



ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AAN	: Anticorps anti nucléaires
Ac	: Anticorps
ACR	: Collège des rhumatologues américains
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
Ag	: Antigène
APS	: Antipaludéens de synthèse
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CRP	: C réactive protéine
CTC	: Corticothérapie
FR	: Facteur rhumatoïde
Ig	: Immunoglobuline
LES	: Lupus érythémateux systémique
LMNH	: lymphome malin non hodgkinien
PAN	: Périarthrite noueuse
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PTI	: Purpura thrombopénique idiopathique
SAPL	: Syndrome des anti-phospholipides
SGS	: Syndrome de Gougerot Sjogren
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
TBK	: Tuberculose
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutination
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Patients et méthodes.....	4
1. Types d'étude.....	4
II. Méthodologie.....	5
III. Saisie des données et analyse statistique.....	6
IV. Considérations éthiques.....	7
RESULTATS	8
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	9
1. Sexe.....	9
2. Age.....	9
3. Etat matrimonial des patients.....	10
4. Couverture médicale.....	11
II. Antécédents.....	11
III. Délai diagnostique.....	12
IV. Répartition des pathologies auto-immunes chez le sujet âgé.....	13
1. Fréquence des pathologies auto-immunes.....	13
2. Etude bivariée de la répartition des pathologies auto-immunes selon les classes d'âge.....	14
3. Répartition des pathologies auto-immunes selon l'âge.....	15
V. Caractéristiques cliniques.....	17
1. Signes généraux.....	17
2. Atteinte rhumatologique.....	18
3. Atteinte pleuro-pulmonaire.....	18
4. Atteinte rénale.....	19
5. Atteinte cardio-vasculaire.....	20
6. Atteinte neurologique.....	20
7. Atteinte dermatologique.....	21
8. Autres manifestations cliniques.....	21
9. Caractéristiques paracliniques.....	22
10. Traitements.....	25
11. Evolution.....	26
DISCUSSION	28
I. Généralités.....	29
II. Modifications du système immunitaire chez le sujet âgé.....	31
1. Lymphocytes T.....	31
2. Lymphocytes B et autoanticorps.....	32
3. Monocytes, macrophages, cellules dendritiques.....	33
4. Autoanticorps.....	34
III. Maladies auto-immunes.....	36
IV. Maladies auto-immunes et vieillissement.....	37

V. Répartition des maladies auto-immunes chez le sujet âgé	38
1. Lupus érythémateux systémique du sujet âgé (LES).....	39
2. Syndrome de Gougerot -Sjogren.....	42
3. Polyarthrite rhumatoïde.....	45
4. Artérite à cellules géantes.....	46
5. La maladie de Biermer	49
VI. Particularités du traitement des maladies systémiques du sujet âgé	51
CONCLUSION	53
ANNEXES	55
RÉSUMÉ	62
BIBLIOGRAPHIE	66

A decorative rectangular frame with intricate, symmetrical scrollwork and floral patterns in a light gray color. The frame encloses a central area with a textured, light gray background. The word "INTRODUCTION" is written in a bold, black, serif font, centered within this area.

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes sont des pathologies fréquentes chez le sujet jeune. Leur incidence diminue avec l'âge.

Certaines maladies auto-immunes s'éteignent avec l'âge et les nouveaux cas se raréfient (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde), d'autres peuvent survenir à tout âge (maladie de Basedow, purpura thrombopénique), d'autres peuvent présenter des formes particulières au sujet âgé comme la périartérite noueuse, d'autres sont plus particulières au sujet âgé comme les dermatoses bulleuses ou certaines affections vasculaires (granulomatose avec polyangéite, artérite à cellules géantes, pseudo polyarthrite rhizomélique).

Pour le lupus érythémateux systémique par exemple, les formes à début tardif sont estimées à 5% des cas [1].

Leur prise en charge est complexe. L'enjeu thérapeutique est d'autant plus important que les maladies auto-immunes ont un retentissement fonctionnel qui aggrave l'atteinte accompagnant le vieillissement et les maladies associées. D'ailleurs, le vieillissement et les maladies associées interfèrent très souvent avec leur prise en charge car ils conduisent à un retard du diagnostic et/ou du traitement, à une limitation des moyens thérapeutiques et à une exposition accrue aux accidents iatrogènes.

- L'objectif de ce travail est double :
- principalement : étudier la fréquence et la répartition des maladies auto-immunes chez le sujet âgé.
- secondairement : comparer la fréquence de ces maladies chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune pendant la même période.



*PATIENTS
&
MÉTHODES*

I. Patients et méthodes :

1. Types d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, rétrospective, portant sur des patients admis pour une pathologie auto-immune et dont l'âge est supérieur ou égal à 65 ans. L'âge de 65 ans a été adopté d'après la définition de l'OMS du sujet âgé [2] ;

1.1. Lieu de l'étude :

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir du service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech.

1.2. Durée de l'étude :

L'étude a porté sur 60 patients recrutés durant la période allant de septembre 2004 à septembre 2015.

1.3. Population cible :

Ont été inclus dans notre étude les patients répondant aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :
 - ✓ Patients dont l'âge est supérieur ou égal à 65 ans
 - ✓ Patients atteints de pathologies auto-immunes
- Critères d'exclusion :
 - ✓ Patients dont le diagnostic de pathologies auto-immunes a été posé avant l'âge de 65 ans
 - ✓ Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable

II. Méthodologie :

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe I) mentionnant les paramètres suivants :

✓ **Données sociodémographiques :**

- Age
- Sexe
- Situation familiale

✓ **Données cliniques**

- Les antécédents personnels et familiaux
- Le mode d'admission
- L'interrogatoire et l'examen physique : à la recherche de manifestations générales ,dermatologiques ,rhumatologiques, rénales, neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires.

✓ **Données para-cliniques :**

▪ **Bilan biologique général :**

- ✓ Bilan inflammatoire
 - VS
 - CRP
 - Hémogramme
- ✓ Bilan rénal
 - Urée et créatinine
 - Protéinurie de 24h
- ✓ Bilan hépatique
- ✓ Ionogramme complet

▪ **Imagerie :**

- ✓ Radiographie :
 - Pulmonaire
 - De l'articulation atteinte
- ✓ Données échographiques :
 - Echocardiographie
 - Echographie abdomino-rénale
- ✓ Données tomodensitométriques :
 - TDM thoracique

▪ **Bilan immunologique :**

- Anticorps antinucléaires (ANA) ;
 - Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-DNAn (natif), anti-nucléosomes et anti-histones ;
 - Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-ENA): anti-Sm, anti-RNP, anti-SSa et anti-SSb ;
 - Ac anti-phospholipides ;
 - Facteur Rhumatoïde.
- ✓ **Traitement**
 - ✓ **Evolution**

III. Saisie des données et analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0. L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).

L'étude de la distribution normale des variables a été faite par le test de Kolmogorov-Smirnov. En analyse bivariée, la comparaison des variables qualitatives a fait appel au test statistique de Chi² de Pearson et celui de Fisher si nécessaire. Le test t de Student ou le test de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables continues.

L'analyse multivariée par régression logistique binaire a été utilisée pour modéliser les facteurs prédictifs de la rechute.

Cette méthode convient aux modèles dans lesquels les variables sont dichotomiques. Dans notre cas on se propose de prévoir la rechute des malades atteints de connectivite en fonction de certaines valeurs ou d'un ensemble de variables explicatives.

Ainsi, la variable d'intérêt était la rechute des malades. Les variables dont l'association était significative au seuil de 20 % en analyse bivariée ont été incluses dans un modèle multivarié.

Les variables retenues dans le modèle final ont été sélectionnées en utilisant une méthode stepwise forward avec un seuil d'entrée à 0,2 et un seuil de sortie à 0,05.

Le test de Hosmer Lemeshow a été utilisé pour examiner la qualité du modèle final de régression logistique. Le seuil de significativité était retenu pour un $p < 0,05$.

IV. Considérations éthiques :

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.



RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

1. Sexe :

Notre série comprend 60 patients dont 38 femmes soit 63,3% de la population étudiée et 22 hommes soit 36,7% avec un sex ratio homme/femme de 0,58.

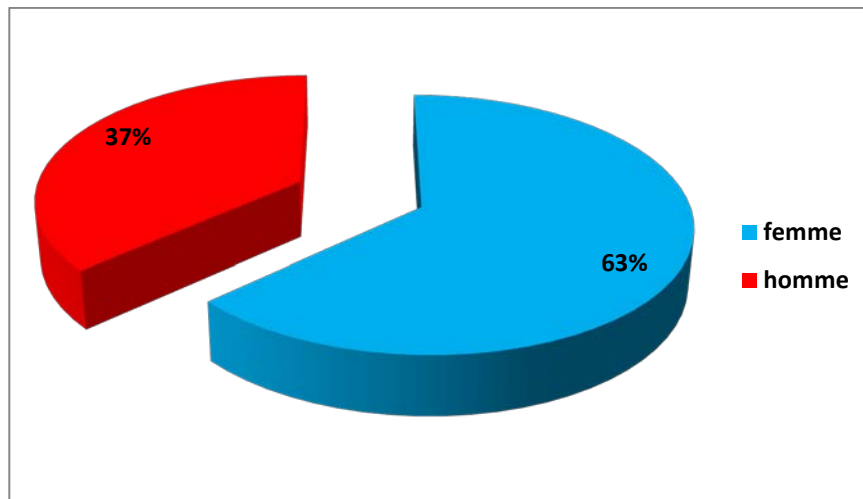


Figure 1 : répartition des patients selon le sexe

2. Age :

La moyenne d'âge des patients recrutés était de 70,70 ans \pm 5,77 avec un âge médian à 70 ans et des âges extrêmes allant de 65 ans à 87 ans.

Nous avons réparti les personnes âgées de plus de 65 ans en 3 tranches d'âge , chacune correspond à un groupe :les young old (les jeunes âgés :65–74 ans),les old old (les vieux :75–84 ans) ,les oldest old (les plus âgés :85 ans et plus).La figure 2 résume nos résultats :

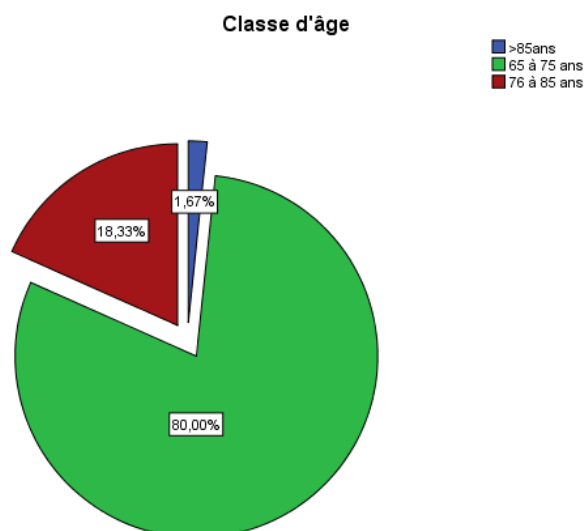


Figure 2 : répartition des patients selon les classes d'âge

Nous avons étudié le sexe des patients en fonction des tranches d'âge

Tableau I : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

			Age		
			65 à 75 ans	76 à 85 ans	>85ans
Sexe	Femme	Effectif	31	7	0
		Pourcentage %	81,6%	18,4%	0,0%
	Homme	Effectif	17	4	1
		Pourcentage %	77,3%	18,2%	4,5%

3. Etat matrimonial des patients :

Parmi les 60 patients, 36 d'entre eux (60%) étaient mariés, 22 (36,7%) étaient veufs et 2 (3,3%) étaient divorcés.

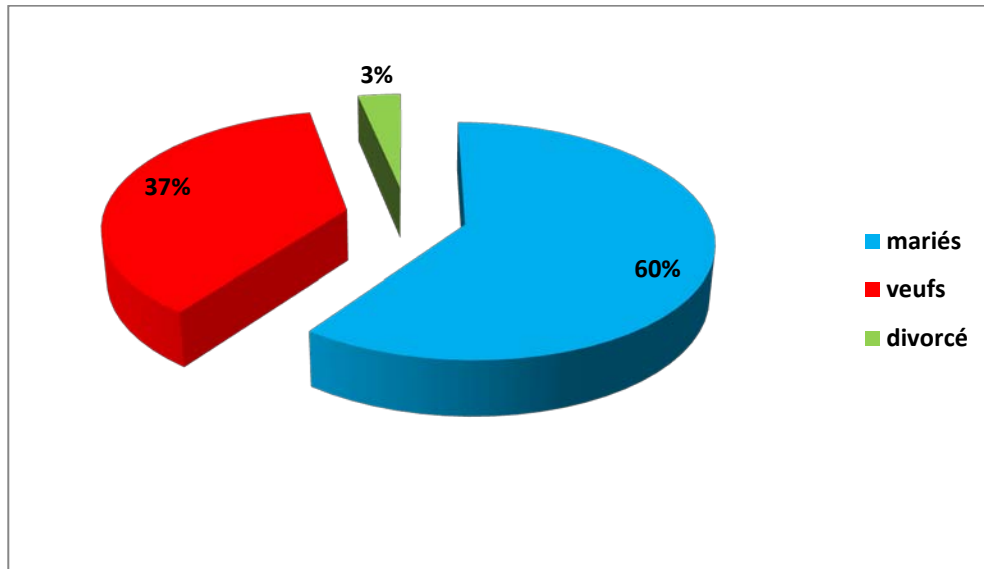


Figure 3 :répartition des personnes âgées selon l'état matrimonial

4. Couverture médicale :

Soixante cinq pour cent des patients de notre étude avaient une couverture médicale.

II. Antécédents :

Dix sept patients soit 28,3% des cas avaient comme antécédent une HTA, 12 patients (20%) étaient diabétiques, 9 cas (15%) avaient des avortements à répétition durant la période reproductive, 2 cas (3,3%) avaient comme antécédent une tuberculose .

L'ensemble des antécédents est rapporté dans le tableau II.

Tableau II : répartition des antécédents chez la population étudiée

Type d'antécédent	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Hypertension artérielle	17	28,3
Diabète	12	20
Avortement à répétition	9	15
Tuberculose	2	3,3
Cholécystectomie	4	6,6
Colpectomie	1	1,6
Zona	1	1,6
Gastrite	1	1,6
Cataracte	1	1,6
BPCO	1	1,6
Fracture du col fémoral	1	1,6
Prostatectomie	1	1,6
Tumeur gastrique	1	1,6
Hernie ombilicale opérée	1	1,6
Hernie discale opérée	1	1,6
Thyroidectomie	4	6,6
Hystérectomie	1	1,6
Insuffisance rénale chronique terminale	1	1,6

III. Délai diagnostique

Le délai moyen du diagnostic chez nos patients, défini par l'intervalle de temps entre le début de la symptomatologie et la première consultation, est rapporté dans le graphique ci-dessous. Il était de 12 mois avec des extrêmes allant de 10 jours à 4 ans.

