

ABRÉVIATIONS

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

LES	Lupus érythémateux systémique
AAN	Anticorps anti-nucléaires
ACR	American College of Rheumatology
GS	Gougerot-Sjögren
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
LA	Anticoagulant lupique
aCL	Anti-cardiolipine
anti-β2GP1	anti-β2glycoprotéine 1
PR	Polyarthrite rhumatoïde
HTA	HTA
TBK	Tuberculose
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
IR	Insuffisance rénale
aPL	Antiphospholipide
TCA	Temps de céphaline activée
TCK	Temps de céphaline kaolin
dRVVT	Temps de venin de vipère Russel dilué
TTD	Temps de thromboplastine dilué
MCP	Métacarpophalangienne
IPP	Inter-phalangienne proximale
IPD	Inter-phalangienne distale
MTP	Métatarsophalangienne
PBR	Ponction-biopsie rénale
OMS	Organisation mondiale de la santé

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

NP	Neuropsychiatrique
EME	État de mal épileptique
APA	Accès psychotique aigu
HTAp	Hypertension artérielle pulmonaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
VS	Vitesse de sédimentation
CRP	Protéine C réactive
Ig	Immunoglobulines
C3G	Céphalosporines 3ème génération
CYC	Cyclophosphamide
AZA	Azathioprine
APS	Anti-paludéens de synthèse
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
AVK	Anti-vitamine K
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
VO	Voie orale
IV	Intra-veineux
FDR	Facteurs de risque
IDM	Infarctus du myocarde
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes	4
RÉSULTATS	6
I. Données épidémiologiques	7
1- Sexe	7
2- Âge.....	7
3- Race	8
4- Antécédents	8
II. Critères diagnostiques	9
III. Manifestations systémiques	10
1- Signes généraux	10
2- Manifestations rhumatologiques	10
3- Manifestations cutanéo-muqueuses	12
4- Manifestations rénales	13
5- Manifestations neuropsychiatriques	14
6- Manifestations vasculaires	15
6-1 Manifestations artérielles	15
6-2 Manifestations veineuses	15
6-3 Corrélation entre les aPL et les manifestations vasculaires	16
6-4 Corrélation entre les aPL et les thromboses	16

7- Manifestations pleuro-pulmonaires	17
7-1 Atteinte pleurale	17
7-2 Atteinte parenchymateuse	17
7-3 Atteinte vasculaire	17
8- Manifestations cardiaques	18
8-1 Atteinte du péricarde	18
8-2 Atteinte du myocarde	18
8-3 Atteinte de l'endocarde	18
8-4 Atteinte des coronaires	18
9- Manifestations digestives	18
10- Manifestations ophtalmiques	19
11- Syndrome inflammatoire	19
12- Manifestations hématologiques	20
13- Anomalies immunologiques	20
IV. Lupus et événements obstétricaux	22
1- Grossesse	22
2- Autres événements obstétricaux	23
V. Le syndrome des antiphospholipides	23
VI. Pathologies associées	24
VII. Traitement	24
1- Buts	24
2- Moyens	24
3- Indications	26
VIII. Activité de la maladie	27
IX. Évolution	29
1- Évolution générale	29
2- Évolution en fonction du type d'atteinte	30
2-1 Formes bénignes	30
2-2 Formes graves	30

DISCUSSION	32
I. Historique	33
II. Étiopathogénie	34
1- Terrain génétique	36
2- Terrain hormonal	37
3- Facteurs environnementaux	39
4- Immunité	40
4-1 De l'immunité innée au SLE	40
4-2 Lymphocytes B	42
4-3 Lymphocytes T	42
4-4 Cytokines	42
4-5 Apoptose	44
III. Épidémiologie	44
1- Prévalence et incidence.....	44
2- Répartition des patients selon le sexe et l'âge.....	46
IV. Manifestations systémiques	46
1- Signes généraux	47
2- Atteinte rhumatologique	47
2-1 Manifestations articulaires	47
2-2 Manifestations musculaires	50
3- Atteinte dermatologique	51
3-1 Les lésions lupiques	52
3-2 Les lésions vasculaires	60
3-3 Les lésions non lupiques non vasculaires	62
4- Néphropathie lupique	62
4-1 Physiopathologie	62
4-2 Épidémiologie	63
4-3 Aspects cliniques	64
4-4 Biopsie rénale	65
4-5 Évolution et pronostic de la NL	69
5- Atteinte neuropsychiatrique	70
6- Atteinte cardio-vasculaire	76

6-1 Manifestations cardiaques	76
6-2 Manifestations vasculaires	79
7- Atteinte respiratoire	81
7-1 Atteinte pleurale	81
7-2 Atteinte parenchymateuse	82
7-3 Atteinte vasculaire	84
8- Atteinte digestive	84
8-1 Symptômes bénins	85
8-2 Douleurs abdominales	85
8-3 Atteinte oesophagienne	85
8-4 Atteinte gastroduodénale et intestinale	86
8-5 Ascite	87
8-6 Pancréatite	87
8-7 Atteinte hépatique	88
9- Atteinte ophtalmique	88
10- Syndrome inflammatoire	89
10-1 Vitesse de sédimentation	89
10-2 Protéine C réactive	90
11- Anomalies du complément	90
12- Manifestations hématologiques	91
12-1 Anémie	91
12-2 Leuco/lymphopénie	92
12-3 Thrombopénie	92
13- Anomalies immunologiques	93
13-1 Anticorps antinucléaires	93
13-2 Anticorps antiphospholipides	97
13-3 Anti-SSA, anti-SSB et association au syndrome de GS.....	98
V. Lupus et grossesse	100
1- Influence de la grossesse sur le lupus	101
1-1 Effet de la grossesse sur les poussées lupiques	101
1-2 Effet de la grossesse sur l'atteinte rénale.....	102
2- Influence du lupus sur la grossesse	102
VI. Lupus et infection	105
VII. Formes particulières.....	107

1– Lupus à début pédiatrique	107
2– Lupus chez le sujet âgé	109
3– Lupus masculin	109
4– Lupus induit	111
VIII. Activité de la maladie	114
IX. Traitement	115
1– Buts	115
2– Moyens	115
2–1 Mesures générales	115
2–2 Traitements locaux	118
2–3 Traitements généraux	119
2–4 Traitements associés	123
3–Indications	124
3–1 Formes bénignes	125
3–2 Formes graves	125
3–3 Cas particuliers	126
CONCLUSION	129
ANNEXES	131
RÉSUMÉS	
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux aigu disséminé ou lupus érythémateux systémique (LES) représente le prototype des maladies auto-immunes.

D'étiologie encore mal élucidée et d'aspect clinique très polymorphe, il se caractérise par la présence d'auto-anticorps antinucléaires (AAN), en particulier anti-DNA natifs, impliqués dans l'atteinte d'un ou de plusieurs organes, avec une évolution spontanée faite de poussées entrecoupées de rémissions.

La pathogénie du LES semble impliquer des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux qui, associés à une dysfonction du système immunitaire, vont conduire au développement de l'affection. Une rupture de la tolérance à certains antigènes par le biais d'anomalies de l'activation des lymphocytes B et T va conduire à la production des anticorps (AC) pathogènes.

Sur le plan épidémiologique, on assiste à une augmentation de la fréquence de la maladie, sans doute en rapport avec une meilleure connaissance de celle-ci.

Au plan clinique, la disparité des signes rend le diagnostic laborieux et la définition d'un tableau typique quasi-impossible.

Au plan thérapeutique, de nombreux progrès ont été réalisés et font désormais du lupus une maladie bénigne, dont le pronostic est toutefois assombri par les atteintes rénales et cérébrales.

De nombreuses séries de LES ont été rapportées de par le monde, mais les publications africaines, et plus particulièrement maghrébines, restent rares.

Le but de notre travail est de décrire les manifestations systémiques au cours du LES, ainsi que ses aspects thérapeutiques et évolutifs, sur le support de 28 observations colligées au sein du service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, entre juin 2004 et décembre 2007.

**PATIENTS
ET
METHODES**

I. Patients

Nous avons étudié les dossiers de tous les patients suivis pour lupus systémique au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant la période s'étalant entre juin 2004 et décembre 2007. Ensuite, nous avons sélectionné les dossiers des patients qui répondaient à au moins 4 critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (ACR), proposés en 1982 (1) et révisés en 1997 (2) (Annexe 1).

II. Méthodes

- ▲ Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive.
 - ▲ Chez tous les patients hospitalisés et suivis, il a été réalisé un examen clinique complet et des explorations paracliniques, de manière systématique et en fonction du tableau clinique. Pour chaque dossier, une fiche a été établie comportant les données cliniques, biologiques et évolutives de la maladie (Annexe 2).
 - ▲ L'âge au moment du diagnostic correspond à l'âge où le patient a réuni 4 ou plus des critères révisés de l'ACR.
 - ▲ Concernant les maladies associées :
 - Le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (GS) secondaire a été posé sur les critères européens de Vitali (3).
 - Nous avons retenu le diagnostic du syndrome des antiphospholipides (SAPL) devant l'association d'un critère clinique : thrombose vasculaire artérielle ou veineuse et/ou complication obstétricale (avortements ou pertes foetales répétés), et d'un critère biologique: présence d'un anticoagulant lupique (LA), d'anticorps anticardiolipine (aCL) ou anti- β 2glycoprotéine 1 (anti- β 2GP1).
 - Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été posé sur les critères de l'ACR (4).
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

► En terme d'évolution, nous avons défini :

- Une rémission complète par la disparition des signes cliniques et biologiques.
- Une rémission partielle par une régression incomplète des signes cliniques et/ou biologiques.
- Une rechute par une réapparition des signes cliniques de lupus systémique après une rémission complète ou partielle.

► La collecte et l'analyse des données a été réalisée par le moyen du logiciel «Sphinx Plus²».

² Logiciel de gestion de la recherche clinique développé par la Société Française d'Informatique Médicale (SFIM) et la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SFMPR).

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

Durant la période de l'étude, 33 dossiers de patients suivis pour LES ont été colligés. Cinq dossiers ne réunissant pas les 4 critères de l'ACR ont été écartés, et 28 dossiers ont été retenus pour l'étude.

1- Sexe

Il s'agissait de 26 femmes (93%) et de 2 hommes (7%). Le sex-ratio femme/homme était de 13.

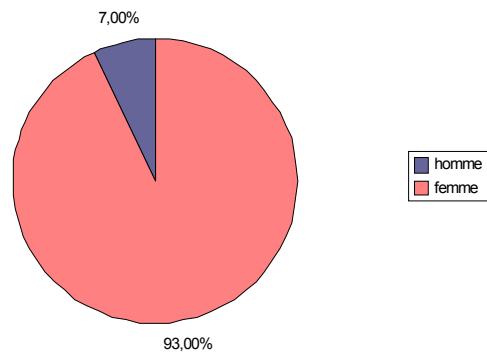


Figure 1: Répartition de nos patients selon le sexe.

2- Âge

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 35,5 ans, avec des extrêmes de 13 et 65 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle des 20-29 ans (10 patients soit 35,7%).

Tableau I : Répartition des malades par tranches d'âge.

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas	%
10-19	2	7
20-29	10	35.7
30-39	5	18
40-49	6	21.4
50-59	4	14
60-69	1	3,5

3- Race

Tous nos patients étaient d'origine marocaine.

4- Antécédents

Personnels :

- Hypertension artérielle (HTA) chez 2 patientes, diagnostiquée 7 et 3 ans avant le LES.
- Traitement hormonal pour fibrome utérin chez une patiente.
- Tuberculose (TBK) dans 2 cas, pulmonaire dans 1 cas et ganglionnaire dans l'autre, traitées respectivement 15 et 19 ans avant le diagnostic de LES.
- Rhumatisme articulaire aigu (RAA) traité chez 2 patients, et angines à répétition chez une patiente.

Familiaux :

Des antécédents familiaux de maladie rhumatisante ont été notés chez 3 de nos patients:

- Un LES chez la fille dans 2 cas, dont l'un avec néphropathie lupique stade IV compliquée d'insuffisance rénale (IR) au stade terminal.
 - Un rhumatisme inflammatoire chronique chez le frère, les sœurs et la mère d'une patiente; le diagnostic n'a pas été précisé.
-

II. Critères diagnostiques

Tableau II : Fréquence des critères diagnostiques de l'ACR dans notre série.

Critère	Nb	%
Érythème malaire	13	46.4
Lupus discoïde	8	28.5
Photosensibilité	19	68
Ulcérations buccales	5	18
Polyarthrite non érosive	6	21.4
Pleurésie	3	10.7
Péricardite	4	14.3
Protéinurie > 0.5 g/24h	11	39.3
Cylindrurie	0	0
Convulsions	3	10.7
Psychose	1	3.5
Atteinte hématologique :		
– Anémie hémolytique	5	17.8
– Leucopénie (<4000 élts/mm ³)	12	42.8
– Lymphopénie (<1500 élts/mm ³)	19	67.8
– Thrombopénie (<100 000 élts/mm ³)	4	14.3
Anomalie immunologique :		
– AC anti-DNA	11 (n=22)	50
– AC anti-Sm	ND	–
– Sérologie syphilitique dissociée	3 (n=26)	11.5
– LA	*	–
– aCL	15 (n=16)	93.7
Facteur anti-nucléaire	14 (n=25)	56

ND : non demandé.

*: les différentes techniques de recherche du LA (exploration des temps de coagulation dépendant des antiphospholipides (aPL): TCA, TCK, dRVVT, TTD et temps de textarine – test de dépistage par mélange à un plasma déplété en plaquettes – test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides) n'ont pas toutes été réalisées chez nos patients.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

La répartition des patients selon le nombre de critères de l'ACR est représentée sur la figure 2.

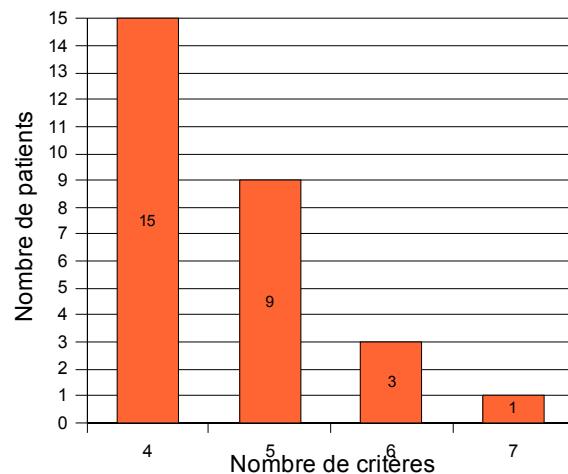


Figure 2: Répartition des patients selon le nombre de critères de l'ACR.

III. Manifestations systémiques

1- Signes généraux

Les signes généraux étaient présents chez 17 patients (60.7%).

L'asthénie était retrouvée chez 14 malades (50%), la fièvre chez 12 patients (43%), l'amaigrissement chez 11 patients (39.3%) et l'anorexie dans 6 cas (21.4%).

2- Manifestations rhumatologiques

L'atteinte rhumatologique a été retrouvée chez 23 patients (82%), et était inaugurale 9 fois (32%).

➤ Des arthralgies inflammatoires sans arthrite survenant par poussées aigues ont été notées chez 16 patients (57%). Elles touchaient de façon symétrique les petites articulations dans

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

12 cas (75%) et les grosses articulations dans 14 cas (87.5%). Les différentes localisations figurent sur le tableau III.

Une atteinte clinique des sacro-iliaques a été notée chez une patiente. Le bilan radiologique était normal.

➤ Une arthrite a été retrouvée chez 7 patients (25%). Il s'agissait d'une poly-arthrite chronique non érosive dans 6 cas (21.4%), et d'une oligo-arthrite aiguë dans 1 cas (3,5%). Les articulations les plus touchées étaient les coudes et les genoux (tableau III). Ces arthrites n'étaient pas ponctionnables.

➤ Des myalgies diffuses, sans déficit musculaire ni élévation sérique des enzymes musculaires, ont été notées dans 9 cas (32%).

Tableau III : Fréquence de l'atteinte des différentes articulations dans notre série.

Articulations	Arthralgies		Arthrite	
	Nombre	%	Nombre	%
Epaule	4	14	0	0
Coude	6	21.4	7	25
poignet	6	21.4	2	7
MCP	5	18	1	0
IPP	5	18	4	14
IPD	4	14	2	7
Sacro-iliaque	1	3.5	0	0
Genou	12	43	6	21.4
Cheville	6	21.4	3	10.7
MTP	2	7	1	3.5

IPP : inter-phalangienne proximale

MCP : métacarpo-phalangienne

IPD : inter-phalangienne distale

MTP : métatarso-phalangienne

3- Manifestations cutanéo-muqueuses

L'atteinte cutanéo-muqueuse a été retrouvée chez 21 patients (75%). Elle était inaugurale dans 12 cas (43.8%).

La fréquence des lésions cutanées lupiques chez nos patients, classées en lupus aigu, subaigu et chronique (annexe 3), est représentée sur le tableau IV.

Tableau IV : fréquence du lupus érythémateux aigu, subaigu et chronique, rapportée à l'ensemble des patients (n=28) et aux patients ayant une atteinte cutanée (n=21).

Lésions lupiques	Nombre de cas	% (n=28)	% (n=21)
lupus érythémateux aigu (érythème malaire, ulcérations buccales)	14	50	66.66
lupus érythémateux subaigu (photosensibilité)	19	67.8	90.5
lupus érythémateux chronique (lupus discoïde, engelures, panniculite lupique)	9	32	42.8

Les différents types de lupus cutané étaient associés dans 50% des cas. L'association la plus fréquente était celle du lupus aigu et subaigu (35.7%). L'association des trois types a été notée chez 4 patients (14.3%).

Le tableau V représente les manifestations cutanéo-muqueuses retrouvées chez nos patients.

Tableau V : Fréquence des manifestations dermatologiques chez nos patients, rapportées à l'ensemble des patients (n=28) et aux patients ayant une atteinte cutanée (n=21).

Manifestations dermatologiques	Nombre de cas	% (n=28)	% (n=21)
Photosensibilité	16	57	76.2
Erythème en vespertilio	11	39.3	52.4
Lupus discoïde	8	28.5	38
Alopécie	9	32	42.8
Ulcérations bucco-pharyngées	5	17.8	23.8
Erythème palmaire	3	10.7	14.3
Purpura vasculaire	2	7	9.5
Livedo	1	3.5	4.7
Panniculite lupique	1	3.5	4.7

4- Manifestations rénales

Une atteinte rénale a été retrouvée chez 11 patients, soit 39.3% des cas.

Elle était révélatrice dans 4 cas (14.3%), et était présente au moment du diagnostic chez 4 patients (14.3%). Dans 3 cas, elle est apparue entre 2 et 5 ans après le diagnostic du LES.

Le tableau VI représente les différentes manifestations rénales cliniques et biologiques notées chez nos patients.

Tableau VI : Fréquence des manifestations rénales dans notre série, rapportées à l'ensemble des patients (n=28) et aux patients ayant une atteinte rénale (n=21).

Manifestations rénales	Nombre	% (n=28)	% (n=11)
Protéinurie des 24h (>0.5g/24h)	11	39.3	100
Syndrome néphrotique	2	7	18.2
Syndrome oedémateux	7	25	63.6
Hématurie microscopique	4	14.3	36.4
IR	2	7	18.2

La ponction-biopsie rénale (PBR) a été réalisée chez 6 patients; la néphropathie a été classée stade IV de l'OMS (annexe 4) dans 5 cas (83.33%). Dans un cas, la PBR a ramené du matériel rénal non analysable.

5- Manifestations neuropsychiatriques

Des troubles neuropsychiatriques (NP) ont été retrouvés chez 7 malades (25%).

- ❖ Un trouble neurologique central a été noté chez 4 patients (14.3%), sous forme de crises comitiales généralisées dans 3 cas (10.7%), dont un état de mal épileptique (EME), et de mouvements choréiques dans 1 cas (3.5%). Aucun de nos patients ne présentait de migraine.
- ❖ Un trouble neurologique périphérique à type d'atteinte des paires crâniennes était présent chez 2 patientes (7%). Il s'agissait dans les deux cas d'une atteinte du nerf optique (œdème papillaire bilatéral révélé par un flou visuel).
- ❖ Des troubles psychiatriques ont été notés dans 1 cas (3.5%); il s'agissait d'un accès psychotique aigu (APA) survenu en dehors de toute corticothérapie.

Tableau VII : Manifestations neuropsychiatriques observées chez nos patients, rapportées à l'ensemble des patients (n=28) et aux patients ayant une atteinte neuropsychiatrique (n=7).

Trouble neuropsychiatrique	Nombre de cas	% (n=28)	% (n=7)
Crises comitiales	3	10.7	42.8
Mouvements anormaux	1	3.57	14.3
Atteinte des paires crâniennes	2	7	28.5
Accès psychotique aigu	1	3.5	14.3

6- Manifestations vasculaires

L'atteinte vasculaire était présente chez 14 patients (50%). Elle a été révélatrice dans 2 cas (7%); il s'agissait d'accidents thrombotiques.

6-1 Manifestations artérielles

Elles ont été notées chez 10 patients (35.7%). Une HTA systémique était observée dans 5 cas (17.8%), une HTA pulmonaire (HTAp) chez 1 patient (3.5%), révélée par une dyspnée d'effort et diagnostiquée par échocardiographie, un syndrome de Raynaud dans 5 cas (17.8%) et des thromboses artérielles chez 2 malades (7%): accident vasculaire cérébral (AVC) sylvien dans 1 cas et thrombose de l'artère dorsale du pied gauche dans 1 cas.

6-2 Manifestations veineuses

Elles ont été notées chez 5 patients (17.8%) sous forme de thromboses veineuses: thrombophlébite cérébrale profonde dans 1 cas, thrombose de la veine rénale droite dans 1 cas, de la veine sous-clavière droite étendue à la veine humérale droite dans 1 cas, de la veine fémorale commune étendue à la veine iliaque externe droite dans 1 cas, et thrombophlébite surale

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

gauche dans 1 cas.

Le tableau VIII montre la répartition topographique des thromboses vasculaires chez nos patients.

Tableau VIII : Répartition topographique des thromboses vasculaires chez nos patients.

Thromboses	Topographie	Nombre
Artérielles	Accident vasculaire cérébral sylvien	1
	Artère dorsale du pied gauche	1
Veineuses	Veine rénale droite	1
	Thrombophlébite cérébrale profonde (sinus latéral)	1
	De la veine sous-clavière droite à la veine humérale droite	1
	Veine fémorale commune + iliaque externe droite	1
	Thrombophlébite surale gauche	1

6-3 Corrélation entre les aPL et les manifestations vasculaires

Sur les 14 patients ayant des aPL positifs, 10 (71.4%) ont présenté des manifestations vasculaires. Et inversement, sur les 14 patients ayant une atteinte vasculaire, 10 (71.4%) avaient des aPL positifs.

6-4 Corrélation entre les aPL et les thromboses

Parmi les 7 patients ayant présenté des accidents thrombotiques, 6 (85.7%) avaient des aCL positifs et 3 (42.8%) des anti-β2GP1 positifs.

Parmi les 14 patients ayant des aPL positifs, 6 (42.8%) ont présenté un accident thrombotique.

7- Manifestations pleuro-pulmonaires

L'atteinte pleuro-pulmonaire a été notée dans 7 cas (25%).

7-1 Atteinte pleurale

Une pleurésie a été retrouvée dans 3 cas (10.7%).

Dans 2 cas, elle était minime et asymptomatique, découverte à la radiographie standard sous forme d'un émoussement du cul-de-sac pleural.

Chez une patiente, elle était de moyenne abondance, apparue dans le cadre d'un syndrome oedémateux secondaire à l'atteinte rénale et révélée cliniquement par une toux et une douleur thoracique.

7-2 Atteinte parenchymateuse

Une pneumopathie a été retrouvée chez 3 patients (10.7%).

Dans 2 cas (7%), une pneumopathie interstitielle asymptomatique a été objectivée par la radiographie thoracique.

Dans 1 cas, une dyspnée accompagnée d'hémoptysie avait fait évoquer le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA), renforcé par la présence d'un infiltrat alvéolaire diffus bilatéral à la radiographie thoracique et d'un aspect en verre dépoli à la tomodensitométrie (TDM). La bronchoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire n'a pas pu être réalisée, mais un traitement corticoïde et immunosupresseur a permis d'obtenir une amélioration clinique et radiologique.

7-3 Atteinte vasculaire

Une HTAp primitive (non associée au SAPL) a été retrouvée dans 1 cas (3.5%).

8- Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque a été retrouvée chez 6 patients (21.4%).

8-1 Atteinte du péricarde

La péricardite a été notée chez 4 patients (14.3%). Elle était suspectée à l'auscultation cardiaque et objectivée par l'échocardiographie. Aucun cas de tamponnade ou de péricardite constrictive n'a été noté.

8-2 Atteinte du myocarde

L'atteinte myocardique a été retrouvée chez 2 patientes (7%). Dans les deux cas, il s'agissait d'une myocardiopathie dilatée diagnostiquée par échocardiographie chez des patientes dyspnéiques, en l'absence d'une HTA systémique et du SAPL. L'exploration des coronaires n'a pas été réalisée.

8-3 Atteinte de l'endocarde

Aucun cas d'endocardite verruqueuse de Libmann-Sacks n'a été retrouvé dans notre série.

8-4 Atteinte des coronaires

Aucun patient n'a présenté une symptomatologie évocatrice d'une atteinte coronaire.

9- Manifestations digestives

Les manifestations digestives ont été retrouvées chez 8 patients (28.5%).

➤ Des douleurs abdominales ont été observées chez 5 patients (17.8%), diffuses dans 3 cas, de siège épigastrique dans 1 cas et au niveau de l'hypochondre droit chez un patient. Elles étaient en rapport avec une ascite chez une patiente et avec une atrophie gastrique chez 1 patient qui présentait une anémie de Biermer associée. Dans les autres cas, l'exploration digestive était négative.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

➤ Une ascite a été notée chez 2 patients (7%), dans le cadre d'un syndrome œdémateux en rapport avec l'atteinte rénale.

➤ Une hépatite présumée auto-immune a été observée chez 1 patient (3.5%). Elle était apparue deux ans après le diagnostic de lupus et s'était manifestée par une douleur de l'hypochondre droit, une cholestase et une cytolysé hépatique. L'origine infectieuse (notamment virale A, B et C) et médicamenteuse a été éliminée et la symptomatologie a cédé sous corticothérapie. La réalisation d'une ponction-biopsie hépatique et le dosage des AC, notamment anti-muscle lisse et anti-mitochondrie, n'a pas pu être précisée.

10- Manifestations ophthalmiques

L'atteinte oculaire a été notée chez 3 patients (10.7%).

Dans 2 cas (7%) il s'agissait d'un œdème papillaire bilatéral avec flou visuel; l'IRM cérébrale réalisée dans les deux cas a permis d'éliminer une thrombose cérébrale. Une patiente présentait une vascularite rétinienne.

11- Syndrome inflammatoire

- La vitesse de sédimentation (VS), explorée chez 21 patients, était supérieure à 59 mm à la première heure dans 14 cas (66.7%), et supérieure à 100 mm à la première heure dans 57% des cas.

- La protéine C réactive (CRP) a été dosée chez 16 patients. Elle était normale (<6 mg/l) dans 6 cas (37.5%), comprise entre 6 et 40 mg/l dans 8 cas (50%) et >40mg/l dans 2 cas (12.5%).

Son élévation était associée à une sérite (pleurésie et/ou péricardite) dans 4 cas (40%).

L'enquête infectieuse a retrouvé 2 cas de mycose cutanée, dont une avec surinfection staphylococcique.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

- Le fibrinogène, dosé chez 6 patients, était élevé (supérieur à 4 mg/l) dans 2 cas (33.33%).
- Le dosage des fractions C3, C4 et CH50 du complément a été réalisé chez 3 patients. Il était diminué chez 2 d'entre eux (66.66%), qui n'avaient pas d'atteinte rénale.

12- Manifestations hématologiques

- ▷ Une atteinte hématologique était présente chez 26 patients, soit 92.8% des cas.
- ▷ Une anémie a été notée chez 19 patients (67.8%). Elle était hémolytique dans 5 cas (17.8%), inflammatoire dans 11 cas (39.3%), carentielle dans 2 cas (7%) et associée à une IR dans 1 cas (3.5%).
 - ▷ Une leucopénie <4000 élts/mm³ a été retrouvée chez 12 patients (42.8%), une lymphopénie <1500 élts/mm³ chez 19 patients (67.8%) et une neutropénie <1800 élts/mm³ dans 5 cas (17.8%).
 - ▷ Une thrombopénie <150 000 élts/mm³ était présente chez 10 patients (35.7%). Elle était <100 000 élts/mm³ dans 4 cas et <50 000 élts/mm³ dans 2 cas.

13- Anomalies immunologiques

- ▲ Les AAN, dosés chez 25 patients, étaient positifs dans 14 cas (56%), avec une fluorescence homogène chez 11 patients et mouchetée chez 3 patients.
 - ▲ Les anti-DNA ont été dosés chez 22 patients et étaient positifs dans 11 cas (50%).
 - ▲ Les aCL ont été dosés chez 16 patients et se sont révélés positifs dans 15 cas (93.7%). Il s'agissait d'IgG+IgM chez 7 patients (46.6%), d'IgG seuls dans 7 cas (46.6%) et d'IgM seuls dans 1 seul cas (6.6%).
 - ▲ Les anti-β2GP1, dosés chez 13 patients, étaient positifs dans 8 cas (61.5%)
 - ▲ Les anti-SSA et anti-SSB ont été dosés chez 5 patients. Chez 2 patients, les anti-SSA et
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

anti-SSB étaient négatifs. Chez les 3 autres patients, qui présentaient tous un syndrome de GS associé au lupus, les anti-SSA étaient positifs dans les trois cas, et les anti-SSB dans 2 cas.

Le tableau IX représente les principaux auto-anticorps retrouvés chez nos patients lupiques.

Tableau IX : Fréquence des principaux auto-AC dans notre série.

Anticorps	Nombre de positifs	%	
AAN (n=25)	14	56	
Anti-DNA (n=22)	11	50	
aPL <i>n=16</i>	aCL (n=16)	15	93.7
	IgG + IgM	7	43.75
	IgG seuls	7	43.75
	IgM seuls	1	6.25
	anti-β2GP1 (n=13)	8	61.5

n= nombre des patients chez qui le dosage a été réalisé.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Les principales atteintes systémiques observées dans notre série sont représentées sur le tableau X.

Tableau X: Tableau récapitulatif des principales atteintes systémiques chez nos patients.

