



Année 2025

Thèse N°031/25

**LES MANIFESTATIONS IMMUNOLOGIQUES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE  
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS  
(À PROPOS DE 31 CAS)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/01/2025

PAR

**Mme. LAMDAKER KHADIJA**

**Née le 26 Février 1999 à FES**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Lupus érythémateux systémique - Auto-anticorps - Système de complément - Auto-immunité - Lymphopénie immunologique

**JURY**

**M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM** ..... PRÉSIDENT et RAPPORTEUR

Professeur de Médecine interne

**M. ZINEBI ALI** .....

Professeur de Médecine interne

**M. OULEGHZAL HASSAN** .....

Professeur d'Endocrinologie et Maladie métaboliques

**M. EL BENAYE JALAL** .....

Professeur de Dermatologie

**M. EL KARTOUTI ABDESLAM** .....

Professeur de Pharmacie

} JUGES

# PLAN

---

<b>PLAN</b> .....	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTES DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>17</b>
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>29</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>31</b>
I. Caractéristiques des patients .....	32
A. Type, date et lieu d'étude.....	32
B. Population étudiée .....	32
C. Critères d'inclusion .....	32
D. Critères d'exclusion .....	32
II. Méthodes .....	33
A. Recueil des données .....	33
B. Analyse statique .....	33
C. Recherche Bibliographique .....	33
<b>RESULTATS</b> .....	<b>35</b>
I. Caractéristiques sociodémographiques .....	36
A. Sexe .....	36
B. Âge .....	37
C. Répartition géographique.....	39
D. Répartition par statut professionnel .....	40
E. Couverture sociale .....	41
III. ETUDE CLINIQUE .....	42
A. Admission de nos patients .....	42
1. Délai d'admission .....	42
2. Mode d'admission .....	42
3. Le facteur déclenchant .....	43
4. Symptômes initiaux de la maladie .....	44
B. Les antécédents de nos patients .....	46
1. Personnels .....	46

---

2. Familiaux .....	49
C. Manifestations immunologiques du LES .....	50
1. Syndrome inflammatoire .....	50
2. Anomalies du système de complément .....	51
3. Atteinte hématologique d'origine auto-immune.....	52
i. Anémie hémolytique auto-immune (AHA) .....	52
ii. Leucopénie.....	53
iii. Neutropénie .....	54
iv. Lymphopénie .....	54
v. Thrombopénie .....	54
vi. Bicytopénie .....	54
vii. Pancytopénie .....	55
i. Anticorps anti-nucléaires (AAN) .....	55
ii. Anticorps anti-DNA natif .....	56
iii. Anticorps anti-histones .....	56
iv. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (Ac anti-ENA)....	57
v. Anticorps anti-phospholipides .....	57
vi. Le facteur rhumatoïde .....	59
D. Autres manifestations du LES .....	60
E. Traitement et évolution .....	68
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>70</b>
I. Étude théorique.....	71
A. Définition .....	71
B. Historique.....	72
C. Données épidémiologiques .....	76
D. Critères de classification .....	77
E. Manifestations immunologiques de lupus .....	79
F. Autres manifestations de lupus .....	92
G. Traitement .....	111
II. Discussion de nos résultats .....	120
A. Données épidémiologiques .....	120
1. Sexe .....	120

---

2. Age .....	122
B. Etude clinique .....	123
1. Facteur déclenchant .....	123
2. Manifestations immunologiques de LES .....	126
C. Autres manifestations de LES .....	147
1. Atteinte cutanéomuqueuse .....	147
2. Atteinte articulaire .....	149
3. Atteinte rénale .....	150
4. Atteinte neurologique .....	151
5. Atteinte pleuropulmonaire .....	153
D. Traitement et évolution .....	154
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>156</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>159</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>173</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>182</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAN</b>	: Anticorps anti-nucléaires
<b>AC</b>	: Anticorps
<b>ANTI RNP</b>	: Anti-ribonucléoprotéine
<b>ANTI -Sm</b>	: Anti-Smith
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Ags</b>	: Antigènes
<b>AHAI</b>	: Anémie hémolytique auto-immune
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>APL</b>	: Anticorps anti phospholipides
<b>AZA</b>	: Azathioprine
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>CD</b>	: Cellules dendritiques
<b>CNOPS</b>	: Caisse nationale des organismes de Prévoyance Sociale
<b>CNSS</b>	: Caisse nationale de sécurité sociale
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CPM</b>	: Cyclophosphamide
<b>CTC</b>	: Corticothérapie
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>ELISA</b>	: Enzyme line immuno sorbent assay
<b>EPP</b>	: Electrophorèse des protéines plasmatiques
<b>EULAR</b>	: La Ligue européenne contre les rhumatismes
<b>F</b>	: Féminin
<b>FAR</b>	: Forces armées royales