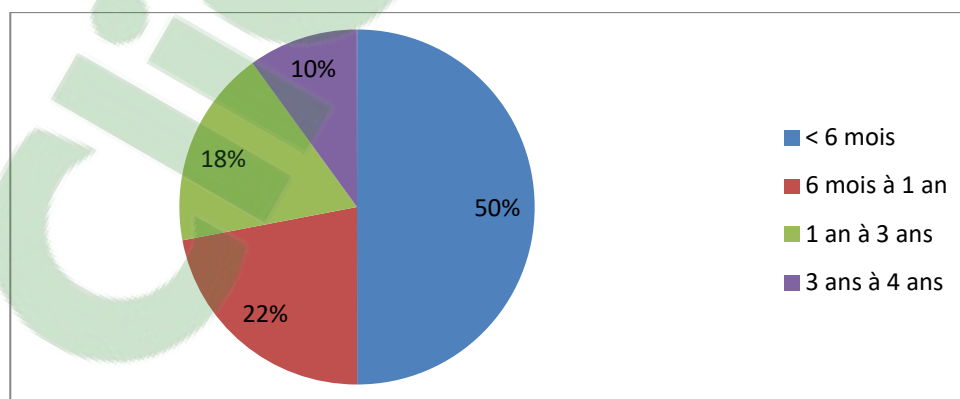


Figure 4 : Délai diagnostique de la maladie

Nous avons étudié le délai diagnostique moyen de chaque pathologie.

Tableau III : le délai diagnostique selon les maladies

Maladie	Délai diagnostique moyen
Lupus érythémateux systémique	9 mois
Syndrome de Gougerot sjogren	16 mois
Polyarthrite rhumatoïde	3 mois
Artérite à cellules géantes	14 mois
Maladie de Biermer	1 an
PTI	10 jours
Sclérodermie	1 mois
SPA	3 mois
Granulomatose avec polyangéite	4 mois
Maladie de takayasu	5 mois
Polymyosite	1 an

IV. Répartition des pathologies auto-immunes chez le sujet âgé :

1. La fréquence des pathologies auto-immunes :

Dans notre série, les pathologies auto-immunes représentaient 35% (n=60) des pathologies retrouvées chez le sujet âgé (n=169). Par contre, ces maladies constituaient 73% (n= 2187) des pathologies retrouvées chez le sujet jeune(n= 2974).

A part les pathologies auto-immunes, les autres pathologies retrouvées chez le sujet âgé étaient représentées essentiellement par les hémopathies malignes, les cancers solides et la cirrhose hépatique. Le détail de ces pathologies est rapporté dans le tableau IV

Tableau IV: Autres pathologies rencontrées chez les sujets âgés de notre étude

pathologies	Nombre de patients	Pourcentage
Myélome multiple	24	14%
LMNH	20	11%
Cancers solides	10	6%
Péricardite chronique constrictive	7	4%
TBK	12	7%
Cirrhose hépatique	19	11%

La fréquence de chaque pathologie auto-immune est rapportée sur la figure ci-dessous :

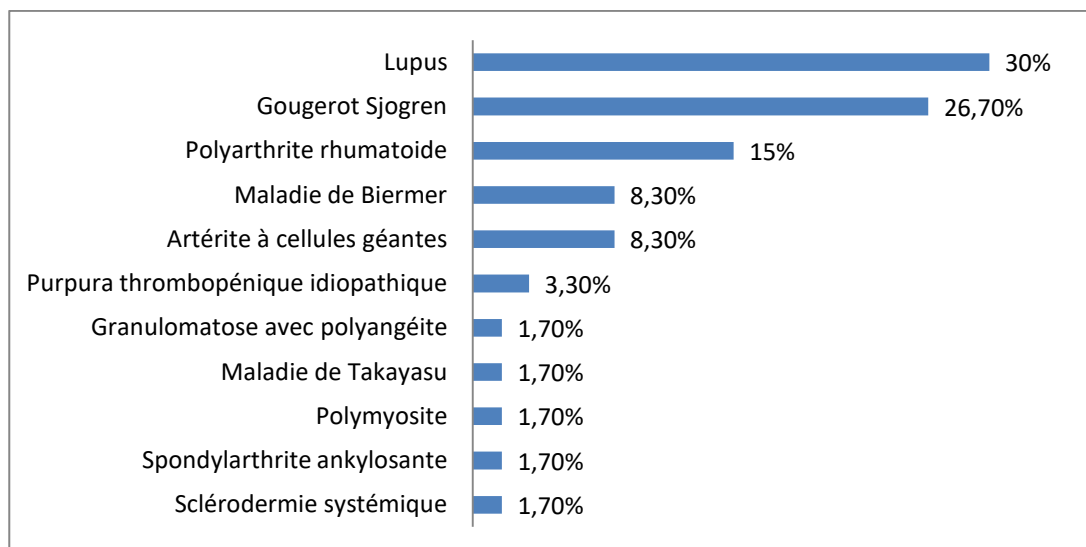


Figure 5: répartition des pathologies auto-immunes selon La fréquence

2. Etude bivariée de la répartition des pathologies auto-immunes selon les classes d'âge :

Nous avons étudié l'âge moyen de chaque groupe de pathologie(connectivite, vascularite, rhumatisme inflammatoire, autres).

TableauV : l'âge moyen des patients selon les groupes de pathologies

	n	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	P
Connectivite	36	70,42	6,180	65	87	0,42
Vascularite	7	68,57	3,457	65	75	
Rhumatisme inflammatoire	10	71,20	5,594	65	80	
Autre	7	73,57	5,563	65	80	
Total	60	70,70	5,779	65	87	

Il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes nosologiques de pathologies chez le sujet âgé.

Nous avons étudié la répartition des pathologies auto-immunes en fonction des tranches d'âge.

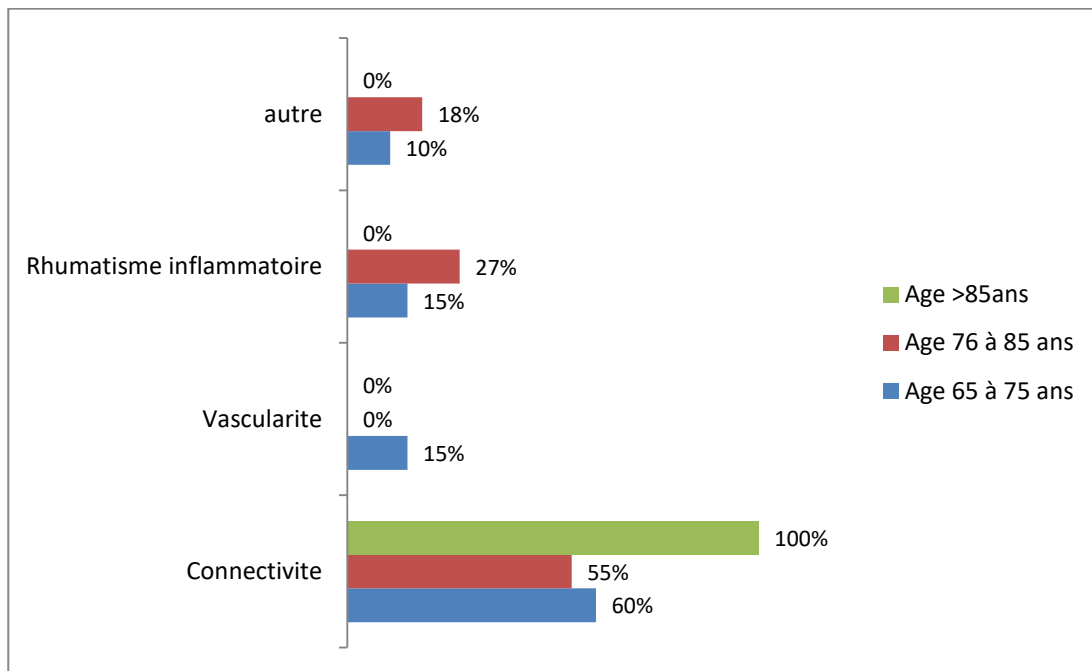


Figure 6 : répartition des groupes de pathologies selon les tranches d'âge

Les trois tranches d'âge sont caractérisées par une plus grande fréquence des connectivites. Les vascularites sont retrouvées uniquement dans la tranche d'âge 65–75 ans.

3. Répartition des pathologies auto-immunes selon l'âge :

En comparant les pathologies auto-immunes chez le sujet âgé de 65ans et plus à celles du sujet jeune pendant la même période, nous notons que le GJS, la PR, la maladie de Horton et la maladie de Biermer sont plus fréquentes et ce de façon significative chez le sujet âgé, alors que la maladie de Behçet est plus fréquente chez le sujet jeune.

Tableau VI: Comparaison des maladies auto-immunes chez le sujet âgé et le sujet jeune

Diagnostic	Sujet âgé n=60		Sujet jeune n= 2187		P
	N	%	n	%	
Lupus+	18	30,0	649	29,7	0,95
lupus-	42	70,00	1538	70,3	
Gougerot+	16	26,7	260	12,0	0,00058
Gougerot-	44	73,3	1927	88,0	
Behcet+	0	0,0	520	24,0	0,0000000 1
Behcet-	60	100,0	1667	76,0	
PR+	9	15,0	141	6,0	0,0088
PR-	51	85,0	2046	94,0	
SPA+	1	1,7	118	5,4	0,37
SPA-	59	98,3	2069	94,6	
Sarcoïdose+	0	0,0	88	4,0	0,17
Sarcoïdose-	60	100,0	2099	96,0	
Sclérodémie+	1	1,7	84	3,6	0,72
Sclérodémie-	59	98,3	2103	96,4	
Still+	0	0,0	21	1,0	0,99
Still-	60	100,0	2166	99,0	
Wegener+	1	1,7	41	1,9	0,99
Wegener-	59	98,3	2146	98,1	
SAPL+	0	0,0	31	1,4	0,99
SAPL-	60	100,0	2156	98,6	
Takayasu+	1	1,7	19	0,9	0,41
takayasu-	59	98,3	2168	99,1	
Vascularite de churg et strauss+	0	0,0	44	2,0	0,63
Vascularite de churg et strauss-	60	100,0	2143	98,0	
Dermatomyosite+	0	0,0	16	0,7	0,99
Dermatomyosite-	60	100,0	2171	99,3	
Polymyosite+	1	1,7	18	0,8	0,40
Polymyosite-	59	98,3	2169	99,2	
maladie de Biermer+	5	8,3	39	1,8	0,005
maladie de Biermer-	55	91,7	2148	98,2	
connectivite mixte+	0	0,0	10	0,5	0,99
connectivite mixte-	60	100,0	2177	99,5	
purpura rhumatoïde+	0	0,0	19	0,9	0,99
purpura rhumatoïde-	60	100,0	2168	99,1	
Maladie coeliaque+	0	0,0	19	0,9	0,99
Maladie coeliaque-	60	100,0	2168	99,1	

Tableau VI: Comparaison des maladies auto-immunes chez le sujet âgé et le sujet jeune « suite »

Diagnostic	Sujet âgé n=60		Sujet jeune n= 2187		P
	N	%	n	%	
PTI+	2	3,3	30	1,4	0,20
PTI-	58	99,7	2157	98,6	
vogt koyanagi harada+	0	0,0	11	0,5	0,99
vogt koyanagi harada-	60	100,0	2176	99,5	
Artérite à cellules géantes+	5	8,3	2	0,1	0,000001
Artérite à cellules géantes-	55	91,7	2185	99,9	
PAN+	0	0,0	2	0,1	0,99
PAN-	60	100,0	2185	99,9	

V. Caractéristiques cliniques :

1. Signes généraux :

Les signes généraux étaient présents chez 90% des patients (n=54), dont 28 cas de fièvre, 54 cas d'asthénie et 39 cas d'amaigrissement (figure 9).

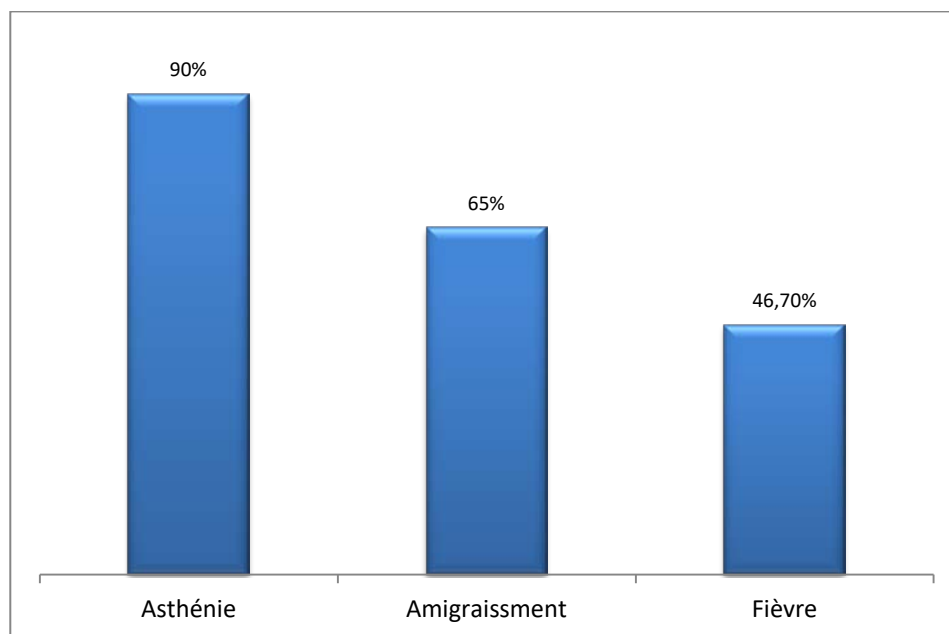


Figure 7 : répartition des signes généraux chez les patients de notre série

2. Atteinte rhumatologique :

L'atteinte rhumatologique était présente chez 70 % des patients (n=42) dont la majorité (66,7 %) avait des polyarthralgies de type inflammatoire, (grosses, moyennes et petites articulations), suivie de polyarthrites notées chez 33,3% des patients (n=20) [carpe : 31,7% (n=19), métacarpo-phalangiennes : 31,7% (n=19), inter-phalangiennes proximales : 30% (n=18), genoux : 33,3% (n=20)].

L'atteinte musculaire a été observée chez 10 patients (16,7%), sous forme de myalgies.

Les radiographies standards, réalisées chez 42 patients ont montré une déminéralisation diffuse avec un aspect grillagé (n=6), des géodes avec pincement de l'interligne (n=6), une sacroiliite gauche chez un patient et des becs ostéophytiques chez 6 patients

Les autres radiographies standards réalisées chez 26 patients étaient normales.

