH-ME. Ont été inclus dans l'étude, les patients : ayants présenter au moins quatre des onze critères diagnostiques de l'ACR retenus en 1982 et modifiés pour la classification de la maladie lupique en 1997, et ayants bénéficié d'un examen clinique complet.

Aux termes de notre étude nous avons colligés 33 dossiers de LES.

Les femmes représentaient 78% avec un sexe ratio de 0.26. La tranche d'âge de 41 à 50 ans représentait 39.4%, avec des extrêmes allant de 21 à 72 ans, l'âge moyen était de 41.87 ans avec un écart type de 13.26. Les atteintes rhumatologiques sont présentes chez la totalité des patients, les atteintes cutanées présentes chez 25 de nos patients soit 75.8%. Pour les manifestations viscérales, les atteintes néphrologiques ont été retrouvées chez 48.5% des patients. Les atteintes cardio-pulmonaires et neuropsychiatriques étaient présentes chez 15 patients soit 45.5% des patients. Et on avait une atteinte des séreuses chez 5 patients soit 15.2%, les atteintes hématologiques ont été retrouvé chez 73.3% des patients. Les anomalies immunologiques : Anti nucléaires : 100%, Anti DNA : 72.7%, Anti SM : 57.6%.

Le traitement de fond à base d'hydroxychloroquine a été utilisé chez 86.7% des patients, les corticoïdes chez tous nos patients, les immunosuppresseurs chez 36.7% des patients.

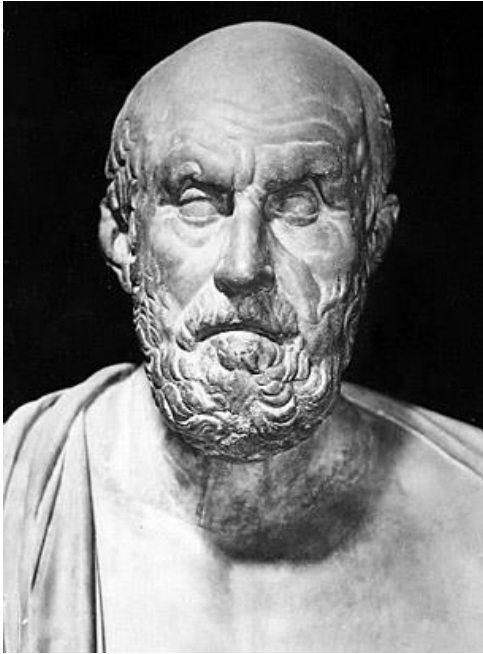
L'évolution était favorable avec une rémission complète chez 18 des patients soit 54.5% des patients, 4 des patients soit 12.1% des patients avaient une rémission partielle et 6.1% ont résisté au traitement.

Cinq patients soit (45.45%) ayant reçu un immunosuppresseur, sur onze, étaient en rémissions complète, trois sont décédés, deux ont résisté au traitement et un patient a été perdu de vu.

Une rémission complète avait été retrouvée chez 18 patients sous APS, 2 patients sous APS étaient en rémissions partielle, 3 patients décédés, 5 patients sous APS perdus de vue et un patient sous APS avait résisté au traitement.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique, manifestations viscérales, médecine interne, Bamako, CH-ME Luxembourg.

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 jamais 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 estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

- Je le jure -