<b>FDR</b>	: Facteur de risque
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HCQ</b>	: Hydroxychloroquine
<b>HLA</b>	: Human leucocyte-antigen
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IS</b>	: Immunosuppresseurs
<b>IV</b>	: Intra-veineuse
<b>KSA</b>	: Kingdom of Saudi Arabia
<b>LE</b>	: Lupus érythémateux
<b>LEC</b>	: Lupus érythémateux chronique
<b>LED</b>	: Lupus érythémateux disséminé
<b>LES</b>	: Lupus érythémateux systémique
<b>M</b>	: Masculin
<b>MMF</b>	: Mycophenolate mofétil
<b>MTX</b>	: Méthotrexate
<b>NK</b>	: Lymphocytes natural killer
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles
<b>SAPL</b>	: Syndrome des anti phospholipides
<b>SLEDAI</b>	: Systemic Lupus Eruthematosus Disease Activity
<b>SLICC</b>	: Index Systemic Lupus International Collaboratory
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor Alfa

**TPHA** : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

**VDRL** : Venereal Disease Research Laboratory

**VO** : Voie orale

**VS** : Vitesse de sédimentation

## LISTES DES FIGURES

Figure 1. Les principaux facteurs de susceptibilité au LES et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie.....	18
Figure 2. Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES. ....	19
Figure 3. participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES .....	22
Figure 4. Interaction en LT et LB.....	23
Figure 5 . Implication des cytokines dans le LES. ....	24
Figure 6. Liste des médicaments qui peuvent induire un LES.....	27
Figure 7. Répartition des cas selon le sexe .....	36
Figure 8. Répartition des cas selon les tranches d'âge. ....	38
Figure 9. Répartition du sexe selon les tranches d'âge .....	38
Figure 10. Répartition des cas selon le milieu d'origine .....	39
Figure 11. Répartition selon la profession .....	40
Figure 12. Répartition de la couverture sociale chez nos patients .....	41
Figure 13. Répartition de la couverture sociale chez nos patients .....	42
Figure 14. Répartition des Facteurs Déclenchants chez les Participants.....	44
Figure 15. Distribution des Symptômes Initiaux lors de la Première Consultation. ....	45
Figure 16. Distribution des cas en fonction de la présence d'antécédents pathologiques.....	46
Figure 17. Antécédents médicaux de nos patients.....	49
Figure 18. Résultats du Bilan Inflammatoire : Vitesse de Sédimentation et Protéine C-Réactive.....	50
Figure 19. Résultats de l'électrophorèse des protéines chez nos malades ...	51
Figure 20. consommation du complément chez nos patients.....	51
Figure 21. Types d'anémie observés chez les patients anémiques.....	52
Figure 22. Répartition des Mécanismes d'Anémie chez nos patients .....	53
Figure 23. Illustration du profil hématologique complet chez nos patients.....	55
Figure 24. Répartition des Aspects en Immunofluorescence Indirecte des Anticorps Antinucléaires (AAN).....	56

---

Figure 25. Répartition des patients selon les anomalies immunologiques .....	59
.....	59
Figure 26. Répartition des Résultats du Facteur Rhumatoïde.....	59
Figure 27. Répartition des signes généraux selon le sexe. ....	60
Figure 28 Les différentes atteintes cutanées chez nos malades.....	61
Figure 29. L'atteinte articulaire chez nos patients.....	62
Figure 30. Types et Fréquences des Atteintes Neuropsychiatriques chez nos patients .....	63
Figure 31. Principales manifestations physiques de l'atteinte pulmonaire ...	64
Figure 32. Répartition des malades selon l'atteinte oculaire.....	65
Figure 33. Stades de la Néphropathie Lupique chez nos patients .....	67
Figure 34. L'évolution de la maladie lupique chez nos patients.....	69
Figure 35. Première illustration de lupus érythémateux (PLA Cazenave. Leçons sur les maladies de la peau. Labé, Paris ; 1856 : 173–84). ....	73
Figure 36. Tableau d'Anton Elfinger (extrait de l'ouvrage de Ferdinand Von Hebra s'intitulant l'Atlas des maladies de la peau, publié en 1856) .....	74
Figure 37. Ferdinand Ritter von Hebra, 1816 – 1880, an Austrian dermatologist, is regarded as the founder of the scientific theory of skin [44] .....	75
Figure 38 . Incidence et prévalence de LES dans quelques pays.....	76
Figure 39. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) (d'après l'American College of Rheumatology en 1982 et mis à jour en 1997).....	77
Figure 40. Critères de classification SLICC 2012 .....	78
Figure 41. AAN homogènes sur frottis de cellules HEp-2.....	82
Figure 42. AAN mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.....	82
Figure 43. ANN nucléolaires (b) et centromérique (d) sur frottis de cellules HEp-2 .....	83
Figure 44. Ac anti-ADN natif sur frottis de Crithidia luciliae .....	84
Figure 45. Incidence des AAN et anti cytoplasmes au cours du LES .....	88