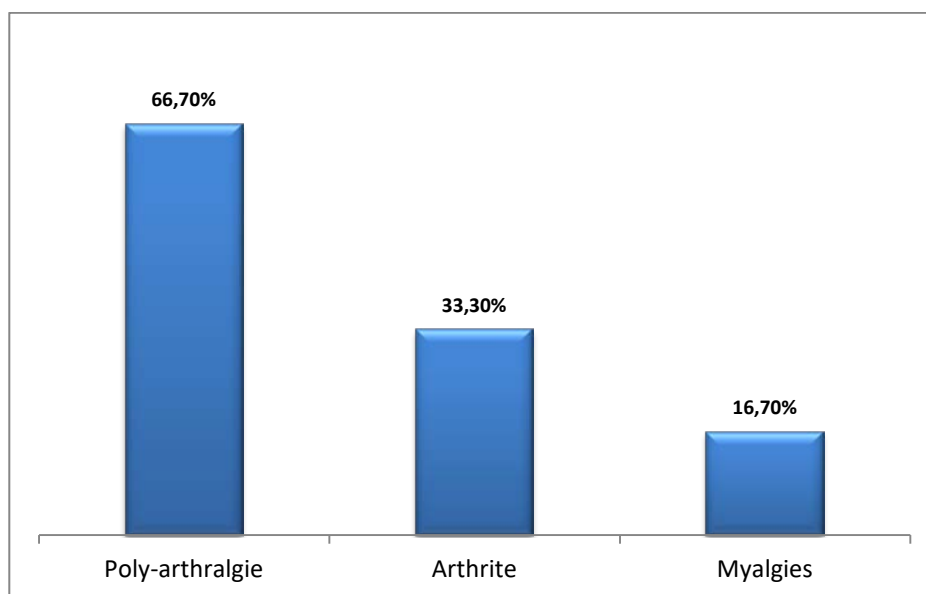


Figure 8 : répartition des manifestations rhumatologiques

3. Atteinte pleuro-pulmonaire :

L'atteinte pleuro-pulmonaire a été notée chez 38,3% des cas (n=23).

La symptomatologie était faite de :

- la dyspnée dans 25% des cas (n=15),
- la toux dans 23,3% des cas (n= 14),
- l'hémoptysie dans 5% des cas (n=3),
- l'épanchement pleural dans 8,3 % des cas (n=5).

La tomodensitométrie thoracique (TDM) a été réalisée chez 13 patients et avait montré :

- une pneumopathie interstitielle diffuse avec des signes de fibrose dans 4 cas,
- un emphysème diffus bilatéral dans 2 cas,
- une hémorragie alvéolaire dans un cas,
- un épanchement pleural unilatéral dans 2 cas et bilatéral dans un cas,
- des micronodules intra-parenchymateux diffus non spécifiques dans un cas,
- une dilatation des bronches dans 2 cas.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) a été réalisée chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse et a montré :

- un syndrome mixte à prédominance restrictive dans un cas,
- un trouble ventilatoire mixte surtout obstructif dans 2 cas,
- une exploration fonctionnelle respiratoire normale dans un cas.

4. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale a été retrouvée chez 33,3% des cas (n=20), avec une protéinurie (n=11, 18,9%), des oedèmes (n=10, 16 %), une hématurie microscopique (n= 6, 10 %) et une insuffisance rénale aigüe(n=8, 13,3%).

L'échographie rénale avait montré :

- des reins dédifférenciés siège de multiples kystes corticaux dans 3 cas,
- une hydronéphrose dans 3 cas,
- Des kystes rénaux simples dans 3 cas,

- un syndrome de jonction pyélo-calicielle chez un patient,
- un cas de polykystose rénale.

La ponction biopsie rénale (PBR) , réalisée chez 4 patients, avait révélé :

- un cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse,
- un cas de lésions glomérulaires minimes,
- un cas de néphropathie lupique classe IV,
- un cas de néphrite tubulo-interstitielle avec des lésions de glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Quatre patients n'ont pas été biopsiés à cause de la présence de troubles d'hémostase.

Quatre patients avaient une insuffisance rénale obstructive.

Huit patients étaient au stade d'insuffisance rénale chronique .

5. Atteinte cardio-vasculaire :

L'atteinte cardiaque a été notée chez 9 patients (15%) dont :

- une atteinte valvulaire, retrouvée chez 3 patients,
- une cardiopathie hypokinétique chez 2 patients,
- un anévrisme fusiforme de l'aorte thoracique ascendante chez 2 patients,
- un épanchement péricardique chez 2 patients.

6. Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique a été objectivée chez 8 patients soit 13%.

Les atteintes neurologiques périphériques étaient :

- une polyneuropathie myélinosaxonale sensitivomotrice des membres supérieurs et inférieurs chez 4 patients,
- une névrite optique bilatérale chez un cas,
- un syndrome myogène chez un cas.

Quant aux atteintes centrales, elles étaient représentées par :

- des lésions de démyélinisation de la substance blanche chez un cas,
- une atrophie cortico-sous-corticale sus et sous-tentorielle avec de multiples lacunes de la voûte et la base du crâne chez un cas.

7. Atteinte dermatologique :

L'atteinte cutanée était présente chez 21% (n=13) de nos patientes, revêtant 3 aspects cliniques :

- des lésions lupiques : érythème malaire (n=3) Photosensibilité (n=4) Alopécie (n=2),
- des lésions vasculaires : n=3(5%),
- des lésions non lupiques et non vasculaires : n=1 (1,6 %).

Tableau VII: répartition des manifestations dermatologiques

Lésions cutanéomuqueuses		Nombre de patients	pourcentage
Lésions lupiques	érythème malaire	3	5%
	photosensibilité	4	6%
	alopécie	2	3%
Lésions vasculaires	Purpura vasculaire	3	5%
Lésions non lupiques non vasculaires	Signes cutanés de sclérodémie	1	1,6%

8. Autres manifestations cliniques :

Dans notre série, 33,3% des patients (n=20) avait présenté une xérophtalmie confirmée par le test de Schirmer et une xérostomie. Ces patients ont bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires accessoires qui avait montré :

- Une sialadénite stade I dans 3cas
- Une sialadénite stade II dans 2 cas
- Une sialadénite stade III dans 9 cas
- Une sialadénite stade IV dans 6 cas

Douze patients (20%) avait présenté des douleurs abdominales avec à l'échographie abdominale :

- une vésicule biliaire lithiasique avec une dilatation de la voie biliaire principale chez 2 patients,
- un angiome hépatique chez un patient,
- une ascite de moyenne abondance dans 5 cas.

L'échographie abdominale était sans anomalies chez 4 patients.

Une gastrite atrophique était découverte chez 5 patients lors de la fibroscopie gastro-duodénale.

Un patient (2%) avait présenté des adénopathies inflammatoires.

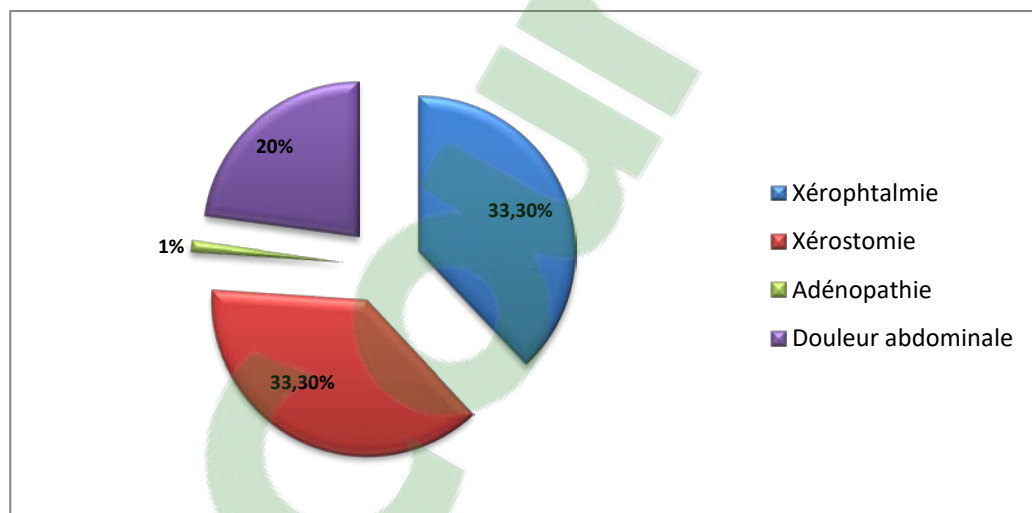


Figure 9 : répartition des autres manifestations cliniques

9. Caractéristiques paracliniques :

9.1. Atteinte hématologique

L'atteinte hématologique était dominée par une anémie chez 51,7% des patients (n=31), la leucopénie chez 23,3% des cas (n=14) aux dépens des lymphocytes dans 9 cas, et une thrombopénie chez 21,7% des cas (n=13).

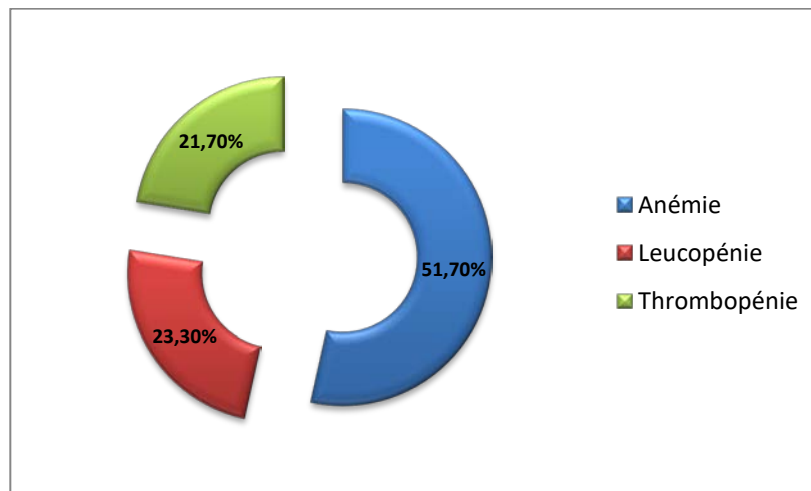


Figure 10 : répartition des anomalies hématologiques chez les patients de notre série

9.2. Syndrome inflammatoire :

Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 76,7% des patients (n=46), correspondant à une accélération de la VS notée dans 76,7% (n=46), et une augmentation de la CRP dans 23,3% des cas (n=14).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), réalisée chez 25 patients a objectivé une hyperalpha2-globulinémie dans 6 cas.

9.3. Bilan immunologique :

Dans notre série, 33,3% des patient (n=20) avaient des anticorps anti-nucléaires positifs, 21,7% (n=13) avaient des anti-DNA natifs positifs, 8,3% (n=5) avaient des antiphospholipides positifs, 6,7% (n=4) avaient des anti-Sm positifs et 5%(n=3) avaient des anti SSa positifs.

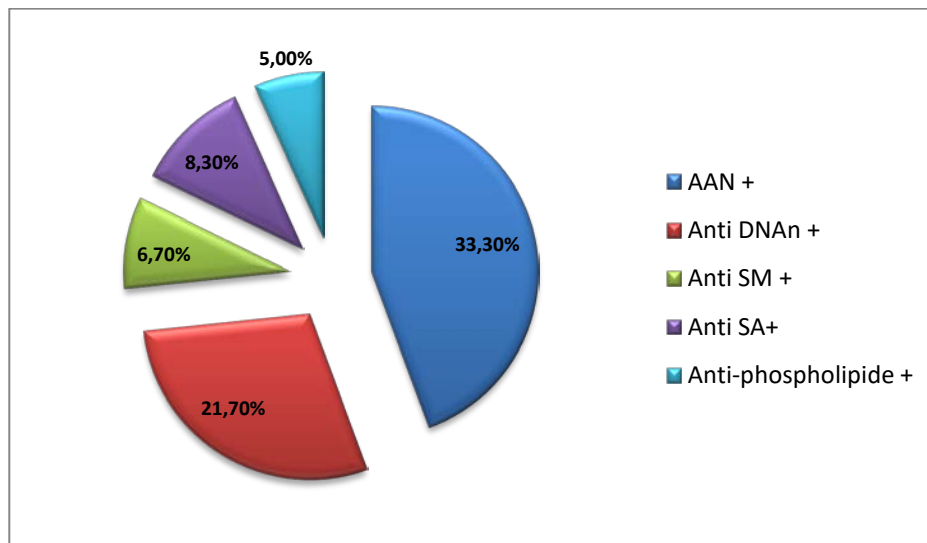


Figure 11 : le profil immunologique des patients de notre série

9.4. Les sérologies :

Dans notre série, 5% (n=3) avaient des antigènes Hbs positifs, 5%(n=3) avaient une sérologie TPHA positive, 1,7% (n=1) avait une sérologie VDRL positive (ces infections étaient séquentielles) et 3,3% (n=2) avaient la sérologie hépatitique C positive.

Les patients présentant une hépatite B et C étaient au stade de cirrhose hépatique.

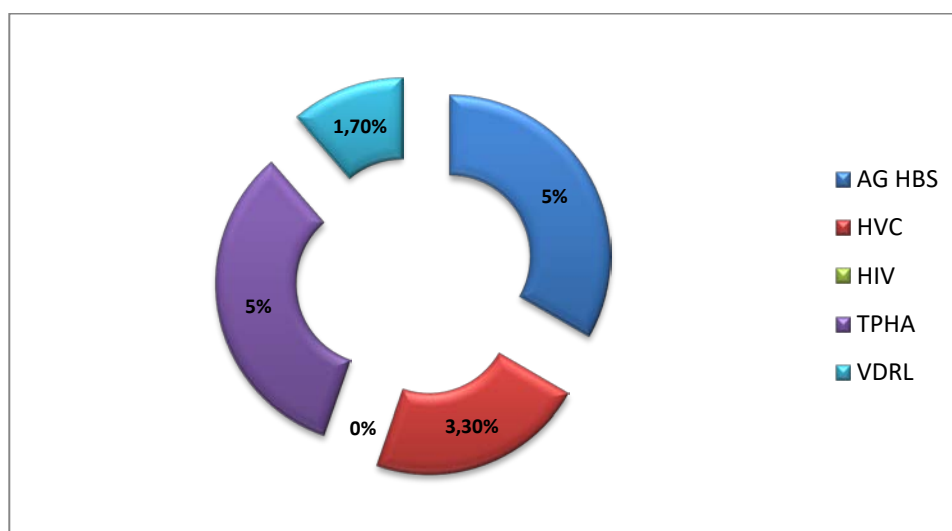


Figure 12 : le profil sérologique de la population étudiée

10. Traitements:

10.1. Modalités thérapeutiques :

Dans notre étude, 60 patients étaient mis sous corticothérapie systémique. Parmi eux, 35 patients ont nécessité la mise en route de bolus intra-veineux . Dix neuf patients ont été mis sous anti-paludéens de synthèse.

Quatorze patients ont nécessité la mise en route d'un immunosupresseur dont les indications étaient les suivantes :

- Une glomérulonéphrite lupique membrano-proliférative diffuse dans 2 cas,
- Une cardiomyopathie hypokinétique d'origine lupique dans 2 cas,
- Une pneumopathie interstitielle diffuse dans 4 cas,
- Une PR avec signes radiologiques dans 5 cas,
- Une SPA périphérique dans un cas.

Les immunosuppresseurs utilisés étaient : le méthotrexate (n=9), le cyclophosphamide (n=4) et le rituximab (n=1).

