

SOMMAIRE

	<i>Pages</i>
<i>INTRODUCTION.....</i>	0
<i>GENERALITES SUR LE LUPUS.....</i>	2
<i>1. LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE DANS SES FORMES LEGERES</i>	2
1.1. <i>Généralités et définition.....</i>	2
1.2. <i>Epidémiologie</i>	2
1.3. <i>Etiopathogénie et physiopathologie.....</i>	3
1.4. <i>Les manifestations cliniques du lupus dans ses formes légères.....</i>	4
1.4.1. <i>Signes généraux</i>	4
1.4.2. <i>Manifestations cutanées.....</i>	4
1.4.3. <i>Manifestations articulaires</i>	6
1.4.4. <i>Manifestations pulmonaires.....</i>	7
1.4.5. <i>Manifestations hématologiques.....</i>	7
1.4.6. <i>Manifestations psychiatriques</i>	8
1.5. <i>Les formes cliniques.....</i>	8
1.5.1. <i>Les formes selon les manifestations cliniques</i>	8
1.5.2. <i>Les formes selon le terrain.....</i>	9
1.6. <i>Les examens paracliniques</i>	10
1.6.1. <i>Bilan standard.....</i>	10
1.6.2. <i>Examens immunologiques.....</i>	11
a- <i>Les anticorps.....</i>	11
b- <i>Les compléments</i>	12
1.6.3. <i>L'examen anatomopathologique</i>	12
1.7. <i>Les critères diagnostiques.....</i>	12
1.7.1. <i>Les onze critères de l'ARA modifié en 1997 de la maladie lupique.....</i>	13
1.7.2. <i>Le score pondéré des critères préliminaires du lupus érythémateux systémique</i>	14
<i>2. LES FORMES DE SEVERITE DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE</i>	15
2.1. <i>Atteintes rénales :.....</i>	15
2.1.1. <i>Facteurs de gravité de la néphropathie lupique</i>	15

	<i>Pages</i>
<i>2.1.2. Diagnostics clinico-biologiques et anatomo-pathologiques de la néphropathie lupique</i>	16
<i>2.1.3. Corrélations anatomopathologiques.....</i>	16
<i>2.2. Atteintes neurologiques.....</i>	<i>18</i>
<i>2.2.1. Atteinte du système nerveux central.....</i>	18
<i>2.2.2. Atteinte du système nerveux périphérique.....</i>	19
<i>2.3. Les autres formes viscérales graves.....</i>	<i>19</i>
<i>2.3.1. Cholangiopathie lupique.....</i>	19
<i>a- Manifestation clinique</i>	19
<i>b- Examens paracliniques</i>	20
<i>2.3.2. Atteintes cardiaques</i>	21
<i>2.3.3. L'atteinte vasculaire viscérale</i>	22
<i>3. TRAITEMENT.....</i>	<i>22</i>
<i>3.1. Objectif.....</i>	<i>22</i>
<i>3.2. Stratégie thérapeutique</i>	22
<i>3.3. Moyens</i>	22
<i>3.4. Indications.....</i>	23
<i>3.5. Surveillance.....</i>	24
<i>4- EVOLUTION ET PRONOSTIC.....</i>	<i>24</i>
<i>NOTRE ETUDE</i>	<i>26</i>
<i>1- OBJECTIF.....</i>	<i>26</i>
<i>2- OBSERVATION.....</i>	<i>26</i>
<i>DISCUSSIONS</i>	<i>39</i>
<i>1- SUR L'EPIDEMIOLOGIE.....</i>	<i>39</i>
<i>1.1. Fréquence.....</i>	<i>39</i>
<i>1. 2. Sex-ratio</i>	<i>40</i>
<i>1. 3. Race.....</i>	<i>40</i>
<i>1. 4. Age.....</i>	<i>41</i>

	<i>Pages</i>
2- SUR L'EVENTUALITE DU CARACTERE INDUIT.....	41
3- SUR LA CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE.....	42
4- SUR LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS.....	42
<i>4.1. Les manifestations cutanées.....</i>	<i>42</i>
<i>4.2. Les manifestations articulaires</i>	<i>43</i>
<i>4.3. Les manifestations rénales</i>	<i>43</i>
<i>4.4. Les manifestations neurologiques.....</i>	<i>45</i>
<i>4.5. Les manifestations cardio-vasculaires.....</i>	<i>46</i>
<i>4.6. Les manifestations hépatiques.....</i>	<i>46</i>
5. SUR LA BIOLOGIE.....	46
6. SUR L'EVOLUTION	49
7. SUR LE TRAITEMENT	50
<i>7.1. Le traitement médical.....</i>	<i>50</i>
<i>7.2. L'hémodialyse et la plasmaphérèse.....</i>	<i>51</i>
8. SUR LES LIMITES DE VALIDITES DE NOTRE ETUDE.....	52
CONCLUSION.....	54
BIBLIOGRAPHIE	

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau n°1 :</u> <i>Les anomalies hématologiques.....</i>	29
<u>Tableau n°2 :</u> <i>Les anomalies de la fonction rénale.....</i>	29
<u>Tableau n°3:</u> <i>Le profil protéique de la patiente.....</i>	30
<u>Tableau n°4:</u> <i>Enzymologie.....</i>	30
<u>Tableau n°5:</u> <i>Le profil protéique inflammatoire.....</i>	32
<u>Tableau n°6:</u> <i>Myélogramme.....</i>	32
<u>Tableau n°7:</u> <i>Immunologie.....</i>	33
<u>Tableau n°8:</u> <i>Sérologie virales.....</i>	33

LISTE DES ABREVIATIONS

LES	: <i>Lupus érythémateux systémique</i>
Ac	: <i>Anticorps</i>
DNA	: <i>Acide Désoxyribonucléique</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Allele</i>
ARA	: <i>American Rheumatology Association</i>
CRP	: <i>Protein C Reactive</i>
TCK	: <i>Temps de Céphaline Kaolin</i>
ARN	: <i>Acide ribonucléique</i>
VDRL	: <i>Veneral Disease Research Laboratory</i>
TPHA	: <i>Treponema Pallidum Heamagglutination Assay</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
C3-C4	: <i>Fragment de complément C3 et C4</i>
Ig	: <i>Immunoglobuline</i>
FAN	: <i>Facteurs anti-nucléaires</i>
OMS	: <i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
SPECT	: <i>Single Photon-Emission Computed Tomography</i>
ALAT	: <i>Alanine Transaminases</i>
ASAT	: <i>Aspartate Transaminases</i>
LDH	: <i>Lactate Deshydrogenase</i>
CPK	: <i>Creatine Phosphokinase</i>
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
NFS	: <i>Numération Formule Sanguine</i>
VS	: <i>Vitesse de Sédimentation des Hématies</i>
VGM	: <i>Volume globulaire moyen</i>
TGMH	: <i>Taux Globulaire moyen en hémoglobine</i>
CCMH	: <i>Charge Corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>
HLM	: <i>Hématie Leucocyte Minute</i>
CHUA	: <i>Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo</i>
HJRA	: <i>Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona</i>
SIDA	: <i>Syndrome de l'Immunodéficience Acquise</i>

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune fréquente et grave pouvant atteindre les organes vitaux : cerveau, reins. Ses expressions multi-systémiques et typiques, rendent souvent le diagnostic facile, parfois le diagnostic peut être laborieux quand les signes sont incomplets.

Ces dernières années, l'évolution de la dermatologie à Madagascar a permis de faire plus facilement le diagnostic de cette maladie.

Le lupus systémique est souvent dépisté en consultation dermatologique au décours d'une manifestation cutanée typique ou atypique et ce sont les examens immunologiques spécifiques qui la confirment. Toutefois, il peut exister des cas dont le diagnostic s'avère encore difficile, et des cas chez lesquels cette meilleure connaissance de la maladie (et de sa prise en charge) est dépassée par la gravité de la forme présentée. Pour ces cas, la mort reste inéluctable.

Dans ce travail, notre objectif est de décrire les manifestations cliniques et biologiques d'une forme grave et atypique du lupus érythémateux systémique chez une patiente malgache.

Dans la première partie, ce travail comprend une revue de la littérature sur le lupus érythémateux systémique et ses formes graves. La deuxième partie concerne l'exposition du cas, suivie d'une discussion à la lumière des connaissances actuelles sur le lupus dans la troisième partie avant de conclure.

GENERALITES SUR LE LUPUS

1. Lupus érythémateux systémique dans ses formes légères

1.1. Généralités et définition

Le lupus érythémateux systémique ou disséminé est une maladie auto-immune. Elle est la plus fréquente parmi les connectivites les plus connues.

Son étiologie exacte reste encore imprécise actuellement (1).

Cette maladie possède un polymorphisme clinique très varié, dont la manifestation bénigne la plus fréquente et très évocatrice est le lupus cutané (2). Cependant les formes viscérales ne sont pas rares, constituant un facteur de gravité pouvant compromettre le pronostic vital (2) (3). Le diagnostic de la maladie lupique repose sur quelques critères clinico-biologiques et histologiques acceptés par l'Association des Rhumatologues Américains (4). Pourtant la présence d'un anticorps anti-DNA natif hautement spécifique de la maladie suffit à confirmer le diagnostic positif du lupus (5).

Elle est caractérisée par une évolution par poussée, entrecoupée par des rémissions multiples (6).

Le traitement est intense, en rapport avec la gravité de la maladie.

1.2. Epidémiologie

La maladie lupique, dans toutes ses formes, a une prévalence de l'ordre de 0,2 à 10 pour 100.000 habitants par an. Elle atteint toutes les ethnies et affecte surtout la race noire (4).

Cette maladie a une prédisposition féminine. Elle a une sex-ratio homme/femme de 1/9 et touche surtout les femmes en activité génitale (7). Cette prédisposition semble liée à l'imprégnation oestrogénique qui constitue un facteur aggravant de la maladie (6).

L'âge de début de la maladie lupique se situe en général dans la troisième décennie (4) (7). Sur des populations de patients malgaches atteints de la maladie lupique, selon Randriamanantsoa cet age était de 31 ans (8), ceux de Randria 37 ans (9). Les femmes de race noire sont atteintes de façon plus précoce que celles de race blanche et les manifestations sont beaucoup plus prononcées (7).

1.3. Etiopathogénie et physiopathologie

Le lupus érythémateux est une maladie auto-immune. La présence d'auto anticorps dirigés contre les constituants cellulaires de l'organisme est responsable de l'atteinte de presque tous les organes (1). Le primum movens de la fabrication par l'organisme de ces autos anticorps reste obscur, cependant il existe des facteurs locaux aggravants telle la prédisposition génétique ainsi que des facteurs acquis (4).

Plusieurs gènes de prédisposition ont été mis en évidence expliquant la fréquence du lupus familial (4 à 10% des cas du lupus érythémateux systémique), et le taux de concordance entre jumeaux monozygotes à 63 % contre celle de l'hétérozygote à 10% :

- gène HLA et son allèle DR2-DR3,
- autres gènes d'immunoglobulines,
- gènes du récepteur clonotype des lymphocytes (4).

Le mécanisme génétique est connu grâce au modèle murin.

Par ailleurs certains facteurs acquis endogènes et exogènes sont réputés aggravants de la maladie lupique.

Le seul facteur endogène connu est l'œstrogène qui peut déclencher une poussée lupique au cours d'une imprégnation hormonale: grossesse, prise de contraceptif hormonal (10).

Les facteurs exogènes sont multiples: rayons ultraviolets type B à l'origine de la manifestation cutanée, par activation de cytokine épidermique et des cellules mononucléées (10); certains médicaments, avec notion de prise prolongée, donnant un

lupus induit. Les médicaments les plus incriminés sont : l'hydralazine, l'acébutolol, l'alphanethyl dopa, le captoril.

Cette maladie est donc caractérisée par l'action des divers auto-anticorps. Les constituants cellulaires se comportent comme des antigènes et vont être reconnus par ces anticorps, soit directement, soit par activation du complément (4). Les complexes formés vont se déposer sur les organes, induisant une lésion inflammatoire ou nécrotique. Ces constituants cellulaires sont habituellement le noyau avec son ADN et le cytoplasme avec la mitochondrie et les ribosomes (1). Le rôle des cellules apoptoïques et des nucléosomes est aussi démontré dans la formation de l'anticorps anti-nucléaire (2). Les nucléosomes se comportent comme des antigènes.

1.4. Les manifestations cliniques du lupus dans ses formes légères

1.4.1. Signes généraux

Ils témoignent de l'évolutivité de la maladie. Le plus souvent la fièvre est présente dans 50 à 80 % des cas; elle est variable: fébricule prolongée ou pic fébrile. On observe également un discret amaigrissement et une fatigue (4).