Manifestations cliniques	Nombre	(%)
atteinte hématologique	25	89.3
atteinte rhumatologique	23	82
atteinte dermatologique	21	75
signes généraux	17	60.7
atteinte vasculaire	14	50
atteinte rénale	11	39.3
atteinte neuropsychiatrique	7	25
atteinte digestive	8	28.5
atteinte respiratoire	7	25
atteinte cardiaque	6	21.4

IV. Lupus et événements obstétricaux

1- Grossesse

Nous avons pu suivre 2 grossesses non programmées au cours de la période d'étude:

- Une patiente était suivie pour lupus cutanéo-articulaire et a présenté à 18 SA une poussée lupique rénale (syndrome néphrotique avec polysérite, néphropathie classe IV) pour laquelle elle a bénéficié de 3 bolus de méthylprednisolone relayés par 1mg/kg/j de prednisone par voie orale. La surveillance fœtale a révélé un retard de croissance intra-utérin. À 27 SA, la patiente a présenté un érysipèle traité par 3g/j d'amoxicilline. À 33 SA, elle accouche par voie basse, en présentation de siège, d'un bébé de 1 kg 100, avec un score d'Apgar à 10/10.
- La deuxième patiente a présenté au cours de sa grossesse une poussée cutanéo-articulaire, jugulée par une corticothérapie à raison de 15 mg/j d'équivalent de prednisone. À 7 mois de

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

grossesse, elle a présenté une pyélonéphrite, traitée par des C3G injectables, et a accouché prématurément, quelques jours après, d'un bébé qui est décédé à J3 de vie.

2- Autres événements obstétricaux

Hormis les grossesses menées au cours de la période d'étude, les antécédents obstétricaux chez nos patientes sont représentés sur le tableau XI.

Tableau XI : Antécédents obstétricaux relevés chez nos patientes.

Antécédents obstétricaux	Nombre de cas	%
Fausse couche	2	7
Avortement tardif	2	7
Prématurité	1	3.5
Décès néo-natal	2	7

V. Le syndrome des antiphospholipides

Nous avons relevé un SAPL chez 8 patients (28.5%). Le diagnostic a été porté sur les éléments suivants :

Tableau XII : éléments diagnostiques du SAPL chez nos patients.

Patient	Critères cliniques		Critères biologiques
Cas 1	Thrombophlébite cérébrale profonde	-	ACL IgG
Cas 2	Thrombose veine sous-clavière droite	-	aCL IgG+anti-β2G1
Cas 3	Thrombose artère dorsale du pied gauche	-	ACL IgG
Cas 4	Thrombophlébite surale droite puis gauche	1 mort fœtale	ACL IgG
Cas 5	-	8 avortements	ACL IgG +anti-β2G1
Cas 6	AVC	-	ACL IgG+anti-β2G1
Cas 7	Thrombose veine rénale droite	1 mort fœtale	ACL IgG+anti-β2G1
Cas 8	-	2 morts fœtales	ACL IgG

VI. Pathologies associées

Une autre maladie auto-immune était associée au LES chez 5 patients (17.8%). Un syndrome de GS secondaire était présent chez 4 patients (14.3%), dont l'âge variait entre 39 et 65 ans. Un patient avait une PR et une anémie de Biermer.

VII. Traitement

1 – Buts

Nos objectifs thérapeutiques consistaient à:

- Juguler la poussée lupique.
- Obtenir une rémission et la maintenir.
- Traiter la douleur.
- Traiter de manière spécifique certaines atteintes comme les thromboses, les œdèmes, les troubles cardiaques.
- Traiter les facteurs de risque cardio-vasculaires associés.
- Eviter et traiter les effets secondaires des médicaments.

2 – Moyens

Les médicaments utilisés dans notre série étaient comme suit :

- Les corticoïdes : prednisone par voie orale (0.25 à 1 mg/kg/j), toujours associée au traitement adjuvant (calcium, vitamine D et régime désodé), et méthylprednisolone par voie parentérale (bolus mensuel intra-veineux de 1g/j 3 jours de suite).
 - Les immuno-supresseurs: cyclophosphamide (CYC) injectable (6 bolus mensuels ou bimensuels
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

selon la gravité de l'atteinte) et azathioprine (AZA) par voie orale.

- Les anti-paludéens de synthèse (APS): chloroquine et hydroxychloroquine.
- Autres: antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anti-coagulants: héparine à bas poids moléculaire (HBPM) relayée par un anti-vitamine K (AVK), anti-agrégants plaquettaires (aspirine), diurétiques (furosémide, spironolactone), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antibiotiques et statines.

Tableau XIII : Médicaments utilisés chez nos patients.

Médicament		Nombre de cas	(%)
Corticoïdes	VO : prednisone	28	100
	IV : méthylprednisolone	12	42.8
Immuno-supresseurs	VO : AZA	2	7
	IV : CYC	10	35.7
APS	Chloroquine	26	92.8
	hydroxychloroquine	2	7
Antalgiques		5	17.8
AINS		5	17.8
Aspirine	À dose anti-inflammatoire	1	3.5
	À dose anti-agrégante	2	7
Anti-coagulants		6	21.4
Diurétiques		5	17.8
IEC		6	21.4
Antibiotiques		4	14.3

3- Indications

Le choix du traitement dépendait du type et de la sévérité de l'atteinte:

➤ Une corticothérapie orale a été instaurée chez tous nos malades (100%). La dose prescrite était comprise entre 0.25 et 1mg/kg/j. La dégression était progressive, s'étalant sur plusieurs semaines. Les effets secondaires observés chez ces patients sont représentés sur le tableau XIV.

➤ La corticothérapie a été initiée par des bolus de méthylprednisolone chez 12 malades (42.8%) : en raison d'une atteinte rénale proliférative (5 cas), d'une atteinte neurologique centrale (2 cas: EME et chorée), d'un oedème papillaire bilatéral (2 cas), d'une atteinte cardiaque (2 cas) et d'une HIA (1 cas).

➤ Un APS était toujours (100%) associé à la corticothérapie orale; la chloroquine chez 26 patients (92.8%) et l'hydroxychloroquine chez 2 patients (7%). La chloroquine a été arrêtée dans 1 cas suite à l'apparition d'une tritanopsie.

➤ Le traitement immunosupresseur a fait appel à des bolus de CYC dans 10 cas (35.7%): devant une atteinte rénale évolutive chez 8 patients, une atteinte neurologique centrale chez 1 patiente (chorée) et une HIA dans 1 cas. L'AZA a été prescrit chez 1 patiente en relais au traitement par CYC.

➤ Un traitement anti-coagulant, à base d'HBPM à dose curative relayée par des AVK, a été indiqué chez 6 patients présentant des thromboses vasculaires.

➤ Des antalgiques et des AINS ont été prescrits chez 5 patients (17.8%) afin de soulager l'inflammation et la douleur articulaires.

➤ L'aspirine à dose anti-agrégante a été prescrite chez 2 patients ayant un SAPL.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

➤Les autres traitements utilisés étaient: des diurétiques devant le syndrome oedémateux chez 5 patients, des IEC devant l'HTA et dans un but de néphro-protection, des antibiotiques devant une pyélonéphrite, une pneumonie infectieuse, une infection cutanée et une méningo-encéphalite tuberculeuse, un uroprotecteur (mesna) en association avec les bolus de CYC dans un but de prévention de la cystite hémorragique et des statines devant une dyslipidémie et en prévention du risque cardiovasculaire.

Tableau XIV : Effets secondaires de la corticothérapie chez nos patients.

Effet secondaire	Nombre	(%)
Infection	4 (2 cutanées, 1 respiratoire, 1 neurologique)	14.3
Diabète cortisonique	3	10.7
HTA cortico-induite	2	7
Obésité	1	3.5
Hyperlipidémie	1	3.5

VIII. Activité de la maladie

Nous avons calculé le score d'activité de la maladie (SLEDAI) (Annexe 5) chez tous nos patients au moment du diagnostic. Il variait de 1 à 25 (tableau XV).

Les scores les plus élevés étaient essentiellement liés à l'atteinte neurologique, rénale et vasculaire.

Tableau XV : Score SLEDAI chez nos patients au moment du diagnostic.

Patient	SLEDAI au moment du diagnostic
1	18
2	25
3	18
4	7
5	12
6	11
7	7
8	11
9	11
10	18
11	9
12	10
13	16
14	4
15	3
16	11
17	11
18	5
19	19
20	19
21	1
22	13
23	4
24	18
25	2
26	2
27	13
28	4

IX. Évolution

1 – Évolution générale

Nous avons pu suivre 27 patients, soit 96.4%, avec un recul moyen de 14 mois et des extrêmes de 2 à 36 mois. Une patiente a été perdue de vue.

Chez les patients suivis, l'évolution s'est faite comme suit :

➢ Une rémission complète a été obtenue chez 12 patients (44.44%).

➢ Une rémission partielle a été observée chez 9 patients (33.33%).

➢ Trois patients (11.11%) ont présenté une rechute après l'arrêt du traitement corticoïde ou pendant la phase de dégression de la corticothérapie.

➢ Une absence d'amélioration a été notée chez une patiente, avec persistance de la symptomatologie rénale et neurologique.

➢ Nous avons déploré 2 décès (7%):

- **Cas 1:** la patiente a présenté un sepsis à point de départ pulmonaire, qui a évolué favorablement sous tri-antibiothérapie. Quelques jours après, elle a été ré-hospitalisée pour une poussée lupique rénale sévère (quatrième poussée) qui a conduit rapidement au décès.

- **Cas 2:** la patiente a présenté deux mois après son cinquième bolus de cyclophosphamide une méningo-encéphalite associée à une miliaire pulmonaire. Un traitement anti-bacillaire a été démarré. L'absence de réponse a motivé la réalisation d'un bilan infectieux à la recherche de cryptocques et de *Listeria monocytogenes*, revenu négatif. Un traitement visant ces deux germes a été associé au traitement anti-bacillaire, mais sans amélioration. La patiente est entrée dans un état de coma végétatif et est décédée.

2- Évolution en fonction du type d'atteinte

2-1 Formes bénignes

➤ L'atteinte cutanéo-articulaire

Elle avait évolué favorablement chez 22 patients (95.6%), avec régression totale ou partielle des signes cutanés et disparition des signes articulaires.

2-2 Formes graves

➤ L'atteinte hématologique

- Elle avait évolué vers une normalisation progressive de l'hémogramme dans tous les cas, avec augmentation des chiffres d'hémoglobine, des globules blancs et des plaquettes.

➤ L'atteinte cardiaque

Chez les 2 patientes ayant une myocardiopathie, l'évolution s'est faite vers la régression de la dyspnée et du syndrome oedémateux et l'amélioration des données de l'échocardiographie.

➤ L'atteinte respiratoire

Un syndrome obstructif résiduel a été observé chez la patiente qui présentait une HIA.

➤ L'atteinte vasculaire

Après traitement du premier accident thrombotique, aucun patient n'a présenté d'autres thromboses vasculaires.

➤ L'atteinte rénale

- Nous avons noté une persistance de la protéinurie dans 1 cas, alors qu'elle a disparu chez les autres patients.

- Nous n'avons pas pu juger de l'évolution de l'atteinte rénale histologique.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

➤ L'atteinte neurologique

Une patiente a continué à présenter des mouvements choréiques après 5 bolus de CYC.

DISCUSSION

I. Historique

Des premières descriptions dermatologiques de la maladie jusqu'au concept actuel de maladie auto-immune, le lupus a connu plusieurs variations au cours des années.

Tout d'abord furent décrites les lésions du visage, rattachées au terme «lupus» (loup en latin) à cause de leur aspect et de leur localisation; en effet, l'aspect ulcérant de ces lésions ressemble aux morsures de loup, et leur localisation rappelle le loup qui est un masque de carnaval recouvrant le nez et les pommettes. C'est Biett qui fut le premier à décrire ces lésions en les qualifiant d'«érythème centrifuge», mais n'a rien publié à ce sujet (5). Ce sont ses élèves, Cazenave et Schédel, qui vont publier ses leçons dans un abrégé pratique des maladies de la peau, régulièrement mis à jour (6). Hebra, en 1845, utilise l'expression «ailes de papillon», et Cazenave introduit le terme de «lupus érythémateux» en 1951.

Ce n'est qu'en 1904 qu'est introduit l'adjectif «systémique» par Jadassohn, en référence à l'atteinte multiviscérale accompagnant l'atteinte cutanée, initialement remarquée par Kaposi en 1872 (7), puis décrite par William Osler.

La cellule LE est découverte en 1948 par Hargraves (8), puis en 1957, Cepellini (9) et Seligmann (10) découvrent l'existence des anticorps anti-DNA natifs, signature biologique caractéristique de l'affection.

Au cours des années suivantes, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie, notamment grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 60. Polak et Pirani établissent les corrélations anatomo-cliniques au cours des néphropathies lupiques, au cours des années 1959-1964 (11). Les années 80 ont vu la description de nouvelles facettes de la maladie comme le SACL, qui peu à peu s'est autonomisé de

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

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

Tableau I : Quelques étapes principales dans l'évolution de la connaissance du LES.

Année	Auteur	Réalisation
1879-1880	Hutchinson	Lupus-engelures/Lupus subaigu
1945	Gold	Première description d'un cas de lupus induit médicamenteux
1950	Haserick	Concept de maladie auto-immune
1957	Friou	Application de la technique d'immunofluorescence indirecte à la maladie lupique et détection des AAN
1959	Bielschowsky, Helyer et Howie	Souris néo-zélandaise noire (NZB): modèle murin de la maladie lupique

Le XXI^e siècle verra peut-être l'étiologie de la maladie lupique enfin comprise, permettant la mise en œuvre d'une thérapeutique véritablement spécifique.

II. Étiopathogénie

Malgré les grandes avancées réalisées ces dernières années dans la connaissance de l'étiopathogénie du LES, le puzzle reste encore incomplet. Il est d'un grand intérêt de rechercher les pièces manquantes, vue l'importance des retombées thérapeutiques que pourrait avoir la compréhension du processus étiopathogénique de cette maladie.

Il est admis que le LES résulte d'une perturbation du système immunitaire qui, par un processus encore inconnu, perd sa tolérance vis-à-vis du soi. Cette perturbation résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux (figure 1).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

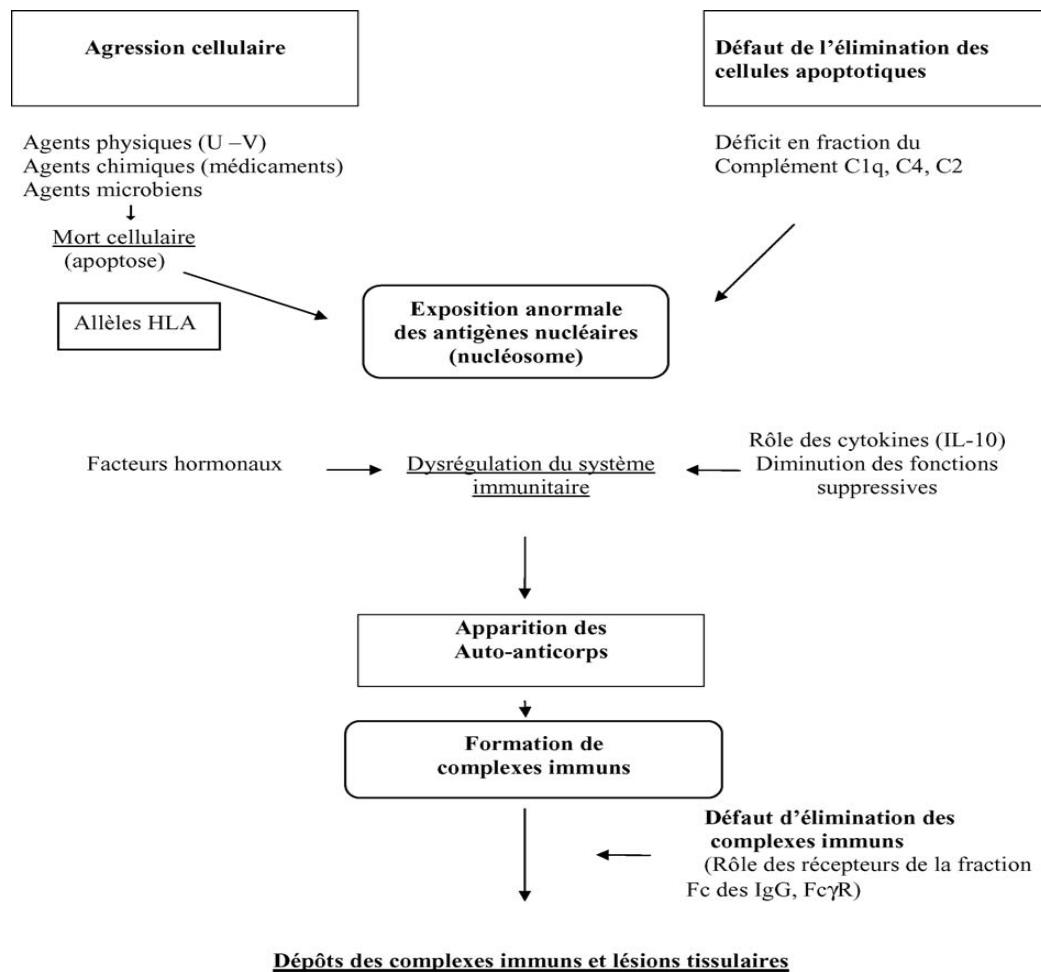


Figure 1 : Principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie (12)

1 – Terrain génétique

L'implication génétique dans le LES a pu être établie par l'observation des formes familiales du lupus ; la concordance chez les jumeaux monozygotes atteint 24 à 58% contre 3 à 10% chez les jumeaux dizygotes, et la prévalence est plus élevée chez un apparenté du 1^{er} degré d'un patient lupique avec un risque environ 20 fois supérieur à celui de la population générale.(13)

Cette implication génétique est complexe et multigénique; certains gènes vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres dans son expression clinique ou biologique (phénotypes).

L'étude de la répartition, au sein d'une famille lupique, de marqueurs génétiques chez des sujets sains et des sujets malades permet de définir des liaisons entre la maladie et des régions particulières (régions d'intérêt) (tableau II).

Tableau II : Principaux gènes candidats et leurs localisations dans les régions d'intérêt. (14)

Gènes candidats	Régions d'intérêt
» Complexes majeur d'histocompatibilité <ul style="list-style-type: none">• Gènes HLA de classe II• Gènes HLA de classe III (C2-C4-TNF)	6p11-6p21
» Poly (ADP-ribose) polymérase (PARP)	1q 41-42
» Interleukine 10	1q 31-32
» Récepteurs des régions constantes des immunoglobulines: <ul style="list-style-type: none">• Fc γ RIIA• Fc γ RIIIA• Chaîne zeta du complexe CD3• Fas ligand	1q 23 1q 23-24 1q 22 1q 23

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Les molécules HLA jouent un rôle central dans la réponse immunitaire en présentant aux lymphocytes T des peptides antigéniques conduisant ou non, selon la nature du complexe molécules HLA/peptide à une activation de la réponse immunitaire. Chez les sujets caucasiens, de nombreux travaux ont mis en évidence une association de la maladie lupique avec le *DR3* et le *DR2*, avec une augmentation du risque relatif d'environ deux ou trois (13). Les spécificités HLA de classe II semblent surtout associées à des profils particuliers d'autoanticorps (anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB et dans une moindre mesure les aCL) (15).

Certains gènes de susceptibilité peuvent avoir un rôle majeur dans l'apparition du LES, comme le très rare déficit en C1q du complément qui conduit à une maladie lupique dans 98% des cas (16). Ces déficits suggèrent que les composants précoce du complément ont un rôle protecteur dans la maladie lupique, lequel pourrait être lié à différentes fonctions du complément. Le composant C1q par exemple semble jouer un rôle majeur dans l'élimination des cellules apoptotiques de la circulation en favorisant leur phagocytose par les macrophages. En son absence, le nombre élevé de cellules apoptotiques va conduire à la présentation de certains antigènes, et en particulier des nucléosomes, stimulant la production d'anticorps antinucléaires.

2- Terrain hormonal (5, 15)

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle des hormones sexuelles dans la prédisposition au LES :

- Le lupus a une forte prédisposition féminine (sex-ratio de 9/1) qui diminue en dehors de la période de reproduction.
 - Il est inhabituel de le voir débuter avant la puberté ou après la ménopause.
 - Certaines poussées lupiques surviennent suite à un traitement hormonal (contraception orale, inducteurs de l'ovulation) ou à une grossesse, tandis qu'une insuffisance ovarienne a été associée
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

à une moindre fréquence des poussées.

- Les patients présentant un syndrome de Klinefelter, caractérisé par un hypogonadisme hypergonadotrophique, sont enclins à développer un lupus érythémateux systémique, qui s'améliore sur administration de testostérone.

Les oestrogènes et les androgènes semblent tous deux impliqués. Chez les femmes, il a été observé des taux élevés de 16α -hydroxyesterone, un des oestrogènes les plus féminisants, et des taux bas d'androgènes (testostérone, dihydrotestostérone, dehydroepiandrosterone (DHEA),...). Chez les hommes, on a retrouvé de basses concentrations de DHEA et un taux élevé d'hormone lutéinisante (LH). Ceci laisse suggérer qu'une activité hormonale oestrogénique excessive associée à une activité androgénique inadéquate pourrait être responsable d'une altération de la réponse immunitaire.

Le tableau III résume l'action des oestrogènes sur différentes cellules du système immunitaire.

Tableau III : Effets des oestrogènes sur la fonction immunitaire (5)

Type cellulaire	Effet	Dose
Cellules B	↑ la différentiation des cellules B et la production in vitro des Ig, anti-DNA inclus (chez les sujets lupiques et les sujets sains)	Physiologique
	↓ in vitro l'apoptose des PBMC (cellules mononucléaires du sang périphérique) et ↓ la production du TNF- α (chez les sujets lupiques, pas chez les sujets sains)	Physiologique
Cellules T	↓ la réponse proliférative aux antigènes et aux mitogènes ↓ l'expression de IL-2R et la production de IL-2 au niveau des cellules T activées (chez les sujets sains) ↑ l'expression du CD40L à la surface des cellules T du sang périphérique (chez les sujets lupiques, pas chez les sujets sains)	Elevée Elevée Physiologique
Monocytes	↑ la production de IL-10 (chez les sujets lupiques et les sujets sains)	Physiologique

↑ : augmentation

↓ : diminution

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

La prolactine également semble jouer un rôle dans le lupus. En effet, une augmentation des taux sériques de prolactine libre (avec un pourcentage plus haut de prolactine *little* et un pourcentage plus bas de prolactine *big big*) s'est révélée être associée à l'activité lupique chez certains patients (17, 18).

Une meilleure connaissance de la relation LES-hormones pourrait conduire à une nouvelle et meilleure application de l'immunothérapie hormonale.

3- Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs physiques, chimiques ou infectieux peuvent favoriser la survenue ou l'aggravation d'une maladie lupique.

– **Agents physiques** : plus particulièrement les rayons UV (UVB++), qui sont les mieux connus pour induire ou exacerber aussi bien le lupus cutané que systémique. Léone (19) a noté une fréquence et une gravité élevée des poussées lupiques viscérales et arthrocutanées en période post-estivale. Ce constat a également été observé chez nos patients. Il est assez bien établi que l'exposition aux UV altère la localisation et la chimie de l'ADN et des antigènes Ro et nRNP, ce qui augmenterait leur immunogénicité. D'un autre côté, on pensait que l'exposition cutanée aux UV induisait l'apoptose des kératinocytes avec expression, à leur surface, de différents auto-antigènes nucléaires et cytoplasmiques, ce qui provoquerait une auto-immunité. Cependant, Reefman (20) rapporte que la pathogénie des lésions cutanées photo-induites serait liée à une perturbation de la clairance des cellules apoptotiques plutôt qu'à l'induction de cette apoptose.

– Agents chimiques :

► Des médicaments, tels que la procaïnamide, l'hydralazine, la chlorpromazine, l'isoniazide, la minocycline ou encore la penicillamine, ainsi que les amines aromatiques et les hydrazines qu'on retrouve dans une large gamme de composés industriels et de produits commerciaux, peuvent

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

induire un syndrome lupus-like.

► Les teintures capillaires permanentes, qui contiennent des amines aromatiques absorbés par le scalp, ont également été associées, mais dans une faible proportion et en cas d'usage chronique, au développement d'un lupus érythémateux systémique (21). Une étude de cohorte menée par Sanchez-Guerrero a innocenté ces produits (22).

-Agents alimentaires et infectieux:

► L'ingestion de L-canavarine, acide aminé présent dans la luzerne (plante de la famille des légumineuses consommée par les adeptes de l'alimentation biologique ou en phytothérapie) a été liée à l'apparition d'un lupus systémique dans de nombreux cas (23).

► Les facteurs infectieux, notamment viraux, peuvent théoriquement déclencher une poussée lupique par un mécanisme de mimétisme moléculaire. Néanmoins, aucune étude n'a encore permis de relier directement un agent infectieux particulier au lupus.

4- Immunité

L'interaction de ces facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux va conduire à une perturbation du système immunitaire qui aboutira à la production d'auto-anticorps et de complexes immuns et provoquera les lésions tissulaires observées dans le lupus érythémateux systémique.

4-1 De l'immunité innée au SLE

Le lupus érythémateux systémique est caractérisé par la perte de tolérance aux antigènes du soi. Jin démontre la contribution de l'immunité innée au développement de cette situation: les figures 2 et 3 schématisent les différents intervenants respectivement chez un patient sain et lupique (24).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

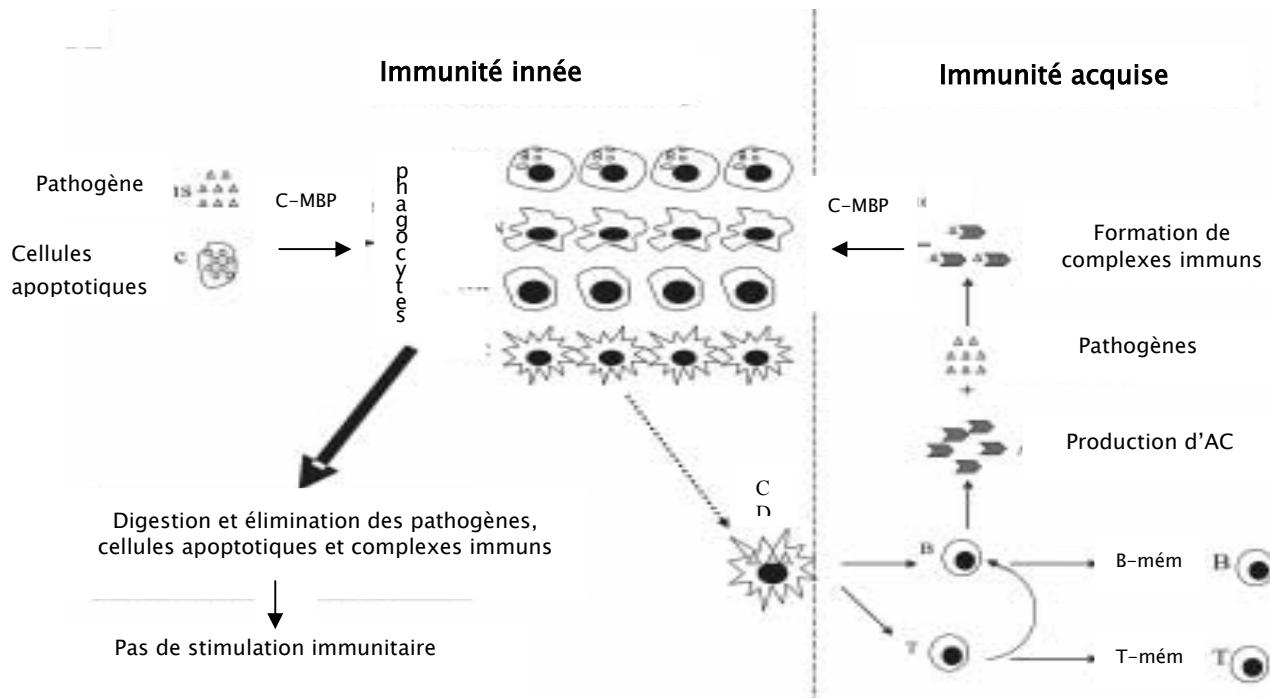


Figure 2 : patient sain.

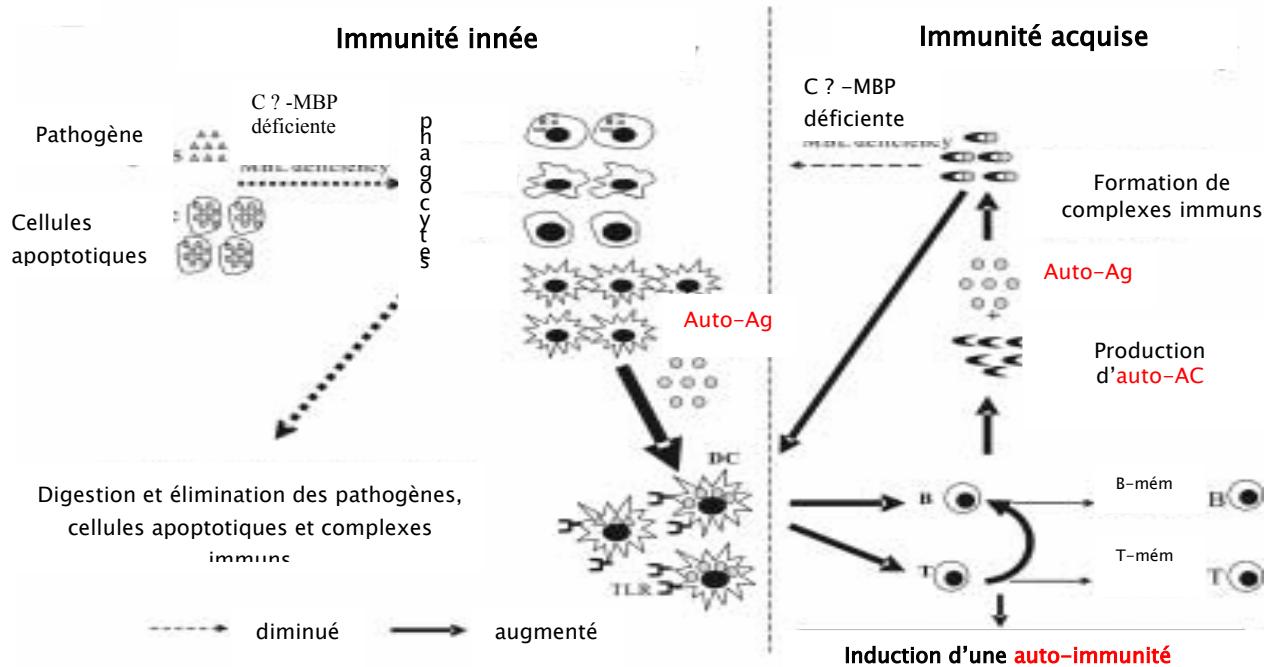


Figure 3 : patient lupique.