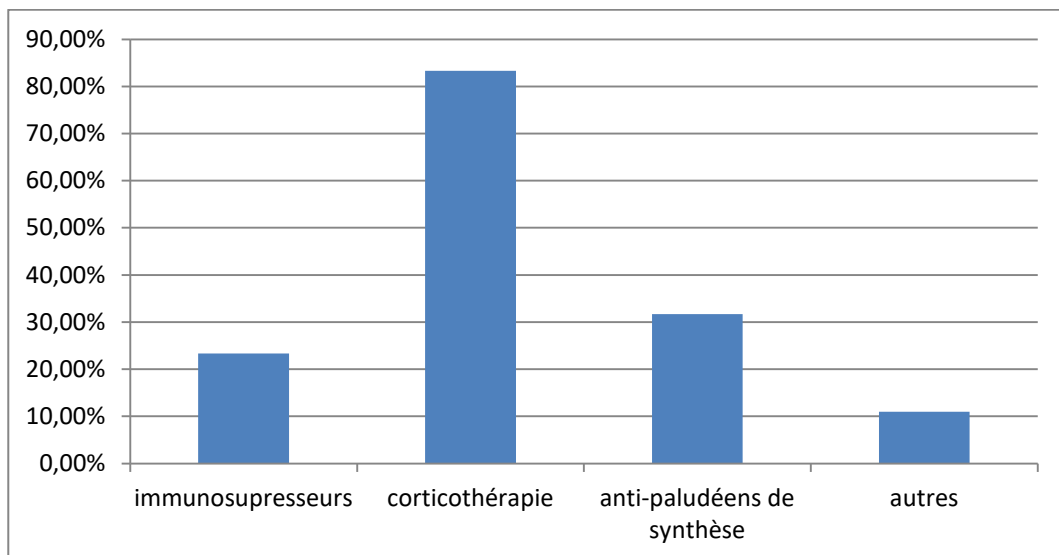


Figure 13 : Répartition des traitement administrées chez nos malades

Les autres traitements proposés étaient :

- Les AINS dans 5 cas,
- L'hydroxocobalamine dans 5 cas,
- La colchicine dans un cas.

11. Evolution :

Dans notre série, la durée moyenne de suivi était de 14 mois (3 mois- 4 ans). La répartition des patients selon l'évolution est schématisée dans le tableau X.

On a défini la rémission comme étant une période de 6 mois continus d'inactivité de la maladie sous traitement. Quant à la rechute, c'est la réapparition de manifestations cliniques déjà présentes avant la rémission ou de nouveaux symptômes après une période de rémission.

Tableau VIII : répartition des cas selon l'évolution

Evolution de la maladie	Nombre de cas (n)	Pourcentage %
Rémission	25	41,6 %
Rechute	23	38,4 %
Perdu de vue	6	10 %
Décès	6	10 %

Les décès sont liés à :

- Un syndrome d'activation macrophagique dans un cas
- Un choc septique dans 4 cas
- Une hémorragie alvéolaire dans un cas

11.1. Analyse bivariée des variables associées à la rechute des malades

En analyse bivariée, les facteurs liés à la survenue des rechutes sont le sexe féminin et l'absence de prise d'antipaludéens de synthèse.

Tableau IX : Analyse bivariée des facteurs liés aux rechutes

			Rechute		P
			OUI	NON	
SEXE	H	Effectif	4	11	0,028
		%	26,7%	73,3%	
	F	Effectif	19	12	
		%	61,3%	38,7%	
VS	Normale	Effectif	6	5	0,73
		%	54,5%	45,5%	
	Accélérée	Effectif	17	18	
		%	48,6%	51,4%	
APS	Oui	Effectif	6	12	0,049
		%	33,3%	66,7%	
	Non	Effectif	17	11	
		%	60,7%	39,3%	
CTC	Oui	Effectif	18	22	0,18
		%	45,0%	55,0%	
	Non	Effectif	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
Immunosuppresseurs	Oui	Effectif	8	5	0,51
		%	61,5%	38,5%	
	Non	Effectif	15	18	
		%	45,5%	54,5%	

11.2. Analyse multivariée des facteurs liés aux rechutes :

En analyse multivariée par régression logistique binaire, il ressort que le sexe féminin est le seul facteur lié aux rechutes.

Tableau X : Analyse multivariée par régression logistique binaire

	B	χ^2	p	OR	IC pour OR 95%	
					Inférieur	Supérieur
Sexe	1,821	4,529	0,033	6,17	1,15	33,3
APS	0,787	1,076	0,300	2,19	0,50	9,70
Constante	8,041	10,479	0,001	3106,651		

β : Bêta constante, χ^2 : Wald, p: degré de signification du test de Wald, OR: Odds Ratio: rapport de cote, IC: intervalle de confiance.



DISCUSSION

I. Généralités :

Au cours du demi-siècle passé, la part de la population âgée de 65 ans ou plus dans la population générale a presque triplé et les perspectives démographiques jusqu'en 2050 indiquent une vitesse de croissance de cette population de l'ordre de 3,5 fois celle de la population générale [3,4]. Cet allongement continu de l'espérance de vie, doit cependant être nuancé par l'impact du vieillissement sur le système immunitaire. En effet, il est actuellement bien démontré qu'avec l'avancée en âge est associée une dérégulation du système immunitaire, communément appelée immunosénescence, processus impliqué non seulement dans l'augmentation de l'incidence des maladies infectieuses mais également dans le développement des maladies auto-immunes, des cancers, de l'ostéoporose et des maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer, du diabète et de la maladie athéromateuse.

Bien que l'âge soit un facteur contributif majeur, il n'est pas la seule cause de l'immunosénescence qui doit être perçue comme l'interaction d'événements tels que l'involution thymique, les stimulations antigéniques des infections virales chroniques, mais également le mauvais état nutritionnel et la dysrégulation de certains grands axes hormonaux. Plus encore, le vieillissement, par son association inextricable avec les maladies chroniques, renforce l'état inflammatoire chronique de bas grade (ou inflammaging) associé à l'immunosénescence.

Le vieillissement immunitaire, appelé immunosénescence, correspond à un état de dysrégulation de la fonction immunitaire. Les tentatives de mesure de l'immunosénescence ont été couronnées par l'établissement du protocole "senieur", modifié par la suite. Ce concept est basé sur des critères cliniques et biologiques qui excluent les infections, les maladies inflammatoires, les tumeurs malignes et les situations pouvant affecter l'immunité.

Ce concept permettrait de classer la population âgée en un groupe fragile dit "non senieur", un groupe considéré en bonne santé dit "senieur". Cependant, sur le plan pratique, cette classification est contraignante pour les praticiens et nécessite l'introduction d'autres marqueurs qui permettront d'établir des stratégies de prévention [4]. D'autre part, il est

extrêmement difficile d'analyser de façon indépendante les modifications de l'homéostasie propres au vieillissement physiologique et celles qui reviennent à l'impact des maladies chroniques et/ou à la dénutrition.

Tableau XI: Descriptif des critères d'entrée dans le protocole SENIEUR [5]

Critères cliniques	
Absence d'infection active (ou traitée depuis moins de 6 semaines)	
Absence d'affection inflammatoire (ou traitée depuis moins de 6 semaines)	
Absence de pathologie tumorale (passée ou actuelle)	
Absence de vaccination récente (< 6 semaines)	
Absence de situation affectant l'immunité, telles que : malnutrition, alcoolisme, consommation de drogue)	
Critères biologiques	
Hématologie	Femme : 11,9 _ 15,9 g/dl
Hémoglobine	Homme : 13,0_17,0 g/dl
Volume corpusculaire moyen	80-100fL
Taux de lymphocytes	< 5000000000 /L
Taux de polynucléaires éosinophiles	< 0,45*1000000000/ L
Vitesse de sédimentation (1 ^{ère} heure)	Femme : < 2-34 mm
Homme : 1-30 mm	
Biochimie sanguine	
Glycémie (postprandiale)	< 11 mmol/L
Urée	Femme : 2,3-9,2 mmol/l
Homme : 2,6- 9,7 mmol/l	
Phosphatases alcalines	< 65 U/L
Transaminases _ ASAT (SGOT)	< 16 U/L
Transaminases_ ALAT (SGPT)	< 16 U/L
Biochimie urinaire	
Glucose	Négatif
Protéines	Négatives
Leucocytes	< 6 / champs
Cylindres	< 6/ champs
Interférences pharmacologiques	
Pas de médicaments prescrits pour une maladie bien diagnostiquée	
Pas de prise de médicaments connus pour interférer avec la réponse immunitaire (tels que les corticostéroïdes et / ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens)	
Les critères cliniques et/ ou pharmacologiques ne devraient être interprétés à la lecture des deux articles originaux de Ligthart et al. publiés dans Mech Ageing Dev en 1984 [6] et 1990 [7]	

II. Modifications du système immunitaire chez le sujet âgé :

Le vieillissement est communément associé à la survenue de nombreuses modifications phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes et des monocytes macrophages.

1. Lymphocytes T :

Au cours du vieillissement, survient une atrophie thymique associée à une diminution des fonctions prolifératives des lymphocytes T. Il a été mis en évidence, chez des sujets âgés sains, que la répartition des sous-populations de lymphocytes était influencée par l'âge [8]. Ainsi, au cours du vieillissement, les cellules CD4+, CD45 RA+ (naïves) sont remplacées par des cellules CD45 RA- (mémoire) [8]. Cette diminution des lymphocytes T naïfs s'accompagne d'une accumulation de lymphocytes T clonaux, possiblement du fait de la présence de néoantigènes apparaissant avec l'âge. Dans la sous-population des lymphocytes T CD8+, a été mise en évidence une proportion augmentée de cellules coexprimant CD57 chez les individus âgés. L'augmentation de l'apoptose et les perturbations de l'homéostasie des lymphocytes T ont été mises en avant comme pouvant promouvoir un état inflammatoire chronique. Il était proposé que les anomalies de la différenciation des lymphocytes T et leur interaction avec les macrophages pourraient aboutir à une perte des capacités à distinguer le soi du non-soi et à la survenue de manifestations auto-immunes.

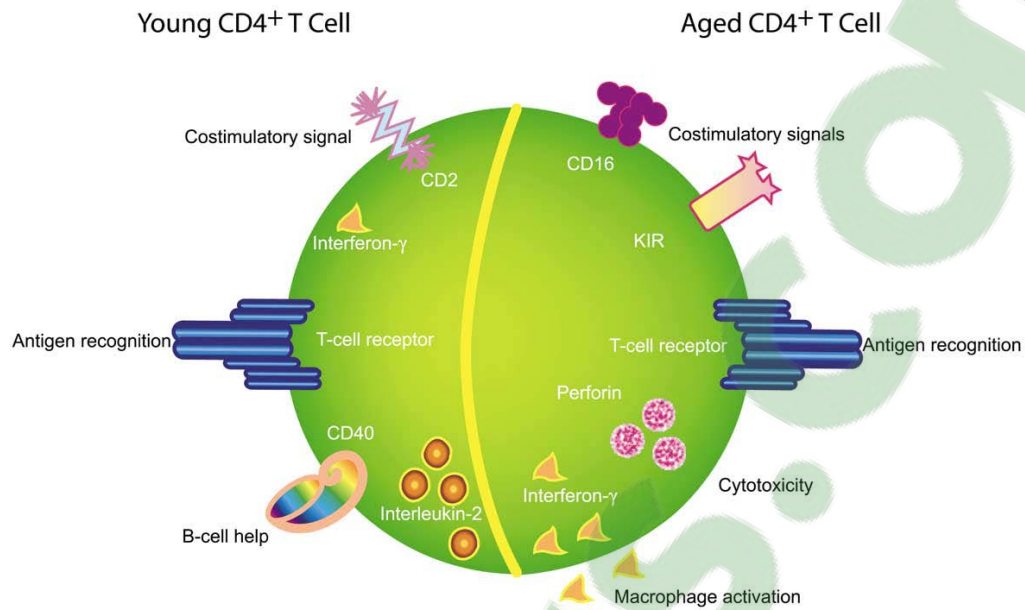


Figure 13 : conséquences fonctionnelles de l'immunosénescence sur les lymphocytes T [9]

2. Lymphocytes B et autoanticorps :

En ce qui concerne les sous-populations lymphocytaires B, des différences sont observées entre sujets âgés et sujets jeunes. En revanche, il n'y avait pas de différence quant à l'étendue du répertoire des immunoglobulines et la capacité à mûrir en présence de l'antigène. Le répertoire des gènes codant pour les régions variables d'immunoglobulines obtenues à partir d'amygdales de sujets de différents âges a été étudié [10]. Il a été mis en évidence une stabilité importante des répertoires des lymphocytes B à l'échelle des gènes VH, DH et JH, quel que soit l'âge de l'individu testé. La capacité à développer des phénomènes d'hypermutation somatique était maintenue au cours de la vie, y compris chez les sujets âgés de plus de 80 ans [8].

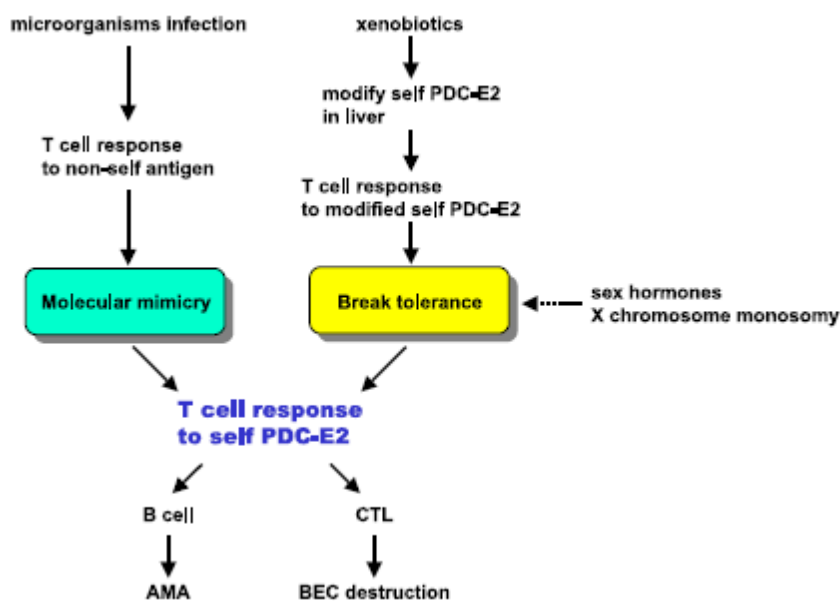


Figure 14 : les mécanismes de l'immunosénescence[11]

3. Monocytes, macrophages, cellules dendritiques :

Des altérations immunophénotypiques ont été mises en évidence au niveau des monocytes chez les individus âgés avec, en particulier, l'expression des molécules d'adhésion CD54. Ainsi, des anomalies de la migration transendothéliale des lymphocytes T ont été mises en évidence chez les sujets âgés, tandis que cette fonction n'était pas altérée dans les monocytes.

Le phénotype des cellules dendritiques n'apparaît pas être modifié avec l'âge. Ainsi, les cellules dendritiques qui sont avant tout des cellules présentant l'antigène et capable d'induire la prolifération T pourraient constituer un outil important d'immunothérapie chez ces sujets [12].