1.4.2. Manifestations cutanées

Souvent ce sont ces manifestations qui attirent l'attention, surtout lorsqu'elles sont localisées au niveau du visage et sont photosensibles. Elles peuvent être classées en trois catégories : lésions lupiques, lésions vasculaires, lésions non lupiques non vasculaires (2).

- Lésions lupiques spécifiques :

L'aspect clinique, histologique et l'évolution de ces lésions permettent de les distinguer. Elles sont de trois sortes : lupus chronique, lupus aigu, et lupus subaigu.

■ *Lupus chronique :*

Le lupus chronique appelé aussi lupus discoïde est caractérisé par trois sortes de lésions élémentaires : l'érythème, le squame, et l'atrophie cicatricielle. Elles forment une plaque érythémato-squameuse à limite nette, unique ou multiple, non prurigineuse qui se localise au niveau du visage, des oreilles, du cuir chevelu. Parfois elles prennent l'aspect en vespertilio ou en aile de papillon sur les joues.

Cette forme possède trois formes cliniques :

- le lupus tumidus avec placard infiltré non squameuse,
- le lupus à type d'engelure saisonnière,
- la panniculite lupique débutant par des nodules laissant une atrophie cicatricielle (4) (10).

■ *Lupus subaigu :*

Ce sont des lésions polycycliques siégeant le plus souvent sur les zones exposées (décolletées, haut du dos, faces latérales du cou, face d'extension du bras, visage). Il y a une prédisposition féminine et de race blanche (10). Trois formes de lésions ont été retrouvées.

- la forme circinée, maculo-papuleuse discrètement squameuse dont le centre est hypochromique,
- la forme pityriasiforme ou psoriasiforme ou érythémato-squameuse, sans hyperkératose,
- la forme rare avec succession ou coexistence des deux lésions précédentes (1).

■ *Lupus aigu :*

Il s'agit d'une lésion érythémato-papulo-squameuse, rarement bulleuse. Elle constitue le plus souvent l'aspect en vespertilio, ou en aile de papillon. Cette lésion réalise l'érythème malaire du premier critère de l'ARA (4). Cet érythème de pommette

s'étend volontiers au décolleté, gagnant le front, les pavillons des oreilles, et respecte la région articulaire. Elle est aussi centrifuge. La forme aiguë n'apparaît qu'au cours des poussées, particulièrement au cours de la grossesse (2).

- **Lésions vasculaires :**

La lésion cutanée est fréquemment associée à des vascularites. Elles peuvent se présenter sous plusieurs formes mais les plus fréquentes sont :

- érythème et œdème des régions péri-unguérales, des sertissures des ongles, des pulpes des doigts, des éminences thénar et hypothénar,
- syndrome de Raynaud,
- livedo reticularis, même hémorragique,
- urticaire,
- nodule sous-cutané d'allure rhumatoïde,
- ulcération de jambe ou de gangrène distale (10) (2).

- **Lésions non lupiques et non vasculaires :**

Ce sont des manifestations muqueuses et phanériennes. Elles apparaissent au cours de la phase aiguë de la maladie, ou au cours du lupus actif. Il peut s'agir d'une alopecie diffuse circonscrite, en plaque cicatricielle à la suite d'une lésion lipoïde guérie. L'atteinte muqueuse se localise au niveau du palais, du vagin, de l'anus, avec une lésion discoïde ou perforante du cloison nasal (6).

Les autres manifestations cutanées sont les lésions bulleuses, les panniculites, les mucinoses, la pustulose aseptique des plis de flexion, et les calcifications sous-cutanées (1).

1.4.3. Manifestations articulaires

Elles apparaissent à tout moment de l'évolution de la maladie. Parfois elles révèlent et inaugurent la maladie. Il y a une arthralgie associée à une myalgie résistant

aux anti-inflammatoires non stéroïdiens une fois sur quatre. Les polyarthrites avec enflement articulaire, bilatérales et symétriques, intéressant les petites articulations sont présentes dans 80 % des cas. Ces polyarthrites peuvent évoluer de façon aiguë, donnant la forme fluxionnaire, elles donnent une raideur matinale, des nodules sous-cutanés transitoires rappelant des nodules rhumatoïdes quand elles sont subaiguës. Mais elles peuvent aussi être chroniques avec trois aspects principaux:

- synovites non destructrices et non déformantes,
- atteinte déformante sans destruction radiologique,
- atteinte déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïdes appelées: rhupus (4) (3).

Les ténosynovites et ruptures tendineuses, l'ostéonécrose aseptique bilatérale et multiple apparaît en moyenne 2 ans après le début du lupus et siège en particulier sur le genou.

1.4.4. Manifestations pulmonaires

Les manifestations respiratoires peuvent être pleurale ou parenchymateuse. Quand elle est pleurale, elle peut être la circonstance de découverte de la maladie. Habituellement, c'est la pleurésie séro-fibrineuse. Elle est très sensible à la corticothérapie (4).

L'atteinte parenchymateuse se traduit par la pneumonie lupique, ou plus grave encore par des hémorragies intra-alvéolaires. La fibrose interstitielle diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire sont des complications chroniques (2).

1.4.5. Manifestations hématologiques

Les autoanticorps sont également dirigés contre les différentes lignées sanguines provoquant:

- une anémie de type inflammatoire dans 25 à 50 % des cas mais aussi une anémie hémolytique,

- une thrombopénie périphérique qui associée au syndrome des anticorps anti-phospholipides donne un accident thrombotique (2),
- une lymphopénie,
- un trouble de l'hémostase (3).

Les adénopathies avec ganglion de taille modeste, souples et indolores, la splénomégalie, quand elles existent, témoignent de l'évolutivité de la maladie.

1.4.6. Manifestations psychiatriques (11) (12)

Ces manifestations sont présentes dans la moitié des cas. Les plus typiques sont les psychoses aiguës ou chroniques. Trois types de psychose ont été observés:

- celle liée à la maladie lupique associée à un déficit neurologique,
- celle liée à des complications métaboliques ou iatrogéniques,
- les manifestations fonctionnelles névrotiques.

1.5. Les formes cliniques

1.5.1. Les formes selon les manifestations cliniques (4) (13) (14) (15)

- Les formes symptomatiques et évolutives.
- Les formes associées, surtout au syndrome de Gougerot Sjogren.

- Le lupus et grossesse

En principe la femme lupique ne doit pas concevoir surtout au cours d'une manifestation viscérale grave et s'il y a une hypertension artérielle sévère. Le risque est double : maternel et fœtal.

- Le syndrome des anticorps anti-phospholipides avec ses diverses manifestations thrombotiques: placentaire et cérébrale.
- Le lupus induit

Habituellement, il s'agit du lupus iatrogénique, avec prise médicamenteuse prolongée. Le lupus induit représente 10 % des maladies lupiques. Deux conditions sont nécessaires pour admettre le diagnostic du lupus induit: l'absence de signes cliniques et biologiques avant l'administration du produit et la réversibilité des signes à l'arrêt du traitement en quelques jours à quelques mois (1).

L'induction lupique due à l'usage d'un médicament fait intervenir dans son déterminisme des facteurs génétiques tel le groupe HLA DR4 et le phénotype acétylateur lent (4).

Les médicaments les plus fréquemment responsables chez les Européens sont :

- l'acébutolol,
- les derivés quinidiniques,
- la D pénicillamine,
- la sulfasalazine,
- la minocycline,
- l'isoniazide.

Au cours du lupus induit, il s'agit surtout des manifestations articulaires et cutanées. Rarement le lupus induit est d'expression rénale et neurologique. L'immunologie montre un taux élevé d'anticorps anti-nucléaire et d'anticorps anti-histone alors que l'anticorps anti-DNA natif est à un taux faible voir même inexistant.

Le lupus induit évolue favorablement en quelques mois à l'arrêt du produit inducteur ou par administration de corticoïde. L'anticorps anti-histone peut disparaître en l'espace de trois mois, mais l'anticorps antinucléaire peut persister définitivement (1).

1.5.2. Les formes selon le terrain :

- Le lupus à début pédiatrique avec sex.ratio 3 /7, son taux de survie est voisin de chez l'adulte.

- Le lupus débutant chez le sujet de plus de 50 ans, on observe surtout l'atteinte cardiaque et pulmonaire.
- Le lupus masculin avec atteinte neurologique prédominante (4).

1.6. Les examens paracliniques

Le bilan biologique standard est en faveur d'un syndrome inflammatoire patent et l'examen immunologique montre la présence d'anticorps polymorphes

1.6.1. Bilan standard

- L'élévation de la vitesse de sédimentation est marquée, par opposition à la CRP qui augmente peu, voire même normale. Un taux très élevé du CRP doit faire rechercher une complication infectieuse. Le profil électrophorétique des protéines objective soit un syndrome inflammatoire, soit une hyperproduction d'immunoglobulines. L'augmentation du taux de cryoglobulinémie type III est aussi marquée.
- L'épuisement des éléments figurés du sang est observé sans que les cellules souches soient touchées:
 - anémie inflammatoire normochrome normocytaire ou anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif,
 - leucopénie touchant surtout les lymphocytes et peu les neutrophiles,
 - thrombopénie.
- Les troubles de l'hémostase se traduisent par un allongement du TCK (temps de céphaline kaolin), lié à la présence d'un anticoagulant type anti-prothrombinase.
- Le bilan rénal montre :

- une insuffisance rénale avec élévation de la créatininémie jusqu'à effondrement de sa clearance,
- une protéinurie variable de quantité peu importante à un taux néphrotique,
- une hématurie.

1.6.2. Examens immunologiques :

L'immunopathologie s'intéresse aux taux des anticorps circulants et à la complémentémie.

a- Les anticorps :

Ils sont regroupés en deux : ceux dirigés contre les constituants du noyau et ceux dirigés contre les constituants cytoplasmiques.

▪ Les anticorps dirigés contre le noyau :

- anticorps antinucléaire, qui est très sensible mais peu spécifique :
- anticorps anti-DNA natif: est de spécificité élevée mais son absence n'élimine pas le diagnostic
- anticorps anti-Sm correspondent à de petits ARN nucléaires soluble; très spécifiques de la maladie lupique. Ils sont surtout constatés chez les sujets de race noire,
- anticorps anti-histone, pour l'atteinte rénale et le lupus induit,
- anticorps anti U1 RNP,
- anticorps anti Ro-SSA et antiLa-SSB pour l'atteinte cutanée subaiguë,

Les anticorps anti-histones H2a-H2b, anticorps antiRo-SSA sont surtout présents au cours du lupus induit par un médicament.

▪ Les anticorps dirigés contre les éléments cytoplasmiques :

- anticorps anti-mitochondriaux qu'on ne trouve qu'au cours de l'atteinte hépatique et choléstatique.
- anticorps anti-ribosomes, qui sont plus spécifique et fréquent au cours de l'atteinte neurologique.
- anticorps anti-phospholipides détectés par les tests syphilitiques VDRL et les tests d'hémostase qui mettent en évidence la présence d'anticoagulant circulant type lupique, confirmé par des examens immunologiques spécifiques (15),
- anticorps anti-cardiolipines détectés par la technique ELISA.

b-Les compléments :

La complémentémie basse avec ses fractions C3–C4 peut avoir préexisté chez certains patients les prédisposant à l'apparition de la maladie lupique. Elle peut être aussi secondaire à la maladie par consommation à la formation des dépôts de complexes immuns. Elle sert donc pour le diagnostic mais aussi pour le suivi ultérieur (2).

1.6.3. L'examen anatomopathologique

Le lupus band test à l'immunofluorescence directe est utilisé pour les pièces biopsies cutanées. Il montre des dépôts d'immunoglobuline type Ig A –Ig M –Ig G et des dépôts de complément sur la membrane épidermique ou sur la jonction dermo-épidermique.

1.7. Les critères diagnostiques

Actuellement on établit le diagnostic du lupus érythémateux systémique à partir des onze critères de l'association des rhumatologues américains. Ces critères ont été renouvelés en 1997 pour la classification de la maladie lupique. Quatre critères parmi ces onze suffisent à évoquer le diagnostic du lupus érythémateux systémique (4) (6).

Chaque critère a reçu un score pondéré pour apprécier la sensibilité et la spécificité de la maladie (4).