4-2 Lymphocytes B

Un des acteurs centraux du LES est le lymphocyte B, dont l'activation anormale est à l'origine de la production des auto-anticorps, et donc des lésions tissulaires. Cette hyperactivation relève de deux mécanismes: une activation polyclonale et un processus d'expansion clonale et de mutation dirigé par l'auto-antigène.

Les principales anomalies lymphocytaires B observées sont une hyper-réactivité à différents stimuli, notamment ceux dérivés des lymphocytes T, qu'il s'agisse des molécules impliquées dans les interactions membranaires comme par exemple le couple CD40/CD40L, ou des cytokines (25).

4-3 Lymphocytes T

Sun (26) a démontré, par une étude comparative entre des patients lupiques et des sujets sains, et en utilisant le score d'activité SLEDAI, que les lymphocytes T du sang périphérique sont non seulement anormalement actifs chez les patients lupiques, mais qu'ils sont étroitement associés aux poussées de la maladie. D'autres études ont également démontré que les cellules T régulatrices CD4+CD25+, et plus particulièrement les CD4+CD25^{high}, sont significativement diminuées chez les lupiques actifs en comparaison avec les sujets sains mais aussi avec les lupiques inactifs (27, 28). Les cellules T régulatrices CD4+CD25^{high} sont également inversement corrélées au SLEDAI (28). Elles ont une fonction de suppression périphérique des lymphocytes T autoréactifs (ayant reconnu des auto-antigènes) qui ont échappé à la délétion clonale dans le thymus.

4-4 Cytokines

Les cytokines ont une action d'amplification d'une réponse normale.

– **L'interleukine-10:** si la production accrue d'IL-10 joue un rôle plutôt bénéfique dans la PR, elle est, dans le lupus, corrélée à des poussées de la maladie et à différents indices cliniques et

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

biologiques d'activité (29). En effet, l'IL-10 agit comme un facteur de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes avec une orientation vers la production d'IgG. Chez des modèles murins classiques de lupus, l'administration d'un AC anti-IL-10 a permis de retarder l'apparition des manifestations en particulier rénales, et une meilleure survie couplée à une réduction des taux d'anti-DNA (30). L'extension de ces concepts à l'homme a été réalisée au cours d'une étude pilote portant sur six patients lupiques, chez qui l'administration d'AC monoclonaux murins anti-IL-10 a permis une rémission clinique chez 5 patients sur 6, mais sans modification du taux des anti-ADN (31).

- **L'interféron- α** : Des travaux sur la différenciation des cellules dendritiques ont confirmé l'importance de l'INF- α dans l'induction de la réponse immunitaire (32, 33). Une étude menée sur des enfants lupiques a montré que le sérum du lupus permettait la différenciation des monocytes en cellules dendritiques et ce par l'intermédiaire de l'INF- α (34). Ces cellules dendritiques sont capables de présenter des débris auto-antigéniques en «excès» à des lymphocytes autoréactifs qui vont induire et perpétuer les manifestations auto-immunes (35). Tout ceci renforce l'idée que l'INF- α constitue une cible intéressante pour l'immunothérapie.
 - **Le Tumor Necrosis Factor- α** : Le TNF- α semble avoir un rôle protecteur, vu que son inhibition favorise la production d'IL-10, elle-même impliquée dans la production d'auto-AC. Ce qui explique l'observation d'un tableau clinique lupique chez des patients traités par des inhibiteurs du TNF- α pour une PR (36). Paradoxalement, il a été observé une expression accentuée du TNF- α dans les lésions de glomérulonéphrite (37). L'inhibition du TNF- α pourrait donc être intéressante au cours des néphropathies lupiques.
-

4-6 Apoptose (38)

Pour éviter que des auto-antigènes tissulaires ne puissent entrer en contact en grande quantité avec des cellules présentatrices d'antigène, les débris provenant de la destruction des tissus doivent être éliminés et détruits rapidement. L'organisme y parvient en recourant à l'apoptose, qui évite une dispersion trop large du contenu des cellules mortes. Ce mécanisme de tolérance périphérique implique également la mort apoptotique des lymphocytes autoréactifs. On comprend donc aisément qu'un défaut d'apoptose joue un rôle important dans le déclenchement des affections auto-immunes, dont le lupus.

III. Epidémiologie

1 – Prévalence et incidence

La prévalence réelle du lupus érythémateux systémique est difficile à estimer à cause de la complexité du diagnostic (39).

La plupart des études épidémiologiques portant sur le lupus utilisent les critères de l'ACR pour le recensement des malades lupiques. Mais seuls les patients réunissant au moins quatre critères sont inclus. Le lupus suspecté (trois critères) n'est pas retenu, ce qui sous-estime de façon importante la prévalence de la maladie, la fréquence du lupus suspecté étant aussi élevée que celle du lupus défini (40).

C'est aux États-Unis que le plus grand nombre d'études épidémiologiques a été réalisé. Lawrence (41) a estimé la prévalence générale à 40–50 pour 100 000, et Jacobson (42) à 23.8 pour 100 000, dont près de 90% étaient des femmes.

Au Maroc, aucune étude épidémiologique du lupus n'a été réalisée à l'échelle nationale.

Tableau IV : Tableau comparatif de la prévalence du LES dans différents pays.

Auteur	Pays	Prévalence du lupus par 100 000 habitants
Jacobson (42)	États-Unis	23.8
Hopkinson (43)	Angleterre	24.7
Lopez (44)	Espagne	34.12
Nived (45)	Suède	68
Deligny (46)	Martinique	64.2
Chou (47)	Taiwan	33
Alamanos (48)	Grèce	38.12
Al Rawi (49)	Iraq	53.5

Il est établi que la prévalence diffère grandement selon l'origine ethnique :

- L'étude réalisée à Nottingham a observé une prévalence du lupus de 24,7 pour 100 000 dans la population générale; le chiffre le plus élevé concernait la population noire de cette région: 207 pour 100 000, suivie des asiatiques avec 48,8 pour 100 000 puis des blancs avec 20,3 pour 100 000 (43, 50).
- Aux États-Unis, l'examen du bulletin épidémiologique permet de trouver une incidence de la maladie de 0.3 à 0.9 (par 100 000 habitants et par an) chez les hommes d'origine caucasienne, de 0.7 à 2.5 chez les hommes afro-américains, de 2.5 à 3.9 chez les femmes d'origine caucasienne et de 8.1 à 11.4 chez les femmes afro-américaines (39).

2- Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Le LES est une maladie du sujet jeune avec une forte prédominance féminine, et le diagnostic est souvent posé durant la troisième décennie de la vie (tableau V). Cependant il n'est pas rare d'observer des cas de LES chez les enfants ou les sujets âgés, ou chez les sujets de sexe masculin. Ces formes particulières seront traitées plus loin.

Tableau V : Répartition selon le sexe et l'âge chez les patients lupiques dans différentes séries.

Auteurs	Pays	Nb	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	Sexe		
				F	M	sex-ratio F/H
Jacobsen (51)	Danemark	513	36.9	454	59	7.7
Cervera (52)	Espagne	1000	31	908	92	9.8
Louzir (53)	Tunisie	295	30,6	271	24	11.3
Alballa (54)	Arabie Saoudite	87	28,5	78	9	8.66
Tazi-Mezalek (55)	Maroc (Rabat)	166	31	151	15	10
Notre série	Maroc (Marrakech)	28	35,5	28	2	13

IV. Manifestations systémiques

Le lupus peut atteindre de nombreux organes, les associations lésionnelles et la sévérité étant variables d'un patient à un autre.

Il est quasi-impossible de décrire une forme typique du LES, en raison de son grand polymorphisme. Nous essaierons donc d'en décrire les principales manifestations. Les atteintes viscérales, qui peuvent toutes révéler la maladie, sont souvent associées à des poussées de signes généraux.

1- Signes généraux

Fréquents, ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Cependant, l'asthénie semble ne pas être corrélée à l'activité de la maladie mais plutôt à des manifestations de fibromyalgie et de dépression (56).

La fièvre, qui accompagne souvent les poussées viscérales, doit toujours faire rechercher une complication infectieuse locale ou générale chez ces patients traités essentiellement par des immuno-supresseurs. Dans la série d'Alballa (54), elle était présente chez 76% des malades. Navarra a noté dans une revue de la littérature que la fièvre pouvait être présente chez plus de 85% des patients (57).

Dans notre série, les signes généraux ont été retrouvés chez 60.7% des patients. 50% présentaient une asthénie non corrélée à l'activité de la maladie. La fièvre, en rapport avec l'activité lupique, les infections ou les accidents thrombotiques, était présente chez 43%.

2- Atteinte rhumatologique

Elle inaugure la maladie une fois sur deux, et se manifeste à un moment quelconque de l'évolution dans plus de 90% des cas (58, 59). Dans notre série, 82% des patients en étaient touchés, 85% en Inde (60) et 90% en Tunisie (53).

2-1 Manifestations articulaires

● **Les arthralgies** (58, 59) résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, le plus souvent fugaces, parfois migratrices, accompagnées de myalgies. Elles sont inaugurales, précédant l'apparition d'une manifestation systémique dans 53 à 95% des cas et sont présentes dans 88% des cas au moment du diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'arthralgies asymétriques avec prédisposition au niveau des genoux, des tarses, des IPP et moins fréquemment

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

des coudes, des épaules ou des chevilles. L'examen clinique est souvent pauvre par rapport à la douleur alléguée. Elles sont de type inflammatoire avec dérouillage matinal mais résistent volontiers aux AINS.

Dans la série d'Alballa (54), 91% des cas ont présenté des arthralgies, alors que seuls 57% de nos patients en souffraient, de même que dans la série tunisienne (53).

● Les arthrites représentent les manifestations les plus fréquentes. Elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic. Habituellement, elles réalisent une polyarthrite bilatérale et symétrique. Leur évolution est soit aiguë (volontiers fluxionnaire), soit subaiguë (avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires), soit chronique réalisant trois aspects principaux : 1/ une synovite non destructrice et non déformante, 2/ une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud sans destruction radiologique, 3/ plus rarement une forme déformante et destructrice (érosions osseuses, pincement articulaire,..) qui doit faire discuter l'association possible avec une PR (appelée parfois «rhupus»).

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

La polyarthrite non érosive et déformante se caractérise essentiellement par des déformations en flexion, l'apparition d'une déviation cubitale et des doigts en «col de cygne». Initialement, ces lésions réductibles sont décrites sous le terme de main de Jaccoud traduisant une laxité capsulaire, ligamentaire et également ténosynoviale. L'inflammation chronique se complique d'une destruction tendineuse, associée à un spasme des muscles interosseux qui vont aboutir au

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

rhumatisme de Jaccoud observé chez 10% des lupiques après trois à quatre ans d'évolution. Ces déformations sont le plus souvent indolores. Par définition, la radiographie ne met en évidence aucune érosion ni pincement articulaire. On peut cependant trouver des bandes de déminéralisation et des luxations articulaires.

Takeishi (61) a démontré que l'arthropathie de Jaccoud chez les patients lupiques était associée à un âge de début avancé, au syndrome de GS et aux types HLA-A11 et HLA-B61.



Figure 4 : Déformations au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud. (59)

Même chez un patient ayant un diagnostic de lupus confirmé, l'existence d'une arthrite, tout particulièrement une mono-arthrite, impose de façon formelle une ponction articulaire et une mise en culture afin d'éliminer une arthrite infectieuse, dont le siège habituel est le genou.

La fréquence de l'arthrite selon les auteurs est représentée sur le tableau VI.

Tableau VI : Fréquence de l'arthrite chez les patients lupiques selon les auteurs.

Auteur	Pays	Arthrite (%)
Font (62)	Espagne	83
Alballa (54)	Arabie Saoudite	62
Jacobsen (51)	Danmark	50
Louzir (53)	Tunisie	34
Notre série	Maroc	25

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Cervera (52), qui a noté 41% de cas d'arthrite dans sa série de 1000 lupiques, a remarqué qu'elle était plus fréquente chez les patients ayant des titres élevés d'anti-DNA que chez les patients avec des titres bas (51% versus 33%).

- **L'atteinte téno-synoviale** peut se manifester par des téno-synovites (fléchisseurs, tendon d'Achille, fascia plantaire,...) ou plus rarement par des ruptures tendineuses touchant essentiellement les tendons rotulien et d'Achille et pouvant être dues soit à la corticothérapie soit à l'évolution naturelle du lupus. Aucun cas n'a été observé dans notre série.
- **Les nodules sous-cutanés** se retrouvent chez 5 à 7% des cas de lupus, surtout au cours des poussées, et disparaissent habituellement sous corticothérapie. Associés à la présence du facteur rhumatoïde, ils peuvent mimer une PR. Dans notre série, un patient présentait des nodules sous-cutanés et avait une PR associée.

2-2 Manifestations musculaires

Les atteintes musculaires sont souvent associées aux atteintes articulaires au cours du lupus, aboutissant à une majoration de la gêne fonctionnelle. La différenciation entre une atteinte musculaire ou une atteinte articulaire est parfois difficile.

- ▶ Les myalgies sont assez fréquentes (70% des lupiques environ), satellites des signes généraux et articulaires. Elles s'accompagnent souvent de fatigabilité, de faiblesse musculaire et parfois du signe du tabouret.

Elles ont été notées chez 32% de nos patients, et dans 20% des cas en Tunisie (53).

- ▶ Les myosites, avec élévation habituellement modérée des créatines phosphokinases et des aldolases, semblent plutôt rares et peuvent entraîner une atrophie musculaire progressive. L'histologie est celle d'une myosite interstitielle (infiltrat mononucléé périvasculaire et périfasciculaire).
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

La myosite a été notée chez 7% des patients dans la série de Font (62) et 4% chez Cervera (52). Louzir (53) a rapporté 6% de cas de déficit musculaire dans sa série. Aucun cas de myosite n'a été noté dans notre série.

► Les fibromyalgies (douleurs musculaires, osseuses et articulaires généralisées) sont observées chez 5 à 12% des lupus, surtout chez les sujets blancs.

3- Atteinte dermatologique

Elle inaugure l'affection une fois sur quatre, et est présente tout au long de l'évolution dans 75% des cas. Dans notre série, elle était présente chez 75% des cas, et inaugure chez 43.8%. Un taux plus élevé a été retrouvé dans la série marocaine de Tazi-Mezalek (55) (Rabat): 92%.

La fréquence de l'atteinte cutanéo-muqueuse selon les auteurs est représentée sur le tableau VII.

Tableau VII : Tableau comparatif de la fréquence de l'atteinte dermatologique dans différentes séries.

Auteur	Pays	Atteinte dermatologique (%)
Font (62)	Espagne	92
Alballa (54)	Arabie Saoudite	72
Louzir (53)	Tunisie	82
Tazi-Mezalek (55)	Maroc (Rabat)	92
Notre série	Maroc (Marrakech)	75

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Les manifestations dermatologiques du lupus sont extrêmement variables. Il est cependant fondamental d'en faire un diagnostic précis, vue leur grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Elles peuvent schématiquement être classées en trois catégories : les lésions lupiques (caractérisées par une atteinte de l'interface dermo-épidermique), les lésions vasculaires et les autres manifestations non lupiques et non vasculaires.

3-1 Les lésions lupiques

Il n'existe pas de définition précise des lésions lupiques. Arbitrairement, dans un but de simplification, on considère que les lésions lupiques sont caractérisées par une atteinte de la jonction dermo-épidermique, atteinte non spécifique puisque observée dans d'autres maladies telle que la dermatomyosite. Le diagnostic de lésion lupique repose, en fait, sur un faisceau d'arguments cliniques, topographiques, évolutifs, histologiques et immunologiques.

On distingue trois types de lésions cutanées lupiques : lupus érythémateux aigu, subaigu et chronique (tableau VIII), qui diffèrent par la fréquence de leur association à un lupus systémique et par leur aspect clinique, histologique et évolutif. Ces différentes lésions lupiques peuvent être associées chez un même malade, ce qui était le cas chez 50% de nos patients. L'association la plus fréquente était celle du lupus aigu et subaigu. L'association des trois types était présente chez 14.3% de nos malades.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Tableau VIII : Signes principaux des lésions cutanées lupiques du lupus systémique. (63)

Lupus érythémateux aigu	<ul style="list-style-type: none">– Érythème en vespertilio– Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse (prédominant dans les zones photo-exposées, atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains)– Lésions érosives buccales
Lupus érythémateux subaigu	<ul style="list-style-type: none">– Forme annulaire– Forme psoriasiforme– Forme à type d'érythème polymorphe (Syndrome de Rowell)– Photosensibilité– Lupus néonatal
Lupus érythémateux chronique	<ul style="list-style-type: none">– Lupus discoïde : localisé (céphalique), disséminé, buccal lichénoïde– Lupus tumidus– Lupus à type d'engelures– Panniculite lupique

► Le lupus érythémateux aigu

Le plus fréquent dans le lupus systémique, il serait plus souvent observé en cas de début précoce du lupus (52). Il était présent chez 50% de nos malades. Mieux visible sur des malades à carnation claire, il est probablement sous-évalué chez les malades à carnation très foncée mais peut-être aussi moins fréquent en raison de leur protection naturelle aux ultraviolets (64). Petri (65), dans une étude comparant la présentation du lupus chez la population noire et blanche des États-Unis, a retrouvé 63% de cas de rash malaire chez les blancs contre 52% chez les noirs.

Le lupus aigu est caractérisé cliniquement par son aspect érythémateux, plus ou moins oedémateux (gênant parfois l'ouverture des yeux) ou squameux, voire papuleux.

- Dans la forme localisée, il est situé principalement sur les joues et le nez, en vespertilio ou «en loup» (rash malaire), respectant relativement les sillons naso-géniens, s'étendant souvent sur le

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

front, les orbites, le cou, dans la zone du décolleté.



Figure 5 : Lupus aigu en vespertilio et du décolleté. (66)

- Dans la forme diffuse, il prédomine généralement sur les zones photo-exposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite.



Figure 6 : Lupus érythémateux aigu du dos des mains respectant les zones articulaires. (63)

- Les lésions buccales du lupus aigu sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres, tantôt bien supportées, tantôt très douloureuses, gênant l'alimentation. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

buccale. Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice, en dehors d'une possible hyperpigmentation séquellaire chez le sujet à peau pigmentée.



Figure 7 : Lupus érythémateux aigu érosif de la bouche. (67)

- Dans les formes bulleuses du lupus suraigu, existent de vastes décollements, survenant toujours en zones érythémateuses lupiques.
- Le diagnostic différentiel se pose surtout avec la rosacée qui comporte des télangiectasies et des pustules, avec une dermite séborrhéique localisée principalement dans les plis naso-géniens, avec une dermatomyosite prédominant au visage sur les paupières supérieures de couleur violacée et aux mains sur les zones articulaires. Les formes disséminées évoquent parfois un eczéma, une éruption virale ou toxidermique.

Le rash malaire et les érosions bucco-pharyngées, qui font partie des critères diagnostiques, se répartissent selon les auteurs comme suit :

Tableau IX : Tableau comparatif de la fréquence du rash malaire et des érosions bucco-pharyngées dans différentes séries.

Auteur	Pays	Rash malaire (%)	Érosions bucco-pharyngées (%)
Malaviya (60)	Inde	58.5	55
Jacobsen (51)	Danemark	32	11
Font (62)	Espagne	54	30
Alballa (54)	Arabie Saoudite	56	18
AlSaleh (68)	Émirats Arabes Unis (Dubai)	60.3	27.2
Al-Attia (69)	Émirats Arabes Unis (Abu Dhabi)	35.75	26
Louzir (53)	Tunisie	62	15
Notre série	Maroc	39.3	17.8

► **Lupus érythémateux subaigu**

Il est observé dans 7 à 21% des lupus systémiques, notamment en présence d'AC anti-SSA (52). Dans notre série, sa fréquence était très élevée, dépassant celle du lupus aigu; il était noté chez 67.8% de l'ensemble des patients et 100% des patients positifs aux anti-SSA.

Le lupus subaigu atteint préférentiellement les femmes (70%) d'origine caucasienne (85%), surtout dans la 5^e décennie. Cliniquement, il se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers une forme annulaire (contours polycycliques, bordure érythémato-squameuse et centre hypo-pigmenté parfois couvert de télangiectasies), soit vers une forme psoriasiforme (lésions confluentes, à l'extrême érythrodermie exfoliative),

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

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



Figure 8: Lupus érythémateux subaigu annulaire. (63)

La photosensibilité, critère diagnostique, a été retrouvée chez 57% de nos patients, taux plus élevé que dans la plupart des séries: 46% en Tunisie (53), 43% à Dubai et au Danemark (68, 51), 41% en Espagne (62), 26% en Arabie Saoudite (54) et 16% au Zimbabwe (70). Ceci pourrait être expliqué par le fort ensoleillement de la ville de Marrakech, étant donné que le déclenchement des lésions cutanées du lupus subaigu par l'exposition solaire est noté dans 65 à 80% des cas. Le taux bas retrouvé en Arabie Saoudite serait dû selon Alballa à la faible exposition des femmes saoudiennes au soleil (54). Quant à la faible fréquence chez la population zimbabwenne, elle pourrait être expliquée par la protection qui leur est conférée par la forte mélaninisation de leur peau.

► Lupus érythémateux chronique

Il regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou pernio, le lupus profond ou panniculite lupique. Mais les lésions du lupus discoïde prédominent, ce qui

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

justifie que nous le décrivions plus largement.

● Le lupus discoïde (58)

Le lupus discoïde classique réalise des plaques bien limitées, associant trois lésions élémentaires : a) un érythème congestif net en bordure et parcouru de fines télangiectasies ; b) squames s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires, pouvant donner un aspect de piqueté blanc, râpeux au toucher ; c) atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions, qui est souvent dépigmenté. Les lésions, souvent multiples et symétriques, sont surtout localisées sur les zones photo-exposées. Les sourcils, les paupières ou le cuir chevelu, bien que non exposés, sont aussi souvent atteints. Les plaques du cuir laissent après guérison une alopecie cicatricielle définitive avec un aspect de pseudo-pelade. Le lupus discoïde disséminé est plus diffus, atteignant le tronc et les membres, où les lésions sont observées préférentiellement sur les zones traumatisées comme les coudes (phénomène de Koebner) ou sur les extrémités. L'atteinte palmo-plantaire est souvent érosive, très douloureuse, particulièrement résistante aux traitements, invalidante sur le plan fonctionnel. Des lésions muqueuses peuvent se voir, avec évolution possible vers un carcinome spino-cellulaire.



Figure 9: Lupus discoïde du visage. (67)

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Le tableau X représente la fréquence du lupus discoïde selon les auteurs.

Tableau X : Tableau comparatif de la fréquence du lupus discoïde dans différentes séries.

Auteur	Pays	Lupus discoïde (%)
Font (62)	Espagne	6
Louzir (53)	Tunisie	9
AlSaleh (68)	Émirats Arabes Unis (Dubai)	12.6
Jacobsen (51)	Danemark	14
Alballa (54)	Arabie Saoudite	18.4
Taylor (70)	Zimbabwe	19
Notre série	Maroc	28.5

● Le lupus tumidus

Il réalise un ou plusieurs placards saillants rouge-violacés à bords nets comme tracés au compas, de consistance oedémateuse, parfois déprimés au centre, surtout localisés au visage et disparaissant habituellement sans cicatrice.

● Le lupus-engelures

Le lupus à type d'engelures, ou perniose lupique, est caractérisé par sa localisation (extrémités des doigts et orteils, oreilles, nez, mollets, talons, coudes, genoux), son évolution souvent saisonnière aggravée par le froid et son aspect clinique: lésions violacées souvent ulcérées ou verruqueuses, prurigineuses ou douloureuses. Callen (71) a observé d'après son expérience personnelle que les patients ayant un lupus-engelures présentaient une maladie plus sévère et plus persistante. Certains travaux ont rapporté la responsabilité des aPL (72).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

• La panniculite lupique

La panniculite lupique (lupus érythémateux profond ou maladie de Kaposi-Irgang) est une dermohypodermite nodulaire, siégeant aux points de pression et pouvant s'ulcérer, en particulier après une biopsie. L'évolution se fait vers une lipo-atrophie cicatricielle, permettant un diagnostic rétrospectif. Il survient chez environ 1% des lupiques (73). Un seul cas a été noté dans notre série.

Jacyk (74), dans une étude sur des patients lupiques sud-africains présentant une panniculite lupique, a relevé un lupus systémique associé dans 10% des cas seulement. 50% de ces malades ont inauguré leur lupus par un œdème péri-orbitaire.

3-2 Les lésions vasculaires

En dehors des acrosyndromes et des œdèmes angio-neurotiques, ces lésions sont soit de mécanisme vasculitaire ou thrombotique, et sont souvent associées à la présence d'une cryoglobuline. Certaines sont étroitement rattachées à la présence d'aPL, comme le livedo ou l'ulcère de jambe. Les lésions urticariennes correspondent à une vasculite et sont généralement associées à une baisse du complément.

Le phénomène de Raynaud, présent chez 10 à 45% des malades atteints de LES, peut précéder de longue date l'apparition des autres symptômes. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée.

La fréquence du syndrome de Raynaud selon les auteurs est représentée sur le tableau XI.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Tableau XI : Tableau comparatif de la fréquence du syndrome de Raynaud dans différentes séries.

Auteur	Pays	Syndrome de Raynaud (%)
Saurit (75)	Argentine	46.7
Louzir (53)	Tunisie	22
Font (62)	Espagne	22
Notre série	Maroc	17.8

Le livedo, habituellement à mailles fines non fermées (livedo racemosa ou ramifié) et localisé préférentiellement sur le tronc et les membres, est statistiquement associé à la présence d'aPL et aux manifestations ischémiques cérébrales (76). Dans notre série, une seule patiente présentait un livedo au niveau des deux membres inférieurs; elle avait des aCL type IgG à taux faible, et pas d'atteinte neurologique.

L'association d'un livedo à mailles fines non infiltré et d'accidents ischémiques cérébraux récidivants définit le syndrome de Sneddon qui, en présence d'anti-DNA (ce qui est le cas occasionnellement et à des taux bas), pose le problème des limites nosologiques avec le LES (77).

Les hémorragies sous-unguérales sont importantes à rechercher, leur survenue brutale et sur plusieurs doigts témoignant le plus souvent d'un événement important systémique telle qu'une thrombose profonde ou une poussée lupique.

Le purpura peut témoigner d'une vasculite ou d'un phénomène thrombotique. La thrombose est surtout suspectée en cas de lésions nécrotiques, ce qui justifie la recherche d'aPL.

L'erythème palmaire et les télangiectasies péri-unguérales sont fréquents mais sans signification pathologique et de mécanisme encore imprécis.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

3-3 Les lésions non lupiques non vasculaires

La plus fréquente est l'alopecie (chute diffuse des cheveux), contemporaine des poussées lupiques et disparaissant après traitement.

La chute des cheveux a été notée chez 32% des patients dans notre série et en Tunisie (53) et chez 18% en Espagne (62).

4- Néphropathie lupique

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus communes mais aussi les plus sévères du lupus systémique. Elle en constitue la deuxième cause de mortalité après les complications infectieuses.

L'atteinte rénale est souvent précoce, survenant dans les trois premières années d'évolution du lupus systémique, mais rarement révélatrice.

4-1 Physiopathologie

Elle reste sujette à controverse à cause de l'extrême polymorphisme des lésions élémentaires de la NL. Néanmoins, trois types de mécanismes peuvent être individualisés : les dépôts intra-rénaux de complexes immuns, l'attaque rénale par des auto-AC et les micro-thromboses vasculaires dues aux aPL.

La prédisposition à développer une glomérulonéphrite lupique au cours d'un lupus semble influencée par de multiples facteurs génétiques et immunologiques. En effet, sa fréquence est accrue en présence d'anti-ADN et anti-C1q ainsi qu'en présence d'une hypo-complémentémie de consommation (78). Seligman (79) a remarqué dans son étude que l'allèle FcY RIIIA-158F était un facteur de risque majeur dans le développement de la NL chez les caucasiens, et que ce n'était pas le cas chez les non-caucasiens. Il a également rapporté que l'âge < 33 ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non-caucasienne étaient des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce. Lé

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Thi Huong (80), sur une série de 436 lupiques dont 180 avaient une atteinte rénale, a relevé que cette atteinte était plus fréquente chez les sujets jeunes de sexe masculin.

4-2 Épidémiologie

Elle est présente dans 30 à 70% des cas selon les séries (81, 82), si l'on se base sur la présence d'une protéinurie franche. La généralisation de la biopsie rénale montre cependant que les lésions anatomiques sont plus fréquentes, dépassant 80% des cas (58). Une étude faite par Seligman (79) révèle une fréquence bien plus élevée de la néphropathie chez les asiatiques, en comparaison avec les caucasiens, les noirs et les hispaniques.

Dans notre série, elle a touché 39.3% des cas. 56% des cas étaient touchés chez Louzir (53) et 63% chez Alballa (54). Dans les séries de Font (62) et Cervera (52), les taux étaient respectivement de 34 et 22%. Ces chiffres montrent que l'atteinte rénale tend à être plus fréquente chez les maghrébins que chez les européens, bien qu'ils soient tous d'origine caucasienne, ce qui rejoint les conclusions de Gioud Paquet (83) quant aux différences entre lupiques blancs européens et blancs maghrébins.

4-3 Aspects cliniques

• La protéinurie

Bien que sa fréquence soit diversement appréciée selon la protéinurie de base considérée par les auteurs, elle reste la manifestation la plus fréquente de la NL. Selon Cameron (84), elle serait présente, quel que soit son taux, dans 100% des cas. Elle peut aller jusqu'au syndrome néphrotique dans 45 à 65% des cas.

Lê Thi Huong (80), qui a considéré une protéinurie supérieure à 1g/ 24h, a trouvé une fréquence de 74% sur une série de 180 patients atteints de NL.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Dans notre série, parmi les patients ayant une atteinte rénale et en considérant une protéinurie supérieure à 0.5g / 24h, nous avons retrouvé une fréquence de 100%, dont 2 cas de syndrome néphrotique.

Il n'existe pas de corrélation entre les manifestations initiales de l'atteinte rénale et le degré de l'atteinte histologique. C'est aussi notre impression malgré le faible effectif de notre série. Lê Thi Huong (80) a en effet observé que les patients qui ont présenté initialement des taux bas de protéinurie étaient plus atteints sur le plan histologique que les patients ayant présenté un syndrome néphrotique.