---

Figure 46 . Érythème en “aile de papillon” avec photosensibilité et ulcérations muqueuses de la lèvre inférieure .....	94
Figure 47. Lésions érythémato–squameuses des dos des mains respectant les articulations interphalangiennes.....	94
Figure 48. Lupus érythémateux subaigu annulaire.....	95
Figure 49. Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme.....	95
Figure 50. Lupus discoïde du visage.....	96
Figure 51. LEC à type de lupus tumidus du visage .....	96
Figure 52: une alopecie cicatricielle lors de LES .....	97
Figure 53. syndrome de Raynaud dans sa phase blanche.....	98
Figure 54. Livedo ramifié de l’abdomen .....	99
Figure 55. Classification dermatologique de Gilliam et al.....	100
Figure 56. Déformation au cours de LES réalisant une main de Jaccoud. ....	101
Figure 57. Classification ISN/RPS 2006 des glomérulonéphrites lupiques.....	104
Figure 58. Illustration montrant la classification des néphropathies lupiques. ....	105
Figure 59. Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle. ....	107
Figure 60. Syndromes neuropsychiatriques rencontrés dans LES définis par l’American Collège of Rhumatologie.....	110
Figure 61. Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries .....	121
Figure 62. Pourcentage de patients présentant la photo–exposition comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries .....	123
Figure 63. Pourcentage de patients présentant le stress comme facteur Déclenchant du LES dans différentes séries .....	124
Figure 64. Pourcentage de patients présentant l'infection par covid19 comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries .....	126
Figure 65. Comparaison des valeurs de la CRP dans les différentes séries.....	128

---

Figure 66. Comparaison des valeurs de l'EPP dans les différentes séries .....	129
Figure 67. Comparaison des valeurs de C3/C4 dans les différentes séries.....	130
Figure 68. Comparaison des Prévalences d'Atteintes Hématologiques dans Différentes Études Nord-Africaine.....	133
Figure 69. Fréquence de l'Anémie dans le Lupus : Comparaison des Études .....	134
Figure 70. fréquence de la leucopénie dans différentes séries .....	136
Figure 71. fréquence de la lymphopénie dans différentes séries .....	138
Figure 72. Pourcentage des AC anti-nucléaire selon les différentes séries.....	141
Figure 73. Pourcentage des AC anti-DNA selon les différentes séries .....	143
Figure 74. Pourcentage positif des anticorps anti-histones selon les différentes séries.....	144
Figure 75. la fréquence de facteur rhumatoïde élevé selon les séries .....	147
Figure 76. Fréquence de l'atteinte cutanéomuqueuse selon les séries .....	148
Figure 77. Fréquence de l'atteinte articulaire selon les séries.....	149
Figure 78. Fréquence de l'atteinte rénale selon les séries .....	151
Figure 79. Fréquence de l'atteinte neurologique selon les séries.....	152
Figure 80. Fréquence de l'atteinte pleuropulmonaire selon les séries.....	153

## LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des cas selon la tranche d'âge.....	37
Tableau 2: Analyse des Facteurs Déclenchants et Leur Incidences.....	43
Tableau 3. Symptômes Initiaux Observés lors de la première consultation. .	45
Tableau 4. Répartition des maladies auto-immunes associe au LES. ....	47
Tableau 5: Répartition des malades selon le type d'intervention chirurgicale. .....	48
Tableau 6: Répartition des résultats du bilan inflammatoire.....	52
Tableau 7: Distribution des Anomalies des Globules Blancs chez nos patients .....	54
Tableau 8: Répartition des patients selon les AC anti-ENA.....	57
Tableau 9: Les manifestations générales selon le sexe .....	60
Tableau 10: Principales manifestations respiratoires chez nos malades .....	64
Tableau 11: Principales manifestations rénales chez nos malades.....	66
Tableau 12. Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries	121
Tableau 13: Moyenne d'âge des patients lupiques selon les différentes séries .....	122
Tableau 14 .Pourcentage de patients présentant la photo-exposition comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries.....	123
Tableau 15: Pourcentage de patients présentant le post-partum comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries.....	124
Tableau 16:Pourcentage de patients présentant le stress comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries .....	124
Tableau 17:Pourcentage de patients présentant l'infection par covid19 comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries.....	125
Tableau 18: Répartition de syndrome inflammatoire selon les différentes séries .....	128
Tableau 19: Comparaison des valeurs de l'EPP C3/C4 dans les différentes séries.....	130
Tableau 20: Comparaison des Prévalences d'Atteintes Hématologiques dans Différentes Études Nord-Africaines.....	133

---

Tableau 21 : Fréquence de l'Anémie dans le Lupus : Comparaison des Études .....	134
Tableau 22: Répartition des patients selon le type d'anémie dans différentes séries.....	135
Tableau 23: Répartition des patients selon la fréquence de la leucopénie dans différentes séries.....	136
Tableau 24: Répartition des patients selon la fréquence de la lymphopénie dans différentes séries. ....	137
Tableau 25: Pourcentage des anticorps anti-nucléaire selon les différentes séries.....	141
Tableau 26: Pourcentage des anticorps anti-DNA selon les différentes séries .....	143
Tableau 27: Pourcentage des anticorps anti-histones selon les différentes séries.....	144
Tableau 28: comparaison des pourcentages des AC anti-ENA selon les différentes séries.....	146
Tableau 29: la fréquence de facteur rhumatoïde élevé selon les série .....	147
Tableau 30: Fréquence de l'atteinte cutané-muqueuse selon les séries... ..	148
Tableau 31: Fréquence de l'atteinte articulaire selon les séries .....	149
Tableau 32: La fréquence de l'atteinte rénale selon les séries .....	151
Tableau 33: Fréquence l'atteinte neurologique selon les séries.....	152
Tableau 34: Fréquence de l'atteinte pleuropulmonaire selon les séries .....	153
Tableau 35: protocole thérapeutique adopté dans les différentes séries ... ..	155
Tableau 36: Répartition des malades selon l'évolution au cours du suivi dans les différentes séries .....	155

# INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé est considéré comme un modèle classique de maladie auto-immune à multiples facettes. Son étiologie exacte demeure inconnue, mais il se caractérise par une production excessive d'auto-anticorps et de complexes immuns. Le développement de la maladie implique probablement une interaction complexe entre des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux.[1]

C'est est une pathologie à expression systémique dont la présentation clinique est très polymorphe. Son évolution spontanée est marquée par des poussées entrecoupées de rémissions. La prévalence de cette maladie varie selon les pays, allant de 15 à 100 cas pour 100 000 habitants. Le LES touche principalement les femmes, avec une sex-ratio de neuf femmes pour un homme, particulièrement chez les jeunes en âge de procréer.[2]

Il peut se manifester de manière extrêmement variée, allant d'une atteinte cutanée localisée à des formes plus graves impliquant un ou plusieurs organes internes ou systèmes. Ces atteintes peuvent concerner les reins, les poumons, les membranes séreuses, le système nerveux, vasculaire, gastro-intestinal, ophtalmologique, ainsi que le système hémato-lymphatique [3].