1.7.1. Les onze critères de l'ARA modifié en 1997 de la maladie lupique (6)

- 1- Eruption malaire en ailes de papillon
- 2- Eruption du lupus discoïde
- 3- Photosensibilité
- 4- Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- 5- Polyarthrite non érosive
- 6- Pleurésie ou péricardite
- 7- Atteinte rénale : protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures ou (++) ou cylindres urinaires
- 8- Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
- 9- Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperérythrocytose ou leucopénie inférieure à 4000 /mm³ ou lymphopénie inférieure 1500 / mm³ ou thrombopénie inférieure à 100.000/ mm³
- 10- Désordre immunologique :
 - anticoagulant circulant ou
 - anticorps anti-cardiolipine ou
 - anticorps anti DNA natif ou
 - anticorps anti Sm ou
 - fausse sérologie syphilitique :
 - VDRL + (Veneral Diseases Research Laboratory)
 - TPHA+ (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay)
- 11- Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaire.

1.7.2. Le score pondéré des critères préliminaires du lupus érythémateux systémique (4)

Critère	Score pondéré
- Cytopénie	1,5
- Erythème malaire	1,0
- Sérite	0,6
- Alopécie	0,6
- Photosensibilité	0,6
- Protéinurie >3,5 g/j.....	1,0
- Cylindres cellulaires	1,5
- Psychose ou convulsion	0,7
- Lupus discoïde	1,5
- Phénomène de Raynaud	0,3
- Fausse sérologie syphilitique	0,5
- Arthrite	0,1
- Ulcération nasale ou orale	0,1
- Biologie	
-FAN +.....	0,5
-FAN+ anti ADN- anti Sm -.....	0,3
-FAN+ anti ADN + anti Sm -.....	1,3
-FAN +anti ADN – anti Sm +.....	1,3
-FAN+ anti ADN + anti Sm +.....	1,4
-FAN -.....	- 1,8

Un score supérieur à deux est très évocateur d'un lupus érythémateux systémique.

2. Les formes de sévérité du lupus érythémateux systémique

Le lupus érythémateux systémique par opposition au lupus discoïde est d'emblée grave. Toutes atteintes viscérales à part l'atteinte cutanéo-articulaire peuvent revêtir la gravité de la maladie à un certain moment de la poussée. Pourtant l'atteinte rénale, neurologique centrale sont d'emblée de mauvais pronostic.

2.1. Atteintes rénales

L'atteinte rénale représente l'une des manifestations les plus méchantes de la maladie lupique. Elle peut révéler la maladie, et elle survient dans la majorité des cas au cours des cinq premières années de l'évolution (16).

Plusieurs facteurs de gravité de cette néphropathie ont été retrouvés. Ils constituent le critère de mauvais pronostic (3).

2.1.1. Facteurs de gravité de la néphropathie lupique

- Début dans l'enfance
- Sexe masculin
- Race noire
- Hypertension artérielle
- Présentation sous forme d'un syndrome néphrotique, quelque soit le type de néphropathie
- Créatininémie initiale élevée
- Intervalle prolongé entre le début et la biopsie ou un retard de prise en charge
- Glomérulonéphrite stade IV
- Hypocomplémentémie de consommation et anticorps anti-ADN élevés
- Poussée de néphropathie
- Absence de réponse thérapeutique au bout d'un an de traitement (3).

2.1.2. Diagnostics clinico-biologiques et anatomo-pathologiques de la néphropathie lupique

Cliniquement pauvre, ses signes sont liés à la protéinurie et à l'insuffisance rénale qui lors d'une poussée aiguë peut devenir rapidement progressive ou chronique (17) :

- protéinurie selon le stade de la néphropathie, allant d'une faible quantité jusqu'à un taux élevé (6),
- hématurie, même microscopique et isolée, marquant l'activité d'une glomérulonéphrite (18),
- hypocomplémentémie inconstante par consommation (6).

Dans tous les cas, la découverte d'une protéinurie associée ou non à une hématurie impose la ponction biopsie rénale. L'examen anatomo-pathologique montrera alors le degré d'atteinte des différentes structures du néphron (glomérules, tubules, interstitium, vaisseaux).

Cet examen peut donner un résultat pathognomonique d'une néphropathie lupique. C'est la présence d'un corps hématoxylique de Gross qui est une observation in situ du phénomène LE avec présence de noyau modifié par l'anticorps anti-nucléaire. Un aspect particulier des anses capillaires en fil de fer (wire loop) est donc évocateur de l'étiologie lupique. Il correspond à des dépôts sous membraneux particulièrement importants avec interposition de substance membranoïde sur le versant endothérial, donnant un aspect en double contour. La présence de structure tubuloréticulées dans les cellules endothéliales glomérulaires, inclusion des composées de ribonucléoprotéines et de membrane (19).

2.1.3. Corrélations anatomopathologiques

Dans la néphropathie lupique malgré la coexistence possible de l'atteinte de différentes structures du rein, l'atteinte glomérulaire est la plus importante. La glomérulonéphrite répond donc au modèle des glomérulonéphrites à dépôt d'immuns complexes.

Une classification de l'OMS distingue six différents niveaux d'atteinte rénale selon la glomérulopathie.

Classification OMS des atteintes rénales glomérulaires du lupus érythémateux systémique (version révisée en 1995)

Classe I : glomérule intact, asymptomatique

IA- rein normal à tous les examens

IB- dépôt à la microscopie électronique et à l'immunofluorescence.

Classe II : glomérulonéphrite avec atteinte isolée du mésangial

IIA- épaissement mésangial ou discrète hypercellularité

IIB- hypercellularité modérée

Classe III : glomérulonéphrite avec atteinte segmentaire et focale

III A- lésions nécrosantes actives

III B- lésions actives scléreuses

III C- lésions scléreuses

Classe IV : glomérulonéphrite avec prolifération extra-capillaire diffuse (protéinurie néphrotique et insuffisance rénale fréquente)

IV A- absence de lésions segmentaires

IV B- présence de lésions nécrosantes actives

IV C- présence de lésions actives et scléreuses

IV D- présence de lésions scléreuses

Classe V : glomérulonéphrite extra-membraneuse

VA- Glomérulonéphrite extra membraneuse pure

VB- Glomérulonéphrite extra-membraneuse et lésion de classe IIa ou IIb

Classe VI : glomérulonéphrite sclérosante évoluée avec fibrose glomérulaire, lésions interstitielles et vasculaires.

2.2. Atteintes neurologiques

Après l'atteinte rénale, l'atteinte neurologique constitue une des formes les plus redoutables. Elle occupe la troisième place dans les causes de mortalité après les complications infectieuses et rénales (7). La neuropathie lupique est liée à une atteinte du système nerveux central et périphérique.

2.2.1. Atteinte du système nerveux central

Elle se manifeste le plus souvent par une crise comitiale (20). Cette crise constitue le huitième critère de la classification des rhumatologues américains. Elle est liée à la présence d'un anticorps anti-phospholipide. Cet anticorps provoque un accident embolique touchant les vaisseaux cérébraux, ainsi qu'une inflammation du système nerveux central (20) (21). Elle peut également être une complication de la maladie due à un accident vasculaire conséquence d'un pic d'hypertension artérielle.

Elle engage le pronostic vital dans l'immédiat.

Une atrophie cérébrale non spécifique peut être mise en évidence par l'imagerie par résonance magnétique, une inflammation cérébrale au cours d'une tomographie à photon émission (Single Photon-Emission Computed Tomography) ou spectroscopie résonance magnétique (20).

Mais on peut rencontrer également:

- des syndromes méningés avec méningite à liquide clair aseptique,
- des déficits moteurs dominés par les atteintes hémisphériques avec hémiplégie, rarement une atteinte du tronc cérébral et médullaire type myélite (20),
- des atteintes des nerfs crâniens affectant surtout les nerfs optiques avec diplopie mais aussi une hypoguésie,
- des troubles cérébelleux avec vertige et ataxie (22),
- des céphalées et des migraines dues à une thrombose du sinus longitudinal ou transverse.

2.2.2. Atteinte du système nerveux périphérique

Ce sont des neuropathies périphériques des membres, qui peuvent être sensitives pures ou sensitivomotrices; la neuropathie vésicale (23).

2.3. Les autres formes viscérales graves

2.3.1. Cholangiopathie lupique

a- Manifestation clinique :

Cette manifestation peut apparaître isolément ou le plus souvent faisant suite à une atteinte hépatique. Les signes cliniques sont en rapport avec la rétention biliaire (24). Deux formes ont été observées.

- **La forme anictérique :**

Elle peut être muette cliniquement ou se manifester par un prurit isolé. Ce dernier est lié à la libération de médiateurs, tels l'histamine et à l'activation des mastocytes. Cliniquement, une bilirubinémie inférieure à 25 µmol /l traduit une absence d'ictère (25).

- **La forme ictérique :**

La présence d'ictère est un signe de choléstase. Il est d'intensité variable selon la rétention et la concentration sérique de la bilirubine, allant d'un ictère discret avec bilirubinémie inférieure à 50 µmol /l à un ictère verdâtre par dépôt de biliverdine.

Cet ictère est associé à une urine foncée, liée à l'élimination urinaire de la bilirubine conjuguée, à des selles normales ou décolorées. Le prurit et la bradycardie sont inconstants. Parfois une altération de l'état général, une fièvre et une douleur de type biliaire ou pancréatique sont observées.

La bilirubinémie augmente rapidement si l'obstacle est complet ou s'il est associé à une insuffisance rénale ou à une hémolyse (25).

b- Examens paracliniques

▪ **Mise en évidence de la cholestase**

La biologie a une sensibilité élevée mais moyennement spécifique.

- La phosphatase alcaline ne s'élève à trois fois la normale au cours d'une cholestase, ce qui n'est pas le cas dans une hépatopathie. Son dosage est peu spécifique mais très sensible.
- Le taux de gamma glutamyl transpeptidase, de 5' nucléotidase spécifique de la cholestase, augmente parallèlement à celui de la phosphatase alcaline.
- La bilirubine conjuguée est élevée si la cholestase est icterique et est très accentuée si la clearance de créatininémie est faible.
- Les aminotransférases élevées avec prédominance de l'ASAT reflètent une cytolysé hépatique et l'élévation de l'ALAT traduit une cholestase (25) (26).

L'imagerie permet de visualiser le niveau de l'obstacle de la voie biliaire avec une dilatation en amont. Elle peut aussi évoquer une image de lésion inflammatoire ou nécrotique selon l'examen pratiqué. Cette imagerie comprend :

- l'échographie hépatique et des voies biliaires,
- la tomodensitométrie, l'échotomographie, l'écho endoscopie,
- la cholangiowirsungographie rétrograde endoscopique,
- la cholangiographie transhépatique (27)

▪ **Mise en évidence de cholangiopathie lupique**

L'examen paraclinique de la cholangiopathie lupique comprend la biologie et l'anatomopathologie.

L'élévation du taux sérique des anticorps anti-mitochondriaux et des anticorps antinucléaires peuvent être absents au cours de la poussée de la maladie. Mais ils sont toujours détectés en dehors de poussée, même au cours de la rémission (24) (28)

La biopsie hépatique est un des moyens qui permet d'obtenir la pièce d'étude anatomo-pathologique. Elle est indiquée :

- si les voies biliaires extra hépatiques sont libres ou
- s'il y a une lésion focalisée, détectée par les autres investigations diagnostiques (27).

L'étude anatomo-pathologique montre une atteinte vasculaire et parenchymateuse. Le plus souvent l'angéite est constatée à un stade cicatriciel donnant un infarctus. L'atteinte parenchymateuse consiste en une fibrose péri- sinusoïdale, des aspects de peliose, de granulome, de cholangiolite.

2.3.2. Atteintes cardiaques

Elle intéresse les trois tuniques: péricarde, myocarde, et endocarde et sont dominées par les endocardites.

La péricardite dans 60 % des cas peut être muette cliniquement et être d'expression clinique dans 20 à 30 % des cas. Rarement elle se révèle par une tamponnade qui est alors de mauvais pronostic (1).

Toujours dépisté à l'échographie, la myocardite est rarement d'expression clinique. Elle se complique de troubles du rythme.

L'endocardite lupique verruqueuse a été décrite par Libman et Sacks conséquence d'une déposition de complément et des immunoglobulines au niveau des structures valvulaires (29). Elle se traduit cliniquement par une valvulopathie mitrale et aortique, à l'origine d'une insuffisance cardiaque congestive et d'une greffe oslerienne. Ces dernières constituent donc la gravité de la manifestation (16).

L'atteinte coronaire coexiste toujours avec l'atteinte cardiaque. Il s'agit d'artérite et de thrombose à l'origine d'angor ou d'infarctus du myocarde, responsable d'un pic de mortalité ou d'athérosclérose et calcification de l'artère coronaire (10).

Quelquefois relative à l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle peut être favorisée et /ou aggravée par la corticothérapie.