- L'hématurie

Une hématurie microscopique est notée dans près de 80% des NL à un stade ou un autre de l'évolution, et son importance reflète le degré de prolifération cellulaire existant au sein des glomérules lésés (85).

La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique.

L'hématurie macroscopique est rare.

Dans notre série, l'hématurie microscopique était présente dans 36.3% des cas de NL.

- L'insuffisance rénale

L'IR est rarement présente lors des phases initiales de la maladie mais peut survenir dans les années qui suivent et même parfois conduire à l'épuration extra-rénale. La NL conduit à l'IR terminale dans 10 à 15% des cas (84).

Le tableau XII représente les pourcentages de différentes manifestations rénales lors de la NL dans différentes séries.

Tableau XII : pourcentages des manifestations rénales de la NL chez différents auteurs.

	Shayakul (86) (Thaïlande) n=569	Louzir (53) (Tunisie) n=295	Lê Thi Huong (80) (France) n=436	Notre série (Maroc) n=28
Syndrome néphrotique	43,6 %	23 %	10.3%	7%
Hématurie microscopique	-	-	26.8%	14.3%
IR	58 %	16 %	7.3%	7%

4-4 Ponction-biopsie rénale

La PBR doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale, hypertension artérielle apparue dans le cadre d'un lupus). Elle permet de confirmer le diagnostic de NL et d'établir un pronostic et une stratégie thérapeutique.

Actuellement, la valeur-seuil de la protéinurie indiquant la réalisation d'une PBR est de 0.3 g/24h (87). Dans notre série, la PBR était réalisée à partir de 0.5 g/24h.

C'est un geste simple dont les risques sont très faibles. Sa réalisation nécessite l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et des AINS et l'élimination d'anomalies morphologiques sur l'échographie rénale. Elle comprend un examen en microscopie optique et en immunofluorescence. Elle implique une courte hospitalisation (36 heures) et permet d'avoir un résultat histologique en quelques jours.

Selon ce résultat, la NL sera classée parmi une des six classes proposées par l'OMS en 1974 et révisées en 1995 (tableau XIII). La société internationale de néphrologie et le groupe d'étude de la société de pathologie rénale pour la classification de la néphropathie lupique, ont proposé une nouvelle classification pour les lésions histologiques de la NL, basée sur la classification de l'OMS, incluant les lésions vasculaires et tubulo-interstitielles, et permettant une meilleure standardisation de l'atteinte rénale (tableau XIV) (88). Dans notre série, nous avons utilisé la classification de l'OMS de 1995.

Tableau XIII : Classification 1995 des néphropathies lupiques (OMS)

Classe I	rein normal
Classe II	glomérulonéphrite mésangiale
Classe III	glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale (moins de 50% des glomérules atteints)
Classe IV	glomérulonéphrite proliférative diffuse (plus de 50% des glomérules atteints)
Classe V	glomérulonéphrite extramembraneuse
Classe VI	glomérulonéphrite sclérosante

Tableau XIV : Classification 2004 des néphropathies lupiques.

Classe	Nom	Description
I	GNL mésangiale minime	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
II	GNL mésangio-proliférative	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
III	GNL focale	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux
IV	GNL diffuse	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant ≥50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuse segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50% des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du floculus glomérulaire
V	GNL extra-membraneuse	Dépôts immuns de localisation extramembraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo- ou extracapillaire; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
VI	GNL scléreuse	Plus de 90% de glomérules sont détruits, complètement scléreux

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

La fréquence des différentes classes histologiques selon les auteurs figure sur le tableau XV.

Tableau XV : Fréquence des différentes classes histologiques de NL selon les auteurs, rapportée au nombre de patients ayant bénéficié d'une PBR.

Classe	Lê Thi Huong (80) (France) n=25	Font (62) (Espagne) n=171	Williams (89) (Jamaïque) n=66	Louzir (53) (Tunisie) n=95	Notre série (Maroc) n=6
I	0.7	8	0	3	–
II	6.7	18	23	7	–
III	7.3	19	6	37	–
IV	10	40	48	31	83.33
V	7.3	15	9	21	–
VI	0.5	–	5	–	–

n= nombre de patients ayant bénéficié d'une PBR.

L'examen anatomo-pathologique doit aussi apprécier l'évolutivité et la chronicité des lésions dont dépendent les indications thérapeutiques et la définition du pronostic :

- L'index d'activité reflète l'état de l'inflammation active observée à la biopsie.
- L'index de chronicité reflète le degré de fibrose rénale.

Alors que les lésions rénales hautement actives peuvent répondre à un traitement agressif, les lésions chroniques sont irréversibles (90).

Les lésions histologiques rénales caractéristiques du SAPL ont été bien décrites (91): lésions des gros vaisseaux (sténose artérielle rénale, infarctus rénaux, thrombose veineuse avec infarcissement rénal), et anomalies des petits vaisseaux intrarénaux (lésions de microangiopathie thrombotique, hyperplasie fibreuse de l'intima, thrombi intravasculaires avec parfois

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

reperméabilisation secondaire, atrophie corticale sous-capsulaire d'origine ischémique).

La réalisation systématique d'une PBR rénale chez tout patient lupique est un sujet de controverse, entretenu par l'existence de rares cas de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique. Cependant, en l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère. (92)

4-6 Evolution et pronostic de la NL

Les classes histopronostiques de la NL ne sont pas figées et il n'est pas rare qu'une forme mésangiale ou segmentaire et focale devienne ultérieurement une forme diffuse proliférative (93). Inversement, certaines lésions vont régresser sous traitement.

Le risque de l'évolution vers l'IR est observé essentiellement dans les glomérulonéphrites prolifératives focales (type III) ou diffuses (type IV).

Béji (94), dans une étude sur 211 cas de NL, a relevé comme facteurs pronostiques de l'atteinte rénale les éléments suivants :

- L'âge < 24 ans
- L'HTA.
- Le syndrome néphrotique.
- L'IR initiale.

L'âge jeune a également été rapporté par Austin (95) comme facteur de risque d'une IR terminale, avec le sexe masculin et l'augmentation de la créatinine.

Selon une étude italienne (96), le SAPL serait également un facteur de mauvais pronostic.

Bien que le pronostic de la NL se soit considérablement amélioré, sa survenue constitue

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

toujours un tournant majeur dans le pronostic de la maladie lupique, autant par l'atteinte rénale elle-même que par les thérapeutiques agressives qu'elle impose.

5- Atteinte neuropsychiatrique

L'atteinte neurologique au cours du lupus pose plusieurs problèmes, essentiellement pronostique, diagnostique et thérapeutique :

… Elle constitue la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale.

… Le patient lupique peut présenter une large variété de manifestations neurologiques et psychiatriques, parmi lesquelles il faut différencier les lésions propres à la maladie lupique des lésions dues à des complications infectieuses, métaboliques ou thérapeutiques.

… Le traitement reste largement empirique faute d'études contrôlées.

La prévalence du lupus neuropsychiatrique (NP) varie considérablement selon les études (entre 14 et 75%), en raison de la différence entre les signes neurologiques inclus par les auteurs. Ainiala (97), sur une série de 58 lupiques, observe que 91% de ces patients présentaient au moins un syndrome NP.

Tableau XVI : Pourcentage de l'atteinte du système nerveux selon les auteurs.

Auteur	Pays	Atteinte NP (%)
Font (62)	Espagne	10
Taylor (70)	Zimbabwe	13
Louzir (53)	Tunisie	31
Jönsen (98)	Suède	36.7
Tazi-Mezalek (55)	Maroc (Rabat)	38
Notre série	Maroc (Marrakech)	25

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

La survenue d'une manifestation NP peut être expliquée par plusieurs mécanismes: lésion vasculaire intracrânienne (vascularite et thromboses), auto-AC anti-antigènes neuronaux, antiribosomes et aPL, inflammation liée à la production locale de cytokines (99).

Le spectre des manifestations NP lupiques est très large (tableau XVII), mais certains signes ressortent par leur fréquence, tels que les dysfonctions cognitives, les céphalées, les convulsions, ou par leur gravité comme les AVC.

Tableau XVII : Syndromes NP du LES définis par l'ACR. (100)

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1. Méningite aseptique	13. Polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire aigue (syndrome de Guillain-Barré)
2. Maladie cérébro-vasculaire	
3. Syndrome démyélinisant	
4. Céphalées	14. Atteinte du système nerveux autonome
5. Mouvements anormaux (chorée)	15. Mononeuropathies, simples ou complexes
6. Myélite	16. Myasthénie
7. Convulsions	17. Atteinte des nerfs crâniens
8. Confusion aiguë	18. Plexopathie
9. Anxiété	19. Polynévrite
10. Dysfonction cognitive	
11. Troubles de l'humeur	
12. Psychose	

- Les céphalées, en particulier la migraine et la céphalée tensionnelle, constituent une plainte assez fréquente chez le patient lupique. Cependant, avant de les rattacher à la maladie elle-même, il s'agit d'abord d'éliminer une étiologie plus probable telle qu'une méningite, une tumeur, une HTA ou un accident vasculaire.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Les céphalées étaient présentes chez 11% des patients en Suède (98), la migraine dans 8% des cas en Espagne (62). Dans notre série et en Tunisie, aucun cas n'a été rapporté.

• Les convulsions sont habituellement observées chez les malades lupiques et, quoique pouvant être liées à des altérations propres au lupus, doivent faire éliminer une origine infectieuse, métabolique ou séquellaire. Elles peuvent être généralisées ou focales, mais sont le plus souvent généralisées et motrices.

Mikdashi (101), dans une étude américaine portant sur une série de 195 lupiques, retrouve 14% de cas de convulsions (dont 75% étaient des crises généralisées). Dans cette même étude, Mikdashi a conclu que le risque de présenter des crises comitiales dans le LES augmente chez les patients ayant une activité élevée de la maladie, des signes NP inauguraux, des aCL et des anti-Sm.

Les crises comitiales étaient présentes avec une fréquence de 6% chez Alballa (54), de 7% chez Louzir (53) et de 10.7% dans notre série. Les convulsions notées chez nos patients étaient en rapport avec une thrombophlébite dans 1 cas, alors que dans 2 cas elles étaient d'origine lupique (bilan étiologique négatif).

• Les AVC touchent 2 à 15% des lupiques. Ils peuvent être le résultat d'hémorragies, de thromboses (rôle des aPL), de l'HTA ou de la thrombocytopénie (97). Après un premier AVC constitué ou transitoire, le risque de récidive est très élevé. La récurrence d'accidents ischémiques transitoires doit faire rechercher une origine embolique à partir d'une endocardite verrueuse (102).

Dans notre série, nous avons retrouvé 1 cas (3.5%) d'AVC sylvien, chez une patiente qui présentait des aCL type IgG et des anti-β2GP1 positifs.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

• La dysfonction cognitive est l'atteinte la plus fréquente du lupus NP: 81% chez Ainiala (97) et 79% chez Brey (103). Sa détection nécessite une recherche par des techniques d'évaluation neuropsychologique. Elle peut être classée légère, modérée ou sévère, les deux premiers types étant les plus fréquents. On rencontre le plus souvent des troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire, de la productivité verbale, des compétences visuelle et spatiale, de la rapidité psychomotrice et de la flexibilité cognitive.

• L'atteinte des nerfs crâniens est rare, et peut se traduire par une atteinte du nerf optique le plus souvent (cécité, œdème papillaire ou déficit visuel), des muscles oculomoteurs, une névralgie du trijumeau, une paralysie faciale, une paralysie vélopalatine, une surdité, un nystagmus ou des vertiges.

Mok (104), dans une série de 86 patients, a retrouvé une atteinte des paires crâniennes dans 3% des cas. Dans notre série, elle concernait 7% des patients, sous forme d'un œdème papillaire bilatéral, non lié à une thrombose vasculaire cérébrale.

• Les mouvements anormaux sont encore plus rares (1 à 3 %), dominés par la chorée qui peut être révélatrice de la maladie lupique. Tandis que certaines études rattachent la survenue de la chorée à la présence des aPL, les impliquant parfois directement dans la pathogénèse de celle-ci (105, 106), l'étude toute récente d'Avchin (107) sur 137 enfants lupiques, suggère l'association de la chorée avec le LA et non avec les aPL.

Les mouvements anormaux étaient présents chez 2% des cas dans la série de Mok (104). Dans notre série, une patiente a présenté des mouvements anormaux à type de chorée. Elle n'avait pas bénéficié d'un dosage des aPL ou du LA.

• D'autres manifestations neurologiques méritent d'être citées malgré leur rareté, comme la méningite aseptique qui doit faire éliminer une méningite d'origine infectieuse, ou la myélite

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

transverse, volontiers révélatrice de la maladie malgré sa rareté (108, 109), de siège le plus souvent cervical, sans corrélation particulière avec l'un ou l'autre des auto-AC, notamment les aPL ou les antiribosome P (109).

- Dans le volet psychiatrique, **la dépression** apparaît comme la manifestation la plus fréquente. Cependant, il semblerait plus probable que la dépression soit due au stress causé par la chronicité de la maladie plutôt qu'à un mécanisme immunologique directement lié au lupus (110). **La psychose lupique**, plus rare, est quant à elle généralement liée aux anomalies immunologiques de la maladie, mais doit être différenciée des autres sources d'hallucinations comme l'abus de drogues ou la schizophrénie.

Plusieurs études ont clamé que les AC antiprotéine P ribosomale (anti-P) pouvaient avoir un intérêt diagnostique en reliant la dépression et la psychose au lupus lui-même (111, 112, 113), mais une méta-analyse internationale menée par Karassa (114) a conclu que la valeur diagnostique des anti-P dans ce sens restait limitée, avec une sensibilité et une spécificité insuffisantes.

Ainiala (97), sur 58 lupiques, a retrouvé un trouble de l'humeur dans 34.5% des cas. La dépression et la psychose ont été notées respectivement dans 6 et 11% des cas en Chine (104), et 7% pour les deux en Tunisie (53). Dans notre série, nous avons noté 1 cas de psychose lupique (APA) et aucun cas de dépression.

Yu (115), dans une étude portant sur une série de 185 enfants lupiques, a observé que l'atteinte NP était associée à une lymphopénie marquée. Font (62) a noté, dans une série de 600 patients lupiques, que l'atteinte neurologique était associée à l'alopecie, la thrombocytopénie et les aCL type IgG. Nos résultats confirment en partie ces constats. En effet, les manifestations NP chez nos patients s'associaient à une lymphopénie et une thrombopénie dans 66.66% des cas,

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

alors que les aCL type IgG et l'alopecie n'étaient associés que dans 33.33% des cas.

Le tableau XVIII résume les principales manifestations NP du lupus dans différentes séries.

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des principales manifestations NP lupiques selon les auteurs.

Auteur Pays	Céphalées (%)	Convulsions (%)	Atteinte des nerfs crâniens (%)	Mouvements anormaux (%)	Psychose (%)	Dépression (%)
Azzouz (116) (Tunisie)	2.8	5.7	-	-	5.7	2.8
Ainiala (97) (Finlande)	54	9	7	2	-	-
Hanly (117) (Canada)	25	2	3.5	-	3	-
SALUD (118) (états-unis)	57	16	2	1	5	-
Notre série (Maroc)	-	10.7	10.7	3.5	3.5	-

Les examens complémentaires sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations NP à la maladie lupique elle-même, mais leur apport est précieux quand elles permettent par exemple de dépister précocement des complications infectieuses à expression neurologique dont le pronostic peut être fâcheux. On retrouve dans cet arsenal paraclinique des explorations biologiques comme l'étude du liquide céphalo-rachidien, qui permet d'abord d'éliminer une infection, mais peut aussi montrer une hyper-protéinorrhachie modérée ou une baisse du complément C4 témoignant d'une atteinte du système nerveux central, et des explorations morphologiques telles que l'IRM qui s'impose comme examen de choix pour détecter les anomalies de la substance blanche, surtout en utilisant des séquences adaptées comme la séquence *flair* (*fluid-attenuating inversion recovery*) ou les séquences en transfert de

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

magnétisation. Elle permet alors d'objectiver des anomalies chez les patients porteurs de lupus NP dans 54 à 81% des cas, et chez les patients asymptomatiques dans 15 à 50% des cas (119, 120, 121). Cotton (122), dans une étude portant sur une série de 58 patients lupiques dont 30 avec et 28 sans lupus NP, a objectivé des anomalies cérébrales à l'IRM chez 73,3% des patients avec lupus NP et 64,3% des patients sans lupus NP.

Les symptômes NP peuvent parfois être dus aux altérations métaboliques et/ou fonctionnelles de la maladie avant même l'apparition d'une lésion anatomique décelable, d'où l'intérêt porté aux techniques de neuro-imagerie capables d'identifier les anomalies biochimiques et du flux sanguin telles que: le PET (*Positron Emission Tomography*) scanner, le SPECT (*Single Photon Emission Tomography*) scanner ou encore la MRA (*Magnetic Resonance Angiography*), bien qu'elles soient peu spécifiques au LES et manquent de corrélation avec les manifestations cliniques (123, 124).

6- Atteinte cardio-vasculaire

6-1 Manifestations cardiaques

La maladie lupique peut atteindre les trois tuniques du cœur. C'est une localisation fréquente quoique peu symptomatique.

◆ **Péricarde**

La péricardite, atteinte cardiaque la plus fréquente, est présente sur le plan anatomique dans 60 à 70% des cas et est décelable par échocardiographie dans 40% des cas, mais ne se manifeste cliniquement que dans 20 à 30% des cas (58). La péricardite constrictive est rare et la tamponnade est exceptionnelle.

Dans notre série, la péricardite a été retrouvée dans 14.3% des cas, suspectée cliniquement

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

et confirmée par échocardiographie. Sa fréquence était plus élevé dans d'autres séries : 27% en Tunisie (53), 27.6% en Algérie (125), 33% en Arabie Saoudite (54) et 20% au Danemark (51).

◆ Myocarde

La myocardite lupique spécifique est le plus souvent asymptomatique, dépistée par échocardiographie. Elle peut parfois s'exprimer par des troubles du rythme ou de la conduction ou par une insuffisance cardiaque congestive. Chibane (125), en réalisant une échocardiographie chez 134 patients lupiques avec ou sans signes d'appel cardiaques, retrouve une atteinte myocardique dans 31.3% des cas. Elle était anatomique (dilatation cavaire, hypertrophie septale) ou fonctionnelle (baisse de la fonction systolique ou diastolique).

Il est difficile mais nécessaire de distinguer la myocardite lupique d'une cardiomyopathie hypertensive, virale, toxique ou d'une athérosclérose coronaire (126).

L'atteinte myocardique a été observée chez 7% des cas dans notre série. Le même taux a été retrouvé en Tunisie (53), et la fréquence était de 2% en Espagne (62). Le grand écart entre ces chiffres et celui trouvé par Chibane (125), qui a pratiqué une échocardiographie systématique chez tous les patients de sa série, incite à une utilisation plus fréquente de l'écho-cœur chez les patients lupiques, même en l'absence d'une symptomatologie cardiaque, non dans un but purement descriptif mais afin de prévenir les complications parfois graves de l'atteinte cardiaque lupique.

◆ Endocarde

L'atteinte de la tunique interne du cœur se traduit essentiellement par l'endocardite verruqueuse dite de Libmann-Sacks, qui peut être silencieuse, s'exprimer par un souffle valvulaire mitral ou aortique, ou se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une greffe

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

oslérienne. Des tableaux gravissimes conduisant rapidement au décès peuvent se voir (127). Sa fréquence anatomique, estimée sur des séries autopsiques à 35-64%, dépasse largement la fréquence de la forme symptomatique (1-5%) (58, 126), ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur de la réalisation systématique de l'échocardiographie quand le diagnostic de LES est posé.

Dans notre série, aucun cas symptomatique d'endocardite de Libmann-Sacks n'a été retrouvé. Louzir (53) l'a notée chez 5.5% des cas de sa série.

Le tableau XIX représente la fréquence des manifestations cardiaques chez les lupiques selon les auteurs.

Tableau XIX : tableau comparatif de la fréquence (%) des atteintes cardiaques selon les auteurs.

Auteur	Pays	Péricardite	Myocardite	Endocardite
Alballa (54)	Arabie Saoudite	33	-	-
Chibane (125)	Algérie	27.6	31.3	-
Louzir (53)	Tunisie	27	7	5.5
Jacobsen (51)	Danemark	20	-	-
Taylor (70)	Zimbabwe	10	-	-
Font (62)	Espagne	-	2	-
Notre série	Maroc	14.3	7	0

6-2 Manifestations vasculaires

★ Lupus et athérome

L'insuffisance coronaire est devenue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité de la maladie lupique, sans doute en raison de l'augmentation de la survie des patients.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Il est établi depuis longtemps que le risque cardiovasculaire augmente considérablement chez les patients atteints de LES, multiplié par 5 ou 6, voire même par 50 chez les malades de sexe féminin âgées de 35 à 44 ans [128, 129, 130]. En effet, de nombreuses études, moyennant des méthodes non invasives, ont démontré que les patients lupiques présentaient une augmentation de l'épaisseur intima-média, une importante prévalence des plaques d'athérome carotidiennes et des calcifications coronariennes, par rapport aux témoins (131, 132, 133, 134, 135).

Les facteurs de risque (FDR) classiques sont fortement associés à l'athérosclérose chez la population générale. Chez les lupiques cependant, ces FDR n'expliquent pas à eux seuls l'augmentation du risque cardiovasculaire, même s'ils sont plus fréquents que chez les témoins (136). D'autres facteurs propres au lupus sont impliqués. C'est le cas du syndrome inflammatoire, en particulier la CRP, qui induit une dyslipidémie et une insulinorésistance (137), et des aPL, plus particulièrement les anti-β2GP1, qui semblent être la cible d'une réaction auto-immune favorisant le développement de l'athérosclérose (138, 139). Ahmad (132) a démontré que les facteurs lupiques (syndrome inflammatoire et aPL) présentaient une plus forte association avec l'athérosclérose que les FDR traditionnels, et participaient même à sensibiliser les patients aux facteurs traditionnels.

Les retombées cliniques sont représentées par l'angor et l'infarctus du myocarde (IDM). Agate a estimé que le risque de survenue d'une pathologie coronaire était 9 fois plus élevé chez les jeunes patients lupiques que dans le groupe-contrôle du même âge (140). Selon Bruce (141), l'IDM survient chez les patients lupiques à un âge moyen inférieur de 20 ans par rapport à celui de la population générale.

Dans notre série, aucun cas d'insuffisance coronarienne n'a été noté. Cependant, l'écho-Doppler carotidien n'a pas été réalisé de manière systématique chez nos patients. Louzir (53) a

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

rapporté 1% de cas d'IDM.

★ Les thromboses

Les thromboses ont été observées dans 25% des cas dans notre série, 13% dans la série espagnole de Font (62) et 6.5% en Tunisie (53).

Les phlébothromboses prédominaient sur les thromboses artérielles dans notre série (17.8% vs 7%) comme dans celle de Louzir (5% vs 1.35%) (53). Les populations marocaine et tunisienne étant d'origine caucasienne, ces résultats convergent avec ceux de Mok (142) qui, en étudiant un groupe multi-ethnique, trouve chez les caucasiens 10.3% de cas de phlébothromboses contre seulement 5.1% de thromboses artérielles. Il est ressorti de cette même étude que les chinois, à l'inverse, présentaient plus de thromboses artérielles que veineuses (8.5% vs 3.7%).

Dans notre série, l'analyse bivariée a démontré que 86% des patients ayant présenté des accidents thrombotiques avaient des anticorps aCL positifs. Ce taux se rapproche de celui trouvé par Louzir (53); 71.4%. Ceci confirme le rôle des aPL, en particulier aCL, dans la survenue des phénomènes thrombotiques. Récemment, Choojitarom (143) a observé, en étudiant des patients lupiques positifs aux aPL, que la NL et le syndrome de Raynaud étaient fortement prédictifs de la survenue d'une thrombose. Ces différents constats suggèrent que les patients présentant des aPL, en particulier aCL, associés à une NL et/ou à un syndrome de Raynaud, seraient à haut risque thrombotique, ce qui justifierait chez eux un traitement anticoagulant prophylactique et une surveillance rapprochée.

★ L'hypertension artérielle

Fréquente, elle est présente chez 15 à 70% des patients. Elle est favorisée par l'atteinte rénale et la corticothérapie, et concourt à aggraver le pronostic en majorant les lésions vasculaires.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Dans notre série, l'HTA a été retrouvée dans 17.8% des cas, dont 60% avaient une atteinte rénale.

* **Le syndrome de Raynaud** a été traité dans le chapitre des lésions cutanées vasculaires.

7- Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire lupique ne doit être envisagée qu'après élimination d'une origine infectieuse ou embolique, fréquentes dans le LES et de pronostic sombre.

Les manifestations respiratoires étaient présentes chez 21.4% de nos patients, taux inférieur à celui trouvé par Tazi-Mezalek (Rabat) (55); 37.9%, probablement en raison d'une plus courte période d'observation. Louzir (53) a trouvé 26% de cas d'atteinte respiratoire, et Font (62) seulement 4%.

7-1 Atteinte pleurale

La pleurésie est l'atteinte respiratoire la plus fréquente au cours du lupus (5-50%) et fait partie des critères diagnostiques. Elle peut être révélatrice (58). L'épanchement est uni ou bilatéral, séro-fibrineux. L'association à une péricardite est évocatrice. La corticothérapie entraîne une résolution rapide des symptômes, un peu plus lente de l'épanchement.

La fréquence de la pleurésie était de 10.7% dans notre série, 21% chez Louzir (53) et 36% chez Alballa (54).

7-2 Atteinte parenchymateuse

Elle est représentée par la pneumonie lupique aigue, l'hémorragie intra-alvéolaire, la pneumopathie interstitielle diffuse, les anomalies fonctionnelles respiratoires (baisse de la

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

diffusion de l'oxyde de carbone le plus souvent), et parfois des paralysies diaphragmatiques responsables d'un syndrome restrictif.

◆ **La pneumonie lupique aigue** est rare: 2 à 10% (58). Elle donne un tableau clinique bruyant, caractérisé par un début brutal avec dyspnée, toux, fièvre, douleur pleurétique et parfois hémostysies. L'hypoxémie est fréquente. L'examen radiologique montre des infiltrats acinaires uni ou bilatéraux, prédominant aux bases, accompagnés parfois d'épanchements pleuraux. Cet aspect est loin d'être spécifique et doit faire éliminer une pneumonie infectieuse ou une hémorragie alvéolaire avant de retenir le diagnostic de pneumonie lupique aiguë. Son apparition ou son exacerbation pendant la grossesse et le post-partum n'est pas rare. L'histologie pulmonaire est non spécifique et inclut une inflammation, des hémorragies et nécroses alvéolaires, un épaississement des membranes basales, une pneumonie interstitielle et des thromboses capillaires. Le traitement de première intention repose sur les CTC à haute dose (1-2 mg/kg/j de prednisone). (144)

Aucun cas de pneumonie lupique aiguë n'a été noté dans notre série.

◆ **L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA)** est une complication rare (1 à 5.4%) mais grave du LES, avec un taux de mortalité avoisinant les 40% (145). Elle concerne des femmes dans 60 à 85% des cas, d'un âge moyen entre 25 et 35 ans (146). En dehors du tableau aigu associant hémostysie massive et détresse respiratoire brutale, d'autres formes mineures, infracliniques et chroniques, peuvent se voir, donnant parfois un tableau d'hémosidérose pulmonaire. L'atteinte viscérale associée la plus fréquemment décrite est la NL (145, 146).

Les HIA lupiques ont pour particularité une installation souvent très rapide en quelques jours (147, 148), alors que les HIA des vascularites se constituent sur une à plusieurs semaines. Lorsqu'elles surviennent au cours d'une maladie traitée, elles ont aussi la particularité d'être

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

souvent associées à une infection évolutive, en particulier bactérienne, ce qui peut rendre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique particulièrement difficiles (146). L'image histologique de l'HIA ressemble à celle de la pneumonie lupique aiguë. Des dépôts de C3, d'IgG et de complexes immuns sont parfois présents dans les parois alvéolaires. La mortalité est élevée (25–50%) et la plupart des patients décèdent les premiers jours après le début des symptômes. (149)

Dans notre série, 1 cas d'HIA a été relevé. Il n'était pas associé à une NL. L'évolution a été rapidement favorable sous corticothérapie et CYC intra-veineux.

◆ **La pneumopathie interstitielle diffuse** est observée dans 3 à 10% des cas. Elle peut se présenter comme une complication chronique d'une pneumonie lupique ou apparaître à bas bruit. Elle est rarement sévère mais s'accompagne généralement de signes d'atteintes multiviscérales. L'image radiologique montre une atteinte interstitielle prédominant aux bases. Les épreuves fonctionnelles montrent un syndrome restrictif avec abaissement de la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone) et une hypoxémie. L'histologie est non spécifique. Une corticothérapie est en principe introduite dans le but de freiner l'évolution vers une fibrose pulmonaire. (144)

Elle était présente dans 7.7% des cas dans notre série et dans 3% des cas chez Louzir (53).

7-3 Atteinte vasculaire

L'HTAp complique l'évolution du LES dans 2.8 à 14% des cas (150, 151), prévalence qui tend à augmenter avec le recours plus large à l'échocardiographie. La survenue d'une HTAp au cours du lupus est une complication grave ; la moyenne de survie à partir du diagnostic est d'environ deux ans (152). Selon certaines études, le syndrome de Raynaud et les AC anti-topoisomérase-1 seraient des facteurs prédictifs de la survenue d'une HTAp au cours de la maladie lupique (152, 153).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

L'HTAp peut être primitive ou secondaire à un SAPL, et doit toujours faire rechercher une maladie thrombo-embolique veineuse chronique.

Dans notre série, nous avons rapporté 1 cas d'HTAp, sans atteinte pleurale ou parenchymateuse, et non associée au SAPL.

8- Atteinte digestive

Les manifestations digestives au cours du LES sont très polymorphes et de pronostic variable. Elles sont rarement révélatrices. Leur fréquence est diversement appréciée selon les auteurs (1.3 à 27%), vue la difficulté de distinguer les atteintes digestives directement attribuables au LES (154). Le mécanisme lésionnel dans les lésions spécifiques au LES peut être auto-immun, inflammatoire, vasculaire (petits vaisseaux) ou thrombo-embolique (surtout en présence des aPL).

8-1 Symptômes bénins

Les symptômes bénins tels que nausées, vomissements et anorexie sont les plus fréquents, présents dans 1 cas sur 2. Cependant, ils peuvent être dus à la maladie lupique, à un processus pathologique intercurrent ou aux effets secondaires du traitement (154). Ils doivent impérativement faire rechercher une insuffisance surrénalienne chez un patient lupique sous traitement corticoïde. Dans notre série, une patiente a présenté des vomissements en rapport avec une insuffisance surrénalienne aiguë.