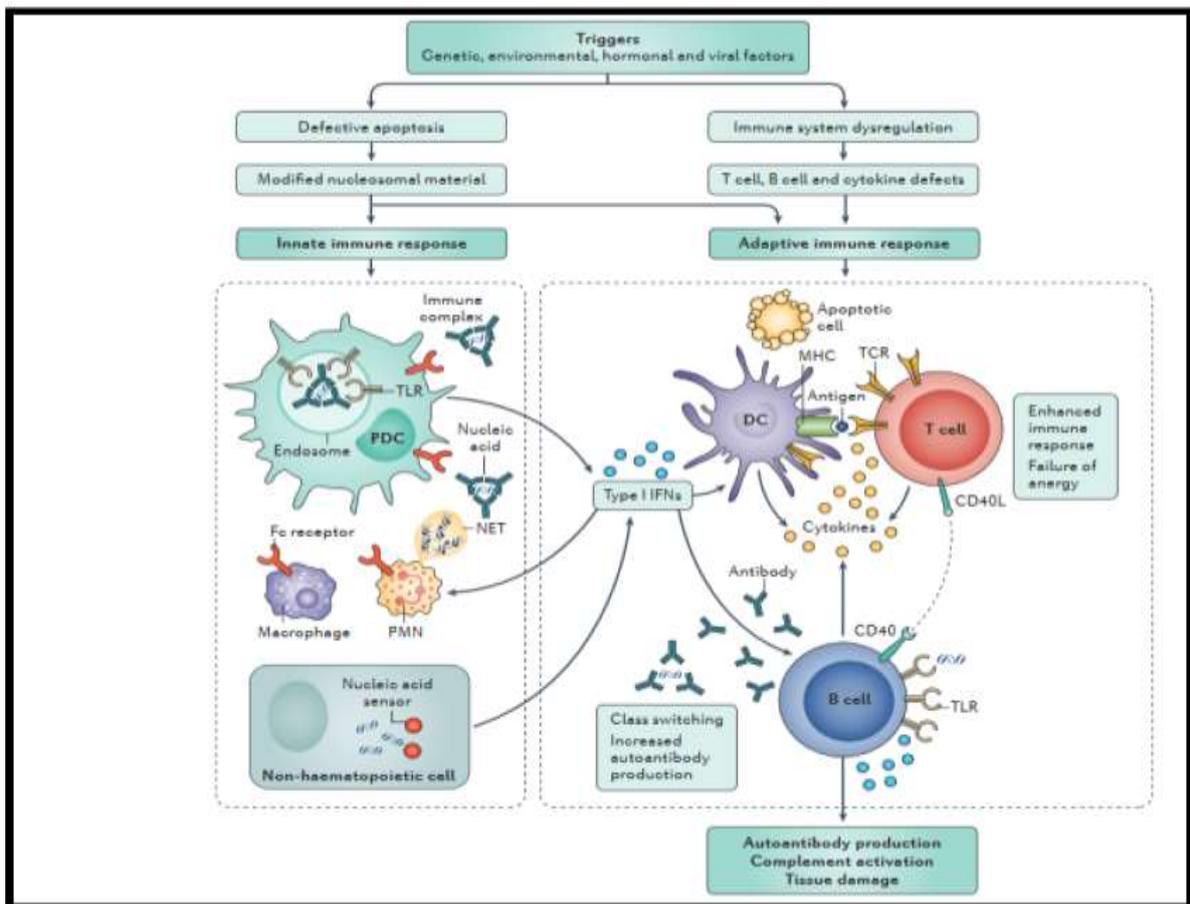
Cette pathologie implique différents acteurs de l'immunité, tant cellulaire qu'umorale. Il se caractérise par l'interaction entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux, entraînant une réponse immunitaire anormale, marquée par une hyperréactivité des lymphocytes T et B, ainsi que par la production d'auto-anticorps. Ces derniers provoquent des dommages tissulaires, soit par lyse directe, soit par dépôt de complexes immuns.[4]

La biologie lupique s'est rapidement développée avec la découverte des anticorps (AC) antinucléaires (AAN) puis anti-ADN natif, anti-ENA ou antigènes (Ags) nucléaires solubles, anti phospholipides (APL) et anti nucléosome-restreints. Ainsi, à côté des anomalies biologiques non spécifiques (hématologiques et inflammatoires), il existe des véritables marqueurs immunologiques spécifiques de l'affection souvent utiles au clinicien pour confirmer le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES).[5]

Son diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques. La contribution des examens biologiques et immunologiques est cruciale pour confirmer le diagnostic de lupus systémique, d'autant plus qu'ils représentent plus de la moitié des critères de la classification SLICC (9 sur 17 critères). [6]

# PHYSIOPATHOLOGIE

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes exactes demeurent mal connues. Sa présentation clinique est très variée, avec des inflammations touchant divers tissus et organes. L'hypothèse principale concernant sa physiopathologie propose que des interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes notamment les cellules dendritiques (CD), lymphocytes B et T, en présence d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux spécifiques, entraînent la production d'anticorps et de lymphocytes T nocifs pour l'organisme.[1,4]



**Figure 1. Les principaux facteurs de susceptibilité au lupus érythémateux systémique (LES) et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie.[7]**