Peu de données sont disponibles concernant la clairance des corps apoptotiques. Dans une étude menée chez la souris, les auteurs ont examiné la clairance de matériels apoptotiques chez la souris jeune et âgée [13]. Une fonction phagocytaire diminuée a été mise en évidence chez les souris âgées comparativement aux souris jeunes. De façon parallèle à ces anomalies de la clairance des corps apoptotiques, les souris âgées avaient des signes d'auto-immunité

puisqu'elles avaient des anticorps antinucléaires, une augmentation de la taille des glomérules rénaux et des dépôts de complément dans les glomérules. Dans des expériences in vitro, le prétraitement des macrophages avec le sérum des sujets âgés entraînait une diminution de leur capacité à phagocyter les corps apoptotiques comparativement avec les macrophages traités avec le sérum de souris jeunes. Ces expériences mettent en évidence que le vieillissement est associé avec une capacité diminuée à épurer les corps apoptotiques. Cette accumulation de corps apoptotiques pourrait contribuer à une dysfonction du système immunitaire chez le sujet âgé.

4. Autoanticorps :

La fréquence de détection des autoanticorps chez les individus sains augmente avec l'âge. Cette fréquence accrue de détection des autoanticorps chez les sujets âgés contraste avec une incidence plus basse de la plupart des maladies auto-immunes chez ces individus. Il apparaît ainsi que le concept de l'augmentation de la fréquence de détection des autoanticorps chez les sujets âgés est basé sur des publications datant des années 1980. Dans ces articles, très peu de renseignements cliniques sont disponibles et les individus testés sont souvent des patients hospitalisés pour un autre motif que l'exploration d'une maladie auto-immune. Dans ce contexte, il est probable que la détection d'autoanticorps chez ces sujets âgés puisse être considérée comme celle d'autoanticorps naturels, détectés chez des sujets sains en l'absence de toute manifestation pathologique.

Il a été rapporté par de nombreux auteurs une augmentation de la prévalence des Ac antinucléaires avec l'âge. Dans une étude récente, les auteurs identifient dans une cohorte de 284 nonagénaires une fréquence de positivité des Ac anti-nucléaires de 12,3% versus 2,8% chez des sujets adultes d'âge moyen, ce qui est très significatif [14]. Cependant, dans cette étude, avec quatre ans de recul, la positivité des Ac antinucléaires n'avait pas d'effet ni sur la survie, ni sur le niveau des marqueurs de l'inflammation sérique. De la même façon, une prévalence accrue

des autoanticorps anti-ADN natifs double brun, antithyroglobuline, anticardiolipine, antinucléaires et du facteur rhumatoïde a été rapportée dans les sérums de sujets âgés [15,16]. Cependant, ces données restent controversées [17-18].

Ainsi, des études des répertoires des réactivités des autoanticorps à différents âges de la vie ont mis en évidence il y a plus d'une quinzaine d'années, chez la souris [19] comme chez l'homme, qu'il n'y avait pas d'accroissement de la fréquence de détection des anticorps naturels avec l'âge [20]. Dans ces études, les auteurs avaient testé les réactivités IgM et IgG du sérum de souris saines ou d'individus sains à différents âges de la vie et n'avaient pas mis en évidence vis-à-vis d'un large panel d'autoantigènes testés en Elisa de différences significatives dans la réactivité des différentes catégories d'âges vis-à-vis des antigènes testés.

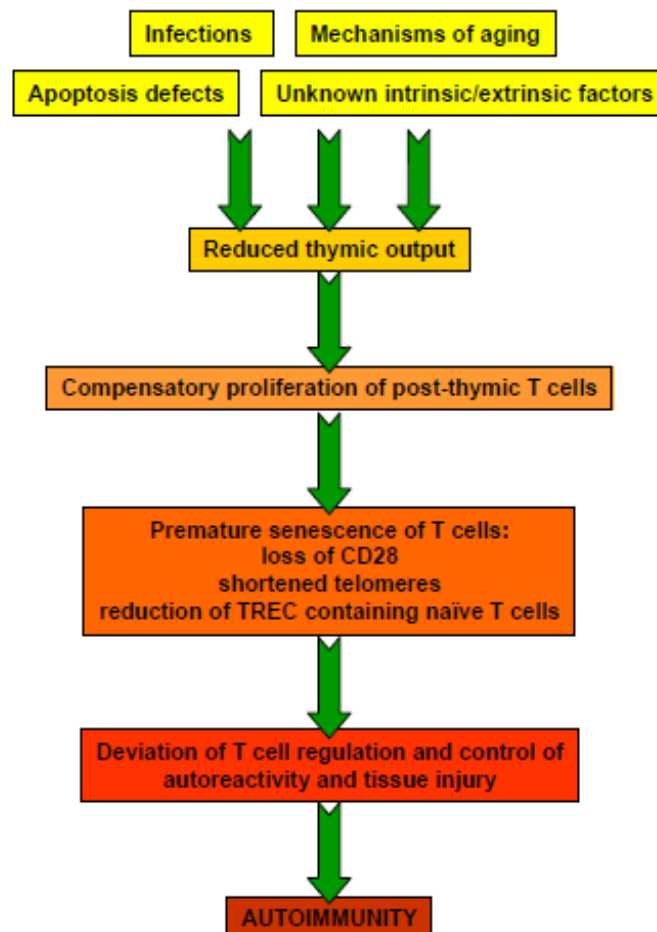


Figure 15 : immunosénescence et auto-immunité[21]

III. Maladies auto-immunes:

Les données épidémiologiques concernant les maladies auto-immunes chez le sujet âgé sont plus difficiles à préciser. Les raisons en sont multiples : intrication symptomatique entre processus sénile et pathologie inflammatoire qui est un obstacle au diagnostic, positivité sans expression clinique de marqueurs sériques d'auto-immunité, ce qui limite la valeur des examens paracliniques. On retient cependant que certains traits caractérisent l'expression des maladies auto-immunes du sujet âgé avec la prévalence quasi exclusive de certaines maladies comme l'artérite à cellules géantes, l'importance des syndromes paranéoplasiques au cours des polymyosites et la fréquence des atteintes neurologiques centrales au cours du syndrome de Gougerot Sjogren [22].

Les maladies auto-immunes sont volontiers classées en maladies auto-immunes spécifiques d'organe et non spécifiques d'organe. Au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, le processus auto-immun est plus ou moins spécifiquement dirigé vis-à-vis d'un organe cible. Il peut s'agir par exemple de la thyroïde comme dans la thyroïdite d'Hashimoto ou la maladie de Basedow, de la muqueuse gastrique comme dans la maladie de Biermer, de la glande surrénale comme dans la maladie d'Addison ou du pancréas, comme dans le diabète de type I. Ces maladies se distinguent des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe au cours desquelles le processus auto-immun se manifeste en de multiples localisations, comme c'est le cas au cours de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux systémique, des vascularites associées aux Ac anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) .

Les mécanismes des maladies auto-immunes spécifiques d'organes sont multiples et les conséquences pour l'organe cible variables d'une pathologie à l'autre. Ainsi, le processus auto-immun peut entraîner une destruction lente d'un type cellulaire ou d'un tissu particulier, la stimulation excessive de l'organe cible, ou un dysfonctionnement de cet organe. Les cibles affectées sont avant tout les glandes endocrines, les éléments figurés du sang et les tissus

conjonctifs (peau, muscles, articulations). Certains patients ont plusieurs maladies auto-immunes spécifiques d'organe associées. De façon exceptionnelle, cette association peut s'intégrer dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune [12].

IV. Maladies auto-immunes et vieillissement :

Le vieillissement du système immunitaire s'associe à la survenue d'un certain nombre d'altérations qui aboutissent à des modifications phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes T, des lymphocytes B et des monocytes/ macrophages. Ces modifications ont pour conséquence une susceptibilité accrue aux infections, une efficacité moindre des vaccins et l'augmentation de l'incidence des cancers. En revanche, si la prévalence de certains autoanticorps augmente avec l'âge, il n'est pas évident que l'incidence des pathologies auto-immunes augmente chez les individus âgés.

Bien qu'il y a une diminution des lymphocytes T et B suite à une stimulation antigénique avec l'âge, on observe paradoxalement une augmentation des auto-anticorps. On note une diminution des cellules T naïves avec accumulation de cellules mémoires. Il y a une augmentation des troubles liés à l'immunité humorale dus à l'augmentation des cellules mémoires par rapport aux cellules T naïves. Dans la plupart des cas, il n'y a pas de signification clinique de l'augmentation du taux des auto-anticorps. Néanmoins, cette augmentation devient cliniquement significative si on a une intervention des lymphocytes Th2 dans la réponse immune. Une étude menée par Stacy et al. [23] avait montré que le lien entre l'auto-immunité et le vieillissement est lié à l'activation des cellules B mémoires par des néoantigènes formés au cours du processus de vieillissement. L'étude de Hsu et Mountz [24] incrimine trois facteurs dans l'apparition des pathologies auto-immunes chez le sujet âgé : l'altération des mécanismes de tolérance du soi, la diminution de l'apoptose et l'augmentation oligoclonale des lymphocytes T.

On peut observer avec une grande fréquence des faibles taux non pathologiques d'auto-anticorps chez les sujets âgés. Cette fréquence accrue d'auto-anticorps reste sans signification clinique. Elle s'explique par des réponses croisées avec de nombreux antigènes obtenus au cours de la régulation idiotypique.

Certaines maladies auto-immunes s'éteignent avec l'âge, et les nouveaux cas s'y raréfient : lupus, polyarthrite rhumatoïde, diabète type I, etc. D'autres peuvent survenir à tout âge : Basedow, purpura thrombopénique, etc. D'autres peuvent présenter des formes particulières au sujet âgé, telle la périartérite noueuse. D'autres, enfin, sont plus particulières à la personne âgée : dermatoses bulleuses, myxoedème, granulomatose avec polyangéite, pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes.

Les relations complexes entre maladies dites auto-immunes et âge ne sont, pour l'instant, pas expliquées. L'association d'un terrain génétique polygénique et des rencontres antigéniques du vécu est l'explication probable [25].

V. Répartition des maladies auto-immunes chez le sujet âgé :

Notre étude est la première du genre à étudier la répartition des pathologies auto-immunes chez le sujet âgé. La littérature ne dispose pas de travaux étudiant ce sujet chez le sujet âgé, mais dispose plutôt d'articles traitant le profil de chaque pathologie à part [26,27].

Une seule étude [28] a étudié la répartition des rhumatismes du sujet âgé. Il s'agit d'une enquête transversale sur trois mois auprès des rhumatologues de la région Auvergne et sur un an auprès des médecins du service de rhumatologie de l'hôpital G.-Montpied. Elle concernait tous les patients vus en consultation ou hospitalisés pour un rhumatisme inflammatoire.

Les caractéristiques des patients dont le diagnostic de rhumatisme a été fait après 60 ans ont été comparées à celles des patients dont le diagnostic a été fait avant 60 ans. Dans cette enquête, la PR et la PPR étaient les deux rhumatismes les plus fréquents après 60 ans.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une plus grande fréquence du lupus érythémateux systémique, du syndrome de Gougerot Sjogren, de polyarthrite rhumatoïde, de l'artérite à cellules géantes et de l'anémie de Biermer.

Nous allons essayer de faire le point sur certaines particularités de ces pathologies chez le sujet âgé.

Dans notre étude, les femmes âgées de 65 ans et plus présentaient plus de maladies auto-immunes que les hommes du même âge.

De même, les 3 tranches d'âge (les young old, les old old et les oldest old) sont caractérisées par une plus grande fréquence des connectivites par rapport aux vascularites et aux rhumatismes inflammatoires. Ceci est probablement dû à un biais de recrutement puisque la plupart des patients présentant un rhumatisme inflammatoire sont pris en charge en Rhumatologie.

Tableau XII : comparaison entre la fréquence de certaines pathologies auto-immunes selon l'âge de notre série et celle de Dubost

		Enquête Dubost	Notre série
PR	Sujet jeune	46%	6%
	Sujet âgé	41%	15%
LES	Sujet jeune	29%	29,7%
	Sujet âgé	16%	30%
SGS	Sujet jeune	27%	12%
	Sujet âgé	28%	26,7%
Artérite à cellules géantes	Sujet jeune	8%	0,1%
	Sujet âgé	18%	8,3%
SPA	Sujet jeune	41%	5,4%
	Sujet âgé	16%	1,7%
Sclérodermie	Sujet jeune	11%	3,6%
	Sujet âgé	20%	1,7%
Polymyosite	Sujet jeune	6%	0,8%
	Sujet âgé	20%	1,7%

1. Lupus érythémateux systémique du sujet âgé (LES) :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est considéré comme un modèle de maladie auto-immune. Il s'agit d'une pathologie à expression systémique qui atteint surtout la femme en période d'activité génitale. Le rapport femme/homme est de l'ordre de 8 à 10. Certaines publications se sont attachées à décrire une forme à révélation tardive, en retenant pour la plupart, un âge frontière de plus de 50 ans. Ces études décrivaient des modifications de la présentation clinique et s'accordaient pour fixer un pronostic plutôt meilleur que pour la forme classique. On retrouvait en fait très peu de sujets âgés dans ces études, puisque la plupart des patients avaient moins de 60 ans. Une seule publication a inclus uniquement des patients de plus de 65 ans, âge classiquement retenu pour définir la population âgée : il s'agit d'une série de 21 cas publiée en 2000 par Pu et al.. Cette série ne permet pas d'individualiser un groupe particulier au sein des sujets de plus 65 ans [29].

On commence maintenant à mieux appréhender les modifications du système immunitaire liées à l'âge (immunosénescence), en particulier la plus forte prévalence de certains autoanticorps, en dehors de toute pathologie auto-immune.

On sait également que les sujets âgés présentent volontiers une polyopathie, associée à une polymédication, ce qui a des conséquences pour leur prise en charge.

Les sujets âgés qui présentent un LES sont souvent des femmes dans leur deuxième-quatrième décennie, d'ethnie caucasienne.

Tableau XIII : fréquence du lupus dans les différentes séries de la littérature

Etude	Fréquence du LES chez les sujets âgés
Bosch [30]	20%
Gaujard [1]	5%
Revensky [31]	18%
Dubost [28]	9%
Notre étude	30%

Le début d'un LED après 65 ans est une éventualité rare. Les données de la littérature permettent de l'estimer à 5 % des cas [29,32,33]. Les principales séries de la littérature, notamment celle de Cervera et al. [32] ne comprennent qu'une très faible proportion de sujets de plus de 65 ans. Les données sur les sujets âgés reposent essentiellement sur des cas cliniques isolés et l'extrapolation des résultats des études sur le lupus après 50 ans. Après 65 ans, il faut tenir compte de l'association à de fréquentes comorbidités et de l'existence de modifications du système immunitaire liées à l'immunosénescence. Les comorbidités associées interfèrent avec le diagnostic (diagnostic différentiel d'un certain nombre de manifestations cliniques), le traitement (interférences, majorations des effets secondaires) et le pronostic. Les principales difficultés diagnostiques sont rencontrées avec les signes articulaires : arthrose, arthrites microcristallines, autres arthropathies inflammatoires comme la pseudopolyarthrite rhizomélique. L'existence d'une insuffisance rénale doit faire discuter d'autres étiologies que le lupus (hypertension artérielle, diabète) et donc conduire à une biopsie qui est en fait rarement réalisée chez ces patients âgés. L'existence de signes neurologiques est également à interpréter avec prudence. La plupart des syndromes neuropsychiatriques liés au lupus classés par l'ACR [34] ont une symptomatologie proche de celle d'autres affections neurologiques fréquentes chez les sujets âgés : pathologie cérébrovasculaire, troubles cognitifs, syndromes confusionnels. La classification récemment proposée est particulièrement inadaptée aux sujets âgés. La corticosensibilité des signes est un argument majeur, de même que la présence d'anticorps anticardiolipines en cas de manifestation vasculaire cérébrale. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est à individualiser plus spécialement car le tableau clinique, voire biologique, peut être proche.