8-2 Douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont classiques au cours du LES. Elles sont peu spécifiques, et peuvent accompagner une ulcération gastroduodénale secondaire au traitement anti-inflammatoire, une pancréatite, une hépatite, une ischémie intestinale ou une péritonite. La disparité pathogénique, pronostique et thérapeutique entre ces différentes affections impose de

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

mener soigneusement l'enquête étiologique devant des douleurs abdominales. (154, 155)

Dans notre série, les douleurs abdominales, notées chez 5 patients (17.8%), étaient dues à une ascite (1 cas), à une gastrite atrophique (1 cas) et à une hépatite (1 cas). Chez deux patientes, le bilan étiologique est resté négatif.

8-3 Atteinte œsophagienne

La dysphagie est observée dans 1 à 13% des cas et l'œsophagite dans 3 à 5% des cas (154). La perforation œsophagienne est plus rare. Ils peuvent être liés au traitement anti-inflammatoire et corticoïde ou au lupus. Les anomalies motrices de l'œsophage peuvent aussi se voir. Le tiers supérieur de l'œsophage est le plus souvent atteint.

Dans notre série, aucun patient n'a présenté une atteinte œsophagienne. Cependant, l'exploration de l'œsophage n'a pas été faite de manière systématique.

Dans une série tunisienne de 100 lupiques, Khanfir a relevé une œsophagite dans 2% des cas (155).

8-4 Atteinte gastroduodénale et intestinale

Les ulcérations gastro-intestinales ont été rapportées dans des études anciennes antérieures à l'avènement des traitements gastro-protecteurs, avec une fréquence de 5 à 20% (156). Khanfir (155) n'a rapporté aucun cas d'ulcération gastroduodénale, et aucun cas n'a été noté dans notre série, en dehors d'une gastrite atrophique chez un patient qui présente une anémie de Biermer associée au lupus. L'association LES-anémie de Biermer est inhabituelle malgré l'origine auto-immune des deux affections. Quelques cas ont été décrits dans la littérature (157, 158, 159, 160, 161], mais ils restent rares.

Une vascularite des petits vaisseaux peut survenir au niveau de l'intestin grêle et du colon,

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

et conduire à des complications graves telles que l'ischémie et l'infarctus intestinaux avec hémorragie et/ou perforation et péritonite. Le syndrome des aPL peut aussi être en cause. Le diagnostic positif est laborieux à cause de la non-spécificité du tableau clinique: douleurs abdominales, nausées, vomissements, hémorragies à un stade avancé. Certains signes paracliniques sont évocateurs dans un contexte de LES, comme l'épaississement pariétal à l'échographie, ou les images en «empreinte de pouce» au lavement baryté témoignant d'un oedème pariétal. Dans de rares cas de vascularite ou d'ischémie débutante, l'immunothérapie intraveineuse seule est efficace. Ailleurs, la chirurgie en urgence s'impose. (154) L'identification d'une indication chirurgicale constitue la principale préoccupation thérapeutique (155).

Quelques cas de colite ulcéreuse, de colite microscopique à collagène, de maladie cœliaque et d'entéropathie exsudative ont été rapportés en association avec le LES (154, 162, 163). L'association du LES à une colite ulcéreuse pose le problème de savoir quelle pathologie est à l'origine de l'autre, étant donné que la sulfasalazine utilisée dans le traitement de la colite peut induire un lupus. Aucune de ces pathologies n'a été observée chez nos patients.

8-5 Ascite

La recherche d'une ascite doit être systématique, car son installation est souvent indolore et insidieuse. Elle peut révéler une autre complication de la maladie, être la conséquence d'une infection ou, plus rarement, être liée à la maladie lupique au même titre qu'une pleurésie ou une péricardite.

Elle survient dans 10% des cas. Dans notre série, elle a été notée dans 7% des cas, dans le cadre d'un syndrome néphrotique. Sur une série tunisienne de 16 patients lupiques présentant une ascite, elle était en rapport avec un syndrome néphrotique dans 56% des cas, réactionnelle dans 25% des cas (hépatite suppurative, infarctus intestinal et splénique, cystite), secondaire à une tuberculose péritonéale dans 12% des cas et à une insuffisance cardiaque dans 6% des cas. Aucun

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

cas d'ascite lupique n'a été noté dans cette série (164).

8-6 Pancréatite

Quoique rare (0.2 à 8.2%), la pancréatite aigue doit être suspectée chez tout patient lupique ayant une douleur abdominale aigue. Son mécanisme pathogénique reste inconnu mais paraît multifactoriel: vascularite, phénomènes thrombotiques, complications iatrogènes. Le rôle des corticoïdes dans l'apparition de la pancréatite aigue au cours du lupus reste controversé, mais il est prouvé qu'ils améliorent significativement le pronostic chez les patients lupiques avec atteinte pancréatique. (165, 166)

Aucun cas de pancréatite n'a été relevé dans notre série. 1 cas a été noté dans la série de 100 patients de Khanfir (155).

8-7 Atteinte hépatique

Une hépatomégalie est observée dans 10 à 30% des cas, un ictère dans 3% des cas, souvent lié à l'hémolyse (58). L'hématome hépatique sous-capsulaire est exceptionnel (167).

Une hépatite auto-immune peut se voir chez les patients lupiques, mais dans le cadre d'un syndrome de chevauchement entre deux pathologies distinctes, et non comme une des manifestations lupiques (168).

Khanfir (155) a relevé dans sa série une atteinte hépatique chez 6 patients (6%): 3 cas d'hépatite auto-immune, 1 cas de cirrhose biliaire primitive, 3 cas de syndrome de cytolysé hépatique associé dans 1 cas à une insuffisance hépato-cellulaire, et 1 cas d'hépatomégalie isolée.

Dans notre série, seul 1 patient a présenté une atteinte hépatique; il s'agissait d'une hépatite présumée auto-immune.

9- Atteinte ophthalmique

Les atteintes oculaires au cours du lupus sont polymorphes et peuvent toucher toutes les structures de l'oeil. Elles se voient dans 20% des cas (169).

Les paupières peuvent être touchées par les lésions cutanées, les muscles oculomoteurs par la myosite.

La kérato-conjonctivite sèche, en rapport avec le syndrome de GS secondaire, est la manifestation oculaire la plus fréquemment rencontrée (3-10%), mais c'est surtout l'atteinte rétinienne d'origine vasculaire qui conditionne le pronostic fonctionnel visuel. La vascularite rétinienne avec occlusion des artères précapillaires donnant les classiques nodules cotonneux se voit dans 3 à 30% des cas. L'origine peut être une altération de la paroi vasculaire, une modification de la viscosité ou une embolie quelle qu'en soit la nature. Ces lésions témoignent d'une maladie active et peuvent disparaître en 1 à 3 mois après traitement.

Les occlusions artérielles et veineuses sont moins fréquentes et semblent s'associer à une atteinte du système nerveux central. La présence d'antiphospholipides est retrouvée dans 86% des cas (170, 171).

L'atteinte ischémique du nerf optique reste rare au cours du lupus (<1%), mais grave et volontiers récidivante. Elle est bilatérale le plus souvent, et doit faire éliminer d'autres causes plus fréquentes de la névrite optique : sclérose en plaques, infection, diabète, neurosyphilis.

L'installation des manifestations oculaires au cours du lupus doit alerter le clinicien sur la possibilité d'une poussée lupique et imposer une évaluation systémique de la maladie afin de détecter une complication potentiellement traitable ou évitable (172). Il s'agit le plus souvent de complications rénales et neurologiques (170).

L'atteinte ophthalmique est rarement rapportée dans les séries de lupus. Dans notre série,

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

nous avons noté 1 cas de vascularite rétinienne et 2 cas d'œdème papillaire bilatéral sans anomalie décelable à l'IRM.

10- Syndrome inflammatoire

10-1 Vitesse de sédimentation

La VS est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas et revient à la normale en période de rémission, mais peut rester élevée si elle est liée à une hypergammaglobulinémie. Dans notre série, elle était élevée chez 66.7% des patients.

10-2 Protéine C réactive

La CRP s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite. Les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Selon Robenson, une CRP >50 mg/l est très suggestive d'une infection (173).

Dans notre série, la CRP était modérément élevée chez 50% des malades et très élevée chez 12.5%. L'infection était en cause dans 7% des cas. Une sérite était associée dans 40% des cas.

11- Anomalies du complément

Le complément est impliqué dans la pathogénèse du lupus érythémateux systémique de différentes manières :

- ~~> Le déficit homozygote de n'importe quelle protéine de la voie classique du complément entraîne une susceptibilité au développement du LES.
- ~~> Le complément est impliqué dans la phase inflammatoire de la réponse auto-immune qui caractérise la maladie.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

~~> La protéine C1q du complément est la cible d'auto-anticorps anti-C1q qui sont associés à la sévérité de la maladie et à la glomérulonéphrite.

La mise en évidence d'une activation du complément doit attirer l'attention du clinicien sur une de ces trois possibilités : l'existence d'anticorps anti-C1q, la présence d'une anémie hémolytique ou le début d'une poussée lupique avec glomérulonéphrite (174, 78).

La consommation du complément par la voie classique se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4, le CH50 étant le plus fiable.

Une hypocomplémentémie est notée chez 40 à 60% des lupiques (58). Elle a été retrouvée chez 82% des patients de Louzir (53). Nos résultats ne sont pas représentatifs puisque le dosage n'a été réalisé que chez 3 patients ; une hypocomplémentémie était présente dans 2 cas sur les 3, et n'était pas associée à l'atteinte rénale.

12- Manifestations hématologiques

Les anomalies hématologiques sont présentes chez 85% des patients. Dans notre série, elle était prédominante par rapport aux autres atteintes avec une fréquence de 93%, ce taux étant le plus élevé en comparaison avec d'autres séries: 84.9% chez Tazi-Mezalek (Maroc) (55), 78% chez Alballa (Arabie Saoudite) (54) et 67% chez Jacobsen (Danemark) (51).

Les principales manifestations hématologiques au cours du LES sont l'anémie, la leuco/lymphopénie et la thrombopénie, qui font toutes partie des critères diagnostiques de l'ACR.

12-1 Anémie

L'anémie est retrouvée chez environ 50% des patients lupiques. Plusieurs mécanismes peuvent être en cause ; l'anémie inflammatoire, l'anémie par carence martiale, l'anémie de

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

l'insuffisance rénale chronique, l'anémie hémolytique (auto-anticorps anti-hématies) ou l'anémie par myélo-toxicité du CYC. L'anémie inflammatoire est la plus fréquente mais peut coexister avec les autres formes. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs de type IgG-complément positif est rare (5-10%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Le diagnostic d'anémie hémolytique repose sur la positivité du Coombs direct associée à une chute de l'haptoglobine. (175, 58)

Les fréquences de l'anémie tous types confondus et de l'anémie hémolytique étaient respectivement de 68% et 18% dans notre série et de 65% et 6.7% en Tunisie (53). Alballa n'a rapporté aucun cas d'anémie dans sa série (54). Jacobsen a noté 11% d'anémie hémolytique (51), et Font 19% d'anémie sans spécifier le type (62).

12-2 Leuco/lymphopénie

La leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes. Le mécanisme est auto-immun par des AC anti-lymphocytes. La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

Le tableau XX représente la fréquence de la leucopénie et de la lymphopénie dans différentes séries de la littérature.

Tableau XX : Fréquence de la leucopénie et de la lymphopénie selon les auteurs.

Auteur	Pays	Nb	Leucopénie (%)	Lymphopénie (%)
Louzir (53)	Tunisie	295	45	47
Alballa (54)	Arabie Saoudite	87	33.3	70
Font (62)	Espagne	600	66	82
Jacobsen (51)	Danemark	513	25	42
Notre série	Maroc	28	43	68

12-3 Thrombopénie

La thrombopénie peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie. Elle est présente dans 10 à 50% des cas de lupus.

Le mécanisme de la thrombopénie dans le LES est périphérique, par auto-AC anti-plaquettaires. Elle est souvent liée à l'activité de la maladie, et est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéo-muqueux, rarement viscéral.

La fréquence de la thrombopénie dans différentes séries est représentée sur le tableau XXI.

Tableau XXI : Tableau comparatif du taux de la thrombopénie dans différentes séries.

Auteur	Pays	Nombre	Taux de la thrombopénie (%)
Louzir (53)	Tunisie	295	16
Alballa (54)	Arabie Saoudite	87	20.7
Jacobsen (51)	Danemark	513	24
Font (62)	Espagne	600	31
Notre série	Maroc	28	35.7

13- Anomalies immunologiques

Le LES est associé à la production de nombreux auto-AC, dirigés contre des antigènes nucléaires, contre des organelles (appareil de Golgi, ribosomes), contre des cellules (hématies, lymphocytes, cellules endothéliales) ou contre des molécules (cardiolipides).

13-1 Anticorps anti-nucléaires

Les AAN sont des auto-AC réagissant avec différentes macro-molécules du noyau cellulaire. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur des cellules HEP-2 qui

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

constituent le substrat le plus sensible pour ces AC (176).

Leur spécificité est faible puisqu'on les retrouve, à des taux plus bas, dans la plupart des connectivites, dans certaines hépatopathies et même chez des sujets sains, augmentant avec l'âge. Tan a trouvé des AAN positifs chez 31.7% d'une population saine à une dilution de 1/40 et chez 3.3% à une dilution de 1/320 (177). Cependant, la dilution 1/160 semble offrir un équilibre acceptable entre sensibilité et spécificité.

Le tableau XXII représente la fréquence des AAN dans différentes séries.

Tableau XXII : Tableau comparatif du taux des AAN dans différentes séries.

Auteur	Pays	N	n	Taux des AAN (%)
Font (62)	Espagne	600	600	99
Jacobsen (51)	Danemark	513	513	98
Alballa (54)	Arabie Saoudite	87	87	98
Louzir (53)	Tunisie	295	271	92
Notre série	Maroc	28	25	56

N= Nombre de patients dans la série.

n= Nombre de patients ayant bénéficié d'un dosage des AAN.

Le taux des AAN dans notre série est nettement plus bas que dans les autres séries. Ceci pourrait être dû à l'absence de combinaison de plusieurs méthodes de détection chez nos patients.

L'aspect de la fluorescence observée (homogène, moucheté, nucléolaire, périphérique) est un élément d'orientation pour les antigènes nucléaires spécifiques. Parmi eux, les anti-DNA natif, anti-nucléosomes et anti-Sm sont les plus spécifiques.

► Anticorps anti-DNA

Lorsque la fluorescence est homogène, avec ou sans renforcement périnucléaire (figure 10), les anti-DNA doivent être recherchés, par IFI sur *Crithidia Luciliae*, méthode ELISA ou test de Farr, ce dernier étant considéré comme l'examen de référence avec le meilleur rapport sensibilité/spécificité (178). L'IFI sur *Crithidia Luciliae* (parasite hémoflagellé qui possède un ADN mitochondrial circulaire) est moins sensible que le test de Farr mais offre une spécificité comparable, alors que la méthode ELISA est plus sensible mais moins spécifique que le test de Farr.

Le double dépistage des anti-DNA par méthode ELISA et par immunofluorescence sur *Crithidia Luciliae* permet d'obtenir des résultats aussi fiables que le test de Farr. En cas de divergence de ces deux tests, une confirmation par le test de Farr est nécessaire.

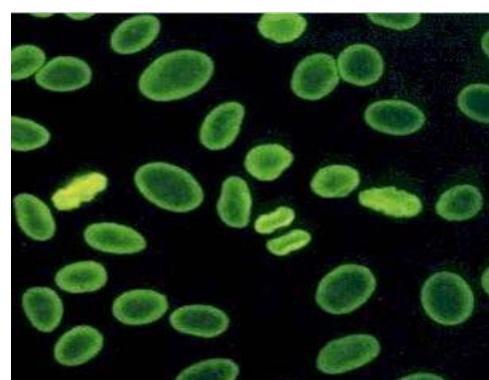
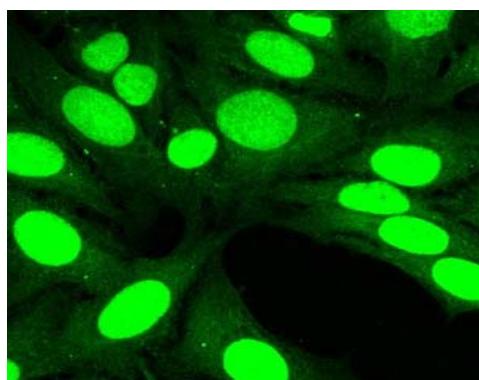


Figure 10 : fluorescence homogène sans renforcement périnucléaire à gauche, avec renforcement périnucléaire à droite.

Les anti-DNA constituent aujourd'hui l'élément-clé du diagnostic biologique de la maladie lupique en raison de leur excellente spécificité. Ils ont une bonne corrélation avec l'atteinte rénale et l'évolutivité du lupus; une augmentation rapide de leur concentration doit faire rechercher une atteinte viscérale, notamment rénale (179).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Le tableau XXIII représente la fréquence des anti-DNA dans différentes séries.

Tableau XXIII : Tableau comparatif du taux des anticorps anti-DNA dans différentes séries.

Auteur	Pays	N	n	Taux des anti-DNA (%)
Jacobsen (51)	Danemark	513	462	87
Louzir (53)	Tunisie	295	242	74
Wong (180)	Chine	156	-	65
Pistiner (181)	USA	570	-	40
Notre série	Maroc	28	22	50

N= Nombre de patients dans la série.

n= Nombre de patients ayant bénéficié d'un dosage des anti-DNA.

► Anticorps anti-nucléosome

Ces AC ne reconnaissent l'ADN que s'il est associé aux histones. Ils ont une bonne valeur diagnostique, leur taux pouvant atteindre 100% dans les formes actives (182). Simon a suggéré qu'ils pouvaient être utiles au diagnostic et à l'évaluation de l'activité de la maladie, en particulier chez les patients ayant des anti-DNA négatifs (183).

Ces anticorps n'ont pas été dosés chez nos patients.

► Anticorps anti-Sm

Ils sont appelés anti-Sm car ils ont été découverts pour la première fois chez un malade dénommé Smith. Leur intérêt réside dans leur haute spécificité, puisqu'ils sont rarement, voire jamais présents dans les autres connectivites. On pourrait donc dire qu'ils sont pathognomoniques du lupus. Ils restent élevés en dehors des poussées, permettant de poser le diagnostic à un moment où les anti-DNA sont indétectables. Leur sensibilité est faible, et varie selon les ethnies : 6% aux USA (181), 9% à Hong Kong (180), 36% au Vietnam (184) et 57% en Tunisie (53).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

L'antigène Sm est composé de protéines associées aux petits ARN nucléaires solubles de l'épissage, ce qui donne à l'immunofluorescence un aspect moucheté (figure 11).

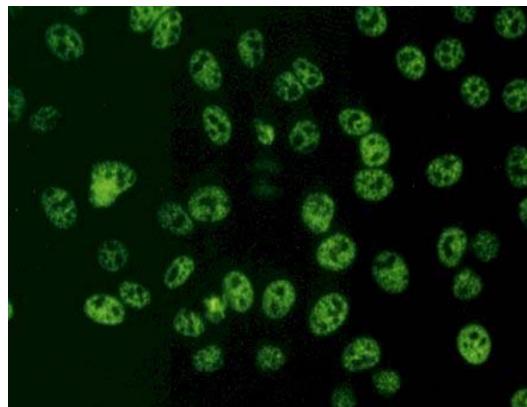


Figure 11: Fluorescence mouchetée (la région chromosomique des cellules en mitose n'est pas marquée).

13-2 Anticorps antiphospholipides

Le terme générique d'aPL désigne une famille très hétérogène d'auto-AC reconnaissant des phospholipides anioniques ou neutres («vrais» aPL) et/ou des protéines qui leur sont associées, comme la β 2GPI et la prothrombine. Les principaux auto-anticorps retrouvés dans le LES sont les aCL et les anti- β 2GPI. L'isotype des aCL est essentiellement IgG.

Trois méthodes principales permettent le dépistage des aPL:

- ~~> Les tests syphilitiques utilisant un antigène cardiolipidique (VDRL).
- ~~> Les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (LA).
- ~~> Les méthodes ELISA permettant un dosage direct des anticorps anticardiolipine (aCL) ou éventuellement des anti-cofacteurs protéiques (protéines associées aux aCL) telle la β 2-GPI (anti- β 2GPI) ou la prothrombine.

Les aCL étaient présents au cours du LED à un taux de 22% au Vietnam (184), 29% à Hong

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Kong (180), 44% aux USA (181), 56% en Tunisie (53) et 93.3% dans notre série.

La fréquence des anti- β 2GPI était de 7.7% à Hong Kong (180), 7.8% en Malaisie (185), 20.3% aux USA (181) et 61.6% dans notre série. Il ressort de ces données que les aPL sont beaucoup plus fréquents au Maghreb arabe qu'en Amérique ou en Asie.

◆ Association lupus-syndrome des antiphospholipides

Dans le lupus, les aPL peuvent être présents sans manifestations thrombotiques. Leur association à des complications thrombo-emboliques ou obstétricales définit le SAPL, ou syndrome de Hughes. D'un autre côté, le SAPL peut être primaire lorsqu'il survient en dehors de tout contexte pathologique auto-immun, ou secondaire lorsqu'il est associé au lupus (ou à une autre pathologie auto-immune), ce qui est le cas dans 20 à 35% des lupus (186).

Un SAPL secondaire était associé dans 28.5% des cas dans notre série.

◆ Impact du SAPL sur le lupus

Plusieurs études ont montré que le SAPL affectait le pronostic du LES. Jouhikainen a montré que le LA et les thromboses veineuses profondes étaient associés à une augmentation de la mortalité du LES (187). Gulko a trouvé que les aCL avaient un impact négatif sur la survie (188). Cervera (189) a rapporté que 26.7% des décès étaient dus aux thromboses, qui étaient toujours associées aux aPL. Ce taux est aussi important que le taux des décès liés à l'infection: 28.9% ou à l'activité de la maladie: 28.9% (189). Dans notre série, aucun décès n'était lié au SAPL, mais la durée moyenne du suivi dans notre étude (14 mois) n'est pas suffisante pour apprécier l'impact du SAPL sur le LES.

13-3 Anti-SSA, anti-SSB et association au syndrome de GS

Les anti-SSA et anti-SSB sont des auto-AC reconnaissant des complexes ribonucléoprotéiques. Les anti-SSA sont détectés dans le sérum de 30% des lupus, et augmentent dans le lupus du sujet âgé, le lupus cutané subaigu (90%) et les déficits congénitaux en fractions du complément. Les anti-SSB sont moins fréquents avec un taux de 10%. Le taux des anti-SSA et anti-SSB reste stable au cours de l'évolution de la maladie (190).

Le syndrome de GS secondaire complique 8% des lupus, et les anti-SSA sont quasiment constants (191).

Les anti-SSA sont presque constamment associés au lupus cutané néonatal et au bloc auriculo-ventriculaire congénital qui est une complication exceptionnelle du lupus (seulement 1 à 2% des femmes enceintes porteuses d'anti-SSA). (190)

Dans notre série, les anti-SSA, dosés chez 5 patients, étaient positifs dans 3 cas. Un syndrome de GS secondaire était présent dans 10.7% des cas, ils étaient tous positifs aux anti-SSA. Les anti-SSB, dosés chez 5 patients, étaient positifs dans 2 cas.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Le tableau XXIV résume les principaux auto-anticorps retrouvés dans le lupus.

Tableau XXIV : Sensibilité et spécificité des principaux auto-anticorps dans le lupus.

Anticorps	Sensibilité (fréquence)	Spécificité
Antinucléaires	>95%	Non
Anti-DNA	60-85%	Oui
Antinucléosome	67-84%	Oui
Antihistone	Lupus systémique 50% Lupus induit 80%	Non
Anti-Sm	8-20%	Oui
Anti-Rnp	40%	Non
Anti-SSA	30%	Non

Tableau XXV : Tableau récapitulatif de la fréquence (%) des différentes atteintes organiques lupiques selon les auteurs.

Atteinte	Louzir (53) (Tunisie) n=295	Alballa (54) (arabie saoudite) n=87	Taylor (70) (Zimbabwe) n=31	Font (62) (Espagne) n=600	Notre série (Maroc) n=28
Hématologique	-	78	61	66	89.3
Rhumatologique	90	-	-	-	82
Dermatologique	82	72	-	59	75
Rénale	56	63	71	31	39.3
Vasculaire	-	-	-	9	39.3
Neuropsychiatrique	31	26	13	10	25
Cardiaque	32	-	-	-	21.4
Respiratoire	26	-	-	2	25
Signes généraux	-	-	-	38	60.7

V. Lupus et grossesse

La fertilité des femmes lupiques est globalement comparable à celle de la population générale, en dehors de l'aménorrhée observée au cours des poussées sévères ou après traitement par cyclophosphamide, de l'insuffisance rénale et des ménopausées précoces spontanées (192, 193).

La grossesse chez une patiente lupique est une grossesse à risque maternel et fœtal, et nécessite un contrôle et une programmation avant la conception et un suivi médico-obstétrical rigoureux.

1- Influence de la grossesse sur le lupus

1-1 Effet de la grossesse sur les poussées lupiques

Le risque spontané de poussée lupique au cours de la grossesse est estimé à 60% (193). L'expérience du groupe de Hughes à Londres, fondée sur un groupe de 68 femmes lupiques ayant eu 78 enfants comparé à un groupe de 50 femmes lupiques sans enfants, a confirmé que la fréquence des poussées lupiques augmentait au cours de la grossesse (65 vs 42%) (194).

La répartition des poussées sur la durée de la grossesse varie selon les séries (tableau XXVI); certains auteurs trouvent une prédominance au cours des deux premiers trimestres de la grossesse (*), d'autres au cours du troisième trimestre et du post-partum (**).

Tableau XXVI : Fréquence (%) des poussées lupiques selon le terme dans différentes séries.

Série	1 ^{er} trim	2 ^{ème} trim	3 ^{ème} trim	Post-partum
(**) Jungers (195)	0	3	23	19
(*) Petri (196)	18	47	15	21
(*) Urowitz (197)	47	31	13	9
SNFMI (198)	45	0	44	11
De Bandt (199)	0	10		10

Dans notre série, deux grossesses ont pu être observées durant la période de l'étude. Les deux n'étaient pas programmées et se sont compliquées de poussées lupiques, dont l'une était rénale.

De nombreuses études ont montré que la fréquence des poussées au cours de la grossesse était corrélée à l'activité du lupus au moment de la conception (195, 198).

1-2 Effet de la grossesse sur l'atteinte rénale

Il est admis actuellement que les femmes ayant un lupus bien contrôlé et dont la grossesse fait suite à une période de rémission d'au moins trois mois, ont un faible risque d'exacerbation de l'atteinte rénale durant la grossesse et le post-partum. Par contre, si la néphropathie reste active, le risque peut être supérieur à 50% (200). En cas de détérioration de la fonction rénale ou d'anomalies importantes du sédiment urinaire, une PBR peut être réalisée pendant la grossesse (201).

La fréquence de la pré-éclampsie au cours d'une grossesse lupique, éventuellement compliquée d'éclampsie, varie de 3 à 30%. Ce risque augmente en cas de néphropathie préexistante. Il est difficile mais important de différencier une pré-éclampsie d'une poussée

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

lupique car les traitements sont radicalement différents. Il faut savoir que les deux peuvent coexister. (200)

2- Influence du lupus sur la grossesse

Le lupus influence le pronostic fœtal et néonatal par le biais des anticorps anti-SSA, du SAPL, de la prématurité et des effets secondaires de la corticothérapie.

Les anti-SSA traversent la barrière placentaire dès la 12^{ème} SA. Ils sont en grande partie responsables du lupus néonatal, qui regroupe diversement une éruption cutanée, un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAV), une hépatite et des anomalies de l'hémogramme. Hormis le BAV, toutes les manifestations sont bénignes et disparaissent spontanément au bout de 6 mois. Le BAV est irréversible. Il est source de complications graves, voire fatales (19%), et peut s'associer à une myocardite. Un pacemaker est nécessaire dans 63% des cas. (202, 203)

La présence d'un anticoagulant circulant ou d'une thrombopénie, voire d'un SAPL, sont d'excellents facteurs prédictifs de mort fœtale. Lorsque les grossesses précédentes n'ont pas abouti, le pronostic gestationnel ultérieur spontané est catastrophique avec moins de 10% d'enfants vivants. (204)

Alors que le taux de survie foetale dépasse maintenant 80%, la prématurité constitue la principale complication, atteignant 50% des enfants de lupiques dans toutes les séries récentes (204).

L'hypotrophie fœtale est liée à la prématurité : 10 à 66% des prématurés sont hypotrophes. Le chiffre des hypotrophes atteint 30% des enfants nés vivants dans l'étude française de Lê Thi Huong (198). Les facteurs associés à l'hypotrophie sont une baisse du C3 et du C4 durant la grossesse, une HTA gravidique, une évolutivité du lupus durant la grossesse et l'absence d'anti-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

SSA (193).

Dans notre série, la grossesse a été compliquée de prématurité dans les deux cas avec hypotrophie dans 1 cas et décès néo-natal dans 1 cas.

Les contre-indications définitives à la grossesse chez une patiente lupique doivent être bien connues (tableau XXVII). Pour autoriser une grossesse, le lupus doit être stable depuis au moins 6 mois.

Tableau XXVII : Contre-indications définitives à une grossesse en cas de LES.

- Poussée évolutive sévère actuelle ou récente (rénale, neurologique, cardiovasculaire)
 - Corticodépendance (≥ 0.5 mg/kg/j de prednisone)
 - HTA non contrôlée
 - Insuffisance rénale
 - Antécédent de thrombose artérielle cérébrale
 - Hypertension artérielle pulmonaire
 - Valvulopathie mal tolérée
-

En ce qui concerne la prescription médicamenteuse :

- Le méthotrexate et le CYC doivent être arrêtés avant la grossesse (3 à 6 mois avant la conception).
 - L'AZA et la ciclosporine peuvent être utilisés (205).
 - Il a longtemps été recommandé d'interrompre l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes à cause d'un risque de toxicité rétinienne et auditive chez le foetus. Actuellement, même si le nombre rapporté de grossesses sous hydroxychloroquine est encore insuffisant pour éliminer formellement une discrète augmentation du risque foetal, le caractère très rassurant des données
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

publiées (206, 207) et le risque démontré de poussée à l'arrêt de ce traitement conduisent à recommander de maintenir l'hydroxychloroquine chez les femmes enceintes lupiques (208, 209).