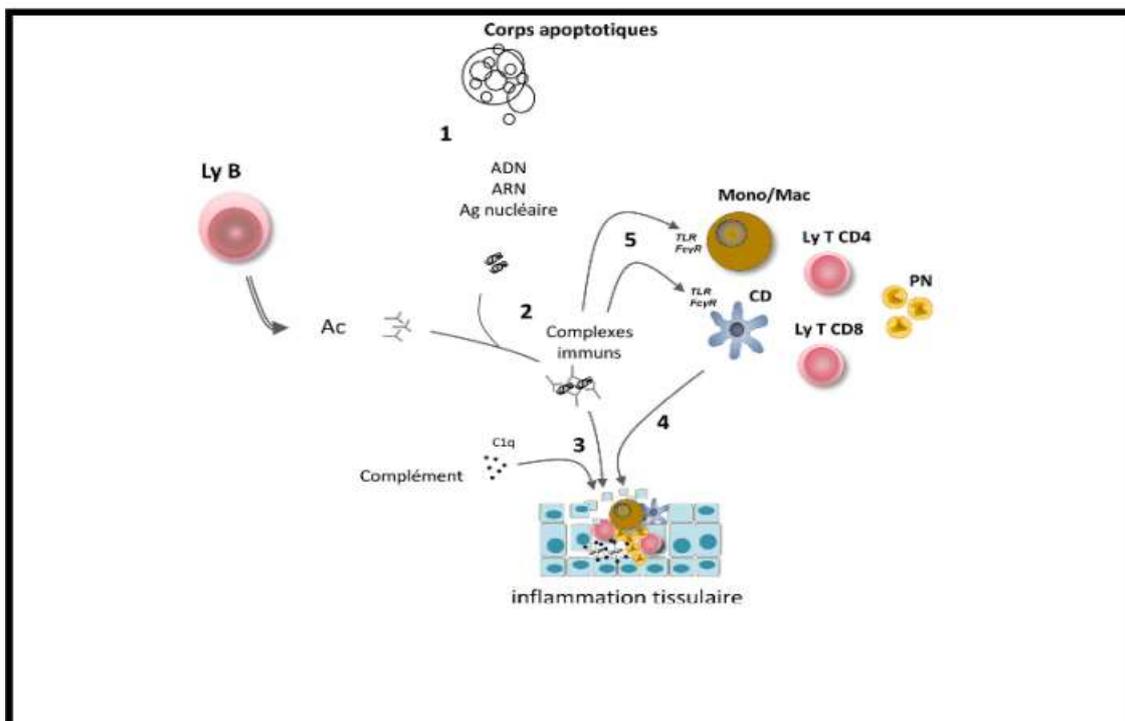
## I. Immunopathologie :

### A. La cellule apoptotique (source d'auto-antigène) :

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps (ADN, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques.[8]

Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induit l'accumulation de corps apoptotiques et donc des auto-antigènes du lupus systémique.

L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux lymphocytes serait responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs [9]. Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto-antigènes du lupus systémique.



*Figure 2. Rôle de l'apoptose dans la genèse de l'inflammation au cours de LES.[10]*

## **B. Anticorps anti-nucléaires et inflammation tissulaire :**

Les auto-anticorps antinucléaires représentent l'anomalie immunologique presque toujours présente dans le lupus systémique. Ces anticorps peuvent cibler divers composants de la chromatine ainsi que différents antigènes nucléaires solubles. Toutefois, les auto-anticorps antinucléaires les plus caractéristiques du lupus systémique sont des anticorps de haute affinité dirigés contre l'ADN double brin, de type IgG .[11]

Autres auto-anticorps peuvent également être retrouvés chez les patients, tels que les anti-plaquettes, anti-C1q, anti phospholipides et anti-b2-glycoprotéine 1.[12]

Hormis quelques rares exceptions où les auto-anticorps peuvent causer directement des dysfonctionnements ou destructions en se liant à leurs cibles (comme les anticorps anti-NMDA, anti-cellules hématopoiétiques, anti-SSA et ceux responsables des blocs auriculo-ventriculaires congénitaux), les lésions tissulaires sont généralement causées par la formation de complexes immuns.