2.3.3. L'atteinte vasculaire viscérale

Le thromboses veineuses emboligènes existent dans 8 à 20 % des cas (4). Elles peuvent intéresser tous les territoires et sont responsable de défaillance multi viscérale grave et rapide. Elles sont liées à la présence d'anticorps anti-phospholipides et d'anticorps anti-coagulants circulants.

3. Traitement

3.1. Objectifs

Le traitement vise deux objectifs différents. A court terme ralentir la poussée dont l'évolution peut être mortelle dans l'immédiat; à long terme améliorer la qualité de la vie et essayer d'allonger sa durée en réservant à ce effet un arsenal thérapeutique lourd (exemple des immunosuppresseurs) (1) (3) (11) (30).

3.2. Stratégie thérapeutique

Le traitement de la maladie auto-immune est toujours médical. Il consiste à empêcher la formation des complexes immuns pouvant entraîner la destruction tissulaire (31) ainsi qu'à diminuer le risque thrombotique causé par les anticorps sur le plan hématologique. Le traitement des éventuelles complications est de règle.

3.3. Moyens

Le traitement peut être lourd et doit débuter le plus tôt possible (32). Il sera toujours couplé à une surveillance étroite et régulière. Il utilise :

- des règles hygiéno-diététique: proscription alcoololo-tabagique...

- des immunosuppresseurs chimiques: ciclosporine A, azathiopirine, cyclophosphamide, methotrexate, tacrolimus FK 506(53) (21) (31);
- des corticoïdes : methylprednisolone, prednisone
- autres: les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-malariques, les immunomodulateurs biologiques (immunoglobulines, plasmaphérèse), les inhibiteurs de complément, les acides déoxyursocholiques, l'hémodialyse (21) (24) (33).

3.4. Indications

La lourdeur des moyens thérapeutiques à utiliser est en rapport à la gravité de la forme de la maladie.

Pour les formes légères, on utilise généralement les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-malariques (hydroxychloroquine : 400mg / j), la corticothérapie courte à faible dose (prednisone inférieure à 10 mg / j) (1).

Pour les formes graves, on a recourt aux immunosuppresseurs. Le cyclophosphamide est utilisé en bolus (0,5 à 0,7 g / surface corporelle) par mois pendant 6 mois puis tous les trois mois pendant 2 ans (34). Les corticoïdes (methylprednisolone 1,5 mg / kg /j) seront utilisées en association aux immunosuppresseurs car l'effet des immunosuppresseurs est retardé (34). Le cyclophosphamide peut aussi être utilisé en per os (3mg/kg/j) pendant quelques mois (35) (30). Le tacrolimus FK 506 est aussi bien toléré pour les formes sévères (0,06-0,13mg/kg/j) pendant six à neuf mois (35).

Cas particuliers :

- Syndrome néphrotique : cyclosporine A, pentoxyphilline (31),
- Insuffisance rénale : hémodialyse
- Atteinte du système nerveux central : anti-coagulants (héparine initiale relayée par anti-vitamine K avec INR > 3) et plasmaphérèse,

inhibiteur de complément, methotréxate intra thécal si l'atteinte est sévère (20) (21) (31),

- Cholangiopathie : traitement de la forme sévère en association avec de l'acide déoxyursocholique (24).

3.5. Surveillance

Elle est clinico-biologique. Le risque infectieux est le plus redouté, par immunodéficience et par cytopénie ; ainsi que l'aggravation rapide des atteintes viscérales: rénale, neurologique, hépatique.

Les éléments de surveillance sont les suivants :

- NFS plaquette,
- VS – fibrine – CRP,
- protéinurie,
- HLM,
- créatininémie,
- FAN – anti DNA,
- anti Ro –anti La si grossesse,
- antiphospholipides –anticoagulants circulants,
- CH 50 (initialement),
- C3-C4 – cryoglobulinémie (1).

4- Evolution et pronostic

L'évolution du lupus érythémateux systémique est imprévisible ce qui justifie une surveillance prolongée. Elle se fait par poussées successives. Les deux types de formes cliniques de la maladie sont de pronostic différent, du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital.

Les formes bénignes cutanéo-articulaires peuvent régresser spontanément ou aussi s'aggraver. Les formes sévères viscérales sont souvent de pronostic fatal : la classe IV de la néphropathie, l'atteinte du système nerveux central, la coronaropathie ainsi que la cholangiopathie (20) (21) (24).

Pourtant l'utilisation de traitement actuel permet une survie à 10 ans dans plus de 90 % des cas (1).

NOTRE ETUDE

1- Objectif

Le diagnostic du lupus érythémateux systémique est plus facile au moment des poussées avec les manifestations multiples, apparentes et évocatrices. C'est aussi lors de ces poussées que l'on peut évaluer la gravité de la maladie, selon la nature des viscères manifestant une atteinte et leurs niveaux de gravité. Malgré que chaque cas de lupus soit voué à manifester des poussées dans son évolution, les cas de grande sévérité ne sont pas fréquents.

L'objectif de ce travail est de décrire un cas de lupus érythémateux systémique grave découverte en poussée, associant plusieurs manifestations viscérales sévères et atypiques. Nous allons donc présenter les formes viscérales graves du LES à travers cette observation.

2- Observation

Il s'agit de Mme Raz. J. 45 ans infirmière anesthésiste de bloc opératoire. Elle est admise dans le service de Réanimation – Néphrologique du CHU JR Andrianavalona le 19-09-02 pour insuffisance rénale de découverte récente avec une clearance de 42 ml/mn, associée à un ictere.

Antécédents

On note dans ses antécédents

- une hypertension artérielle connue depuis 2 ans, traitée avec alphaméthyldopa,
- une cholécystite aiguë, alithiasique, isolée en 1997. Aucune manifestation systémique n'a été rapportée. Elle a reçu comme traitement : du chloramphénicol et du métronidazole de dose inconnue, et pendant une durée non déterminée. Au bout de deux mois, une nette rémission a été observée. Son étiologie précise n'a pas été retrouvée.

Histoire de la maladie

La maladie a commencé vers juillet 2002 par une altération de l'état général à type d'asthénie d'installation progressive. En même temps la tension artérielle restait élevée malgré le traitement par l'alphamethylldopa. Ce traitement a alors été changé en captoril.

En Août 2002, l'asthénie a marqué une aggravation et a justifié un bilan biologique qui a emmené à la découverte d'une insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine à 42 ml/mn. Son médecin traitant a changé le captoril en valsartan.

En début sept 2002 s'est installé rapidement un ictere cutanéo-muqueux précédé d'une période de myalgie, d'arthralgie et de fièvre modérée accompagné de frisson. L'arthralgie a été transitoire, sans signe inflammatoire local. Elle a gêné la patiente pendant quelques jours seulement. L'ictère était généralisé et prurigineux dès le début. La patiente est venue en consultation deux jours après son apparition et a été hospitalisée.

Signes cliniques à l'entrée

A l'entrée, elle s'est plainte d'une asthénie, de douleur au niveau de l'hypochondre droit de projection hépatique, à type de piqûre quelquefois brûlure.

Examen clinique

Son examen a montré un amaigrissement avec perte de poids de cinq kilos par rapport à son poids habituel, en environ deux mois. Cet examen a constaté l'ictère franc généralisé, cutanéo-muqueux, prurigineux laissant des lésions de grattage. Des oedèmes mous, indolores ont été remarqués au niveau des membres inférieurs et des paupières.

La palpation profonde de la région hépatique a révélé une douleur exquise à fond permanent. L'auscultation cardio-pulmonaire n'a révélé aucune anomalie. L'examen neurologique, l'examen des appareils digestif, locomoteur, tégumentaire, l'examen des organes lymphatiques ont été normaux. En particulier, l'absence de lésion cutanée pouvant évoquer le lupus a été notée.

Examens biologiques

Les examens biologiques standard étaient perturbés, on a noté :

- une anémie normochrome normocytaire, hémolytique avec test de Coombs (+), et un effondrement de l'haptoglobine, une leucopénie globale, une légère diminution du taux des plaquettes (tableau n°1),
- une aggravation de l'insuffisance rénale un mois après le premier bilan, passant de 42ml/mn de clearance de la créatinine à 17ml/mn, une hématurie microscopique et une protéinurie de type glomérulaire (tableau n°2),
- une cytolysé hépatique (élévation des ASAT à 17 fois la normale, ALAT à 3 fois la normale, hypo albuminémie, élévation des phosphatases alcalines et LDH), une choléstase à bilirubine conjuguée (tableau n°3) (tableau n°4),
- une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie à 1,5N (tableau n°4).

Imagerie

Une radiographie thoracique à pénétrance parenchymateuse, incidence de face faite le 25-09-02 n'a montré aucune anomalie.

Première conclusion

Il s'agit d'une patiente de 45 ans, infirmière anesthésiste, admise pour ictere et insuffisance rénale, et qui a présenté une atteinte pluri-organique : une glomérulonéphrite rapidement progressive, une atteinte hépatique cytolytique et choléstatique, une atteinte hématologique avec pancytopénie, une atteinte pancréatique de manifestation biologique, une atteinte articulaire. Cependant la malade n'a encore présenté ni manifestations cutanées, ni manifestations cardiaques, ni manifestations neurologiques. Cet ensemble d'atteintes organiques a orienté vers les explorations de maladie systémique.

Evolution

Au dixième jour de son hospitalisation et dans l'attente des résultats des nouvelles explorations, on a observé une brusque aggravation de la maladie avec

<i>Dates d'examen</i>	<i>Le 25-09-02</i>	<i>Le 05-10-02</i>
Hématies	3,28 10¹²/l	3,53 10¹² /l
Hémoglobine	95 g/l	95g/l
Hématocrite	0,272	0,298
VGM	83 µ 3	84 µ3
Charge TGMH	29,2 pg	27pg
CGMH	350 g/l	319 g/l
Indice de distribution globulaire	18,5	18
Leucocytes	2,8 10⁹ /l	9,8 10⁹ /l
Neutrophile	2,3 10⁹/l	8,96 10⁹ /l
Eosinophile	0,0	0,06 10 ⁹ /l
Basophile	0,0	0,01 10 ⁹ /l
Lymphocyte	0,28 10⁹/l	0,24 10⁹ /l
Monocyte	0,19 10⁹/l	0,58 10 ⁹ /l
Plaquettes	145 10⁹/l	195 10⁹ /l
Haptoglobine	0,19 g/l	0,59-1,57
Vitesse de sedimentation des hematies	50/mn	

Tableau n°1 : *Les anomalies hématologiques*

<i>Date d'examen</i>	<i>23-08-02</i>	<i>25-09-02</i>
Urée	5,3 mmol/l	
Créatininémie	118 µmol /l	511 µmol /l
Clearance de la créatinine	42 ml/mn	17 ml/mn
Calcium plasmatique	2,1 mmol /l	
Phosphore plasmatique	1,4mmol/l	
<i>Culot HLM</i>		
Hématie	35.555 /mn	
Leucocyte	111.111/mn	
Proteinurie de 24 heures	1,75 g	

Tableau n°2 : *Les anomalies de la fonction rénale*

	<i>Valeurs de la patiente</i>	<i>Valeurs de référence</i>
Taux de prothrombine	90%	70-100
Protidémie totale	64g/l	64
Albuminémie	21,3g/l	32-50
Alpha 1 globuline	1,8g/l	1-4
Alpha 2 globuline	5,8g/l	5-11
Bêta globuline	5,6g/l	7-13
Gamma globuline	29,2g/l	7-15

Tableau °3: *Le profil protéique de la patiente*

	<i>Valeurs de la patiente</i>	<i>Valeurs de référence</i>
ASAT	635 UI/l	14-36
ALAT	182 UI/l	7-56
LDH	1082 UI/l	300-680
CPK	13.343 UI/l	30-150
Phosphatases alcalines	234 UI/l	40-125
Bilirubine conjuguée	165 µmol/l	
Bilirubine libre	2µmol/l	
Bilirubine totale	248µmol/l	<25
Lipasémie	446UI/l	<300
Amylasémie	125UI/l	<120

Tableau n°4: *Enzymologie*

apparition de manifestations cutanées et neurologiques. Pour l'appareil tégumentaire, il s'agissait de lésions érythémateuses du visage, typiques, en vespertilio associées à des ulcérations de la muqueuse buccale. Comme manifestations neurologiques, des crises convulsives tonico-clonique généralisées itératives et un trouble de la conscience avec état confusionnel sont apparus. La patiente n'a pas présenté de signes neurologiques focalisés. En outre, la diurèse a commencé à diminuer jusqu'à donner une oligo-anurie.

- *Les examens biologiques :*

L'insuffisance rénale est restée stationnaire avec une clearance de créatinine à 17 ml/mn,

L'anémie normochrome normocytaire (tableau n°1) et hémolytique a été aggravée par une hémorragie digestive.