La recherche d'une origine médicamenteuse doit être systématique mais est souvent compliquée du fait de la polymédication. On prêtera une attention toute particulière aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause dont l'utilisation serait corrélée à une augmentation de l'incidence de LES.

Le traitement diffère peu de celui des sujets jeunes, mais il faut insister sur les complications iatrogènes plus fréquentes compte tenu des facteurs de risque liés à l'âge. La

corticothérapie est le traitement de première intention mais avec un taux de 50 % de complications jugées graves : diabète, infections, complications ostéoarticulaires (tassements vertébraux, ostéonécrose), décompensation psychiatrique, prise importante de poids. Les antipaludéens de synthèse sont utilisés sous surveillance ophtalmologique. L'azathioprine et le cyclophosphamide sont utilisés sans complication hématologique ou infectieuse majeure.

2. Syndrome de Gougerot –Sjogren :

Le syndrome de Gougerot-Sjogren est une maladie auto-immune caractérisée sur le plan histologique par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines en particulier lacrymale et salivaires aboutissant à leur dysfonctionnement avec pour traduction clinique un syndrome sec oculaire et salivaire. On estime que sa prévalence augmente avec l'âge ; classiquement, sa présentation clinique n'est pas différente de celle du sujet jeune.

La prévalence du SGS primaire est estimée entre 0,05 et 4,8% dans la population générale, et augmenterait avec l'âge. Dans une étude récente [35], l'incidence cumulée varie de 0,2% chez les femmes âgées de 45 ans à 54 ans à 0,92% chez les femmes âgées de 75 ans et plus. Chez les hommes, aucun cas n'est répertorié avant 75ans ; au-delà de 75ans, l'incidence cumulée est de 0,22% [36].

Tableau XIV : fréquence du syndrome de Gougerot Sjogren dans les séries de la littérature

Etude	Fréquence du SGS du sujet âgé
Botsios [37]	6%
Dubost [28]	25%
Garcia- Carrasco [43]	14%
Notre étude	26,7%

Le syndrome sec oculo-buccal est le maître symptôme du SGS primaire. La manifestation clinique la plus fréquente du syndrome sec salivaire est la xérostomie, sensation subjective de bouche sèche. Permanente ou non, diurne et / ou nocturne, elle peut nécessiter la prise fréquente de boissons, gêner la déglutition ou la parole, être source de dénutrition chez le sujet

âgé [38]. Des signes cliniques objectifs, conséquences de la réduction du flux salivaire, sont parfois notés : chéilite, muqueuse buccale pale et fine, langue fissurée, salive épaisse. Des complications infectieuses sont possibles : caries dentaires, candidose buccale [39].

Le syndrome sec oculaire ou kérato-conjonctivite sèche, présent lui aussi dans plus de 90% des SGS le est le plus souvent, mais pas systématiquement, associé au syndrome sec salivaire. Les plaintes exprimées (xérophtalmie) consistent en une sensation de corps étranger intraoculaire, une photophobie, un voile devant les yeux avec sensation de baisse de l'acuité visuelle. Une hyposécrétion lacrymale sévère peut aboutir à des signes objectifs tels qu'une conjonctivite, voire une ulcération cornéenne [40].

Outre les glandes lacrymales et salivaires, l'atteinte d'autres glandes exocrines peut entraîner des manifestations cliniques : voies aériennes supérieures (toux sèches, trachéites récidivantes), tube digestif (dysphagie, atrophie gastrique considérées comme plus fréquentes dans le SGS du sujet âgé), sécheresse vaginale, xérose cutanée présente chez 16 à 65% des patients ayant un SGS primaire à début tardif [41].

C'est donc devant l'association à ces symptômes glandulaires, de signification non univoque chez le sujet âgé, de signes cliniques extra-glandulaires que l'on sera conduit à évoquer le diagnostic de SGS.

Le SGS primaire est une exocrinopathie auto-immune, dont classiquement associée à la présence d'auto-anticorps. Deux études comparent l'ambiance auto-immune chez des patients porteur d'un SGS primaire ayant débuté après l'âge de 60 ans [42] ou de 70 ans [43] et chez des patients plus jeunes. Dans la première étude [42], alors que la présentation clinique était identique, il y avait significativement moins d'anticorps anti-SSA/SSB et moins de facteurs rhumatoïdes chez les patients de plus de 60 ans. La fréquence de détection des anticorps anti-nucléaires était la même dans les deux groupes. Dans la seconde étude [43], on note une moindre fréquence des anticorps anti-SSA et anti-SSB dans la population âgée, sans toutefois atteindre la signification statistique. La prévalence des AAN et du FR est la même avant et après 70 ans. Deux hypothèses sont proposées pour expliquer cette moindre expression de l'auto-

immunité avec l'âge : sénescence du système immunitaire ou déterminisme génétique différent des maladies dysimmunitaires .

Il n'y a pas de corrélation démontrée entre la présence d'anticorps anti-SSA et/ ou SSB et la gravité de la pathologie ou le potentiel évolutif vers le développement d'un lymphome non-hodgkinien, risque classiquement multiplié par 44 par rapport à la population générale. Un âge inférieur à 35 ans au moment du diagnostic apparaît dans certaines études comme un facteur de risque d'évolution en lymphome malin.

Plusieurs critères diagnostiques ont été établis dont les plus récente ceux de l'ACR qui ont été proposés en 2012 [44] par un groupe d'experts pluridisciplinaire, le groupe Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA).

Les critères de l'ACR 2012 [44] sont :

❖ **Critère clinique :**

Le seul critère clinique retenu concerne l'objectivation de la sécheresse oculaire par un score ophtalmologique, l'Ocular Staining Score (OSS) qui représente la somme du test au vert de Lissamine (sur six points) et à la fluorescéine (sur six points). Un score supérieur ou égal à 3/12 est considéré comme pathologique. L'intérêt d'associer ces deux tests est qu'ils explorent de manière complémentaire la sécheresse oculaire conjonctivale et cornéenne.

Le test de Schirmer et la mesure de la sécheresse buccale n'ont pas été inclus dans les critères ACR.

❖ **Critère immunologique :**

Le critère immunologique de la classification ACR est rempli si les patients ont des anticorps anti-SSA/SSB ou l'association d'anticorps antinucléaires à un titre supérieur au 1/320e, sans spécificité, quel que soit le type de fluorescence et de facteurs rhumatoïdes.

❖ **Critère histologique :**

Un focus score supérieur ou égal 1 (ce qui équivaut à un grade III ou IV selon Chisholm) est considéré comme pathologique.

❖ **Diagnostic :**

Selon ces critères, le diagnostic de syndrome de Sjögren est retenu lorsqu'au moins deux des trois critères sont remplis. Ces critères seraient valables à la fois pour le diagnostic de SJ primaire ou de SJ associé à une autre maladie auto-immune.

Le traitement du SGS est essentiellement symptomatique. Pour le syndrome sec salivaire, une bonne hygiène buccale, une hydratation correcte, un allègement et / ou une modification de la liste des prescriptions médicamenteuses, l'utilisation d'une salive artificielle, sont les moyens souvent décevants à notre disposition. La pilocarpine n'a jamais été évaluée chez le sujet âgé et n'est pas exempte d'effets secondaires. Le traitement du syndrome sec oculaire comporte essentiellement les collyres substitutifs à type de larmes artificielles.

Les traitements généraux, comme chez le sujet plus jeune, ne sont à envisager qu'en présence de manifestations systémiques. L'hydroxychloroquine aurait démontré une certaine efficacité sur les arthralgies, les myalgies et l'asthénie. La corticothérapie et, a fortiori, les immunosuppresseurs ne sont prescrits qu'en cas d'atteinte viscérale grave.

3. La polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé se définit habituellement par un début au-delà de 60 ans. La prévalence de la PR à début tardif est diversement appréciée par rapport à l'ensemble des PR selon les travaux et l'âge limite de début. Elle représenterait 15 à 20 % de l'ensemble des PR dans la plupart des études [45,46]. La prédominance féminine persiste dans la PR à début tardif, bien que les différentes études indiquent une baisse de celle-ci avec l'âge d'apparition de la maladie.

Tableau XV : Fréquence de la PR dans les séries de la littérature

Etude	Fréquence de la PR du sujet âgé
Olivieri [53]	10%
Dubost [28]	41%
Houvenagel [47]	10%
Notre étude	15%

La polyarthrite à début tardif se distingue par un mode de début volontiers aigu. Une altération de l'état général était souvent présente lors de l'installation de la maladie, associant amaigrissement et asthénie, parfois fièvre. Certains auteurs ont observé des débuts particulièrement explosifs, apparaissant en moins de 24 heures [48] associant un début brutal à l'état général altéré pouvant mimer une polyarthrite paranéoplasique.

La distribution rhizomélique des manifestations articulaires plus particulièrement aux épaules, est soulignée dans la plupart des séries (49,50,51).

La synovite des épaules est par ailleurs plus sévère dans le groupe à début tardif [52], parfois accompagnée d'un épanchement cliniquement identifiable. Au contraire, une distribution acropolyarticulaire est plus souvent observée dans la PR à début précoce [50].

L'apparition d'œdèmes, probablement induit par une anomalie de perméabilité lymphatique accompagnant la réaction inflammatoire, est fréquemment observée. Les nodules rhumatoïdes apparaissent plus rares. La présence d'un syndrome sec est très fréquente, indépendamment d'un syndrome de Gougerot Sjogren, conséquence de l'involution sénile des glandes exocrines.

La prévalence du facteur rhumatoïde est diversement appréciée en fonction des critères diagnostiques retenues, des techniques utilisées et des groupes de patients exploités. Les études comparatives plus récentes ont montré que la prévalence du facteur rhumatoïde ne diffère pas en fonction de l'âge de début de la PR. La présence d'anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP) ne semble pas modifiée par l'âge.

Les objectifs thérapeutiques dans la PR du sujet âgé ne sont pas différents de ceux de la PR du sujet plus jeune : contrôler les manifestations cliniques, prévenir les dégâts structuraux,

éviter le handicap fonctionnel, réduire la surmortalité. Le traitement est rendu plus difficile par la présence de comorbidité et par l'augmentation des effets secondaires médicamenteux [54].

4. Artérite à cellules géantes:

L'artérite à cellules géantes est une artérite inflammatoire touchant les artères de gros et moyen calibre avec une prédilection pour les branches crâniennes des artères provenant de l'arc aortique et notamment de la carotide externe, ainsi que pour les artères à destinée ophtalmique. Elle se caractérise sur le plan histologique par une infiltration des parois artérielles par des cellules inflammatoires, avec présence de cellules géantes [55].

Elle concerne en règle la personne âgée, avec une incidence maximum dans la fourchette de 70 à 75 ans et elle est exceptionnelle avant l'âge de 50 ans. Son incidence annuelle a été estimée de 1 à 5 pour 10000 sujets de plus de 55 ans, avec une prévalence de 1 sur 500 dans cette tranche d'âge. Son incidence par personne âgée de plus de 50 ans varie selon les régions : de 15- 35/100000 en Suède, à 18,8/100000 dans le Minnesota et 29,1-32,8/100000 dans le Sud de la Norvège. Il existe enfin une légère prédominance féminine [56].

La fréquence de l'artérite à cellules géantes est assez variable dans la littérature. En France, dans une enquête réalisée en 2013 auprès des rhumatologues de la région Auvergne [28] concernant 654 patients, la fréquence de l'artérite à cellules géantes a été estimée à 17%. L'étude de Nordborg [57] réalisée en 2003 et celle de Crowson [58] réalisée en 2011 ont rapporté des fréquences de 18,3% et 1,1%.

Dans notre série, la fréquence retrouvée est de 8,3%.

Sur le plan clinique, le début est souvent progressif et d'apparence banale : céphalées, altération de l'état général avec fébricule et amaigrissement, arthralgies des ceintures scapulaires ou pelviennes.

Les céphalées sont typiquement de localisation temporale, uni- ou bilatérales, à type de brûlures superficielles, souvent pulsatiles, accentuées par le moindre attouchement. Les douleurs peuvent être également frontales ou occipitales. Il existe une claudication de la

mâchoire, signe quasi pathognomonique de l'affection. À l'examen, l'artère temporale peut apparaître tortueuse, indurée, douloureuse avec une diminution du pouls temporal.

Parfois, la maladie se révèle brutalement par sa complication principale qui est la cécité, mais dans ces circonstances, on retrouve souvent à l'interrogatoire des signes précurseurs qui ont été négligés.

L'atteinte ophtalmique est d'origine ischémique, conséquence d'une neuropathie ischémique antérieure aiguë par atteinte des artères ciliées postérieures, plus rarement d'une neuropathie optique rétrobulbaire aiguë ou d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine. La cécité survient souvent de façon brutale, se bilatéralisant rapidement et a malheureusement un caractère irréversible. Tout signe d'alerte ophtalmique : amaurose fugace, diplopie transitoire, douleurs à la mobilisation oculaire est à prendre en considération.

Au cours de l'artérite à cellules géantes, le syndrome inflammatoire est franc, avec une vitesse de sédimentation en règle supérieure à 50 et une CRP très élevée. Des anomalies du bilan hépatique, avec notamment une élévation des phosphatases alcalines peuvent être observées.

L'écho-doppler peut apporter des arguments diagnostiques, en montrant dans les cas typiques un halo hypoéchogène au sein de la paroi artérielle, traduisant l'oedème inflammatoire. Même si sa spécificité est bonne, il ne dispense pas de la biopsie d'artère temporale, qui peut être réalisée une à deux semaines après l'introduction de la corticothérapie.

La biopsie de l'artère temporale reste un examen indispensable au diagnostic. L'examen histologique objective typiquement :

- la présence d'infiltrats inflammatoires polymorphes, qui sont constitués d'histiocytes, de macrophages, de cellules géantes multinucléées et de lymphocytes, intéressant au moins deux tuniques de l'artère mais prédominant au niveau de la partie interne de la média. Les cellules géantes multinucléées, au contact de la limitante élastique interne, sont caractéristiques de la maladie,
- l'existence d'une fragmentation de la limitante élastique interne, avec ou sans thrombose intraluminale.

Le traitement repose sur la corticothérapie à une posologie d'attaque de 0,7 mg/kg/j, jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation de la CRP. Cette corticothérapie est ensuite progressivement diminuée, jusqu'à trouver la posologie minimale efficace qui maintient le patient asymptomatique et la CRP dans la zone de normalité. La durée totale de traitement est imprévisible, mais il est rare qu'elle soit inférieure à deux années. En cas de manifestations oculaires, la corticothérapie doit être immédiatement introduite, éventuellement par voie parentérale, à forte dose. Dans les rares formes corticorésistantes de la maladie, on peut associer un immunosuppresseur comme le méthotrexate [55].