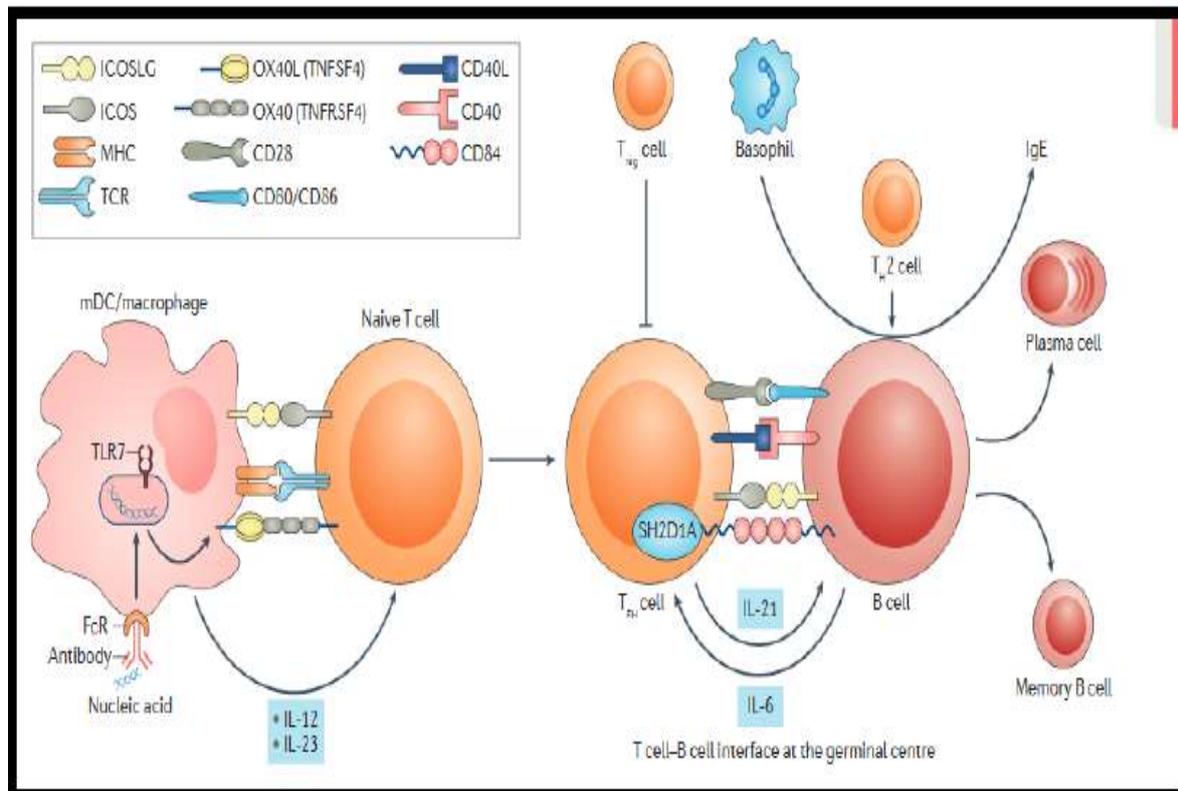
Ces complexes, constitués d'auto-anticorps liés à des auto-antigènes, se déposent dans les tissus, activent la voie classique du complément et déclenchent une réaction inflammatoire avec recrutement local de cellules inflammatoires. Ce mécanisme semble particulièrement important dans la genèse de la glomérulopathie lupique. Les autres acteurs immunitaires directement impliqués dans la génération des lésions tissulaires sont les lymphocytes T CD4 et CD8 et des cytokines, telles que les interférons alpha (IFN $\alpha$ ) et gamma (IFN $\gamma$ ) et le tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ).[12]

## **C. Principaux acteurs cellulaires du lupus systémique :**

### **1. Lymphocytes B :**

Dans le lupus systémique, les lymphocytes B sont soumis à une hyperactivation polyclonale, entraînant une augmentation des cellules productrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Cette activation est due à plusieurs facteurs : un excès d'auto-antigènes, une stimulation accrue par les cellules dendritiques et les lymphocytes T CD4, ainsi que divers signaux coactivateurs (CD40, BlyS, TLR7, TLR9, et plusieurs cytokines comme l'IL-4, IL-10, IL-15, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-17, IL-21). De plus, le seuil d'activation des lymphocytes B est intrinsèquement plus bas, et un nombre important de lymphocytes B naïfs auto réactifs sont présents. [13]

Outre la production d'auto-anticorps, les lymphocytes B jouent aussi un rôle en tant que cellules présentatrices d'antigènes et sécrètent des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Des traitements ciblent spécifiquement ces cellules, comme le rituximab (anti-CD20) qui déplete les lymphocytes B, et le belimumab (anti-BlyS) qui neutralise le BlyS, une cytokine clé pour la survie des lymphocytes B.[14]