Une hyperleucocytose est apparue, la thrombopénie s'est légèrement améliorée (tableau n°1).

La *C-Reactive protein* est restée à un taux normal (<10) (tableau n°5)

Le taux de prothrombine était normal (tableau n°5) et les D-Dimères très élevées (tableau n°4).

Le myélogramme n'a pas montré d'anomalie notable à part une légère diminution de la richesse dans l'ensemble (tableau n°6).

- *Les examens immunologiques montrent :*

- une hypocomplémentémie (C3), fraction C4 normale,
- une élévation des trois familles d'immunoglobulines : Ig M, Ig G, Ig A,
- la présence d'anticorps anti-nucléaire, il s'agissait uniquement d'anticorps anti-DNA natif,
- la présence d'anticorps anti-histone à un taux fortement positif,
- la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles non spécifique,

	<i>Valeurs de la patiente</i>	<i>Valeurs de référence</i>
Protéine C réactive	< 10	<10
Alpha foeto-protéine	37,7 ng/l	<10
Cryoglobulines sériques	négatives	
ferritinémie	340µg/l	100µg/l
D. Dimères	3125	<500

Tableau n°5: *Le profil protéique inflammatoire*

	<i>Valeurs de la patiente</i>	<i>Valeurs de référence</i>
Lignées granuleuses :		60-70%
myéloblastes	2%	0-2%
Promyélocytes	5 %	1-4%
myélocytes neutrophiles	15%	10-15%
Métamyélocytes neutrophiles	15 %	10-20%
polynucléaires neutrophiles	29 %	15-25%
polynucléaires éosinophiles	2 %	0-1%
Lignées érythroblastiques :		20-30%
érythroblastes basophiles	1 %	1-3%
érythroblastes polychromatophiles	6 %	5-15%
érythroblastes acidophiles	15 %	5-10%
Lymphocytes	6 %	5-15%
Plasmocytes	2 %	0-3%
Monocytes	2 %	0-3%

Tableau n°6: *Myélogramme*

	<i>Valeur de la patiente</i>	<i>Valeurs de référence</i>
Complémentémie fraction C3	0,53g/l	0,60-1
Complémentémie fraction C4	0,13 g/l	0,10-0,30
Immunoglobuline A	4,08 g/l	0,80-0,69
Immunoglobuline G	25 g/l	6,82-12,66
Immunoglobuline M	2,73g/l	0,70-1,99
Test de Coombs	positif	
Ac anti-nucléaire	1/1280	>1 /80
Ac anti-ADN natif	1/10	<1/10
Ac anti-histone	5,8µg/l	0,5µg/l
Ac anti-phospholipides	négatif	

Tableau n°7: *Immunologie*

Sérologie virale de l'hépatite A	Négative
Recherche d'antigène HbS	Négative
Sérologie virale de l'hépatite B	Négative
Sérologie virale de l'hépatite C	Négative
Sérologie virale du HIV	Négative

Tableau n°8: *Sérologies virales*

- l'absence d'anticorps anti-phospholipides,
- l'absence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire,
- l'absence de cryoglobulinémie (tableau n°7).

Les sérologies des hépatites virales A, B, et C étaient négatives,

Les sérologies des VIH 1 et 2 ainsi que celle de la leptospirose étaient négatives (tableau n°8).

• *Les imageries*

Le scanner abdominal a été réalisé. Il a montré une néphromégalie et une mutité rénale bilatérale. Une petite zone rétro rénale gauche spontanément hyperdense ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste a évoqué un hématome, et a posé un problème d'identification. La tête du pancréas était mal visualisée mais semblait normal, avec un cholédoque de 7 mm, dans les limites de la normale. Un épanchement péritonéal peu abondant a été mis en évidence.

Au total, le scanner concorde avec le diagnostic de glomérulonéphrite aiguë avec insuffisance rénale et de pancréatite congestive mineure.

• *L'examen anatomo-pathologique*

L'analyse histologique a porté sur un cylindre cortical rénal comportant seize glomérules perméables. Ils sont limités par une capsule de Bowman fine. Tous ces glomérules sont le siège d'une prolifération de cellules épithéliales avec formation de croissant : deux croissants cellulaires et un croissant fibro-cellulaire non circonférentiel.

Il s'y est associé une inflation mésangiale dans trois glomérules et deux synéchies glomérulo-capsulaires.

Le secteur tubulo-interstitiel est peu modifié. Les artéries ont été morphologiquement normales. En conclusion, un aspect histologique d'une Glomérulonéphrite extra capillaire diffuse classe IVc.

Deuxième conclusion

A ce stade de son évolution, on observe donc des manifestations pluriorganiques avec :

- une atteinte cutanée typique du lupus : l'erythème en « vespertilio »,
- une atteinte rénale : glomérulonéphrite rapidement progressive,
- une atteinte articulaire : polyarthrite non érosive,
- une atteinte hépatobiliaire : cytolysé et cholestase intra hépatique,
- une atteinte hématologique : pancytopénie avec anémie hémolytique,
- une atteinte pancréatique : pancréatite congestive,
- une atteinte neurologique centrale : crises convulsives et état confusionnel.

Ce tableau est accompagné d'un important syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation élevée, élévation des protéines inflammatoires, l'abaissement du taux des compléments. Seule la CRP avait un taux normal.

Les examens immunologiques évoquent le Lupus érythémateux systémique avec la présence des anticorps anti-DNA natif, anticorps anti-histone, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Traitements

La patiente a été traitée avec :

- | | | |
|--------------------------|---------------------|------------|
| - un anti-hypertenseur : | nifedipine..... | 20 mg / j |
| - des antibiotiques : | ciprofloxacine..... | 500mg/j |
| | érythromycine | 2g / j |
| | metronidazole..... | 750 mg / l |

Pendant dix jours devant la manifestation cholecystique fébrile du révélatrice

- | | | |
|-------------------------|---------------------|-----------|
| - un anti-coagulant : | fraxiparine..... | 0,3 ml |
| - un anti-convulsivant: | phénobarbital | 0,05mg /j |
| | diazépam | 10 mg / j |

- un traitement déplétif : furosemide 80mg(3 jours)
- un traitement de gastrite M-Ranitidine 150 mg / j)

Dans l'attente des résultats d'examens biologiques du deuxième groupe de bilan, et devant l'apparition des signes cutanés et neurologiques évocateurs, la corticothérapie a été entamée sous forme de bolus de 750 mg de methylprednisolone par jour pendant 3 jours, relayé avec une dose d'entretien de 60 mg par jour. Elle a aussi bénéficié d'une séance d'hémodialyse et de la transfusion de deux poches de culot globulaire, respectivement pour corriger une hyperkaliémie menaçante et une anémie mal supportée.

Dans l'évolution après traitement on a noté :

- une amélioration de l'état neurologique : arrêt des crises convulsives, amélioration de l'état de conscience,
- l'apparition de syndrome hémorragique avec hémoptysie, hémorragie digestive et hématurie macroscopique,
- une reprise de la diurèse, sans amendement de l'insuffisance rénale.

La patiente a décédé dans un tableau de défaillance multiviscérale au treizième jour de corticothérapie, malgré les tentatives de suppléance de l'insuffisance rénale, les corrections de l'anémie. Le tableau hémorragique thrombopénique est resté permanent, et constituait une des principales causes de la défaillance multiviscérale.

Troisième conclusion

Il s'agit d'une femme de 45 ans, admise dans le service pour insuffisance rénale et ictere, présentant un lupus érythémateux systémique.

Elle a eu dans ses antécédents une hypertension artérielle évoluant depuis deux ans traitée avec de l'alphanéthylldopa, puis captopril et valsartan un mois avant son admission; une cholécystite aiguë en 1997.

Des manifestations polyviscérales ont été observées dont deux révélatrices :

- une manifestation rénale avec insuffisance rénale rapidement progressive sur glomérulonéphrite proliférative extracapillaire, et syndrome néphrotique cortico-resistant,
- puis hépatique et cholécystique probable qui se traduisent cliniquement par un ictere et biologiquement par une cytolysé et une cholestase.

Les autres manifestations sont :

- manifestation cutanée lupique aiguë en vespertilio au niveau de la face, mais absence de lésion discoïde,
- manifestation neurologique par atteinte du système nerveux central avec crise convulsive tonico-clonique et confusion mentale résolue par la corticothérapie,
- manifestations articulaires transitoires avec polyarthrites non érosives,
- manifestations pancréatiques cliniquement muettes avec hyperamylasémie et hyperlipasémie, de type œdémateux à l'imagerie,
- manifestation hématologique avec pancytopenie périphérique, l'anémie était à la fois hémolytique, inflammatoire, mais aussi liée au syndrome hémorragique et à l'insuffisance rénale.

L'examen cardio-pulmonaire, l'examen des organes lymphatiques, l'examen des séreuses n'ont trouvé aucune anomalie.

Les examens immunologiques spécifiques ont montré la présence significative d'anticorps anti-nucléaires à type d'anticorps anti-DNA natif à des taux faiblement

supérieurs à la normale, d'anticorps anti-histone très élevés. Une hypocomplémentémie fraction C3 est aussi observée. Par contre l'anticorps anti-phospholipide a été absent.

Des traitements corticoïdes et des adjuvants ont été institués mais la maladie évolue rapidement vers l'aggravation avec l'apparition d'un tableau hémorragique diffus en quinze jours: urinaire, digestif et pulmonaire qui déstabilise l'état hémodynamique de la patiente ; et la non amélioration de la fonction rénale.

La mort de la patiente est survenue dans un tableau de défaillance multi viscérale, empêchant les autres investigations thérapeutiques et paracliniques.

DISCUSSIONS

Notre observation concerne un cas de lupus érythémateux systémique sévère. Huit des onze critères de l'ARA ont été observés (lui donnant un score pondéré de 5,1) alors que quatre critères seuls suffisent pour affirmer le diagnostic (1). La patiente a présenté:

- une éruption malaire en aile de papillon,
- des ulcérations buccales,
- une polyarthrite,
- une atteinte rénale de type glomérulonéphrite,
- une atteinte neurologique se manifestant par des crises convulsives,
- une atteinte hématologique avec anémie et leucopénie,
- un désordre immunologique avec présence d'anticorps anti-DNA natif,
- une présence d'anticorps anti-nucléaire.

Ces huit critères servent à la fois à poser le diagnostic positif du lupus et à en définir la gravité.

1- Sur l'épidémiologie

1.1. Fréquence :

Notre étude concernait un cas de lupus grave chez une patiente malgache hospitalisée dans un Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. Il s'agit d'une étude rétro et prospective, monocentrique qui ne peut représenter une population ou une série d'étude. Notre résultat ne montrait donc pas la fréquence de cette maladie.

Par contre du fait de l'amélioration de la qualité de la prise en charge en dermatologie, la maladie lupique est beaucoup plus souvent retrouvée dans les registres hospitaliers malgaches actuellement. Le lupus érythémateux systémique est détecté

précocement lors d'une consultation dermatologique par ses manifestations cutanées. Ceci expliquait à notre connaissance la croissance apparente de sa fréquence.

Symmons en 1995 sur une population d'origine africaine rapportait que le LES est rare en Afrique de l'ouest. En Afrique central et sud sa fréquence augmentait (36). En Amérique, aux Caraïbes, en Europe elle était très élevée car le niveau socio-économique de la population en général est élevé, et les malades ont toujours bénéficié de consultation médicale. La prédominance des facteurs génétiques et environnementaux était importante. Ces dix dernières années on assiste à une augmentation du nombre de LES chez la population noire.

1. 2. Sex-ratio :

Notre cas est celui d'une femme non gravide, en période d'activité sexuelle et sans notion de prise de contraceptif hormonal. Nos données se rapprochaient de ceux de la littérature avec prédominance du genre féminin. Selon Randria, sur une série malgache de 13 patients en 2001, la sex-ratio était de 2/10 (9), celle de Manzi en 2001 était de 1/10 (7). Cette préférence est liée à l'action de l'oestrogène. Le genre masculin était rarement atteint mais il présentait souvent la forme sévère (37).

1. 3. Race :

Notre patiente est une femme de race noire, malgache, de l'ethnie merina. Les études malgaches n'ont rapporté aucune distinction épidémiologique entre les différentes ethnies existantes. Du point de vue international, Symmons mentionnait que la race noire était la plus atteinte, et serait l'une des facteurs de gravité de la maladie (8) (36); sa mortalité était précoce par rapport à celle de la race blanche, ceci pourrait s'expliquer par le retard du diagnostic et l'inadéquation de la prise en charge (37). Les ethnies les plus concernées sont les asiatiques, les indiens, les hispaniques (7).