5. La maladie de Biermer

La maladie de Biermer est une gastrite chronique auto-immune qui évolue vers une atrophie fundique avec achlorhydrie résistante à la pentagastrine et malabsorption de la vitamine B12 par déficit en facteur intrinsèque.

Dans notre étude, La fréquence de la maladie de Biermer était de 8,3%, ce qui se rapproche de la fréquence retrouvée dans la série de Andrès E [62].

Tableau XVI: la fréquence de la maladie de Biermer dans les séries de la littérature

Auteur (année)	Fréquence de la maladie de Biermer
Lindenbaum J. [59] (1994)	12%
Pautas E. [60] (1999)	30%
Van Asselt DZ. [61] (2000)	40%
Andrès E. [62] (2000)	5%
Notre série (2016)	8,3%

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par :

- la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (réalisant la classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire

- la présence de divers anticorps, notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC antifacteur intrinsèque (FI) et AC anticellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺.

Cette maladie se caractérise par la présence d'une malabsorption de la B12 corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Schilling. Une hypergastrinémie réactionnelle est également souvent rapportée, de même qu'une élévation de la chromogranine A, une baisse du pepsinogène (Pep) I et un rapport Pep I/Pep II inférieur à 3 [63].

Sur le plan clinique, on retrouve un syndrome anémique généralement bien toléré malgré sa profondeur, du fait d'une installation progressive. Cette anémie s'accompagne de signes digestifs à type de glossite atrophique avec une langue lisse et dépapillée. Cette glossite est associée souvent à des douleurs, diarrhées, constipation.

Des troubles cutanés peuvent être observés : peau sèche, squameuse, ongles cassants, perte de cheveux. Parfois une hyperpigmentation est notée au niveau des paumes et des plantes.

Les manifestations neurologiques peuvent être trompeuses, prenant l'aspect d'un déficit sensitivomoteur périphérique : paresthésies, disparition des réflexes, multinévrites ou atteinte centrale : ataxie, signe de Babinski, incontinence anale ou urinaire. Dans sa forme évoluée, le tableau neurologique réalise une sclérose combinée de la moelle avec une quadriparésie associée à une incontinence. Ce tableau est généralement irréversible.

Sur le plan biologique, l'anémie est au premier plan, généralement importante, avec une hémoglobine entre 5 et 6 g/dL. Elle est macrocytaire avec un VGM, généralement supérieur à 110 fl. Elle est surtout arégénérative avec un chiffre de réticulocytes inférieurs à 50 G/L. Le chiffre de globules blancs et des plaquettes est généralement peu diminué. Une hypersegmentation des polynucléaires est fréquente sur le frottis de sang. On peut retrouver également une augmentation des LDH, une augmentation de la bilirubine libre, une baisse de l'haptoglobine.

Le myélogramme permet de préciser le diagnostic, en moins de 24 heures, et doit être réalisé dès que le diagnostic de macrocytose est posé et que les causes endocriniennes et alcooliques ont été éliminées.

Il objective une moelle riche en précurseurs donnant un aspect bleuté à la coloration avec un aspect spécifique des cellules qui sont augmentées de taille et qui présentent un asynchronisme nucléo-cytoplasmique) permettant de poser le diagnostic spécifique de mégaloblastose.

Le dosage de vitamine B12 est diminué et la recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque est très spécifique.

La maladie de Biermer est souvent associée à des désordres autoimmuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, ainsi qu'aux hépatites chroniques C et aux déficits immunitaires

L'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïde. Il est ainsi recommandé d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les trois à cinq ans.

La prise en charge de la maladie de Biermer comporte :

- un traitement d'attaque d'un mois visant à apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et à former un stock ;
- un traitement d'entretien pour apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en vitamine B12.

Le mode d'administration peut être oral, sous-cutané ou intramusculaire. En cas de problème d'observance ou d'atteinte sévère, la substitution parentérale est recommandée.

Les signes neurologiques s'améliorent lentement sous traitement, en général après 3 mois, mais peuvent aussi être irréversibles. Au niveau hématologique, la réticulocytose apparaît vers le 8e jour, et l'hémoglobine et le volume globulaire moyen se normalisent entre la 6 et la 8e

semaine de traitement. Le dépistage d'une carence en vitamine B9 et en fer doit être également effectué [64].

VI. Particularités du traitement des maladies systémiques du sujet âgé :

La notion de toxicité plus importante des médicaments utilisés chez les malades âgés atteints de MS est souvent avancée, mais elle n'est pas toujours confirmée ni recherchée . Certes il est établi que l'iatrogénèse de la corticothérapie est accrue sur les plans nutritionnel et osseux, alors que les risques digestifs sont moindres qu'avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'âge lui-même ne constitue pas une contre-indication à un traitement ou à une stratégie thérapeutique.

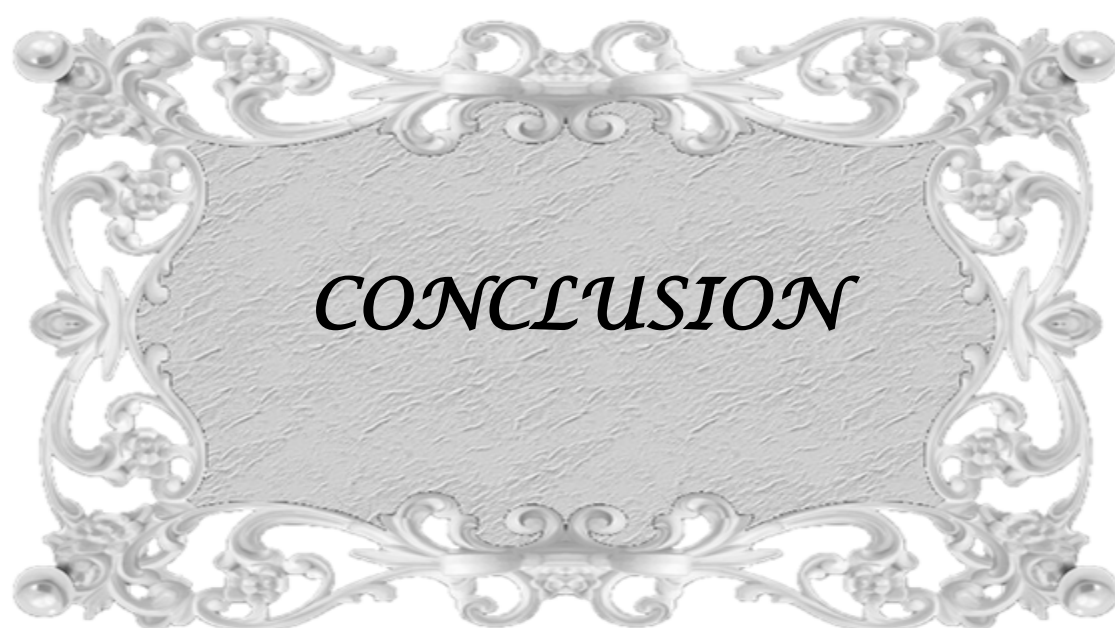
Les comorbidités interfèrent souvent lourdement sur la décision thérapeutique, d'où la nécessité d'entreprendre une évaluation multidisciplinaire préalable pour déterminer jusqu'où traiter et comment traiter. On note l'interférence de pathologies rénales ou cardiaques sur la tolérance de certains médicaments. Il en est de même pour la situation cognitive et le contexte social qui peuvent poser problème quant à l'observance médicamenteuse et à la surveillance du malade, a fortiori lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments ou de produits à marge thérapeutique étroite.

Il est nécessaire de comparer les avantages et les risques d'un traitement « classique », quant au choix des médicaments et des posologies, à ceux d'un traitement considéré comme moins « agressif », mais peut-être insuffisant.

Les paramètres pharmacocinétiques les plus importants à considérer au cours du vieillissement sont l'altération de la filtration glomérulaire, la diminution de la masse musculaire (hypoalbuminémie) et les interactions médicamenteuses liées à la polymédication . Une surveillance régulière s'impose, notamment du débit de filtration glomérulaire, pour les médicaments éliminés par le rein (méthotrexate, antipaludéens. . .).

Il faut rappeler l'importance des mesures médicamenteuses associées, concernant notamment la supplémentation vitaminocalcique, voire la protection gastrique, lors d'une corticothérapie. Par ailleurs, il faut souligner l'importance de mesures associées non médicamenteuses qui ne sont malheureusement pas évaluées : la prise en charge nutritionnelle de malades âgés atteints de MS, qui ont souvent perdu beaucoup de poids, et l'institution de mesures de réadaptation fonctionnelle sont indispensables [65].

Enfin et surtout, il est impératif de programmer une surveillance d'autant plus fréquente et intensive que la maladie est sévère, que le malade est fragile, mais aussi que le traitement est « agressif » ou fait appel à de nouvelles molécules. Les accidents iatrogènes surviennent aussi bien lors de l'institution du traitement qu'après plusieurs mois, généralement en raison de la sous-estimation d'un épisode intercurrent.



Nous avons rapporté dans ce travail les données actuelles de la littérature concernant la répartition des pathologies auto-immunes ainsi que les particularités de chacune de ces pathologies chez le sujet âgé.

L'étude faite au service de médecine interne de l'hôpital ARRAZI du CHU Mohamed VI de Marrakech, sur les personnes âgées de 65 ans et plus, recrutés de septembre 2004 à septembre 2015, a permis d'analyser les renseignements contenus dans les fiches de 60 patients.

Notre étude a mis en évidence une faible fréquence au sein de notre population, rejoignant les résultats de la littérature. Elle montre également la prédominance féminine, la diversité des étiologies retrouvées dominées par le lupus érythémateux disséminé.

Récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude du sujet âgé partout dans le monde. Néanmoins, les publications concernant les pathologies auto-immunes touchant cette population restent limitées

Notre travail a constitué le premier pas dans la compréhension de l'épidémiologie des pathologies auto-immunes chez le sujet âgé au Maroc.

Toutefois, il est important de rappeler que vu le faible effectif et le caractère rétrospectif de notre série, il est difficile de sortir avec des conclusions définitives. Il serait donc nécessaire d'envisager dans le futur d'autres études prospectives portant sur un nombre élevés de patients.



Fiche d'exploitation

Les pathologies auto-immunes chez le sujet âgé

Identité :

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

Antécédents :

1) Personnels : Tuberculose HTA Diabète
▪ Gynécologiques : Gestes :..... "
Parité :..... "
Avortements à répétition : oui non
▪ Prise médicamenteuse : non oui, préciser : _____
▪ autres :

2) Familiaux :

2) ▪ antécédent de maladie auto-immune : oui non
3)

Motif de consultation :

1) Délai de consultation :

2) Mode d'admission en MI : urgences consultation autre service
:.....

3) Manifestation révélatrice : ▪ manif. Générale : non oui
▪ atteinte spécifique d'organe : non oui ,
préciser : dermato articulaire séreux neurologique
rénale
▪ autres :

Manifestations cliniques :

▪ TA = ▪ T° = ▪ FR = ▪ FC =

1) Signes généraux : oui non
asthénie amaigrissement fièvre

2) Manifestations dermatologiques : oui non

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> érythème en vespertilio | <input type="checkbox"/> lésions psoriasiformes disséminées |
| <input type="checkbox"/> lésions érosives des muqueuses | <input type="checkbox"/> photosensibilité " |
| <input type="checkbox"/> lésions annulaires disséminées " | <input type="checkbox"/> lupus érythémateux discoïde |
| <input type="checkbox"/> phénomène de Raynaud autres :..... | |
| <input type="checkbox"/> livédo | |
| <input type="checkbox"/> purpura | |
| Autres : | |
| <input type="checkbox"/> alopécie | <input type="checkbox"/> lésions bulleuses |

- 3) Manifestations rhumatologiques :** oui non
- 1) polyarthralgies : oui non
- 2) myalgie : oui non:
- 3) arthrite : oui non
- Localisation :
- | | | |
|--|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> métacarpiophalangiennes | <input type="checkbox"/> InterPhalangiennes Proximales | <input type="checkbox"/> carpe |
| <input type="checkbox"/> Genoux | <input type="checkbox"/> chevilles | autres : |
- 4) autres :.....

- 4) Manifestations rénales :** oui non
- œdèmes
- signes neurosensoriels d'HTA
- hématurie

- 5) Manifestations neurologiques :** oui non
- crises comitiales "
- manifestations centrales déficitaires
- syndrome méningé
- neuropathies périphériques
- troubles psychiques :
- troubles de l'humeur
- "syndrome confusionnel "
- bouffée délirante aiguë
- autres :.....

- 6)Manifestations cardiovasculaires :** oui non
- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> palpitations | <input type="checkbox"/> syncope | <input type="checkbox"/> lipothymie " |
| <input type="checkbox"/> signes d'ICD " | <input type="checkbox"/> signes d'ICG " | <input type="checkbox"/> signes d'IC globale |
- autres :.....

- 7) Manifestations respiratoires :** oui non

- toux hémoptysie dyspnée
 syndrome d'épanchement pleural liquidien
autres

- 8) Manifestations hématologiques : oui non
syndrome anémique syndrome hémorragique

9) Autres :

- ADP HMG douleurs abdominales
 xérophtalmie xérostomie atteinte oculaire

autres :

Para-clinique :

1) Syndrome inflammatoire :

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

2) Bilan immunologique :

- 1) AAN : négatifs positifs, taux :
- Anti ADN natifs : négatifs positifs, taux :
 - Anti histones : négatifs positifs, taux :
 - Anti Sm : négatifs positifs, taux :
 - Anti SSa : négatifs positifs, taux :
 - Anti SSb : négatifs positifs, taux :
 - Anti RNP : négatifs positifs, taux :
- Anti-Scl : négatif positif, taux :
- Anti-Jo1 : négatif positif, taux :

- 2) Test de coombs : positif négatif non précisé

- 3) Ac antiplaquettes : positif négatif non précisé

- 4) Facteur rhumatoïde : positif négatif non précisé

- 5) **Ac antiphospholipides** : négatifs présents non précisé
▪ Anticoagulants circulants : négatifs positifs, taux :
- Anti cardiolipines : négatifs positifs, taux :
- Anti beta2 glycoprotéine : négatifs positifs, taux :

6) Autres :

3) Atteinte hématologique :

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

.. 4) Atteinte rénale :

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

5) Atteinte rhumatologique :

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

6) Atteinte pulmonaire :

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

▪ autres :

7) Atteinte cardiaque :

▪ ECG : normal anormal, préciser:.....

▪ échographie cardiaque : "

Normale

épanchement péricardique

FES diminuée

endocardite de Liebman sacks

autres :

▪ enzymes cardiaques augmentées : non oui, préciser lesquelles :.....

8) Atteinte neurologique :

centrale

périphérique

" ponction lombaire :

TDM cérébrale :

" angio-IRM cérébrale:.....