- Les glucocorticoïdes sont source de morbidité maternelle élevée (diabète, HTA, infections) et leur posologie ne devrait pas dépasser 30 mg/j.

La surveillance doit être multidisciplinaire, clinique, biologique (tableau XXVIII) et échographique.

Tableau XXVIII : Protocole de surveillance biologique mensuel (ou bimestriel) de la femme lupique enceinte

1. NFS-plaquettes*
 2. Créatinine, glycémie
 3. Uricémie, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines
 4. Protéinurie-HLM
 5. CH50, C3, C4
 6. Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif
 7. Anti-SSA (Ro) et SSB (La)**
 8. Antiphospholipides : anticoagulant circulant, anticardiolipine**
 9. Toxoplasmose***
-

* bi-hebdomadaire en cas de traitement par héparine au début, puis toutes les semaines.

** examens initiaux.

*** et dont la répétition est facultative.

VI. Lupus et infection

L'infection est une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le lupus. Elle est responsable de 20 à 55% des décès (210).

Les patients lupiques y sont particulièrement vulnérables, à cause des perturbations immunologiques de la maladie ainsi que par le biais des thérapeutiques immuno-déprimantes utilisées. En étudiant une série de 146 patients lupiques présentant des complications infectieuses, Jallouli a trouvé que l'infection semblait être plus en rapport avec la maladie lupique elle-même qu'avec les traitements utilisés (211).

La prédominance de la localisation urinaire et respiratoire est retrouvée dans plusieurs séries (212, 211, 213). Chez nos patients, le foyer infectieux était cutané (50%), respiratoire (25%) et neurologique (25%).

La lymphopénie initiale et l'hypocomplémentémie semblent être associées à un risque élevé de complications infectieuses chez les patients lupiques (213, 214). Tsai a observé que la néphropathie lupique était un facteur de risque pour l'infection du tractus urinaire (215), et Yang a trouvé que l'hypoalbuminémie et les doses élevées de prednisolone étaient des facteurs de risque pour l'infection du système nerveux central (216).

L'agent responsable des épisodes infectieux chez les patients lupiques est le plus souvent une bactérie ou un germe opportuniste (217, 218, 212).

La diminution de la fréquence et de la gravité des complications infectieuses est tributaire d'une surveillance et d'un dépistage précoce des foyers infectieux, de l'utilisation prophylactique des antibiotiques ainsi que de la vaccination.

Le clinicien doit être extrêmement vigilant avec ces patients afin de ne pas confondre

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

signes infectieux et poussée lupique (211, 219). Diep a rapporté le cas de deux patients lupiques sous immunosuppresseurs qui se sont présentés avec des douleurs abdominales isolées, prises initialement pour une vascularite gastro-intestinale, et qui se sont révélées par la suite être dues à une infection opportuniste (220).

Récemment, Praprotnik a observé que la survenue d'un épisode infectieux poly-bactérien chez deux de ses patients avait changé le cours de leur maladie, avec une rémission complète durant les années qui ont suivi. Il suggère que l'infection pourrait être bénéfique et propose de diriger les recherches vers une thérapeutique basée sur l'immunité innée. (221)

L'infection était responsable de la majorité des décès notés chez Tazi-Mezalek (Rabat) (55), de la moitié des décès dans notre série et du tiers des décès chez Louzir (53).

VII. Formes particulières

1- Lupus à début pédiatrique

Le LES est diagnostiqué avant l'âge de 16 ans dans 10 à 17% des cas (222). Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q (58).

La forme pédiatrique est souvent sévère, avec une importante morbidité à long terme. Brunner a comparé le lupus débutant à l'enfance avec le lupus débutant à l'âge adulte. Il a conclu que l'activité de la maladie était plus élevée, au début et tout au long de l'évolution, lorsque le lupus débute dans l'enfance, en particulier l'activité de l'atteinte rénale. Les enfants recevaient plus de traitements intensifs et présentaient plus de complications, souvent liées à la toxicité des médicaments. (223)

Dans une étude récente sur 256 enfants lupiques, Hiraki a trouvé que, malgré une

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

incidence élevée d'atteinte viscérale majeure (rénale et neurologique), la mortalité restait faible. Il a suggéré que le pronostic du lupus pédiatrique s'était significativement amélioré. (224)

Le groupe d'étude du LES à début pédiatrique a proposé des recommandations concernant les examens complémentaires à réaliser lors du diagnostic et du suivi de ces malades, permettant d'adapter au mieux le traitement à la sévérité du lupus et à la tolérance aux différentes thérapeutiques, et d'éviter les examens inutiles (tableau XXIX) (225).

Descloux a trouvé que le pronostic du LES pédiatrique était assombri par le SAPL, au-delà du risque thrombotique auquel il expose (226).

Tableau XXIX : Principales recommandations du groupe d'étude du LES à début pédiatrique, concernant les examens à effectuer lors de l'évaluation initiale et du suivi.

Examens initiaux indispensables	<ul style="list-style-type: none">• Dosage des facteurs antinucléaires• Dosage des anticorps anti-DNA natifs• Dosage des anticorps anti-Sm• Dosage des fractions C3 et C4• Étude de la VS et de la CRP• NFS• Dosage d'haptoglobine en cas d'anémie• Bandelette urinaire (BU)• Dosage de la protéinurie des 24 h ou du rapport protéine/créatinine sur une miction (en cas de protéinurie à la BU)• Si anomalie du sédiment urinaire, avis néphrologique pour discussion d'une PBR• Dosage de l'albuminémie (si protéinurie)• Ionogramme sanguin avec dosage de l'urée et la créatinine• Mesure du temps de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA)• Recherche d'aPL (aCL IgG et IgM, anticoagulant lupique, anti-β2GPI)• Dosage des immunoglobulines sériques IgG et IgA• Sérothèque (10 ml à centrifuger et congeler à 20 °C), utile pour l'interprétation ultérieure des sérologies de certains agents infectieux• Examen ophtalmologique avec au minimum un fond d'oeil, avant traitement par hydroxychloroquine• Radiographie du thorax• Échographie cardiaque• électrocardiogramme (ECG) avant traitement par hydroxychloroquine ou chloroquine• Autres examens en fonction des signes cliniques
--	---

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Examens à effectuer au cours du suivi	» pour apprécier l'évolutivité	<ul style="list-style-type: none">• Dosage des AC anti-DNA natifs (test de Farr plus adapté pour le suivi)• Dosage des fractions C3 et C4 du complément
	» détection systématique d'atteintes spécifiques	<ul style="list-style-type: none">• Atteinte rénale par bandelette urinaire/ 2 mois• Atteinte hématologique par NFS/ 3-4 mois• Anticoagulant lupique et aCL, 1 ou 2 fois/ an• Atteinte cardiaque et/ou pulmonaire par radiographie thoracique et échographie cardiaque systématiques/ 3 ans environ• Présence de FDR de complications cardiovasculaires à long terme par dosage de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides 1 fois/ an chez l'adolescent(e)
	» En cas de traitement par hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none">• Examen ophtalmologique annuel• ECG 1 fois/ an
	» En cas de corticothérapie prolongée	<ul style="list-style-type: none">• Surveillance de la croissance staturo-pondérale et de la tension artérielle• Consultation ophtalmologique annuelle avec étude du cristallin et éventuellement prise de la tension oculaire• Ostéodensitométrie/ 1-2 ans• Recherche d'une ostéonécrose par radiographie standard et IRM si symptomatologie évocatrice

2- Lupus chez le sujet âgé

Il représente environ 10% des lupus. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec cinq femmes pour un homme. L'expression clinique est dominée par les manifestations générales et la polyarthrite, avec moins de manifestations cutanées et rénales, du moins au début. Les pleuro-péricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes. Un syndrome de GS est souvent associé (227). Les anticorps anti-DNA natif sont retrouvés à des taux bas (228). Le risque d'athérome compliqué est plus élevé chez les patients âgés (229).

Dans notre série, une seule patiente était âgée de plus de 60 ans (65 ans). Elle présentait des signes généraux, musculaires et articulaires, et un tableau d'HIA.

3- Lupus masculin

Le lupus systémique touche rarement l'homme. Le sexe masculin représente environ 10% des sujets lupiques. Le sexe-ratio femme/homme varie selon les séries entre 7.7 et 17 (51, 53, 54, 230). Dans notre série, il était de 13. La fréquence du lupus masculin tend à diminuer chez l'enfant et après 55 ans (231, 52), et chez l'homme de race blanche (232).

La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. Cependant, l'atteinte rénale est fréquente dans toutes les séries rapportées (233, 189, 234, 235, 236), et sa fréquence chez les hommes est plus élevée que chez les femmes dans plusieurs études (tableau XXX). D'autres manifestations sont significativement plus fréquentes chez l'homme dans les séries comparatives, comme les ulcérations buccales (235), l'anémie hémolytique (237), les AC anti-DNA (238, 235) et anti-Sm (234). Les manifestations articulaires seraient plus rares (239).

Tableau XXX : Tableau comparatif de la fréquence de l'atteinte rénale chez les hommes et les femmes.

Auteur	Pays	Atteinte rénale (%)	
		Hommes	Femmes
Costallat (234)	Brésil	77	39
Saint Cyr (235)	Les Antilles	79	43
Cervera (189)	Espagne	48	39
Notre série	Maroc	0	11

Le lupus masculin était considéré auparavant plus agressif et de pronostic plus fâcheux que le lupus féminin, avec un taux de mortalité plus élevé, par la plupart des auteurs (240, 241, 242, 243, 244, 245), alors que certaines séries révélaient un meilleur pronostic chez l'homme (246, 247). Dans les séries les plus récentes, il n'y aurait pas de différence pronostique notable

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

entre le lupus féminin et masculin (58).

Dans notre série, nous avions deux cas de lupus masculin dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau XXXI. Aucun de ces malades ne présentait d'atteinte rénale.

Tableau XXXI : Lupus masculin dans notre série.

Âge au moment du diagnostic (ans)	Atcds	Clinique	Biologie	Pathologies associées	Évolution	
Cas 1	26	-	<ul style="list-style-type: none">• Amaigrissement, asthénie• Polyarthrite non érosive• Thrombose de la veine sous-clavière droite• Hépatite auto-immune	<ul style="list-style-type: none">• Anémie hémolytique<ul style="list-style-type: none">• AAN• aPL (aCL + anti-β2GPI)• Sd inflammatoire	-	Rémission complète
Cas 2	40	<ul style="list-style-type: none">• RAA traité• Bilharziose traitée• TBK pulmonaire traitée	<ul style="list-style-type: none">• Atteinte cutanéo-muqueuse (ulcérations buccales, rash malaire, photosensibilité, alopécie, lupus discoïde)	<ul style="list-style-type: none">• Anémie• Lymphopénie• Thrombopénie<ul style="list-style-type: none">• AAN• anti-DNA• anti-Fl• sd inflammatoire	<ul style="list-style-type: none">• Anémie de Biermer• PR	Rémission partielle

- Anti-Fl: anti-facteur intrinsèque.

4- Lupus induit

Dans les grandes séries, les lupus induits représentent environ 10% de l'ensemble des lupiques. Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée.

Pour retenir le diagnostic de lupus induit, quatre critères sont nécessaires (248):

- Les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit.
- Il doit exister la prise d'un médicament potentiellement inducteur.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

- Ces symptômes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement. Cette réversibilité intervient dans des délais variables allant de quelques semaines à deux ans.
- Il faut documenter la présence d'anticorps antinucléaires avec au moins un symptôme clinique de lupus systémique.

La liste des médicaments incriminés est longue, variée et évolutive. Le tableau XXXII recense de manière non exhaustive les principaux médicaments possiblement inducteurs de manifestations de lupus systémique (249).

Tableau XXXII : Principaux médicaments inducteurs de lupus.

Médicaments pour lesquels la relation de cause à effet est établie

- ↔ Hydralazine
 - ↔ Procaïnamide
 - ↔ Quinidiniques
 - ↔ Isoniazide
 - ↔ Minocycline
 - ↔ Acébutolol
 - ↔ Sulfasalazine
 - ↔ Carbamazépine
 - ↔ Chlorpromazine
 - ↔ Infliximab
 - ↔ Etanercept
-

Médicaments qui relèvent d'un cas clinique ou pour lesquels la relation n'est pas clairement établie

- ↔ D-Pénicillamine
 - ↔ Interféron α et Y
-

En général, plusieurs mois séparent le début de la prise médicamenteuse de l'apparition des premières manifestations de lupus induit.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Le lupus induit se caractérise par une moindre prédominance féminine, et le caractère peu sévère des symptômes, qui se réduisent habituellement à une symptomatologie cutanée ou articulaire, avec des signes généraux. Les atteintes neurologiques centrales et rénales sont rares (250), excepté dans le lupus induit par les anti-convulsivants. L'épanchement pleural et les manifestations parenchymateuses sont fréquents, sauf dans le lupus induit par l'hydralazine et par l'isoniazide. Les examens immunologiques sont caractérisés par la présence d'AC antihistones et antinucléosomes. Les anti-DNA natif sont classiquement absents ou à des taux faibles. La présence d'une hypocomplémentémie et d'aPL est fréquente dans les lupus induits par la quinidine et la chlorpromazine. Les complications thromboemboliques sont exceptionnelles. (58)

À l'arrêt du produit inducteur, les signes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois, parfois à l'aide d'ajonction de corticoïdes. Les AAN persistent 6 à 12 mois, exceptionnellement plusieurs années (251).

Lawson (252) a réalisé un test de réintroduction chez 10 patients ayant un lupus induit médicamenteux, provoquant dans tous les cas une rechute quasi immédiate, suivie d'une guérison à l'arrêt du traitement.

⌚ Cas particulier de la minocycline

Le lupus induit par la minocycline présente quelques particularités (251):

- ◆ Alors que la majorité des lupus induits médicamenteux sont vus chez des sujets âgés, le lupus induit par la minocycline survient chez des sujets jeunes du fait de son indication dans l'acné.
 - ◆ Les délais d'apparition après exposition au médicament sont brefs, de l'ordre de quelques jours, contrairement aux lupus induits «classiques».
 - ◆ Une hépatite est fréquemment associée (253, 250).
 - ◆ Les anti-DNA sont fréquents, contrairement à d'autres molécules (254).
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

D'autres substances sont susceptibles d'induire une symptomatologie clinique lupique, comme les injections de silicone ou de collagène bovin à des fins esthétiques (58).

VIII. Activité de la maladie lupique

L'évaluation de l'activité de la maladie chez un patient lupique est cruciale pour les cliniciens puisqu'elle constitue la base de la plupart des décisions thérapeutiques. De nombreux scores d'activité ont été établis mais peu sont fiables et reproductibles. Parmi les scores reconnus, validés et largement utilisés figurent le BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), le SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), l'ECLAM (European Community Lupus Activity Measure), et le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (255). Les SLAM, ECLAM et SLEDAI sont des indices globaux, alors que le BILAG apporte une idée d'ensemble sur l'activité lupique au niveau de huit organes.

Dans notre série, nous avons utilisé le score d'activité SLEDAI pour mesurer le degré d'activité de la maladie lupique chez nos patients (Annexe 5).

L'activité du LES est significativement inversement corrélée à l'état de santé et à la qualité de vie des patients lupiques, comme cela a été démontré par Saba (256) qui a comparé ces deux composants, moyennant l'indice modifié d'activité du lupus systémique (m-SLAM) pour la mesure de l'activité et le questionnaire SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form) pour la mesure du statut fonctionnel.

Vu le caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas pu établir le statut fonctionnel de nos patients afin de le comparer à leurs scores d'activité lupique et d'évaluer l'impact de la maladie sur leur qualité de vie. Ceci fait l'objet d'un travail en cours de réalisation au service.

IX. Traitement

La thérapeutique du LES reste encore largement empirique. Il n'a pas encore été démontré de façon claire la supériorité d'un protocole thérapeutique par rapport à un autre.

1- Buts

Les objectifs du thérapeute sont de deux ordres :

- À court terme : assurer le confort quotidien des patients, et préserver les fonctions vitales dans les poussées graves. La définition de critères d'activité de la maladie au moyen de l'index SLEDAI par exemple (257), permet d'adapter la thérapeutique et d'en apprécier l'efficacité.
- À moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récidives thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle.
- À long terme : prolonger la durée et la qualité de vie des patients, en limitant les séquelles du lupus et les effets délétères des médicaments.

2- Moyens

2-1 Mesures générales

◆ Education :

Il est d'une importance capitale de renseigner le malade sur la nature de sa maladie et son évolution, sur la nécessité d'une observance stricte du traitement et les risques auxquels il s'expose par l'arrêt intempestif des médicaments, notamment des corticoïdes (rechute et insuffisance surrénalienne). Il doit aussi être informé du risque infectieux afin qu'il prévienne son médecin en cas d'épisode fébrile ou de symptôme inhabituel.

Le sujet de la grossesse doit être abordé avec la malade lupique dès la première

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

consultation afin de la sensibiliser à l'importance de la préparation et de la programmation préalable de la grossesse.

◆ Règles hygiéno-diététiques :

Elles s'imposent à différents niveaux. L'arrêt du tabac, le contrôle du poids et des apports lipidiques et glucidiques visent à corriger les facteurs de risque vasculaire, associés parfois à des traitements spécifiques comme les statines pour les dyslipidémies. Le tabac, facteur connu d'athéromatose, interfère avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine (258) et augmente l'activité du LES (259). La corticothérapie doit être accompagnée d'un traitement adjuvant à base de calcium, de vitamine D, voire de biphosphonates. Une activité physique régulière est vivement conseillée dans un but de consolidation osseuse et de contrôle du poids. Un régime désodé est indiqué en cas d'hypertension artérielle, de syndrome néphrotique ou de corticothérapie supérieure à 15mg/j.

◆ Contraception :

Chez une femme lupique, la contraception est doublement indiquée; du fait d'une part du risque d'aggravation de la maladie lors de la grossesse, et d'autre part du risque tératogène lié à certaines thérapeutiques.

La pilule oestroprogestative a longtemps été déconseillée, en raison d'anciennes observations de cas de LES survenant en début d'une contraception orale (CO) ou de poussées lupiques chez des patientes sous CO (260, 261, 262). Cependant, les études récentes ont affranchi les oestroprogestatifs du risque de rechutes lupiques. En effet, Sanchez-Guerrero (263) a démontré, par un essai clinique randomisé en simple aveugle impliquant 162 patientes lupiques et comparant la pilule oestroprogestative avec la pilule progestative pure et le stérilet, que l'activité de la maladie et l'incidence des poussées étaient identiques quelle que soit la méthode contraceptive utilisée. Cependant, la contraception oestroprogestative reste contre-indiquée chez

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

les patientes lupiques positives aux aPL, du fait du risque thrombo-embolique (264, 263).

Le stérilet peut avoir une efficacité diminuée sous corticoïdes et expose à un risque infectieux accru. Les progestatifs de synthèse peuvent être utilisés (chlormadinone, cyprotérone, nomégestrol).

◆ Traitements hormonaux substitutifs (THS):

Le THS, préconisé notamment pour son rôle dans la prévention de la perte osseuse, peut se révéler utile chez les patientes lupiques dont le capital osseux est déjà menacé par la corticothérapie. Cependant, il est associé à un risque vasculaire accru ainsi qu'à un risque de réactivation du lupus.

L'étude SELENA a montré que le THS engendrait une augmentation non significative du risque de poussée sévère du lupus, et une légère augmentation du risque de survenue d'une poussée légère à modérée (265). Concernant le risque vasculaire, une étude de cohorte américaine récente suggère que le THS ne serait pas associé à un risque vasculaire élevé, en particulier artériel, et ce en l'absence d'aPL et d'antécédents thrombotiques (266).

À ce jour, il n'existe pas de données qui permettent au clinicien d'indiquer à une patiente lupique de suivre ou de ne pas suivre le THS. La meilleure approche reste de lui exposer les bénéfices et les risques éventuels et de la laisser décider (265).

◆ Vaccination :

Toute vaccination avec un micro-organisme vivant doit être évitée en période d'immunosuppression. La maladie lupique stabilisée n'est pas une contre-indication aux vaccinations obligatoires. Les vaccins contre l'hémophilus influenzae, la grippe et le pneumocoque doivent être à jour chez le patient lupique.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

2-2 Traitements locaux (58)

◆ Dermatologiques

► La photoprotection :

On conseille en premier lieu l'éviction de l'exposition solaire et le port de vêtements protecteurs. Lorsque l'éviction solaire est impossible, une photoprotection sur les zones exposées est indispensable. Une liste de produits et médicaments photosensibilisants devrait être remise au patient.

► Les dermocorticoïdes :

Ils sont surtout indiqués lorsqu'il s'agit de plaques discoïdes peu nombreuses et non cicatricielles. Le plus souvent il s'agit d'un traitement d'appoint en association avec les traitements généraux (anti-paludéens de synthèse).

◆ Rhumatologiques

► Les infiltrations articulaires :

Ils sont à réserver aux échecs du traitement général par les AINS ou les corticoïdes, en particulier devant une mono-arthrite chronique, après élimination de l'étiologie infectieuse.

► Les synoviorthèses isotopiques :

Elles constituent un traitement local de deuxième intention applicable aux grosses et petites articulations chez des femmes ménopausées.

► La chirurgie orthopédique :

Elle s'adresse essentiellement aux ostéonécroses aseptiques : la chirurgie prothétique par prothèse conventionnelle donne des résultats satisfaisants. La chirurgie correctrice de la main de Jaccoud est décevante (récidive).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

2-3 Traitements généraux

a- Aspirine et AINS

L'aspirine, à la dose de 2 à 3 g/j s'adresse aux formes mineures de la maladie lupique. Ses propriétés anti-agrégantes à faible dose (75–150 mg/j) sont également utilisées en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du SAPL.

Les AINS sont préférés à l'aspirine pour traiter les manifestations articulaires en association habituellement avec des APS.

b- Anti-paludéens de synthèse

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profondus, aux signes généraux et aux manifestations articulaires.

Le traitement d'attaque fait appel à la dose de 200–400 mg/j pour l'hydroxychloroquine et 200–300 mg/j pour la chloroquine. Le traitement d'entretien se fait à demi-dose.

Les posologies maximales journalières sont respectivement de 3,5 mg/kg/j pour la chloroquine (Nivaquine® comprimé à 100 mg) et 7 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine (Plaquénil® comprimé à 200 mg).

L'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine sur la survie des patients lupiques est démontré ; efficacité dans la prévention du risque de survenue de séquelles, activité anti-thrombotique et hypolipémiant, efficacité sur la prévention de la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes, contre-indications et effets secondaires rares, coût peu élevé, autant d'arguments pour une prescription quasi-systématique et durable de l'hydroxychloroquine dans le lupus (267).

Clowse rejoint d'autres auteurs en recommandant de continuer le traitement par hydroxychloroquine durant la grossesse, et en confirmant l'absence de toxicité fœtale (206, 207, 268). Il ne faut cependant pas dépasser la dose de 6.5 mg/kg/j (204).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Les dosages d'hydroxychloroquinémie permettent une évaluation objective de l'observance du traitement (269, 270). En mettant en évidence des taux très bas en cas de poussée lupique, ils permettront d'éviter une surenchère thérapeutique durable (271).

La surveillance ophtalmologique comporte un bilan initial complet avec électrorétinogramme puis une vision des couleurs et un test d'Amsler tous les ans ou tous les deux ans.

c- Corticostéroïdes

La règle générale est de n'utiliser la corticothérapie dans les formes bénignes qu'en cas d'échec des AINS et des APS en évitant de dépasser 15 à 20 mg/j de prednisone (molécule de référence) jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif.

Les prises fractionnées deux fois par jour sont mieux adaptées aux manifestations articulaires. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg/j de prednisone, parfois précédée de bolus de méthylprednisolone.

d- Immunosuppresseurs

Ils sont limités aux atteintes viscérales graves, notamment rénale et neurologique centrale, en raison des menaces infectieuses à court terme et oncogènes à long terme, et du risque de stérilité.

- **Le cyclophosphamide (Endoxan®)** : a d'abord été utilisé par voie orale. Puis des protocoles de bolus intraveineux mensuels ont été instaurés, permettant d'obtenir 50 à 60% de résultats favorables, mais limités par des effets secondaires tel que le risque de stérilité qui augmente avec le nombre de cycles de CYC. Un protocole plus court et à posologie moindre a alors été testé et a apporté des résultats, sur les manifestations rénales et neurologiques,

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

équivalents à ce qui est observé avec des doses plus fortes. (58)

Il ne faut pas oublier la prévention de la toxicité vésicale par des mesures associées telles que l'hyperhydratation parentérale et les protecteurs de la muqueuse vésicale (mesna). Cette molécule a été utilisée de manière systématique chez nos patients sous bolus de CYC, après élimination des contre-indications (crises d'asthme), ce qui a permis d'éviter les complications liées aux métabolites urotoxiques du CYC chez ces patients.

- **Mycophénolate mofétil (MMF : Cellcept®)** : il s'utilise per os à la posologie de 2 g/j à atteindre progressivement. Sa meilleure tolérance plaide pour son utilisation en première intention à la place du CYC, ou du moins à un relais précoce du CYC par le MMF qui servira ensuite de traitement d'entretien au-delà de la première année de traitement. La méta-analyse d'un essai contrôlé randomisé mené récemment par Zhun (272), a montré que le MMF était plus efficace que le cyclophosphamide dans l'induction d'une rémission en cas de NL sévère, et exposait à moins d'effets secondaires.

- **L'azathioprine (Imurel®)** : s'utilise par voie orale à la dose de 2-3 mg/kg/j en relais du CYC (271) dans les atteintes rénales et neurologiques. Il apporte une efficacité satisfaisante mais semble moins efficace que le CYC pour assurer la prévention des rechutes et la protection de la fonction rénale à long terme (273). Il semblerait également utile en cas de corticodépendance ou de cortico-intolérance pour contrôler les manifestations extra-rénales du lupus.

e- Nouvelles thérapeutiques

De nouvelles possibilités thérapeutiques sont en train de changer la stratégie de prise en charge de la maladie lupique.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

◎ Le Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des cellules B. Il est apparu initialement comme traitement des lymphomes malins non hodgkiniens. Son utilisation dans le LES est justifiée par le rôle des lymphocytes B dans cette affection.

De nombreuses études ont rapporté l'efficacité du rituximab dans le traitement du lupus sévère et réfractaire au traitement immunosupresseur classique (tableau XXXIII) (274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286).

Tableau XXXIII : Expérience de certains auteurs dans le traitement du lupus sévère et réfractaire par le rituximab.

Auteur	Type d'étude	Patients (n)	Rituximab	Traitements associés	Suivi	Résultats
Leandro MJ (2002) (274)	Pilote ouverte	6	2x500 mg/m ² 2 sem	Cyc (750 mg IV, 2 sem) + corticostéroïdes	6 mois	Bon résultat clinique (5/6)
Smith KGC (2003) (276)	Prospective ouverte	6	4x375 mg/m ² 4 sem	Cyc IV 500 mg (6) + MM (4), AZP (2)	12 mois	Rémission (6/6)
Vigna-Perez M (2006) (283)	Essai clinique ouvert	22	500 mg à 1 g 2 sem	Poursuite du traitement ultérieur (CTC ± Cyc ± Aza ± MM ± Mtx)	3 mois	Rémission (12/22) Pas de réponse (2/22)
Jonsdottir T (2008) (285)	Essai clinique	16	375 mg/m ² 4 sem	Cyc IV 500 mg/m ² 1 ^{re} et 4 ^{re} sem + corticoïdes	6 mois	Bon résultat clinique (13/16) Rémission complète (9/16)
Podolskaya A (2008) (286)	Rétrospective	19 (enfants)	2x750 mg/m ² 2 sem	Cyc + corticoïdes	6-38 mois (moy=20)	Rémission (19/19)

En dépit de quelques effets secondaires, la tolérance du rituximab semble bonne, en regard du degré d'immunosuppression engendré par cet anticorps (287).

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Récemment, l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a attiré l'attention sur le décès de deux patients après traitement par rituximab, suite à une leucoencéphalite multifocale progressive (LMP), qui figure parmi les effets secondaires infectieux du rituximab. De ce fait, les médecins sont tenus d'informer leurs patients du risque de LMP, sachant qu'on ne dispose pas de traitement pour cette pathologie, et d'en rechercher les signes évocateurs au cours du traitement par rituximab et durant l'année qui suit son arrêt. (288)

Aucun des patients inclus dans cette étude n'a bénéficié de cette thérapie.

◎ **Autres** (289, 290)

- »» Malgré quelques obstacles, un traitement étiologique par blocage de l'IFN type 1 est peut-être envisageable.
- »» Des pistes s'annoncent en faveur du blocage du complément dans le lupus et le SAPH.
- »» Des immunothérapies futuristes, à base de modulation de la signalisation intracellulaire, sont en cours d'évaluation.
- »» L'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques est une alternative thérapeutique pour les formes les plus sévères de lupus systémique.

2-4 Traitements associés

- La thalidomide est exclusivement indiquée dans les lésions cutanées ayant résisté aux APS.
 - La dapsone (Disulone®) est efficace lorsque les lésions cutanées ont un aspect urticarien, et surtout dans les formes cutanées bulleuses ou associées à des ulcérations buccales. Elle est également indiquée dans les lupus cutanés résistants aux APS.
 - Les rétinoïdes semblent particulièrement intéressants sur les variétés hyper-kératosiques, verruqueuses ou hypertrophiques, ou en cas d'atteinte palmo-plantaire.
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

- Les anti-agrégants, anticoagulants et thrombolytiques: les HPBM sont utilisées à la phase aiguë des accidents thrombotiques à dose curative. Elles doivent être suivies d'un relais par les AVK. La prévention des récidives passe par un traitement définitif par les AVK. La prévention de récidive des pertes fœtales passe par l'aspirine seule ou associée à l'héparine sous-cutanée ou aux immunoglobulines. L'aspirine est aussi utilisée lors d'une première grossesse chez une lupique sans antécédents thrombotiques, mais possédant des aPL.
- Les statines sont largement prescrites dans le LES dans un but de prévention du risque cardiovasculaire particulièrement élevé chez ces patients. Cependant, des cas de lupus induits par les statines ont été décrits et devraient inciter à une utilisation plus parcimonieuse de cette thérapie.
- Les IEC sont indiqués devant l'HTA et dans un but de néphroprotection.

3- Indications

Face à la complexité des situations cliniques, il n'existe pas de stratégie thérapeutique codifiée. La hiérarchie dans le maniement des différents médicaments est adaptée selon la gravité de la maladie.