1. 4. Age :

Le LES de notre patiente commençait à se manifester à l'âge de 46 ans. C'est un âge de début tardif par rapport aux séries des littératures malgaches et étrangères. Pour les deux études malgaches sur le LES et sur les néphropathies lupiques, les moyennes d'âge étaient respectivement de 37 ans et de 31 ans (9) (3). Dans des séries concernant la race noire comme en Martinique, les patientes étaient plus jeunes, avec un âge moyen de 30 ans (38). Par contre dans une autre série réalisée en Angleterre en 1982, 25 des 113 cas avaient 55 ans et présentaient la forme simple (39).

Malgré cet âge d'apparition tardif, la maladie lupique de cette patiente se présentait sous sa forme sévère avec atteinte multiviscérale grave d'emblée. Habituellement, la progression en âge s'associe à un amendement de la gravité de la maladie. Ceci s'expliquerait par l'approche de la ménopause (37). Malgré que notre patiente soit encore en période d'activité génitale, elle faisait partie d'une exception par son âge de début avancé associé à une forme grave de la maladie.

2- Sur l'éventualité du caractère induit

Deux médicaments auxquels notre patiente a été confrontée sont réputés inducteurs de lupus : l'alphanéthyldopa et l'halothane (40). Elle prenait l'alphanéthyldopa depuis deux ans, or la prise était arrêtée deux mois avant son admission. A ce moment de son évolution, elle ne présentait qu'une asthénie non expliquée comme signe clinique. D'autre part, la manifestation et l'aggravation de la maladie ne commençaient que deux mois après cet arrêt. Dans le cas de l'halothane notre patiente y a été assez longtemps exposée au cours de sa carrière. L'exposition en était difficile à quantifier. Quoi qu'il en soit, la patiente n'était plus en contact avec l'halothane depuis deux mois avant son hospitalisation.

A noter que notre patiente ne prenait jamais ni des contraceptifs hormonaux ni des anti-tuberculeux, médicaments que l'on retrouve fréquemment à Madagascar et qui sont surtout réputés inducteurs de la maladie.

La littérature affirme que la régression de la maladie induite était de règle après l'arrêt du produit inducteur (1). En outre les manifestations au cours du lupus induit étaient rarement graves, notamment les atteintes rénales et neurologiques qui étaient exceptionnelles. Seules les manifestations cardiaques et pulmonaires étaient rapportées (6), ce qui n'était pas le cas de notre patiente.

Compte tenu de ces expositions aux inducteurs et de la mise en évidence de l'anticorps anti-histone au taux élevé, le caractère induit était évoqué. Cependant cet anticorps n'était pas spécifique, on le retrouvait aussi dans 20 à 30% de lupus primitif (4). Le caractère induit du lupus de notre patiente était difficile à affirmer.

3- Sur la circonstance de découverte

La circonstance de découverte pour notre cas était des plus atypiques parce que les manifestations initiales étaient faites d'ictère franc puis d'insuffisance rénale, seul un cas similaire était décrit en Israël en 2002 (24). C'était au cours de l'évolution de la poussée qu'apparaissaient les autres manifestations : cutanées, articulaires, neurologiques, hématologiques et pancréatiques. Dans la plupart des cas le lupus cutané précédait les autres manifestations (26).

Randria rapportait que 33% de lupus étaient découverts au cours d'une manifestation cutanée et 18 % au cours d'une manifestation rénale dont aucune insuffisance rénale. C'était surtout le syndrome néphrotique et l'hématurie qui faisaient découvrir la maladie (9).

Pour les autres séries d'étude, Les manifestations cutanéo-articulaires révélaient le plus souvent la maladie. Louzir signalait dans des séries tunisiennes de 76 patients en 2003 que la maladie était découverte surtout au décours de manifestations cutanées dans 90%, articulaires dans 62%, puis rénales et autres (16) (41).

4- Sur les différentes manifestations

4.1. Les manifestations cutanées

Pour notre cas la manifestation aigue cutanée (l'erythème en vespertilio) n'était apparue qu'après les autres signes, les formes discoïdes étaient absentes. Devant ce

signe plus typique le diagnostic de la maladie lupique était évoqué et affirmé. La phase critique de la poussée s'était aussi avérée lors de ce moment. Le caractère photosensible n'a pas pu être démontré car la patiente n'était plus mise en contact avec les rayons solaires directs. Seule la chronologie d'apparition de ce signe faisait la distinction de notre résultat par rapport à celle des autres séries de la littérature, le type de lésion cutanée était pareil.

Dans une série malgache de Randria en 2001, 100% faisait des manifestations cutanées (érythème en vespertilio et lupus discoïde) dont 66,7% photosensibles (9).

Les manifestations cutanées retrouvaient dans 100 % des cas dans une série sénégalaise en 1998 (42) et également dans une série anglaise (39). Seuls 86 % des lupus cutanés subaigus de la série anglaise étaient photosensibles (39).

4.2. Les manifestations articulaires

Des polyarthrites transitoires étaient observées chez notre patiente, ayant apparu tout au long de l'évolution de la maladie.

Selon Randria, cette manifestation était moins fréquente dans la série malgache, seule 58,3% la présentait (9). Par contre dans la série sénégalaise elle était de 97% (42).

4.3. Les manifestations rénales

Le pronostic de cette maladie dépendait essentiellement de cette manifestation (17). Du point de vue clinique, notre patiente présentait dix des onze facteurs de gravité clinico-biologiques des néphropathies lupiques. Comme facteurs de gravité clinique, nous citions pour elle le terrain de race noire, l'hypertension artérielle, la présentation de sa néphropathie sous forme d'un syndrome néphrotique. Du point de vue biologique, elle associait la créatininémie initiale élevée, et l'hypocomplémentémie. Le taux d'anticorps anti-ADN natifs était un facteur de gravité s'il est élevé, ce qui n'était pas le cas de la patiente. Les autres facteurs de gravité étaient l'intervalle prolongé entre le début de la maladie et la biopsie rénale, associée à un retard de prise en charge, le type de sa gloméronéphrite: classe IV, la poussée de néphropathie.

La néphropathie était ici une glomérulonéphrite proliférative diffuse. Ce type de néphropathie lupique était de mauvais pronostic. La survie était généralement de moins de cinq ans (43).

Notre patiente présentait aussi une créatininémie élevée à $238\mu\text{mol/l}$ dès la découverte de la maladie. Le seul signe clinique à ce moment était une asthénie. D'après Levey et Coll, cette créatininémie initiale élevée est un élément important, associé à une évolution souvent fatale (34).

L'existence ou le nombre de poussées de néphropathie était corrélé à un mauvais pronostic dans les cas de lupus érythémateux systémique. Chaque poussée aggravait l'insuffisance rénale, et même s'il y avait amélioration après la poussée, l'insuffisance rénale pré-existante progressait souvent (43).

La durée d'évolution avant la ponction biopsie rénale était considérée par certains auteurs comme un facteur de gravité. En effet, c'est la biopsie rénale qui donne la précision nécessaire au diagnostic de la néphropathie, et de là, la conduite thérapeutique adéquate pouvant modifier le pronostic de la maladie. Pour cette patiente, cette durée s'élevait au total à 10 semaines. Ce délai ne pouvait être considéré comme long. Toutefois, devant la gravité du cas et la rapidité de son évolution, une prise en charge précoce aurait toujours été préférable. Ceci n'était pas le cas, car les manifestations initiales n'ont pas évoqué le lupus en premier.

Du point de vue immunologique, une hypocomplémentémie C3 a été observée. Cette baisse du C3 sérique peut être liée à l'activité de la maladie (44).

Tous ces différents facteurs conditionnaient le mauvais pronostic pour cette patiente.

Une étude malgache de Randria rapportait que 58,3% de malades lupiques présentaient une néphropathie dont 39% sous forme d'une protéinurie et 19,3% d'insuffisance rénale (9). Sur les différents facteurs de risque, aucune patiente n'a présenté d'hypertension artérielle, 19,3% avaient une créatininémie initiale supérieure à $106\mu\text{mol/l}$, une hypocomplémentémie dans 100% des cas, 39% avaient des anticorps anti-DNA natifs positifs, 29% présentaient une poussée de néphropathie. Chaque patiente a présenté en moyenne 2,66/5 des facteurs de gravité dont la plus fréquente était l'hypocomplémentémie (9).

Dans 25 % de la série anglaise l'atteinte rénale était présente (26). Elle était de 48 % dans une série martiniquaise (38). Des auteurs africains rapportaient que l'atteinte rénale était plus fréquente chez les noirs. Il s'agissait cliniquement de protéinurie associée à une hématurie voire une insuffisance rénale (36), comme pour le cas de notre patiente.

Du point de vue anatomopathologique, la biopsie rénale de notre patiente montrait une prolifération extra-capillaire diffuse avec inflation mésangiale et synéchie tubulo-interstitielle, classe IVc de la néphropathie lupique. Cela concordait avec les manifestations cliniques. A notre connaissance aucune étude n'était encore rapportée à propos des ponctions biopsies rénales à Madagascar. Notre résultat concordait bien à ceux de la littérature sur le type anatomo-pathologique de la néphropathie lupique.

D'après Moroni, le type d'atteinte rénale le plus fréquent dans les cas de lupus érythémateux systémique était la néphropathie classe IV. Elle était présente chez 50 % des malades lupiques. La néphropathie lupique classe V était présente dans 10 % des malades, et les autres classes de néphropathies étaient rares (44).

4.4. Les manifestations neurologiques

Ces manifestations n'étaient apparues qu'un mois après la poussée d'une insuffisance rénale, et deux jours avant la manifestation cutanée. Elles s'étaient résumées en des crises convulsives tonico-clonique et un état confusionnel pour notre patiente.

Pour la série malgache elles étaient de 25%. L'attente neurologique centrale sous-forme de crise convulsive était la principale manifestation (9).

Après les manifestations rénales, l'atteinte neurologique centrale était fréquente : 23 % dans la série sénégalaise (42).

Sur le plan biologique cette atteinte centrale serait liée à la présence d'anticorps anti-phospholipides secondaires au lupus érythémateux systémique (21), lesquels n'étaient pas été retrouvés chez notre patiente.

4.5. Les manifestations cardio-vasculaires

Aucune manifestation cardiaque n'était retrouvée chez notre patiente. Parmi les patientes malgaches de Randria (9), 33,33% présentaient des manifestations cardiovasculaires à type de péricardite corticosensible et de thrombose veineuse.

L'atteinte cardiovasculaire était retrouvée dans 44 % des cas d'une série marocaine. Il s'agissait de valvulopathie et de myocardiopathie (45).

4.6. Les manifestations hépatiques

Pour notre patiente il était difficile de ramener la choléstase à une origine lupique. Le titrage des anticorps anti-mitochondriaux à distance de la poussée lupique n'a pu être réalisée (patiente décédée au cours de la poussée) ainsi que la ponction biopsie hépatique. La présence d'anticorps anti-mitochondrial confrontée au résultat de la ponction biopsie hépatique aurait pu trancher le dilemme. Cependant, l'apparition de l'ictère avec cytolysé et choléstase hépatique à la biologie faisait discuter d'autres étiologies dont les hépatites médicamenteuses, ou une cirrhose biliaire primitive associée.

Une question se posait également à propos de l'éventuelle étiologie lupique de la cholécystite antérieure isolée, qui disparaissait spontanément.

A Madagascar cette manifestation hépatobiliaire n'était jamais encore décrite.

En Oklahoma, USA, une série d'étude en 1993 de 35 nouveau-nés retrouvait 10 % d'atteinte hépatique d'origine lupique à type d'hépatites auto-immune en dehors des autres causes d'atteinte hépatiques (46). Par contre nous n'avions pas de chiffre sur les atteintes choléstatiques. Un seul cas était rapporté en Israël, avec un mode d'installation similaire à celui de notre patiente (24).

5. Sur la biologie

Pour notre patiente l'hémogramme avait mis en évidence une pancytopenie. L'anémie pouvait être expliquée par l'hémolyse directe, l'inflammation, l'hémorragie, et l'insuffisance rénale, lesquelles étaient tous observées au cours de la maladie lupique.

Pour cette patiente, l'hémolyse est prouvée par le test de Coombs. Homberg en 1999 mentionnait sur une étude de 20 patients que l'anémie hémolytique peut être iatrogène. L'alphanéthyldopa qui était pris de façon prolongée chez notre patiente, pouvait entraîner la formation d'auto-anticorps : anticorps anti-Rh Ig G anti-érythrocyte, anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-actine. Ils apparaissaient après six mois de traitement chez 20% de patients traités, seuls 2% présentaient une anémie (47).