EMG.....

autres :

9) Autres atteintes :

biopsie cutanée :

BGSA :

" échographie abdominale :

autres :

10) Bilan infectieux :

▪ sérologies :Ag HBs :

positif

négatif

HVC :

positif

négatif

HIV :

positif

négatif

TPHA :

positif

négatif

VDRL :

positif

négatif

▪ recherche de BK dans les crachats: positif

négatif

▪ ECBU :

stérile "

infection urinaire "

hématies

cylindres

▪ autres

11)Autres :

- glycémie : normale augmentée
- fonction hépatique : normale perturbée

Diagnostic retenu :

Décision thérapeutique :

1) Traitement proposé : "

- antipaludéens de synthèse "
- AINS "
- antiagrégants plaquettaires "
- corticothérapie par : Voie orale bolus
- immunosuppresseurs :
- cyclophosphamide, schéma :
- azathioprine, schéma :
- "nouvelles thérapeutiques : MMF anti CD20

2) Résultats : "

- Rémission complète
- Rémission partielle "
- aggravation

Suivi du patient :

- contrôle de la maladie : oui non
- Durée de suivi
- rechute: non oui, avec : "
- même tropisme "
- nouvelles atteintes, préciser :
- traitement mis en route :

- complications liées au traitement : non oui, type :
- perdu de vue : oui non
- décès : non oui, cause



Résumé

Les pathologies auto-immunes sont relativement rares chez le sujet âgé. Les publications étudiant ce sujet restent limitées. Ce travail, premier au Maroc, a pour objectif d'étudier la fréquence et la répartition de ces maladies chez le sujet âgé et de comparer leur fréquence avec celles retrouvées chez le sujet jeune durant la même période. Notre travail est une étude rétrospective qui a porté sur un effectif de 60 patients colligés au service de médecine interne au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech entre septembre 2004 et septembre 2015. La moyenne d'âge de nos patients était de $70,70 \pm 5,77$ avec un sex-ratio de 0,58 et un délai de consultation de 12 mois. En ce qui concerne le profil étiologique, le lupus érythémateux systémique (30%) occupe la 1^{ère} place, suivi du syndrome de Gougerot Sjogren (26,7%), la polyarthrite rhumatoïde (15%), la maladie de Biermer (8,3%) et l'artérite à cellules géantes (8,3%). Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont reçu une corticothérapie systémique, le traitement immunosuppresseur a été instauré chez 14 patients. La rémission a été observée chez 41,6% des malades et la rechute dans 38,4% des cas. Nous déplorons 6 décès. Notre étude a mis en évidence la complexité de la prise en charge des pathologies auto-immunes du sujet âgé, vu les modifications liées au vieillissement et la fréquence des comorbidités.

Abstract


Autoimmune pathologies are relatively rare in the elderly. The literature on this topic remains limited. This work, the first in Morocco, aims to study the frequency and distribution of these diseases in the elderly and compare their frequency with those found in the young subject during the same period. Our work is a retrospective study of 60 patients in the department of internal medicine at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech between September 2004 and September 2015. The average age of our patients was 70.70+ / - 5.77 with a sex ratio of 0.58 and a consultation period of 12 months. As for the etiological profile, systemic lupus erythematosus (30%) occupies the 1st place, followed by Gougerot Sjogren syndrome (26.7%), rheumatoid arthritis (15%), Biermer's disease %) And giant cell arteritis (8.3%). All patients received systemic corticosteroid therapy, immunosuppressive therapy was initiated in 14 patients. Remission was observed in 41.6% of patients and relapse in 38.4% of cases. We deplore 6 deaths. Our study highlighted the complexity of taking charge of autoimmune pathologies of the elderly, considering the changes related to aging, the frequency of comorbidities.

ملخص

تعتبر أمراض المناعة الذاتية نادرة نسبيا عند كبار السن و قلة هي المنشورات التي تناولت هذا الموضوع .يعتبر هذا العمل، الأول في المغرب، ويهدف إلى دراسة وتيرة وتوزيع هذه الأمراض عند كبار السن ومقارنة وتيرتها مع تلك التي وجدت عند الشباب خلال الفترة نفسها. عملنا هو دراسة استيعادية تدارسة ملفات 60 مريضا من مصلحة الطب الباطني في مستشفى الجامعي محمد السادس بين سبتمبر 2004 وسبتمبر 2015.

وكان متوسط عمر المرضى لدينا $70,70 \pm 5,77$ مع نسبة الجنس من 0.58. يتقدم هذه الامراض مرض الذئبة الحمامية الجهازية (30%) ، تليها متلازمة غوجيرو شيغرن (26.7%)، والتهاب المفاصل الروماتويدي (15%)، وفقر الدم الخبيث (8.3%) والتهاب الشريان ذو الخلايا العملاقة (8.3%)

تلقى جميع المرضى العلاج بالستيرويدات كما تلقى 14 مريضا الادوية المتبطة للمناعة. لقد تمكنا من الحصول على شفاء في 41.6% من الحالات و على انتكاسة في 38.4% من الحالات. في حين سجلنا 6 وفيات. وقد أبرزت دراستنا مدى صعوبة معالجة أمراض المناعة الذاتية لدى كبار السن، نظرا للتغيرات التي تعرفها مرحلة الشيخوخة و كذا الاعتلالات المشتركة .



BIBLIOGRAPHIE

1. **Gaujard S, Brousolle C, et al.**
Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans.
Rev Med Interne 2003 ;24 :288–294.
2. **Institut national de la statistique et des études économiques.**
Les personnes âgées.
www.insee.fr/PPP/ sommaire/ persag05.pdf
3. **Lutz W, Sanderson W, Scherbov S.**
Doubling of world population unlikely.
Nature 1997;387:803–5.
4. **Oeppen J, Vaupel JW.**
Demography. Broken limits to life expectancy.
Science 2002;296:1029–31.
5. **Lang P.O., Govind S., Aspinall R.**
L'immunosénescence
NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie 2012 ;12 :171–181
6. **Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C.**
Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol.
Mech Ageing Dev 1984;28:47–55
7. **Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HG, Meinders AE, Knook DL, Hijmans W.**
Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol.
Mech Ageing Dev 1990;55:89–105
8. **Kudlacek S, Willvonseder R, Stohlawetz P, Pietschmann P.**
Immunology and aging .
Aging Male 2000 ;3 :137–42.
9. **Wyend C.M., Fulbright J.W., Goronzy J.J.**
Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis
Experimental Gerontology 2003 ;38 : 833–841
10. **Kolar G, Mehta D, Wilson P, Capra J.**
Diversity of the Ig repertoire is maintained with age in spite of reduced germinal centre cells in human tonsil lymphoid tissue.
Scan J Immunol 2006 ;64 : 314–24.

11. **Boren E, Gershwin M.E.**
Inflamm-aging : autoimmunity, and the immune-risk phenotype.
Autoimmunity Reviews 2004 ;3 :400-406.
12. **Mouthon L.**
Immunité, auto-immunité et vieillissement.
Rev Méd interne 2008 ;29 : 277- 280.
13. **Aprahamian T, Takemura Y, Goukassian D, Walsh K.**
Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo. Clin Exp Immunol 2008 ; 152 : 448-55
14. **Hurme M, Korkki S, Lehtimäki T, Karhunen P, Jylhä M, Hervonen A, et al**
Autoimmunity and longevity : presence of antinuclear antibodies is not associated with the rate of inflammation or mortality in centenarians.
Mech Ageing Dev 2007 ;128 :407-8
15. **Hallgren HM, Buckley CE, Gilbertsen VA, Yunis EJ.**
Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness immunoglobulins and autoantibodies in aging humans.
J Immunol 1973 ;111 :1101-7.
16. **Moulias R, Proust J, Wang A, Congy F, Marescot MR, Deville-Chabrolle A, et al.**
Age-related increase in autoantibodies
Lancet 1984 ;i :231-2.
17. **Gordon J, Rosenthal M.**
Failure to detect age-related increase of non-pathological autoantibodies.
Lancet 1984 ;i :231-2.
18. **Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A.**
The immunology of exceptional individuals : the lesson of centenarians.
Immunol Today 1995 ;16 :12-6.
19. **Adib M, Ragimbeau J, Avrameas S, Ternynck T.**
IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM.
J Immunol 1990 ;145 :3807-13.
20. **Hurez V, Kaveri SV, Kazatchkine MD.**
Normal polyspecific immunoglobulin G (IVIg) in the treatment of autoimmune diseases
J Autoimmun 1993 ;6 :675-81.

21. **Prelog M.**
Aging of the immune system : A risk factor for autoimmunity.
Autoimmunity Reviews 2006 ;5 :136-139.
22. **Adoue D.**
Maladies auto-immunes et cancer chez le sujet âgé
Rev Med Interne 2008 ;295 : S286-S288.
23. **Stacy S, Krolick KA, Infante AJ, Kraig E.**
Immunological memory and late onset autoimmunity.
Mech Ageing Dev 2002;123:975-85.
24. **Hsu HC, Mountz JD.**
Origin of late-onset autoimmune disease.
Immunol Allergy Clin North Am 2003;23:65-82.
25. **Moulias R, Raynaud-Simon A, Moulias S, Meame S.**
Immunité, auto-immunité et vieillissement : des interactions complexes.
Ann Med Interne 2002 ;153 :441-445.
26. **Chen T.-L, Wong C.-H, Lee C.-S, Loo J.-H, Lin M.**
Systemic lupus erythematosus in the elderly.
International Journal of Gerontology 2009 ;2 :108-11
27. **Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost J.-J, Ristori J.-M.**
La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé.
Revue du rhumatisme 2010 ;77 :326-332.
28. **Dubost J.-J, Perejra B, et al.**
Répartition des rhumatismes du sujet âgé : enquête auprès des rhumatologues de la région Auvergne.
Revue du rhumatisme 2014 ;81 :69-73.
29. **Pu SJ, Luo SF, WuYJJ, Cheng HS, Ho HH.**
The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older.
Lupus 2000;9:96-100.
30. **Bosch X, Formiga F, Lopez-Soto A.**
Lupus eritematoso sistémico en el anciano.
Rev Esp Geriatr Gerontol 2012 ;47 (2) :71-75.

31. **Rovensky J, Tuchynova A.**
Systemic lupus erythematosus in the elderly.
Autoimmunity Reviews 2008 ;7 :235–239.
32. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.**
Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Medicine (Baltimore) 1993;72:113–24.
33. **Dubois EL, Tuffanelli DL.**
Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, Computer analysis of 520 cases.
JAMA 1964;190: 112–9.
34. **ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature.**
The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.
Arthritis Rheum 1999;42:599–608.
35. **Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson TH et al.**
Incidence of physician –diagnosed primary Sjogren’s syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota.
Mayo Clin Proc 2001 ;76 :593–9.
36. **Gentric–Tilly A.**
Syndrome de Gougerot Sjogren du sujet âgé
Ann. Med. Interne 2002 ; 153 : 378–382
37. **Botsios C, : Furlan A, et al**
Le syndrome de Sjogren primitif à début tardif : manifestations cliniques et immunologiques. Comparaison avec la maladie à début précoce ou l’âge adulte dans une cohorte de 336 patients italiens.
Rev rhumatisme 2011 ; 78 :147–150.
38. **Rhodus NC, Brown J.**
The association of xeroderma and inadequate intake in older adults.
J Am Diet Assoc 1990 ;90 :1688–92.
39. **Nahri TO, Meurman JH, Ainamo A.**
Xeroderma and hyposalivation. Causes, consequences and treatment in the elderly.
Drugs Aging 1999 ;15 :103–16.

40. **Friedlaender MH.**
Ocular manifestations of Sjogren's syndrome : kerato-conjunctitis sicca.
Rheum Dis Clin North Am 1992 ;18 :591-5.
41. **Mishra N, Kammer GM.**
Clinical expression of autoimmune disease in older adults.
Clin Geriatr Med 1998 ;14 :515-42.
42. **Haga HJ, Jonsson R.**
The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjogren's syndrome.
Scand J Rheumatol 1999 ;28 :227-32.
43. **Garcia-CARRASCO M, et al.**
Primary Sjogren's syndrome in the elderly : clinical and immunological characteristics.
Lupus 1999 ;8 :20-3.
44. **Varoquier C, Salmon J.-H, Sibilis J, Gottenberg J.-E.**
Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot Sjogren.
Rev Rhum monographique 2013 ;80 :20-25.
45. **Ferraccioli GF, Cavalieri F, Mercandanti M, Conti G, et al**
Clinical features, scintigraphy characteristics and X-Ray progression of late onset rheumatoid arthritis.
Clin Exp Rheumatol 1984;2:157-61.
46. **Ehrlich GE.**
Rheumatoid arthritis in the aged.
Geriatrics 1970;25:103-13.
47. **Houvenagel E.**
La polyarthrite rhumatoïde à début tardif.
Rev rhumatisme ; 71 :475-479.
48. **Corrigan AB, Robinson RG, Terrenty TR.**
Benign rheumatoid arthritis of the aged.
BMJ 1974:445-6.
49. **Bussière JL, Epiphane JL, Ristori JM, Hermet R.**
La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé.
Rev Rhum 1982;49:161.

50. **Deal CL, Meanan RF, Goldenberg DL, Anderson JJ.**
The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger onset disease of similar duration.
Arthritis Rheum 1985;28: 987-94.
51. **Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F.**
Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects.
Clin Exp Rheumatol 2000;18:S49-50.
52. **Terkeltaub R, De Cary F, Esdaille J.**
An immunogenetic study of older age onset rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 1984;11:147-9.
53. **Olivieri I, Palazzi C, et al.**
Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis : an update.
Drugs Aging 2005 ;22 :809-22.
54. **Soubrier M, Mathieu S, et al.**
La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé
Rev Rhum 2010 ;77 :326-332.
55. **Hatron P.-Y, Lambert M.**
La maladie de Horton
Médecine Nucléaire 2009 ; 33:505-507
56. **Devauchelle-Pensec V., Jousse S., Destombe C., Saraux A.**
Epidémiologie, imagerie et traitement de la maladie de Horton
Revue du Rhumatisme 2008 ; 75: 392-397
57. **Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, et al.**
The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population.
Rheumatology (Oxford) 2003;42:549-52
58. **Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al.**
The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic disease
Arthritis Rheum 2011;63:633-9
59. **Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH.**
Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population.
Am J Clin Nutr 1994;60:2-11.

60. **Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P.**
Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé.
Presse Med 1999;28:1767-70.
61. **van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, van deBroek WJ, et al.**
Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients.
Neth J Med 2000;57:41-9.
62. **Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A, et al.**
Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations.
Rev Med Interne 2000;21:946-55.
63. **Andrès E., Affenberger S., Vinzio S., Noel E., Kaltenbach G., Schlienger J.-L.**
Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement
La revue de médecine interne 2005 ; 26 : 938-946
64. **Guillaume L. G., Didier Q.**
Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12
Nutrition clinique et métabolisme 2014
65. **Doucet J.**
Stratégies thérapeutiques des maladies systémiques du sujet âgé.
Rev Med Interne 2008 ;29S : S289-S293.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أمراض المناعة الذاتية عند المسنين

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 17 / 02 / 2017
من طرف

الآنسة نادية بوشملة

المزودة في 22 مارس 1986 بأسفي
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض المناعة الذاتية - الشيخوخة - وتيرة

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

السيدة

السيدة

السيد

السيد

ل. السعدوني
أستاذة في الطب الباطني

ل. بنجيلالي
أستاذة مبرزة في الطب الباطني

م. زياني
أستاذ مبرز في الطب الباطني

ح. قاصف
أستاذ مبرز في الطب الباطني