Les modifications des paramètres immunologiques sans traduction clinique ne doivent pas faire l'objet d'un renforcement thérapeutique préventif. En revanche, le rythme de la surveillance clinique est renforcé. Par ailleurs, il n'a pas été démontré qu'un traitement initial agressif des formes bénignes permettait d'éviter l'évolution ultérieure vers une atteinte viscérale grave.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

3-1 Formes bénignes

Les formes cutanées ou articulaires seront traitées en première intention par les AINS associés aux APS. Le mode d'action des APS est mal connu, mais leur efficacité au long cours sur l'activité du LES est bien démontrée (267). Une faible corticothérapie complémentaire (15–20 mg/j de prednisone) est parfois nécessaire dans les lupus articulaires. Les signes généraux sont très sensibles à une corticothérapie brève inférieure à 0,5 mg/kg/j de prednisone. Les pleurésies et péricardites de faible abondance sont traitées par une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j.

3-2 Formes graves

Les formes graves de maladie lupique sont l'indication d'une corticothérapie précoce à forte dose durant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La posologie de prednisone préconisée varie d'un auteur à l'autre, entre 0,5 et 1,5 voire 2 mg/kg/j durant le premier mois, précédée de bolus intraveineux par la méthylprednisolone à la dose de 1 g/j pendant trois jours. De nombreuses études prospectives contrôlées (291, 292, 293, 294) ont contribué à caractériser un schéma thérapeutique classique, en cas d'atteinte rénale proliférative active, associant les corticostéroïdes au CYC intra-veineux. Cependant, les effets indésirables du CYC imposent de minimiser ses doses cumulées, d'où son remplacement en traitement d'entretien par l'AZA ou le MMF. Ces deux molécules peuvent aussi remplacer le CYC en traitement d'attaque, en particulier le MMF ; des études contrôlées avec un long suivi sont en cours, mais les auteurs prédisent déjà que le CYC ne sera plus prescrit que dans des conditions particulières. (295, 296)

Aujourd'hui, les options thérapeutiques suivantes semblent assez consensuelles: (273)

- ▲ Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, peau noire) on peut proposer un schéma d'induction du type « NIH court » (NIH : National Institute of Health) :
 - Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone: 1 mg/kg/j quatre semaines,
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

avec décroissance jusqu'à 5 mg/j et,

- CYC : 750 mg/m² tous les mois pendant 6 mois (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique), suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.

► Aux autres patients, on peut proposer le schéma d'induction suivant :

- Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/jour et,
- CYC : 500 mg/2 semaines, 6 fois (3 g sur 3 mois) suivi par un traitement d'entretien par MMF (1,5 à 3 g/j) ou AZA (2 à 3 mg/kg/j) au moins deux ans.

► Aux patients auxquels on ne souhaite pas administrer de CYC, il est licite de proposer un schéma d'attaque par MMF ou AZA associé aux corticostéroïdes à forte dose selon les études de Ginzler (297) et Grootshelter (294) :

- Ginzler : Prednisone 1 mg/kg/j 1 à 2 semaines puis décroissance, à laquelle est associé le MMF à 3 g/j pendant 6 mois.
 - Grootshelter : AZA 2 mg/kg/j pendant 2 ans combiné à la méthylprednisolone 1g à J1, J2, J3 puis J15, J16, J17 puis J43, J44, J45, puis prednisone 20 mg/j avec décroissance jusqu'à 10 mg/j après 5 mois.

3-3 Cas particuliers

• Les lupus induits

L'éviction du produit inducteur est une priorité. S'il s'agit d'un médicament, il est arrêté. S'il s'agit d'un facteur d'environnement professionnel, un reclassement est parfois nécessaire. Les sérites et les manifestations pulmonaires nécessitent souvent un traitement complémentaire par

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

des corticoïdes.

• La grossesse

En cas de lupus stabilisé depuis 6 mois et en l'absence de contre-indication générale ou liée au lupus, il n'est pas indiqué d'instaurer ou de renforcer un traitement corticoïde systématique, même en fin de grossesse ou durant le post-partum. Les variations immunologiques isolées amènent à renforcer la surveillance clinique. L'attitude thérapeutique adoptée chez nos patientes lupiques est différente puisque à côté d'une surveillance renforcée, l'hydroxychloroquine et la corticothérapie à la dose de 20 mg/kg/j de prednisone étaient systématiquement prescrites durant la grossesse.

En cas de risque de bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVC), un dépistage systématique par échographie obstétricale sera fait dès la 16^e-18^e semaine, répété 15 jours après. Lorsqu'un tel état est confirmé, il est possible d'obtenir une réversion d'un BAVC incomplet par un traitement de la mère par la bétaméthasone à forte dose (12 mg/semaine), actuellement préférée à la dexaméthasone. Si le BAVC complet du 3^e degré est au-delà de toute thérapeutique curative, sa mauvaise tolérance avec insuffisance cardiaque foetale est accessible au traitement par la bétaméthasone (298).

En cas de SAPL associé, plusieurs attitudes thérapeutiques sont préconisées selon les antécédents maternels (299, 300) :

- ◆ Chez les femmes avec aPL ayant eu une perte foetale mais aucun antécédent de thrombose : aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour).
 - ◆ Chez les femmes ayant des antécédents de thromboses : héparine à dose curative, soit héparine calcique à la posologie de 15 000 unités deux fois/jour, soit HBPM à dose curative (60 mg sc 2 fois/jour d'énoxaparine) (en vérifiant que l'activité anti-Xa se situe entre 0,5 et 1,0 U/ml).
-

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

◆ Chez les femmes ayant eu une perte foetale durant le deuxième ou le troisième trimestre de gestation, ou trois pertes foetales documentées durant le premier trimestre avec des taux modérés ou élevés d'IgG aCL, ou un LA, la posologie d'héparine sous-cutanée sera de 15 000 U par jour fractionnée en deux injections, ou de l'énoxaparine à dose préventive forte (40 mg sc par jour d'énoxaparine). L'association à l'aspirine à faible dose (100 à 160 mg par jour) est préconisée. Il en est de même chez les femmes ayant présenté d'autres manifestations d'une pathologie vasculaire placentaire (hématome rétroplacentaire, pré-éclampsie, retard de croissance intrautérin).

CONCLUSION

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

Cette étude rétrospective descriptive a porté sur 28 dossiers de patients lupiques marocains et a révélé les caractéristiques suivantes :

■ Sur le plan épidémiologique, notre série a attesté de l'habituelle prédominance féminine avec un sex-ratio femme/homme parmi les plus élevés. La fréquence du début de la maladie à la troisième décennie de la vie a également été retrouvée.

■ Sur le plan clinique :

- L'atteinte articulaire prédominait dans notre série comme dans d'autres séries de la littérature.
- Parmi les lésions cutanéo-muqueuses, le rash malaire et les ulcérations bucco-pharyngées étaient peu fréquents par rapport aux séries mondiales, alors que la photosensibilité était plus fréquente.
- La fréquence des sérites était moins élevée que dans les autres études, et ce probablement en raison notamment de l'absence de dépistage échocardiographique systématique.
- La fréquence des thromboses vasculaires était particulièrement élevée chez nos patients, concordant avec une plus grande fréquence des antiphospholipides par rapport aux autres séries.

■ Sur le plan biologique :

- On note une fréquence élevée de l'anémie hémolytique et de la lymphopénie.
- Les aPL étaient particulièrement fréquents dans notre série, tandis que le taux des AAN était relativement bas.

■ Sur le plan évolutif, la mortalité était faible, en rapport avec l'infection dans la moitié des cas et avec l'activité de la maladie dans l'autre moitié.

Cependant, notre étude comportait quelques points faibles :

- La courte période d'observation (4 ans et ½), insuffisante pour juger du profil et de l'évolution du lupus qui est la maladie de toute une vie.
- Le faible effectif des patients.

ANNEXES

Annexe 1 : critères diagnostiques du LES de l'ACR de 1982 modifiés en 1997

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

Quatre critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en lupus érythémateux systémique.

Annexe 2 : Fiche d'exploitation

-Signes généraux : fièvre, amaigrissement, asthénie, anorexie.

-Manifestations cutanéo-muqueuses :

Lésions lupiques (Annexe 3)

Lésions vasculaires : syndrome de Raynaud, purpura vasculaire, livedo, érythème palmaire.

Autres lésions : Alopécie.

-Manifestations rhumatologiques :

Articulaires : arthralgies / oligo-arthrite / poly-arthrite non érosive (deux articulations périphériques ou plus).

Musculaires : myalgies / myosite (faiblesse musculaire avec élévation des enzymes musculaires et/ou données électromyographiques caractéristiques et/ou biopsie musculaire évocatrice).

-Manifestations rénales :

Syndrome oedémateux.

Protéinurie des 24 heures.

Hématurie.

Fonction rénale : urémie, créatininémie.

Biopsie rénale : lésions glomérulaires classées selon la classification de l'OMS (X) (Annexe 4).

-Manifestations neurologiques :

Crises comitiales, migraines, chorée, désordres psychiques, atteinte des nerfs crâniens.

-Manifestations cardiaques : péricardite, myocardite, endocardite, insuffisance coronarienne.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

–**Manifestations respiratoires** : pleurésie, pneumopathie en dehors des infections, tumeurs, granulomatoses et œdème pulmonaire.

–**Manifestations vasculaires** : phénomène de Raynaud, HTA, thrombose artérielle ou veineuse confirmée par écho-doppler.

–**Manifestations digestives** : lésions de la cavité buccale, douleurs abdominales, ascite, hépatite, pancréatite, ulcérations gastro-intestinales, ischémie intestinale.

–**Manifestations ophtalmiques** : vascularite rétinienne, nodules dysoriques, œdème papillaire.

–**Manifestations hématologiques** :

Anémie (Hb<11,5 g/dl chez la femme et l'enfant de moins de 12 ans, Hb<13 chez l'homme).

Thrombocytopénie (Pq<150000 élts/mm³).

Leucopénie (GB<4000 élts/mm³).

Lymphopénie (L<1500 élts/mm³).

Neutropénie (PNN<2000 élts/mm³).

Test de Coombs direct et indirect.

–**Syndrome inflammatoire** : VS (vitesse de sédimentation), CRP (C-reactive protein), fibrinogène, complémentémie.

–**Manifestations immunologiques** :

Anticorps antinucléaires, anti-DNA natif et antiphospholipides (anti-béta2-glycoprotéine 1 et anticardiolipine).

Annexe 3 : Classification des lésions cutanées lupiques

- Lupus aigu :

◊ Erythème en vespertilio: érythème localisé sur le nez et les pommettes, maculeux ou maculo-papuleux, finement squameux, parfois oedémateux, à bordure émiétée

◊ Ulcération bucco-pharyngée

- Lupus subaigu :

◊ Photosensibilité : rash cutané résultant d'une réaction inhabituelle à l'exposition solaire

◊ Eruption disséminée annulaire ou psoriasiforme

- Lupus chronique :

◊ Lupus discoïde : éruption papulo-squameuse circonscrite à centre atrophique siégeant sur les parties découvertes

◊ Lupus-engelures

◊ Panniculite lupique

◊ Lupus tumidus: placards saillants rougeâtres à bords nets oedémateux à centre déprimé

Annexe 4 : Classification histologique de l'OMS des néphropathies lupiques

- **Classe I** : glomérule normal,
 - classe IA : strictement normal avec toutes les techniques,
 - classe IB : normal en microscopie optique mais présence de dépôts en immunofluorescence ou microscopie électronique,
 - **Classe II** : altération mésangiale isolée (mésangiopathie),
 - classe IIA : épaississement de la matrice mésangiale et/ou hypercellularité modérée,
 - classe IIB : hypercellularité modérée ++,
 - **Classe III** : glomérulonéphrite segmentaire et focale (associée à des altérations mésangiales légères ou modérées),
 - classe IIIA : lésions nécrosantes actives,
 - classe IIIB : lésions sclérosantes et actives,
 - classe IIIC : lésions sclérosantes,
 - **Classe IV** : glomérulonéphrite diffuse (prolifération mésangiale sévère endocapillaire ou mésangio-capillaire et/ou dépôts sous-endothéliaux extensifs ; les dépôts mésangiaux sont présents de façon constante et souvent associés à des dépôts sous-épithéliaux),
 - classe IVA : sans lésions segmentaires,
 - classe IVB : avec lésions nécrosantes actives,
 - classe IVC : avec lésions sclérosantes et lésions actives,
 - classe IVD : avec lésions purement sclérosantes,
 - **Classe V** : glomérulonéphrite extra-membraneuse,
 - classe VA : glomérulonéphrite extra-membraneuse pure,
 - classe VB : glomérulonéphrite extra-membraneuse associée à des lésions de classe II.
 - **Classe VI** : glomérulonéphrite sclérosante avancée.
-

Annexe 5 : Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)

► Le SLEDAI donne une évaluation de l'activité de la maladie lupique. Le poids attribué à chaque variable a été déterminé par analyse de régression multiple. Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents.

► Le résultat varie de 0 à 105.

Valeur	Manifestation	Définition
8	Convulsions	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

		exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéraux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrite	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindrurie	Cylindres de globules rouges.
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiasie, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection.
2	Alopécie	Apparition récente ou récidive d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récidive d'ulcérations orales ou nasales.
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Rash malaire	D'apparition récente.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire.
2	Anti-DNA	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire.
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse.
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm3.
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm3 en l'absence de cause médicamenteuse.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune d'étiologie encore mal élucidée, mais multifactorielle. Ses aspects cliniques sont très polymorphes. Le but de notre travail était de décrire les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé. Nous avons mené une étude rétrospective au sein du service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant la période s'étalant entre juin 2003 et décembre 2007. Le diagnostic de LES a été posé selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Vingt-huit dossiers de LES ont été colligés ; il s'agissait de 26 femmes et 2 hommes âgés de 13 à 65 ans, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 35.5 ans. Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (82%), la photosensibilité (67.8%), l'érythème malaire (46.4%) et la néphropathie lupique (39.3%). L'atteinte neuropsychiatrique était observée chez 25%, les thromboses chez 25% et la sérite chez 21.4%. Sur le plan hématologique, la numération-formule sanguine a montré une lymphopénie dans 67.8% des cas, une thrombopénie dans 35.7% et une anémie hémolytique dans 17.8%. Les anticorps (AC) antinucléaires, anti-DNA et anticardiolipines, dosés respectivement chez 25, 22 et 16 patients, étaient positifs dans 56, 50 et 93.7% des cas. Sur le plan thérapeutique, tous nos patients avaient reçu une corticothérapie systémique et 35.7% du cyclophosphamide. Après un suivi moyen de 14 mois, 44.44% des patients sont en rémission complète, 33.33% en rémission partielle et nous avons noté 2 décès (7.4%) dont un de cause infectieuse et un causé par l'activité de la maladie (poussée rénale sévère). Le LES se présente cliniquement par différentes atteintes: cutanée, articulaire, rénale, neurologique, pleuro-pulmonaire, cardiaque. Comme d'autres séries mondiales, notre étude atteste d'une prédominance de l'atteinte articulaire. L'érythème malaire, la sérite et les AC antinucléaires étaient relativement moins fréquents dans notre série, alors que le taux de la néphropathie, la lymphopénie et les anticardiolipines étaient parmi les plus élevés. Notre étude révèle la similitude de la maladie chez nos patients avec d'autres régions du monde, et confirme son polymorphisme clinique.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease whose aetiology is still badly clarified, but multifactorial. Its clinical aspects are very polymorphic. The aim of this study was to describe the systemic manifestations of disseminated lupus erythematosus. It is a retrospective study led within the department of Internal medicine of Mohammed VI Hospital of Marrakesh, during the period from June 2003 to December 2007. The diagnosis of SLE was based on the existence of at least four American College of Rheumatology criteria. It was about 28 SLE patients: 26 women and 2 men. Age ranged from 13 to 65 years, with an average age of 35.5 years. The clinical aspect was dominated by articular involvement (82%), photosensitivity (67.8%), malar rash (46.4%) and lupus nephritis (39.3%). The neuropsychiatric involvement was observed at 25%, thrombosis at 25% and serositis at 21.4%. The abnormal laboratory findings were lymphopenia: 67.8%, thrombocytopenia: 35.7% and hemolytic anaemia: 17.8%. Antinuclear antibodies, anti-DNA and anticardiolipins, which were measured out respectively in 25, 22 and 16 patients, were positive in 56, 50 and 93.7%. All our patients had received a systemic corticotherapy, and 35.7% of them have benefited, in addition, of cyclophosphamide. After an average follow-up of 14 months, 44.44% of patients are in complete remission, 33.33% in partial remission and death occurred in 2 cases (7.4%), due to infection (1 case) and to lupus activity (1 case). SLE appears clinically under various manifestations: cutaneous, articular, renal, neurological, pleuro-pulmonary, cardiac. As in other parts of the world, our study demonstrates the predominance of articular involvement. Malar rash, serositis and antinuclear antibodies were relatively less frequent in our series, while the rate of nephropathy, lymphopenia and anticardiolipin antibodies were among the highest. Our study reveals the resemblance of the disease between our patients and those of other regions of the world, and confirms its clinical polymorphism.

ملخص

الذاب الحمامي الجهازي مرض ذاتي المناعة، مسبباته متعددة لكن غير معروفة جيدا، و مظاهره السريرية متعددة الأشكال. بهدف وصف المظاهر الجهازية لهذا الداء، قمنا بدراسة استيعادية بمصلحة الطب الباطني للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، خلال الفترة الممتدة ما بين يونيو 2003 و دجنبر 2007. تم تشخيص الذاب الحمامي الجهازي حسب معايير الجمعية الأمريكية لأمراض الروماتيزم. همت دراستنا 28 حالة ذاب حمامي جهازي، منها 26 ملها لمرضى نساء، و ملفين لمرضى رجال. تراوح عمر المرضى ما بين 13 و 65 سنة، و كان متوسط العمر 35.5 سنة. تمثلت أغلب المظاهر السريرية في إصابة المفاصل (82%), تحسس الجلد الضوئي (67.8%), طفح الفراشة (46.4%) و إصابة الكلى (39.3%). همت إصابة الجهاز العصبي 25%， تكبد الدم 25%， التهاب الأغشية المصليّة 21.4%， فقر الدم الإنحلالي 17.8%， و انخفاض الكريات البيضاء اللمفاوية 67.8%. فيما يتعلق بأضداد النوى، أضداد الحمض النووي و أضداد الشحميات القلبية، التي تمت معاينتها عند 25، 22 و 16 مريض على التوالي، فقد كانت نسبها كالتالي: 56، 50 و 93.7%. جل مرضانا عولجوا بمركبات الكورتيزول، و 57,7% منهم تلقوا علاجا بالسايكلووفسفاميد. بعد متابعة طبية معدّلها 14 شهرا، تبين أن 44,44% من المرضى تعافوا نهائيا، 33.33% تعافوا جزئيا، بينما سجلت حالنا وفاة (4%) بسبب التعفن و نشاط المرض. يتميز مرض الذاب الحمامي الجهازي سريريا بظهور العديد من الإصابات : جلدية، مفصليّة، كلويّة، عصبية، رئوية، قلبية. أبرزت دراستنا، كما هو الشأن بالنسبة لدراسات دولية أخرى، هيمنة الإصابة المفصليّة. كانت نسب طفح الفراشة، التهاب الأغشية المصليّة وأضداد النوى، منخفضة نسبيا في الحالات موضوع دراستنا. بينما إصابة الكلى، انخفاض الكريات البيضاء اللمفاوية ونسبة أضداد الشحميات القلبية كانت من بين أعلى النسب. كشفت دراستنا عن التشابه الملاحظ بين مرض الذاب الحمامي الجهازي عند مرضانا ونظيره في باقي جهات العالم، كما أكدت تنوع مظاهره السريرية.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

1. Hochberg MC.

Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1997;40:1725.

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

The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.

3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY et al.

Assessment of the european classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study.

Ann Rheum Dis 1996;55:116-21.

4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al.

The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.

Arth Rheum 1988;31(3):315-24.

5. Grosshans E et Sibilia J.

Le lupus érythémateux: son histoire et son polymorphisme.

Rev Rhum 2005;72:114-6.

6. Martin PR.

Dictionnaire biographique des dermatologues et syphiligraphes de France (2ème éd).

Éditions du Martinet;2003.

7. Kohn-Kapoz M.

Nouvelles contributions à la connaissance du lupus érythémateux.

Arch Dermatol Syph 1872;4:36-78.

8. Hargraves MM, Richmond H et Morton R.

Presentation of two bone marrow elements: the 'tart' cell and the 'LE' cell.

Proc Staff Meet Mayo Clin 1948;23:25-8.

9. Cepellini R, Polli E et Celada FA.

DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus.

Proc Soc Exp Biol Med 1957;96:572.

10. Seligmann M

Mise en évidence dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé d'une substance déterminant une réaction de précipitation avec l'acide désoxyribonucléique.

C H Hebd Seances Acad Sci 1957;245(2):243-5.

11. Cameron JS.

Lupus nephritis.

Am Soc Nephrol 1999;10:413-24.

12. Perdriger A.

Génétique du lupus et environnement.

Rev Rhum 2005;72:120-5.

13. Arnett jr FC.

The genetic basis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois's Lupus erythematosus. 5th ed.

Baltimore: Williams and Wilkins; 1997:77-117.

14. Perdriger A, Werner-Leyval S et Rollot-Elamrani K.

Génétique du lupus érythémateux systémique.

Rev Rhum 2003;70:210-6.

15. Schur PH.

Genetics of systemic lupus erythematosus.

Lupus 1995;4:425-37.

16. Stone NM, Williams A, Wilkinson JD et Bird G.

Systemic lupus erythematosus with C1q deficiency.

Br J Dermatol 2000;142:521-4.

17. Leanos-Miranda A et Cardenas-Mondragon G.

Serum free prolactin concentrations in patients with systemic lupus erythematosus are associated with lupus activity.

Rheumatology 2006;45:97-101.

18. Haghghi A, Lahmi F.

Hyperprolactinemia in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity.

J Rheumatol 2006;9(1):252.

19. Léone J, Pennaforte JL, Delhinger V, Detour J, Lefondre K, Eschard JP et Etienne JC.

Influence de la saison sur le risque de poussée systémique du lupus: étude rétrospective de 66 patients.

Rev Med Interne 1997;18:86-91.

20. Reefman E, Kuiper H, Jonkman MF et al.

Skin sensitivity to UVB irradiation in systemic lupus erythematosus is not related to the level of apoptosis induction in keratinocytes.

Rheumatology 2006;45:538-44.

21. Reidenberg MM, Drayer DE, Lorenzo B, et al.

Acetylation phenotypes and environmental chemical exposure of people with idiopathic systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1993;36:971-3.

22. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Colditz GA, et al.

Hair dye use and the risk of developing systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1996;39:657-62.

23. Prete PE.

The mechanism of action of L-canavanine in inducing autoimmune phenomena.

Arthritis Rheum 1985;28:1198-200.

24. Jin O, Sun L, Kavikondala S et Lau CS.

Innate immunity and systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2006;9:359-64.

25. Tron F, Jacquot S et Gilbert D.

Anomalies lymphocytaires B du lupus érythémateux disséminé.

Ann Med Interne 2002;153(8):503-12.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

26. Sun L, Ding X, Zhou K et Feng X.

T-lymphocyte activation and correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2006;9(1):250.

27. Li XP, Zhai ZM, Qian L, Li Q et al.

Changes of CD4+CD25+ T regulatory cells in systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2006;9(1):250.

28. Mudd PA, Teague PN et Farris AD.

Regulatory T cells and systemic lupus erythematosus.

Scand J Immunol 2006;64:211–8.

29. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP et Renauld JC.

Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity.

Lupus 1995;4:393–5.

30. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M.

Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice.

J Exp Med 1994;179:305–10.

31. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret Emmanuel et al.

Clinical and biologic effects of anti-interleukin 10. Monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2000;43:1790–9.

32. Steinman RM.

The dendritic cell system and its role in immunogenicity.

Annu Rev Immunol 1991;9:271–96.

33. Banchereau J et Steinman RM.

Dendritic cells and the control of immunity.

Nature 1998;392:245–52.

34. Blanco P, Palucka AK, Pascual V et Banchereau J.

Rôle de l'interféron-alpha et des cellules dendritiques dans le lupus érythémateux aigu disséminé.

Rev Med Interne 2001;22(4):464.

35. Blanco P, Viallard JF, Shaeverbecke T et al.

Rôle des cellules dendritiques et de l'interféron alpha dans le lupus érythémateux systémique.
Rev Rhum 2005;72:130-3.

36. Shakoor N, Michalska M, Harris CA et Block JA.

Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy.
Lancet 2002;359:579-80.

37. Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T, et al.

Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis.
Arthritis Rheum 2001;44:2097-106.

38. Chapel H, Haeney M, Misbah S et Snowden N.

Immunologie clinique: de la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Édition 2004. 372 pages.
(Collection: Sciences médicales).

39. Manzi S.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Am J Manag Care 2001;7(16):474-9.

40. Ganczarczyk L, Urowitz MB et Gladman DD.

"Latent lupus".
J Rheumatol 1989;16:475-8.

41. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger A, Felts WR, et al.

Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States.
J Rheumatol 1989;16:427-41.

42. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR et Graham NMH.

Epidemiology and estimated population burden of selected auto-immune diseases in the United States.
Clin Immunol Immunopathol 1997;84:223-43.

43. Hopkinson ND, Doherty M et Powell RJ.

The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989-1990.
Br J Rheumatol 1993;32:110-5.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

44. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C et Suarez A.

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

Arthritis Care Res 2000;13:137-40.

45. Nived O, Sturfelt G et Wollheim F.

Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria.

Br J Rheumatol 1985;24(2):147-54.

46. Deligny C, Thomal L, Dubreuil F, Théodore C, Garsaud AM, Numéric P, Ranlin A, Jean-Baptiste G et Arfi S.

Lupus systémique en Martinique : enquête épidémiologique.

Rev Méd Interne 2002;23(1):21-9.

47. Chou CT et al.

Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan : a population study of urban, suburban and rural differences.

Br J Rheumatol 1994;2:302-6.

48. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G et al.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001.

J Rheumatol 2003;30:731-5.

49. Al Rawi Z, Al Shaarba H, Al Raheem E et Khalifa SJ.

Clinical features of early cases of systemic lupus erythematosus in Iraqi patients.

Br J Rheumatol 1983;22(3):165-71.

50. Hopkinson ND, Doherty M et Powell RJ.

Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients.

Ann Rheum Dis 1994;53:675-80.

51. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM et al.

A multicentre study of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets.

Clin Rheumatol 1998;17(6):468-77.

52. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gic A, Lavilla P, et al.

Systemic lupus erythematosus : Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.

Medicine 1993;72:113-24.

53. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N et le Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie.

Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. À propos de 295 observations.

Rev Méd Interne 2003;24:768-74.

54. Alballa SR.

Systemic lupus erythematosus in saudi patients.

Clin Rheumatol 1995;14(3):342-6.

55. Mezaalek-Tazi Z, Harmouche H, Adnaoui M, Mohattane A, Aouni M, Maaouni A et Berbich A.

Particularités du lupus érythémateux disséminé au Maroc. À propos de 166 observations.

Rev Méd Int 2000;21(S4):465-6.

56. Wang B, Gladman DD et Urowitz MB.

Fatigue in lupus is not correlated with disease activity.

J Rheumatol 1998;25:892-5.

57. Navarra SV et King JO.

An overview of clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Asia.

Br J Rheumatol 2006;9:336-41.

58. Meyer O.

Lupus érythémateux systémique.

Encycl Méd Chir-Rhumatologie Orthopédie 2005;2:1-32.

59. Dernis E et Puéchal X.

Manifestations articulaires et musculaires du lupus.

Rev Rhum 2005;72:150-4.

60. Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A et Shamar PN.

Systemic lupus erythematosus in India.

Lupus 1997;6:690-700.

61. Takeishi M, Mimori A et Suzuki T.

Clinical and immunological features of systemic lupus erythematosus complicated by Jaccoud's arthropathy.

Mod Rheumatol 2001;11:47-51.

62. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sentis J, Herrero C, Del Olmo JA, Darnell A et Ingelmo M.

Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus : analysis of 600 patients from a single center.

Sem Arth Rheum 2004;33(4):217-30.

63. Francès C, Barete S, Ayoub N et Piette JC.

Classification des lésions dermatologiques du lupus.

Ann Med Interne 2003;154(1):33-44.

64. Amoura Z, Le ThiHuong DU, Cacoub P, Frances C et Piette JC.

Systemic lupus erythematosus in patients native from West and Central Africa (letter).

Arthritis Rheum 1999;42:1560-1.

65. Petri M.

The effect of race on the presentation and course of SLE in the United States [résumé].

Arthritis Rheum 1997;40(Suppl):162.

66. Meyer O.

Lupus érythémateux disséminé, 2006-2007.

www.medecine.univ-paris7.fr/DCEM3/documents/Module%208/Lupus%20et%20SAPL.pdf

67. Francès C, Bécherel PA et Piette JC.

Manifestations dermatologiques du lupus.

Encycl Méd Chir-Dermatologie 2000;98-495-A-10:13p.

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

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

Lupus 2008;17(1):62–6.

69. Al-Attia HM et Al Ahmed YH.

Mucocutaneous disease in Arabs with systemic lupus erythematosus: clinical expression and relevance to autoantibodies.

Lupus 1998;7(8):535–9.

70. Taylor HG et Stein CM.

Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe.

Ann Rheum Dis 1986;45:645–8.

71. Callen JP.

Cutaneous lupus erythematosus : a personal approach to management.

Australas J Derm 2006;47:13–27.

72. Méaux–Ruault N, Hafsaoui C, Fery–Blanco C, Magy N, Gil H et Dupond JL.

La perniose lupique : une nouvelle manifestation du syndrome des anti–phospholipides?

Rev Méd Interne 2007;28:134.

73. Qasmi S, Bo uhllab J, Chraibi R, Senouci K et Hassam B.

La panniculite lupique.

Congrès Maghrébin de Dermatologie 2006.

<http://www.atlas-dermato.org/stdv/congres/poster/p136.htm>

74. Jacyk WK et Bhana KN.

Lupus erythematosus profundus in black south africans.

Int Soc Derm 2006;45:717–21.

75. Saurit V, Campana R, Ruiz Lascano A, Ducasse C, Bertoli A et al.

Mucocutaneous lesions in patients with systemic lupus erythematosus.

Medicina (B Aires) 2003;63(4):283–7.

76. Englert HJ, Loizou S, Derue GG, Walport MJ et Hughes GR.

Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: a case–control study.

Am J Med 1989;87:408–10.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

77. Francès C et Piette JC.

La définition du syndrome de Sneddon: contorsions entre mailles et et circonvolutions.

Ann Dermatol Venereol 1994;121:293-5.

78. Ho A, Barr SG, Magder LS et Petri M.

A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus.