L'important syndrome inflammatoire avec VS élevée et élévation de la ferritinémie montrait une part inflammatoire dans le mécanisme de cette anémie. La perte hémorragique avait participé à l'aggravation de l'anémie tardivement, et la participation de l'insuffisance rénale dans cette anémie n'était pas à négliger devant son caractère aergénératif, même si l'évolution de la néphropathie était rapide.

Pourtant les manifestations cliniques au niveau des organes lymphatiques (splénomégalie et adénopathie) étaient absentes pour notre patiente.

L'atteinte hématologique était rencontrée dans 83% des cas de la série malgache, la plus fréquente était la pancytopénie et cliniquement la présence d'adénopathie et de splénomégalie (9).

Parmi les patients lupiques de la série anglaise (39), 54 % présentaient une atteinte hématologique à type de pancytopénie et d'anémie hémolytique.

Pour le taux sérique des D.Dimeres, une forte élévation en faveur de thrombose veineuse profonde était mise en évidence pour notre patiente. Les manifestations neurologiques centrales pourraient s'expliquer par cette hypothèse. Ces manifestations thrombotiques étaient les principales manifestations rencontrées au cours du Syndrome des Anti-phospholipides (15) syndrome que l'on ne pouvait retenir pour notre cas. Une telle élévation pouvait aussi s'observer au cours des problèmes hépatiques, comme c'était le cas de notre patiente, et au cours d'une coagulation intravasculaire disséminée. Le cas de notre patiente n'évoquait pas cette hypothèse devant la présence d'un taux de prothrombine élevé à 90%, alors que ceux inférieur à 50%, au plus 65% l'évoquaient (48).

Concernant les anomalies immunologiques ; Les anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natif étaient présents chez notre patiente à un taux légèrement supérieur à la normale. Chez les autres patients lupiques malgaches, le taux de positivité de ces deux anticorps était de 66,7% (9) et il était aussi de 72% pour les Sénégalais (42). Cet anticorps était donc moins spécifique pour les patients lupiques malgaches que pour les autres. L'élévation des anticorps anti-DNA natif était rapportée par plusieurs auteurs comme un facteur de gravité aussi bien pour la maladie entière que pour la néphropathie. Son taux était corrélé à l'activité de la maladie (43). L'anticorps anti-Sm n'était pas dépisté pour notre cas pourtant cet anticorps était très spécifique du lupus. Le dosage de cet anticorps anti-Ro (SSA) n'était pas réalisé. Ce dosage était intéressant pour la femme enceinte pour le lupus néonatal.

Notre patiente avait aussi présenté un taux très élevé d'anticorps anti-histone et un taux d'anticorps anti-DNA faiblement supérieur à la normale. L'anticorps anti-histone caractéristique des lupus induits pouvait également exister au cours d'une manifestation rénale lupique non induite. Il était alors à titre élevé associé à un taux d'anticorps anti-DNA natif faible même absent (49). L'affirmation de l'induction ou non de la maladie se trouvait alors difficile par le seul titrage de ces deux anticorps.

Le taux d'anticorps anti-phospholipide n'était pas significatif chez notre patiente. Cet anticorps était fréquemment retrouvé à des taux élevés dans les LES (15). C'étaient les manifestations cliniques, et la présence des anticorps anti-DNA natifs qui faisaient la différence entre le LES et le Syndrome des Anti-phospholipides primaire. Devant l'atteinte neurologique centrale, les manifestations hémorragiques et l'atteinte hématologique de notre patiente, la présence des anti-phospholipides était à évoquer, sa recherche était infructueuse. Sur d'authentiques cas de syndrome des anti-phospholipides, il était rapporté des cas où le tableau clinique très évocateur était associé à un taux d'anticorps anti-phospholipides négatif. On les a appelés « Séronégative anti-phospholipid syndrome». En réalité, les taux d'anticorps des patients devenaient détectables après sept mois environ, et il s'agissait donc de forme de début encore séronégative. Deux cas en étaient rapportés en Espagne en 1997 (50).

Chez les lupiques malgaches, le syndrome des anti-phospholipides était décrit chez 16,7% des patients lupiques, avec ses aspects cliniques thrombotiques et la présence d'anticorps anti-phospholipides (9).

Le dosage autres anticorps (anti-cardiolipine, les anti-coagulants circulants) n'était pas réalisé chez notre patiente.

6. Sur l'évolution

Après les administrations de bolus de corticoïdes, les améliorations obtenues étaient la disparition spectaculaire des crises convulsives avec amélioration de l'état de conscience, et la reprise de la diurèse. Une nette amélioration de l'état neurologique après administration de corticoïde pouvait le plus souvent être retrouvée dans de plusieurs cas (51), sur ceux notre cas ne faisait pas de l'exception par rapport à ceux rapporté dans la littérature. Dans l'ensemble, l'évolution de notre patiente se faisait vers une aggravation avec l'apparition d'un syndrome hémorragique cataclysmique (pulmonaire, digestif et urinaire) aggravant l'anémie, et l'absence d'amélioration de la fonction rénale. La mort était survenue dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Dans la série malgache, Randria signalait une évolution favorable dans 67% des cas sous corticothérapie. 16,7% ont présenté une cortico-resistance et une cortico-dépendance des syndromes nephrotiques. La mort était survenue à 16,7% des cas dans des tableaux d'insuffisance rénale rapidement progressive et d'atteintes neurologiques centrales à type de crises convulsives. Dans cette série ces deux atteintes étaient irréversibles.

Une étude faite en Chine au début de cette année 2004 rapportait l'efficacité spectaculaire de la corticothérapie sur les manifestations neuropsychiatriques du lupus chez quinze femmes. Outre l'amélioration de la clinique, la biologie montrait également une disparition des anticorps anti-cardiolipine et anti-ribosome au bout de deux semaines après corticothérapie. Si avant la corticothérapie les quinze femmes présentaient des anomalies du système nerveux central sur les imageries, seules deux en présentaient après le traitement (51).

Selon De Pablo (52), le syndrome hémorragique dans le cadre du LES pourraient s'expliquer par l'anomalie de la polymérisation de la fibrine. Ce dernier serait lié à la présence des anticorps anti-phospholipides et des anticorps anti-coagulants lors du syndrome des anti-phospholipides.

Pour Abu Shakra M et coll (53), la première cause de mortalité était représentée par l'activité propre du lupus. Secondairement venait l'infection. Inversement, dans une série danoise de 513 patients en 1999, l'infection tenait la première place avant l'activité du lupus (41). Les activités de la maladie sur le rein et le système nerveux central étaient les plus graves (53).

Abu Shakra signale que l'atteinte rénale, avec taux de protéinurie supérieur à 0,5g/24h, créatininémie élevée constituaient déjà un facteur prédictif de mortalité, surtout si l'anatomie pathologie révélait des lésions prolifératives qui signaient un score élevé de chronicité et de mauvais pronostic (53). Ainsi, parmi les facteurs de gravité de la maladie, Levey et Coll signalaient que la créatininémie initiale supérieure à 106 μ mol/l pouvait mettre en jeu le pronostic vital d'un patient même en absence d'examen anatomopathologique (44).

Ward mentionnait que l'association d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie, d'une glomérulonéphrite, d'une atteinte psychique, d'une polysérite à des crises convulsives constitue un risque majeur de mortalité (3).

7. Sur le traitement

7.1. Le traitement médical

Sur le plan thérapeutique notre patiente avait pu bénéficier d'une corticothérapie dès que le diagnostic était posé. Un bolus de methylprednisolone 750 mg / 24 heures était donné pendant trois jours, relayé par la dose d'entretien 1 mg / kg / 24 heures de prednisolone. A cette corticothérapie était associée une anti-coagulation par héparine de bas poids moléculaire, un traitement antihypertenseur (nifedipine) et des traitements symptomatiques ou anti-infectieux (anti-convulsivant, pansement gastrique, antibiotique). Notre patiente n'avait pas bénéficié de traitement immunosuppresseur, car

la gravité de son insuffisance rénale contre-indiquait le cyclophosphamide, seule alternative disponible.

Certains auteurs proposent le cyclophosphamide en intraveineuse, associée à la prednisone en per os pour la forme grave avec insuffisance rénale et atteinte neurologique, c'était la méthode la plus utilisée (34). Deux études américaines rétrospectives effectuées simultanément sur deux ans, étudiaient les différences d'efficacité entre l'administration orale quotidienne et intraveineuse mensuelle de cyclophosphamide sur le lupus grave. Ces études montraient une rémission de 90% pour la forme orale et 73% pour l'administration intraveineuse (30). La forme orale en prise quotidienne semblait donc plus efficace par rapport à l'administration en bolus mensuel intraveineux. Dans tous les cas il faut savoir préciser le seuil de toxicité et d'efficacité du médicament. Utilisée seule, la corticoïde était peu efficace pour les formes graves (30).

Les alternatives thérapeutiques étaient rares et leur utilisation dans les cas de lupus grave, non encore codifiée. Une étude rétrospective en 2004 rapportait un traitement immunomodulateur alternatif à base Tacrolimus-(FK 506) institué chez un allemand de 30 ans ayant présenté une forme sévère. Ce médicament entraînait la stabilité de la fonction rénale, la négativité des autoanticorps : anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-DNA et la disparition des douleurs articulaires. Son état restait stable sur trois ans d'évolution (35). Ce médicament ouvre donc une perspective d'alternative indispensable pour la forme sévère du lupus lorsqu'il existe une contre-indication des autres médicaments.

7.2. L'hémodialyse et la plasmaphérèse

Notre patiente avait bénéficié de quelques séances d'hémodialyse pour son insuffisance rénale. L'hyperkaliémie franche, le syndrome urémique et les signes de surcharge justifiaient ce traitement. La plasmaphérèse consistait en une épuration du plasma sanguin des substances nocives comme les complexes immuns circulants. On extrait le plasma du malade que l'on remplaçait par un soluté à pouvoir d'expansion volumique, à action non délétère sur l'hémostase, et d'une sécurité infectieuse assurée.

La gélatine modifiée à 20ml/kg est la plus utilisée associée à l'albumine 4%. Le plasma frais congelé n'était indiqué qu'au cours d'un trouble majeur de l'hémostase. L'effet bénéfique de cette plasmaphérèse était alors à la fois épurateur et immunosuppresseur (54). La microangiopathie thrombotique et le syndrome des anti-phospholipides étaient ses principales indications. Pour notre patiente, c'est la plasmaphérèse au plasma frais congelé qui aurait été intéressante, devant les troubles de l'hémostase.

Actuellement à Madagascar, la réalisation de la plasmaphérèse reste encore impossible du fait de son coût élevé, de la non disponibilité du matériel tant pour son exécution que pour la surveillance des patients.

Des études rétrospectives effectuées à Londres de 1984 à 2003 montraient l'intérêt bénéfique de la plasmaphérèse intensifiée associée aux immunosuppresseurs chez 22 enfants lupiques graves. Cette plasmaphérèse consistait à utiliser 4,5% d'albumine avec plasma frais congelé et centrifugé. Les séances étaient journalières et parfois à double volume. Cette série montrait la réversibilité de la néphropathie chez 75% des cas, seuls les 25% restants ont dû subir une hémodialyse à vie (54).

8. Sur les limites de validités de notre étude

Notre travail concernait le cas d'une patiente décédée de lupus systémique. Premièrement, il ne pouvait représenter la population lupique malgache, ensuite ce travail était limité dans le temps ainsi que par les moyens pour le diagnostic. Seuls ont pu être exploités les paramètres clinico-biologiques, les donnés anatomo-pathologiques et de l'imagerie effectués avant son décès, la nécropsie ayant été refusée par la famille.

Il a été difficile de relier les manifestations hépatiques, choléstatiques au lupus, car la ponction biopsie hépatique n'était pas réalisée. Il en est de même du syndrome hémorragique grave qui emportait la patiente. Certains examens n'ont pu être exécutés à temps du fait de la lourdeur de la paperasserie administrative, retardant ainsi la confirmation diagnostique.

Nous suggérons donc de doter les services de réanimation d'un minimum de matériel pour un diagnostic rapide et fiable : échographe portable, matériel d'analyses biologiques.

CONCLUSION

Le lupus érythémateux systémique, bien que mieux connu et mieux pris en charge actuellement, peut encore revêtir des formes difficiles et graves.

Nous avons décrit ici le cas d'une patiente dont la maladie a été sévère, et dont le tableau clinique avait une forme évolutive atypique dans la chronologie d'apparition des atteintes, notamment l'apparition tardive des signes cutanés.

Même atypique sous ce point de vue, ce cas confirme la pertinence des signes qui évoquent le mauvais pronostic, comme les atteintes rénale et neurologique. Il conforte aussi la fiabilité des facteurs de gravité de la néphropathie lupique.

A notre avis, la découverte d'une atteinte multiviscérale doit toujours conduire les praticiens à rechercher une probable étiologie lupique. La précocité du diagnostic et du traitement influence en effet le pronostic de la maladie. A cet effet un moyen diagnostic fiable et accessible doit être mis à la disposition de ces derniers.

Sur le plan thérapeutique, Madagascar est encore limité par la non disponibilité de certains moyens comme la plasmaphérèse ou les immuno-modulateurs. Mais même en présence de ces moyens, les formes graves du lupus érythémateux systémique, sont encore de très forte mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lidove O, Cacoub P. Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes de traitement. *Rev Prat*, 2000; 50(16):1839-1846.
2. Gill JM, Quisel AM, Roca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Review Am Fam Physician*, 2003; 68; 11: 2179-2186.
3. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*, 1996; 156; 12: 1337-1344.
4. Meyero O. Lupus érythémateux disséminé. *Revue du Praticien*, 1997; 47; 16: 1821.
5. Ayed K. Anti-DNA antibodies: structure and pathogenic role. Article in French. *Arch Inst Pasteur Tunis*, 2000; 77; 1-4: 3-9.
6. Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Lupus érythémateux disséminé, systémique. *Médecine interne principes et pratique*, 2000: 855 – 857.
7. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Am .J.Manag care*, 2001; 7 (16 suppl): 5474 -5479.
8. Randriamanantsoa LN. Les facteurs cliniques et biologiques de gravité de la néphropathie lupique. Mémoire DEFS, Faculté de médecine Antananarivo, 2001.
9. Randria MJD. Les maladies lupiques observées dans les services de médecine des hopitaux d'Antananarivo. Mémoire DEFS, Faculté de médecine. Antananarivo, 2001.
10. Asanuma Y et coll. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl. J. Med*, 2003; 349; 25: 2379-2380, 2407-2415.
11. Weiner SM et coll. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 2: Diagnosis and therapy. *Med Klin (Munich)*, 2003; 98; 6: 344-345.
12. Loukkola J et coll. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a population based neuropsychological study. *J clin Exp Neuropsychol*, 2003; 25; 1: 145-151.
13. Shimojima Y et coll. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome, showing massive intracranial calcifications. *No to Shinkei*, 2003; 55; 10: 885-888.

14. Rivas-Loêz R, Buitron Garcia, Figueroa R, Romero-Cabello R. [systemic lupus erythematosus and pregnancy]. *Gynecol-Obstet Mex*, 2003; 71: 400-408.
15. Piette JC, Boffa MC. Valeur diagnostique de la recherche d'anticorps anti-phospholipides. *La presse médicale*, 2000; 29 ; 15 : 845.
16. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelfidh N. Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie. *Rev Med Interne*, 2003; 24; 12: 768-774.
17. Hatron PY. Atteintes viscérales graves du lupus. *La revue du praticien*, 1998 ; 48 : 620-625.
18. Shvetsov Mlu, Kozlovskaia NL. Isolated microhematuria as the manifestation of lupus nephritis. *Ter Arkch*, 1996; 68; 1: 57-58.
19. Herrera GA. The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol*, 1999; 23:63-77.
20. Mortilla M, Ermini M, Nistri M, Dal Pozzo G, Falcini F. Brain study using magnetic resonance imaging and proton MR spectroscopy in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2003; 21(1): 129-135.
21. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus*, 2003; 12; 12: 935-942.
22. Liao ch, Yang Yh, Chiang BL. Systemic lupus erythematosus with presentation as vertigo and vertical nystagmus report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*, 2003; 44; 3:158-160.
23. Harel L, Mukamel M, Brik R, Blav H, Straussberg R. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatric Neuro*, 2003; 28; 3: 236.
24. Heyman SN et coll. Auto-immune cholangiopathy associated with systemic lupus erythematosus. *Liver*, 2002; 22; 2: 102-106.
25. Sauterau D, Cessot F, Le Sidaner A, Letard JC, Pillegand B. Conduite à tenir devant une choléstase. Encycl-Med-Chir hépatologie, Elsevier, Paris, 1996 ; 7-007-B-15 :1- 6.
26. Black DR, Hornung CA, Schneider PD, Callen JP. Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus in United-States. *Arthritis Rheum*, 1978; 21; 4: 473-479.

27. Guyader D. Cytolyse aiguë. Encycl-Méd-Chir hépatologie, édition spécifique et médicale. Elsevier, SAS, Paris, 2000; 7-007-B-21 :1-5.
28. Mukai M et coll. Liver dysfunction due to apoptosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000; 9; 1: 74-77.
29. Fluture A, Chaudhari S, Frishman W. Valvular heart disease and systemic lupus erythematosus. Therapeutic implications. *Heart Dis*, 2003; 5; 5: 349-353.
30. Petri M. Cyclophosphamide: new approaches for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004; 13; 5: 366-371.
31. Alexander JJ et coll. Administration of the soluble complement inhibitor, Crry-Ig reduces inflammation and aquaporin 4 expressions in lupus cerebritis. *Biochim Biophys Acta*, 2003; 1639; 3: 169-176.
32. Greinberg B, Michelska M. Systemic lupus erythematosus. Measures to keep this unpredictable disease under control. *Postgrad Med*, 1999; 106; 6: 213-218, 221-223.
33. Hu W et coll. Ciclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116; 12: 1827-1830.
34. Levey AS et coll. Progression and remission of renal disease in the lupus nephritis collaborative study. Results of treatment with prednisone and short time oral cyclophosphamide. *Ann Intern Med*, 1992; 116: 114-123.
35. Politt D, Heintz B, Floege J, Mertens PR. Tacrolimus- (FK 506) based immunosuppression in severe systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*, 2004; 62; 1: 49-53.
36. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*, 1995, 4; 3: 176-178.
37. Kaslow RA, Masi AT. Age - sex and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in United- States. *Arthritis Rheum*, 1978; 21; 4: 473-479.
38. Deligny C et coll. Systemic lupus erythematosus in Martinique, an epidemiologic study. *Rev Med Interne*, 2002; 23; 1: 21-29.
39. Ballou SP, Khan MA, KushnerI. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum*, 1982; 25; 1: 55-60.

40. Piette JC, Papo T. lupus érythémateux systémique. In Godeau P, Herson S, Piette JC. Traité de médecine. Flammarion Médecine sciences troisième édition, 1996 : 119-124.
41. Jacobsen S et coll. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, 1999; 28, 2: 75-80.
42. ka MM, Diallo S, Kane A et al. Lupus érythémateux systémique et syndromes lupiques au Sénégal. Etude rétrospective de trente observations en dix ans. *Rev. Rhum. [ed.Fr.]*, 1998, 65 : 517-523.
43. Austin HA, Munez LR, Joyce KM. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*, 1984; 25: 689-695.
44. Moroni G, Quaglini S, Mqccqrio M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term outcome in lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996; 50: 2047-2053.
45. Kaddour N, Chakroun N, Marzouk S et al. Lupus érythémateux systémique. A propos de 106 cas. *Rev Méd Interne*, 2000; 21 ; Suppl 4 : 466S.
46. Lee LA, Reichlin M, Ruyle SZ, Weston WL. Neonatal lupus liver disease. *Lupus*, 1993; 2; 5: 333.
47. Homberg JC. Drug-induced auto-immune hemolytic anemia. *Presse Med*, 1999; 28; 13:703-708.
48. Griffin A, Callan MB, Shofer FS, GIGER U. Evaluation of a canine D Dimer point-of-care test kit for use in sampler ontained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage. *Am J Vet Res*, 2003; 64; 12: 1562- 1569.
49. Mizushima N et coll. Two cases of lupus nephritis having a high titer of anti-(histone-DNA) complex antibody without IgG anti-dsDNA antibody. *Rinsho Byori*, 1996; 44; 6:585-589.
50. Miret C et coll. Antiphospholipid syndrome without antiphospholipid antibodies at the time of the thrombotic event: transient 'seronegative' antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol*, 1997; 15; 5: 541-544.
51. Sun SS et coll. Evaluation of the effects of methylprednisolone pulse therapy in patients with systemic lupus erythematosus with brain involvement by Tc-99m HMPAO brain SPECT. *Eur Radiol*, 2004; 14; 7:1311-1315.

52. de Pablo P et coll. Increased fibrin polymerization rate in patients with primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003; 9; 3: 221-225.
53. Abu Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center I. *Causes of death*. *J Rheumato*, 1995, 22; 7: 1259-1264.
54. Wright EC, Tullus K, Dillon MJ. Retrospective study of plasma exchange in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* [Epub ahead of print], 2004.

VELIRANO

“Eto anatrehan’ny ZANAHARY, eto anoloan’ireo mpampianatra ahy sy ireo mpiara-nianatra tamiko eto amin’ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan’ny sarin’i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panantontosana ny raharaha-m-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran’asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin’iza na amin’iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra ao antranon’olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoafady na hanamoràna famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin’ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain’olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn’ny maha-olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo mpampianata ahy aho ka hampita amin’ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin’izy ireo.

Ho toavin’ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy horabirabian’ireo mpitsabo namako kosa aho raha mivadika amin’izany.”

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de thèse

Signé : Professeur RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAJAONARIVELO Paul

Name and first name: RASOLOMANANA Zo Heriniaina Patricia

Title of the thesis: UN CAS GRAVE ET ATYPIQUE DE LUPUS

**ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE VU AU CHU-HJRA
D'ANTANANARIVO**

Heading : Médecine interne

Number de pages : 54

Number of bibliographical references : 54

Number of tables : 8

SUMMARY

Serious involvement of systemic lupus erythematosus can be observed during the critical stage of the flare. Carefully conducted immunosuppressants and immunomodulators are the basis of the treatment. Their prognostic remain severe.

Our objective is to present the case of a serious lupic Malagasy female patient observed at HJRA Hospital in Antananarivo in September 2002

The initial presentation of the case was atypical: The age of beginning was belated enough and the multi-systemic symptomatology appeared in an unusual order. The first signs were likely hepatobiliary involvement and serious renal failure. Later it was fulfilling eight of the ARA criteria, with a 5.1 pondered score.

The native anti-DNA antibodies were weakly positive by opposition to the elevated anti-histone antibodies. The anti-phospholipides antibodies were absent. The outcome was fatal.

The revealing renal failure, associated to multi-systemic involvements, make a serious deadly shape of the illness, requiring a quick decision of urgent, fast and efficient therapeutic choice.

Words-key : *Lupus- grave- atypique- insuffisance rénale- multisystémique*

Director of the thesis : *Professor RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa*

Rapporter of the thesis : *Doctor RANDRIAMANANTSOA Lova Narindra*

Adress of author : *B 109 Andrefantsena Sabotsy-Namehana*

Nom et Prénom : RASOLOMANANA Heriniaina Patricia

**Titre : UN CAS GRAVE ET ATYPIQUE DE LUPUS ERYTHEMATEUX
SYSTEMIQUE VU AU CHU-HJRA D'ANTANANARIV**

Rubrique : Médecine interne

Nombre de pages : 54

Nombre de références : 54

Nombre de tableaux : 8

RESUME

Des Formes graves, rares, du lupus érythémateux systémiques sont observées au moment des poussées de la maladie. Des immunosuppresseurs et des immuno-modulateurs bien conduits constituent la base du traitement, mais leur pronostic reste sombre.

L'objectif de notre travail est de présenter le cas d'une femme malgache ayant présenté une forme grave de lupus érythémateux systémiques, hospitalisées à l'HJRA d'Antananarivo en septembre 2002.

La présentation initiale du cas était atypique : L'âge de début était assez tardif et les manifestations multi-systémiques sont apparues dans un ordre inhabituel. Les premiers signes étaient hépato-biliaires et rénaux. A un stade tardif, ce cas a rempli huit des critères de l'ARA, avec un score pondéré de diagnostic de 5,1.

L'Anticorps anti-DNA natif était faiblement positif par opposition aux anticorps anti-histone élevés. Les anticorps anti-phospholipides étaient absents. L'issue en a été fatale.

L'insuffisance rénale révélatrice, associé à des atteintes multi-systémiques est une forme grave de la maladie, nécessitant une décision de prise en charge urgente , rapide et efficace.

Mots clés : Lupus – grave - atypique- insuffisance rénale – multisystémique

Directeur de thèse : Professeur RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

Rapporteur de thèse : Docteur RANDRIAMANANTOA Lova Narindra

Adresse de l'auteur : B 109 Andrefantsena Sabotsy-Namehina