Arth Rheum 2001;44(10):2350-7.

79. Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, Olson JL, Seldin MF et Criswell LA.

The FcY receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among caucasians but not non-caucasians.

Arth Rheum 2001;44(3):618-25.

80. Le Thi Huong D, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P et Piette JC.

Renal involvement in Systemic lupus erythematosus : a study of 180 patients from a single center.

Medicine 1999;78(3):148-66.

81. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA et Moutsopoulos HM.

Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients.

Lupus 1993;2:303-12.

82. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al.

Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients.

Medicine 2003;82:299-308.

83. Gioud Paquet M, Chamot AM, Bourgeois P, Meyer O et Kahn MF.

Différences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus érythémateux systémique. Étude contrôlée sur 3 populations.

Presse Méd 1988;17:103-6.

84. Cameron JS.

Lupus nephritis.

J Am Soc Nephrol 1999;10:413-24.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

85. Vigera PH et al.

Les néphropathies du lupus érythémateux systémique.

Encycl Méd Chir 1986;18066 T'0-7.

86. Shayakul C et al.

Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 569 patients.

Am J Kid Dis 1995;26:300-307.

87. Karras A et Martinez F.

Rein et lupus: données récentes.

Rev Rhum 2005;72:162-7.

88. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al, the international society of nephrology and renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis.

The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.

J Am Soc Nephrol 2004;15:241-50.

89. Williams W, Sargeant LA, Smikle M, Smith R, Edwards H et Shah D.

The outcome of lupus nephritis in Jamaican patients.

Am J Med Sci 2007; 334(6):426-30.

90. Brent HL et Viola I.

Lupus Nephritis; emedicine 2008.

<http://www.emedicine.com/MED/topic1597.htm>

91. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V et al.

Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus.

J Am Soc Nephrol 2002;13:42-52.

92. Piette JC et Francès C.

Lupus érythémateux systémique.

Ann Dermatol Venereol 2002;129:2S106-12.

93. Tam LS, Li EK, Lai FM, Chan YK et Szeto CC.

Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with a high rate of transformation to higher grade nephritis.

Lupus 2003;12:665-71.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

94. Béji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, Abderrahim E, Goucha R, Ben Hamida F, Hedri H et al.

Néphropathie lupique : à propos de 211 cas.

Rev Méd Interne 2005;26(1):8-12.

95. Austin A, Muenz R et Antonovych A.

Prognostic factors in lupus nephritis contribution of renal histologic data.

Am J Med 1983;75:383.

96. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al.

Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis.

Am J Kidney Dis 2004; 43:28-36.

97. Airiala H, Loukkola J, Peltola J et al.

The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus.

Neurology 2001;57:496-500.

98. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B et Sturfelt G.

Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined swedish population: increased morbidity but low mortality.

Rheumatology 2002;41:1308-12.

99. Bruns A et Meyer O.

Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé.

Rev Rhum 2006;73:1293-300.

100. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.

Arthritis Rheum 1999;42:599-608.

101. Mikdashi J, Krumholz A et Handwerger B.

Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus.

Neurology 2005;64:2102-7.

102. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR et Sibbit WL.

Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus.

Am J Cardiol 2005;95:1441-7.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

103. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D et Stallworth CL.

Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions.

Neurology 2002;58:1214-20.

104. Mok CC, Lau CS et Wong RW.

Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2001;28(4):766-71.

105. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallares L et Chamorro A.

Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature.

Medicine 1997;76:203-12.

106. Katzav A, Chapman J et Shoenfeld Y.

CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome.

Lupus 2003;12:903-7.

107. Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, Cucnik S et Silverman ED.

A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2008;59(2):206-13.

108. Zenone T, Steineur MP, Sibille M, Durieu I et Durand DV.

Myélopathie révélatrice d'un lupus. Deux observations et revue de la littérature.

Rev Med Interne 2000;21:1114-20.

109. Mok CC, Lau CS et Chan EYT.

Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment and outcome.

J Rheumatol 1998;25:467-73.

110. Wekking EM.

Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update.

Psychosom Med 1993;55:219-28.

111. Bonfa E, Golombok SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N et al.
Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies.
N Engl J Med 1987;317:265-71.

112. Teh LS et Isenberg DA.
Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal.
Arthritis Rheum 1994;37:307-15.

113. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R et al.
Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients.
Rheumatology 2002;41:1357-66.

114. Karassa FB, Afeltra A, Ambroziec A, Chang DM, De Keyser F et al.
Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. An international meta-analysis.
Arthritis Rheum 2006;54(1):312-24.

115. Yu HH, Wang LC, Lee JH, Lee CC, Yang YH et Chiang BL.
Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients.
Rheumatology 2007;46:1492-4.

116. Azzouz D, Sahli H, Fendri L et al.
Les manifestations neurologiques au cours du lupus systémique.
Rev Rhum 2006;73:1244-5.

117. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA et Thompson K.
Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance.
J Rheumatol 2004;31:2156-62.

118. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D et Stallworth CL.
Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions.
Neurology 2002;58:1214-20.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

119. Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, Touloumi G, Argyropoulou MI et Strigaris KA.

Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus.

Am J Med 2000;109:628-34.

120. Jarek MJ, West SG, Baker MR et Rak KM.

Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without a history of neuropsychiatric lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1994;37:1609-13.

121. Gonzalez-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, Ciruelo E, Mateo I et Lopez Pino MA.

Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus.

Br J Rheumatol 1995;34:1055-60.

122. Cotton F, Bouffard-Vercelli J, Hermier M, Tebib J et al.

Apport de l'IRM cérébrale dans une série de 58 cas de maladie lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques.

Rev Med Interne 2004;25(1):8-15.

123. Nossent JC, Hovestadt A, Schonfeld DH et Swaak AJ.

Single-photonemission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus.

Arthritis Rheum 1991;34:1397-403.

124. Waterloo K, Omdal R, Sjoholm H, Koldingsnes W, Jacobsen EA et Sundsfjord JA.

Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow.

J Neurol 2001;248:595-602.

125. Chibane A, Benkhedda S et Merad K.

Les manifestations cardiaques du lupus érythémateux systémique.

Rev Med Interne 2003;24(1):68.

126. Gottenberg JE, Roux S, Assayag P, Clerc D et Mariette X.

Cardiomyopathies spécifiques au cours du lupus érythémateux systémique: à propos de 3 cas.

Rev Rhum 2004;71:78-81.

127. Denisi R, Viallard JF, Constans J, Choussat A, Roudaut R, Pellegrin JL et LengB.

Endocardites rapidement évolutives au cours du lupus érythémateux disséminé et du syndrome des antiphospholipides.

Rev Med Interne 1997;18(2):195.

128. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA et Ogryzlo MA.

The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus.

Am J Med 1976;60:221-5.

129. Bulkley BH et Roberts WC.

The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients.

Am J Med 1975;58:243-64.

130. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr. TA, Jansen-McWilliams L et al.

Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study.

Am J Epidemiol 1997;145:408-15.

131. Bhatt SP, Handa R, Gulati GS, Sharma S, Pandey RM, Aggarwal P et al.

Atherosclerosis in Asian Indians with systemic lupus erythematosus.

Scand J Rheumatol 2006;35:128-32.

132. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Pattrick MG et al.

Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype.

Rheumatology 2007;46:983-8.

133. Mancini GBJ, Dahlöf B et Diez J.

Surrogate markers for cardiovascular disease. Structural markers.

Circulation 2004;109(IV):22-38.

134. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S et al.

Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.

N Engl J Med 2003;349:2407-15.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

135. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD et al.

Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2006;54:2220-7.

136. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D et Steiner G.

Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study.

Arthritis Rheum 2003;48:3159-67.

137. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P et Stein CM.

Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus.

Lupus 2006;15:562-9.

138. George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J et al.

Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression.

Circulation 1999;99:2227-30.

139. Sherer Y et Shoenfeld Y.

Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases.

Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:99-106.

140. D Agate DJ, Kokolis S, Belilos E et al.

Premature coronary artery disease in systemic lupus erythematosus with extensive reocclusion following coronary artery bypass surgery.

J Invasive Cardiol 2003;15:157- 63.

141. Bruce IN, Gladman DD et Urowitz MB.

Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.

Rheum Dis Clin North Am 2000;26:257-78.

142. Mok CC, Tang SSK, To CH et Petri M.

Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2005;52(9):2774-82.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

143. Choojitarom K, Verasertniyom O et al.

Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies.

Clin Rheumatol 2008;27(3):345–51.

144. Fellrath JM et Sauty A.

Lupus érythémateux et atteinte respiratoire.

Rev Med Suisse 2000;58:477–80.

145. Artiguesa N, Martin-Silva N, Moreraa J et al.

Dyspnée et anémie chez une patiente lupique : penser à l'hémorragie intra-alvéolaire (abstract).

Rev Méd Int 2006;27:337–8.

146. Picard C, Parrot A, Mayaud C et Cadranel J.

Hémorragies intra-alvéolaires de l'adulte d'origine immunitaire.

Rev Mal Respir 2006;23:3S61–3S73.

147. Zamora MR, Warner ML, Tuder R et Schwarz MI.

Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome.

Medicine (Baltimore) 1997;76:192–202.

148. Santos-Ocampo AS, Mandell BF et Fessler BJ.

Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management.

Chest 2000;118:1083–90.

149. Zamora MR, Warner ML, Tuder R et Schwarz MI.

Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome.

Medicine 1997;76:192–202.

150. Cottin V.

Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites.

Rev Mal Respir 2006;23:13S61–13S72.

151. Pan TL, Thumboo J et Boey ML.

Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus.

Lupus 2000;9:338–42.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

152. Li EK et Tam LS.

Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients.

J Rheumatol 1999;26:1923-9.

153. Gussin HA, Ignat GP, Varga J et Teodorescu M.

Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:376-83.

154. Sultan SM, Ioannou Y et Isenberg DA.

A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology 1999;38:917-32.

155. Khanfir M, Houman MH, Ben Ghorbel I et Miled M.

Les manifestations digestives au cours du lupus érythémateux systémique. Rev Med Interne 2002;23(1):92.

156. Brown C, Shirley E et Haserick J.

Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Gastroenterology 1956;31:649-66.

157. Shih YL et Chang DM.

Excellent effect of steroid plus azathioprine in a young woman with pernicious anaemia and systemic lupus erythematosus.

Clin Rheumatol 2000;19(6):492-4.

158. Durand JM, Cretel E, Juhan V, Retornaz F, Kaplanski G et Soubeyrand J.

Systemic lupus erythematosus associated with pernicious anemia.

Clin Exp Rheumatol 1994;12(2):233.

159. Junca J, Cuxart A, Tural C et Marti S.

Systemic lupus erythematosus and pernicious anemia in an 82-year-old woman.

J Rheumatol 1991;18(12):1924-5.

160. Feld S, Landau Z, Gefel D, Green L et Resnitzky P.

Pernicious anemia, Hashimoto's thyroiditis and Sjögren's in a woman with SLE and autoimmune hemolytic anemia.

J Rheumatol 1989;16(2):258-9.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

161. Levene NA, Buskila D, Dvilansky A, Horowitz Y et Sukenik S.

Pernicious anemia in a patient with systemic lupus erythematosus

Isr J Med Sci 1987;23(7):846-7.

162. Ben Ghorbel I, Houman MH, Lamloum et Miled M.

Association lupus érythémateux systémique et maladie coeliaque. À propos de quatre observations.

Rev Med Interne 2002;23(1):93.

163. Viallard JF, Denisi R, Fach J et al.

Les entéropathies exsudatives au cours du lupus érythémateux disséminé: à propos de trois observations.

Rev Med Interne 1997;18(5):570.

164. Jallouli M, Kaddour N, Frigui M et al.

Ascite au cours du lupus érythémateux systémique.

Rev Rhum 2006;73:1240.

165. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL et al.

Lupus-associated pancreatitis.

Semin Arthritis Rheum 2006;35:260-7.

166. Agoumi S, Himdi B, Abidi K, Zeggwagh A et Abouqal R.

Pancréatite aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

Rev Med Interne 2006;27:799-802.

167. Lauzier L, Lévesque H, Muller E, Cailleux N et Courtois H.

La rupture hépatique avec hématome sous-capsulaire: un mode de révélation inhabituelle de lupus érythémateux disséminé: à propos d'un cas.

Rev Med Interne 2002;23(1):93.

168. Branger S, Schleinitz N, Veit V, Martaresche C, Bourlière M et al.

Étude de l'association hépatite auto-immune et antiphospholipides.

Rev Med Interne 2007;28:218-24.

169. Sayjal J, Padel LT.

Ocular manifestations of autoimmune disease.

J AM Fam Physician 2002.

170. Ushiyawa O, Ushiyawa K, Koarada S, Oono S et Nagasawa K.

Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus.

Am Rheum Dis 2000;59:705-8.

171. SONY YH, KIM CG, KIM YY et CHOE JY.

Systemic lupus erythematosus presenting earlier as retinal vaso-occlusion.

Korean J Intern Med 2001;16(3):210-3.

172. Arevalo JF, Lowder CY et Muci-Mendoza R.

Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus.

Curr Opin Ophthalmol 2002;13(6):404-10.

173. Robenson RS et al.

Elevated blood viscosity in systemic lupus erythematosus.

Sem Arthritis Rheum 2001;31(1):52-7.

174. Walport MJ.

Complement and systemic lupus erythematosus.

Arthritis Res 2002;4(3):279-93.

175. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD et Tzioufas AG.

Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment.

Ann Rheum Dis 2006;65:144-8.

176. Egner W.

The use of laboratory tests in the diagnosis of LES.

J Clin Pathol 2000;53:424-32.

177. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ et al.

Range of antinuclear antibodies in « healthy » individuals.

Arthritis Rheum 1997;40:1601-11.

178. Salingue-Canonne S, Bartholomé J, Moons C, Hachulla E, Prin L et Dubucquoi S.

Détection des anticorps anti-ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé. Étude comparative des méthodes immunoenzymatiques et d'un test de Farr.

Pathol Biol 2001;49:612-9.

179. Goulvestre G.

Anticorps antinucléaires.

Press Med 2006;35(2):287–95.

180. Wong KL.

Pattern of SLE in Hong Kong Chinese: a cohort study.

Scand J Rheumatol 1992;21:289–96.

181. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL et Klinenberg JR.

Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients.

Semin Arthritis Rheum 1991;21:221–6.

182. Goetz J, Humbel RL, Monier JC, Cohen J, André C, Bacquey A et al.

Diagnostic value of nucleosome specific antibodies in recent active non treated SLE.

Arthritis Rheum 2000;43:379.

183. Simon JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J et Sanchez-Guerrero J.

Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset.

Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker.

Rheumatology 2004;43:220–224

184. Phan JC, Bush TM, Donald F et Ward M.

Clinical and laboratory features of patients of Vietnamese descent with systemic lupus erythematosus.

Lupus 1999;8:521–4.

185. Maraina CH, Kamaliah MD et Ishak M.

The autoantibody profile and its association with clinical manifestations in Malay SLE Patients.

Asian Pac J Allergy Immunol 2004;22:33–7.

186. Amigo MC, Khamashta MA et Hughes GRV.

Antiphospholipid syndrome in SLE.

Bailli Clin Rheumatol 1998;12(3):477–93.

187. Jouhikainen T, Stephansson E et Leirisalo-Repo M.

Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus.

Br J Rheumatol 1993;32:568–73.

188. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ et al.

Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA association and impact on survival.

J Rheumatol 1993;20:1684-93.

189. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al.

Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 5-Year Period: A Multicenter Prospective Study of 1,000 Patients.

Medicine 1999;78(3):167-75.

190. Meyer O.

Actualités sur les anti-SSA/Ro et anti-SSB/La.

Ann Med Interne 2002;153(8):520-9.

191. Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet-Pommel M et al.

Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Encycl Méd Chir-Appareil locomoteur 2000;14-223-A-10,12 p.

192. Wechsler B et al.

La grossesse lupique en 1998: nouveaux horizons, nouveaux espoirs.

Rev Rhum 1998;65(11):682-7.

193. Wechsler B, Le Thi Huong D et Piette JC.

Grossesse et lupus érythémateux systémique.

Ann Med Interne 1999;150(5):408-18.

194. Khamasta M, Ruiz-Irastorza G et Hughes G.

Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy.

Rheum Dis Clin North Am 1997;23:15-30.

195. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Lesavre P et al.

Lupus nephropathy and pregnancy.

Arch Intern Med 1982;142:771-6.

196. Petri M, Howard D et Repke J.

Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins lupus pregnancy center experience.

Arthritis Rheum 1991;34:1538-45.

197. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J.
Lupus and pregnancy studies.
Arthritis Rheum 1993;10:1392-7.

198. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC, Blétry O et le groupe d'étude sur la grossesse lupique.
Registre français des grossesses lupiques. Le bilan.
Rev Méd Interne 1994;15:305-17.

199. De Bandt M, Palazzo E, Belmatoug N et al.
Devenir des grossesses lupiques: une expérience monocentrique.
Rev Med Interne 1999;20(6):583-4.

200. De Bandt M.
Lupus et grossesse.
Rev Rhum 2005;72:554-62.

201. Chen HH, Lin HC, Yeh JC et Chen CP.
Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease.
Act Obstet Gynecol Scand 2001;80(10):888-93.

202. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM et al.
Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group.
Arthritis Rheum 2004;50:3187-94.

203. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, Cohen L, Fermon L, Le Thi Huong D et al.
Prise en charge obstétricale des patientes à risque de lupus néonatal. Revue de la littérature.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:146-56.

204. Meyer O.
Quand et comment autoriser une grossesse chez une patiente lupique?
Rev Rhum 2004;71:337-42.

205. Lê Thi Huong D, Wechsler B et Piette JC.
Grossesse et lupus systémique.
Rev Méd Interne 2008;29:725-30.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

206. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong Du LT et al.

Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of 133 cases compared with a control group.

Arthritis Rheum 2003;48:3207-11.

207. Clowse MEB, Magder L, Witter F et Petri M.

Hydroxychloroquine in lupus pregnancy.

Arthritis Rheum 2006;54(11):3640-7.

208. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P et Piette JC.

Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature.

Autoimmun Rev 2005;4:111-5.

209. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al.

Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction.

Arthritis Res Ther 2006;8:209.

210. Barri J et Fessler MD.

Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis.

Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:281-91.

211. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Mâaloul I, Kaddour N et Bahloul Z.

Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique: étude de 146 patients.

Rev Med Interne 2008;doi:10.1016/j.revmed.2008.02.023.

212. Khalifa M, Kaabia N, Bahri F, Ben Jazia E, Bouajina E et Omezzine Letaief A.

Infections in systemic lupus erythematosus.

Med Mal Infect 2007;37(12):792-5.

213. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M et al.

Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients.

Lupus 2006;15(9):584-9.

214. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC et Yuen KY.

Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus.

QJM 2006; 99(1):37-47.

215. Tsai YC, Hou CL, Yao TC, Chen LC, Jaing TH et Huang JL.

Risk factors and bacterial profiles of urinary tract infections in patients with systemic lupus erythematosus.

Asian Pac J Allergy Immunol 2007;25(2-3):155-61.

216. Yang CD, Wang XD, Ye S, Gu YY, Bao CD, Wang Y et Chen SL.

Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus.

Clin Rheumatol 2007;26(6):895-901.

217. Noel V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Genereau T, Andre MH et al.

Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus.

Ann Rheum Dis 2001;60(12):1141-4.

218. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D et Urowitz MB.

The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus.

Lupus 2002;11(4):234-9.

219. Woon-Leung NG.

Infections in patients with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2006;9:89-97.

220. Diep JT, Kerr LD, Sarebahi S et Tismenetsky M.

Opportunistic infections mimicking gastrointestinal vasculitis in systemic lupus erythematosus.

J Clin Rheumatol 2007;13(4):213-6.

221. Praprotnik S, Sodin-Semrl S, Tomsic M et Shoenfeld Y.

The curiously suspicious: infections disease may ameliorate an ongoing autoimmune destruction in systemic lupus erythematosus patients.

J Autoimmun 2008;30:37-41.

222. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E et al, et le groupe français d'étude du lupus érythémateux disséminé de l'enfant.

Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant.

Arch Ped 2003;10:147-57.

223. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D et al.

Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2008;58(2):556–62.

224. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN et al.

Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study.

J Ped 2008;550–6.

225. Bader-Meunier B, Haddad E, Niaudet P et al, et le groupe d'étude du lupus érythémateux systémique à début pédiatrique.

Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant: recommandations concernant les examens à effectuer lors de l'évaluation initiale et du suivi.

Arch Ped 2004;11:941–4.

226. Descloux E, Durieu I, Cochat P, Vital Durand D et al.

Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies.

Rheumatology 2008;47:183–7.

227. Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL, Massot C, Ninet J et al.

Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans.

Rev Med Interne 2003;24:288–94.

228. Kammer GM et Nilamadhab M.

Systemic lupus erythematosus in the elderly.

Rheum Dis Clin North Am 2000;26:475–92.

229. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y et Drosos AA.

Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature.

Lupus 2002;11:722–9.

230. Chahade WH, Sato EL, Moura JE et al.

Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview.

Lupus 1995;4:100–3.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

231. Kaufman LD, Gomez Reino V, Heinicke MH et Gorevic PD.

Male lupus : Retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the litterature.

Seminars in Arthritis Rheum 1989;18:189-97.

232. Ward MM et Studenski S.

Systemic lupus erythematosus in men : A multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations.

J Rheumatol 1990;17:220-4.

233. Blum A, Rubinow A et Galun E.

Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus.

Clin Exp Rheumatol 1991;9:206-7.

234. Costallat LTL et Coimbra AMV.

Systemic lupus erythematosus in 18 Brazilian males : Clinical and laboratory analysis.

Clin Rheumatol 1993;12:522-5.

235. Saint Cyr I, Fifi-Math A, Quist D, Arfi S et Jean-Baptiste G.

Lupus systémique masculin : Aspects cliniques et évolutifs chez 28 antillais.

Rev Rhum 1997;64:388.

236. Othmani S, Louzir B et le Groupe d'étude du lupus.

Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens: analyse clinicobiologique et évolutive.

Rev Med Interne 2002;23:983-90.

237. Deesomchok V et Tumrasvin T.

Clinical features of systemic lupus erythematosus in thai males and females.

J Med Assoc Thai 1992;75:133-40.

238. Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cadriel MH, Uribe O, Anaya JM et al.

Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin american patients.

Medicine 1996;75:124-30.

239. Font J, Cervera R, Navarro M et al.

Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics.

Ann Rheum Dis 1992;51:1050-2.

240. Folomeev M et Alekberova Z.

Survival pattern of 120 males with systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 1990;17:856-8.

241. Drosos AA, Dimou GS, Tzioufas AG, Galanopoulou V et al.

Systemic lupus erythematosus in Greek men.

Lupus 1992;1(1):122.

242. Molina JF, Gomez LJ et Molina J.

Systemic lupus erythematosus in 63 Colombian males.

Rev Colomb Reum 1993;1:15-21.

243. Specker C, Becker A, Lakomerk HJ, Bach D et Grabensee B.

Systemic lupus erythematosus in men: a different prognosis?

Z Rheumatol 1994;53:339-45.

244. Gomez-Reino J, Blanco F, Gonzalez MR, Corrales A, Rodriguez V et al.

Survival analysis of 306 Spanish patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1994;37:327.

245. Chang CC, Shih TY, Chu SJ, Kuo SY, Chen CM, Hsu CM, Chang ML et Chang DM.

Lupus in Chinese male: A retrospective study of 61 patients.

Chin Med J 1995;55:143-50.

246. Wallace DJ, Podell T et Weiner J.

Systemic lupus erythematosus survival pattern. Experience with 609 patients.

JAMA 1981;245:934.

247. Pandé I, Malaviya AN, Sekharan NG, Kailash S, Upal SS et Kumar A.

SLE in Indian men : Analysis of the clinical and laboratory features with a review of the literature.

Lupus 1994;3:181-6.

248. Hachulla E, Flipo RM et Puisieux F.

Rhumatismes inflammatoires induits par les médicaments.

Rev Rhum 2004;71:489-97.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

249. Vergne P, Bertin P, Bonnet C, Scotto C et Trèves R.

Drug-induced rheumatic disorders. Incidence, prevention, and management.

Drug Saf 2000;23:279-93.

250. Pramatarov KD.

Drug-induced lupus erythematosus.

Clin Dermatol 1998;6:367-77.

251. Leydet H, Armingeat T, Pham T et Lafforgue P.

Lupus induit par la minocycline.

Rev Med Interne 2006;27:72-5

252. Lawson TM, Amos N, Bulgen D et Williams BD.

Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge.

Rheumatology (Oxford) 2001;40:329-35.

253. Damamessi I, Leduc I, Duché A, Tiev K, Barbieux D, Sevestre H et al.

Hépatite auto-immune et syndrome lupique secondaires à la prise de minocycline.

Rev Med Intern 1999;20:930-3.

254. Gordon MM et Porter D.

Minocycline induced lupus: case series in the West of Scotland.

J Rheumatol 2001;28:1004-6.

255. Fernando MMA et Isenberg DA.

How to monitor SLE in routine clinical practice.

Ann Rheum Dis 2005;64:524-7.

256. Saba J, Quinet RJ, Davis WE, Krousel-Wood M et al.

Corrélation inverse entre l'échelle de statut fonctionnel SF-36 et le degré d'activité de la maladie dans le lupus érythémateux aigu disséminé (m-SLAM).

Rev Rhum 2003;70:727-31.

257. Bombardier C, Gladmann DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, and the Committee on prognosis studies in SLE.

Derivation of the SLEDAI : a disease activity index for lupus patients.

Arthritis Rheum 1992;35:630-40.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

258. Jewell ML et McCauliffe DP.

Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimarial treatment.

J Am Acad Dermatol 2000;42:983-7.

259. Ghaussy NO, Sibbitt Jr W, Bankhurst AD et Qualls CR.

Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus.

J Rheumatol 2003;30:1215-21.

260. Chapel TA et Burns RE.

Oral contraceptives and exacerbation of lupus erythematosus.

Am J Obstet Gynecol 1971;110:366-9.

261. Garovich M, Agudelo C et Pisko E.

Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1980;23:1396-8.

262. Jungers P, Dougados M, Pelissier C et al.

Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1982;25:618-23.

263. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al.

A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus.

N Engl J Med 2005;353:2539-49.

264. Vanini G et Chizzolini C.

Lupus érythémateux systémique (LES): hormones sexuelles, contraception et grossesse.

Revue Médicale Suisse No 15.

<http://www.revmed.ch/article.php3?sid=30291>

265. Hess EV.

Help for menopausal patients with lupus?

Ann Intern Med 2005;142:1014-5.

266. Fernandez M, Calvo-Alen J, Bertoli AM et al.

Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA L II): relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women.

J Clin Rheumatol 2007;13(5):261-5.

267. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Amoura Z et Piette JC.

Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus: le renouveau.

Rev Med Interne 2008;29(9):735-7.

268. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR et al.

Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study.

Lupus 2001;10:401-4.

269. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Aymard G, Leroux G, Marra D et al.

Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus.

Ann Rheum Dis 2007;66:821-4.

270. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P et al.

Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2006;54:3284-90.

271. Amoura Z. et Piette JC.

Traitements du lupus systémique.

Rev Méd Interne 2007;28:306-9.

272. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X et Yu H.

Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Nephrol Dial Transplant 2007;22(7):1933-42.

273. Daugas E.

Traitements des glomérulonéphrites lupiques prolifératives. Évolution des idées et situation en 2008.

Rev Méd Interne 2008;29:710-7.

274. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR et Isenberg DA.

An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2002;46:2673-2677.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

275. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Koppler H.

Successful longterm treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy.

Lupus 2003;12:779–782.

276. Smith KGC et Jayne DRW.

A prospective open label trial of B-cell depletion with Rituximab in refractory systemic lupus erythematosus.

J Am Soc Nephrol 2003;14:A380.

277. Van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E et al.

Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone.

Scand J Rheumatol 2004;33:423–427.

278. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F et al.

B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose escalation trial of rituximab.

Arthritis Rheum 2004;50:2580–2589.

279. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S et al.

Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab.

Rheumatology 2005;44:176–182.

280. Gottenberg JE, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y et al.

Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases.

Ann Rheum Dis 2005;64:913–920.

281. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR et Isenberg DA.

B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients.

Rheumatology 2005;44:1542–1545.

282. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P et Tullus K.

B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2005;52:3168–3174.

Les manifestations systémiques du lupus érythémateux disséminé

283. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O et al.

Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study.

Arthritis Research & Therapy 2006;8:R83.

284. Amoura Z, Mazodier K, Michel M, Viallard JF, Haroche J, Le Thi Huong D et al.

Efficacité du rituximab au cours du lupus systémique : 20 observations [abstract].

Rev Méd Interne 2007;28:65-6.

285. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A et al.

Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response.

Ann Rheum Dis 2008;67(3):330-4.

286. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD et Tullus K.

B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus.

Arch Dis Child 2008;93(5):401-6.

287. Fakhouri F, Guerraoui H, Knebelmann B et al.

Le rituximab dans les maladies auto-immunes: un nouvel espoir ?

Actualités néphrologiques 2004;89-105.

288. Elaine Moore.

Rituximab alert: fatalities in lupus patients on rituximab.

http://autoimmunedisease.suite101.com/blog.cfm/rituximab_alert

289. Sibilia J et Sordet C.

Immunothérapie du lupus systémique: innovations et perspectives.

Rev Rhum 2005;72:572-91.

290. Mahevas M, Vaida I, Le Page L, Sid-Idris S et al.

Intensification thérapeutique dans les maladies auto-immunes.

Rev Med Interne 2008;29(2):115-21.

291. Donadio Jr JV, Holley KE, Ferguson RH et Ilstrup DM.

Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide.

N Engl J Med 1978;299:1151-5.

292. Austin 3rd HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG et al.

Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs.

N Engl J Med 1986;314:614-9.

293. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD et al.

Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide.

Arthritis Rheum 2002;46:2121-31.

294. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al.

Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: a randomized controlled trial.

Kidney Int 2006;70:732-42.

295. Karim Y et D'Cruz DP.

The NIH pulse cyclophosphamide regime: the end of an era?

Lupus 2004;13:1-3.

296. Houssiau FA et Ginzler EM.

Current treatment of lupus nephritis.

Lupus 2008;17(5):426-30.

297. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT et al.

Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis.

N Engl J Med 2005;353:2219-28.

298. Saleeb S, Copel J, Friedman D et Buyon JP.

Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody associated congenital heart block.

Arthritis Rheum 1999;42:2335-45.

299. Shehata HA, Nelson-Piercy C et Khamashta MA.

Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome.

Rheum Dis Clin 2001;27:643-59.

300. Levine JS, Branch DW et Rauch J.

The antiphospholipid syndrome.

New Engl J Med 2002;346:752-63.