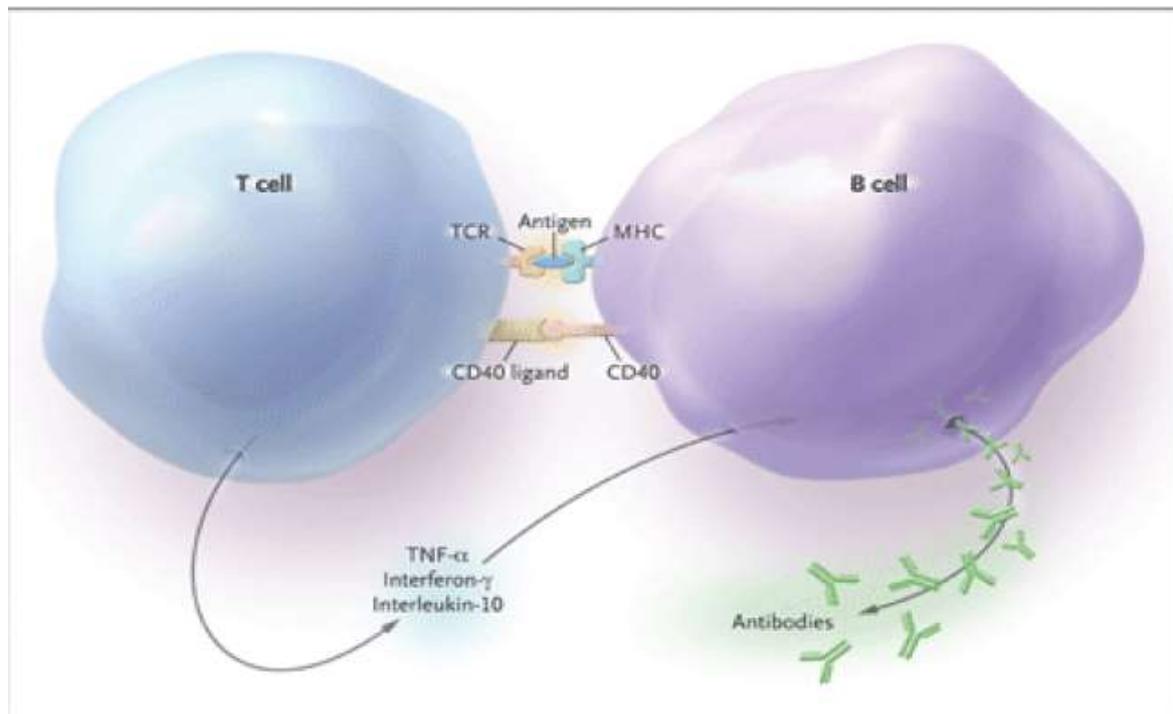


**Figure 3. Participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES.[15]**

## **2. Lymphocytes T :**

Les lymphocytes T chez les patients atteints de lupus systémique sont anormalement activés, résistants à l'anergie et à l'apoptose. Des anomalies au niveau du récepteur T et de ses voies de signalisation sont à l'origine de ces dysfonctionnements. Ces cellules infiltrent les tissus et contribuent à l'inflammation.[16]

Les lymphocytes T CD8, via leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques, tandis que les lymphocytes T CD4 soutiennent l'activation des lymphocytes T CD8 et B et sécrètent des cytokines telles que l'IFN- $\gamma$  et l'IL-17. [17]



**Figure 4. Interaction en LT et LB**

Les lymphocytes NK (Lymphocytes Natural killer), quant à eux, produisent de grandes quantités d'IFN- $\gamma$  lorsque la maladie est active. Enfin, la diminution des lymphocytes T régulateurs favorise l'auto-immunité en levant les freins à la réponse immunitaire[18].

#### **D. Rôle des cytokines :**

Plusieurs cytokines jouent un rôle central dans la physiopathologie du lupus systémique, notamment l'IFN- $\alpha$  et  $\gamma$ , BlyS, MCP-1 et l'IL-10, toutes ces cytokines sont présentes en excès chez les patients lupiques et ciblées par de nouvelles thérapies en développement.[14]

L'augmentation de l'IL 10 dans le sérum de ces patients est corrélée à l'activité de la maladie ainsi qu'aux titres des AAN.[19]

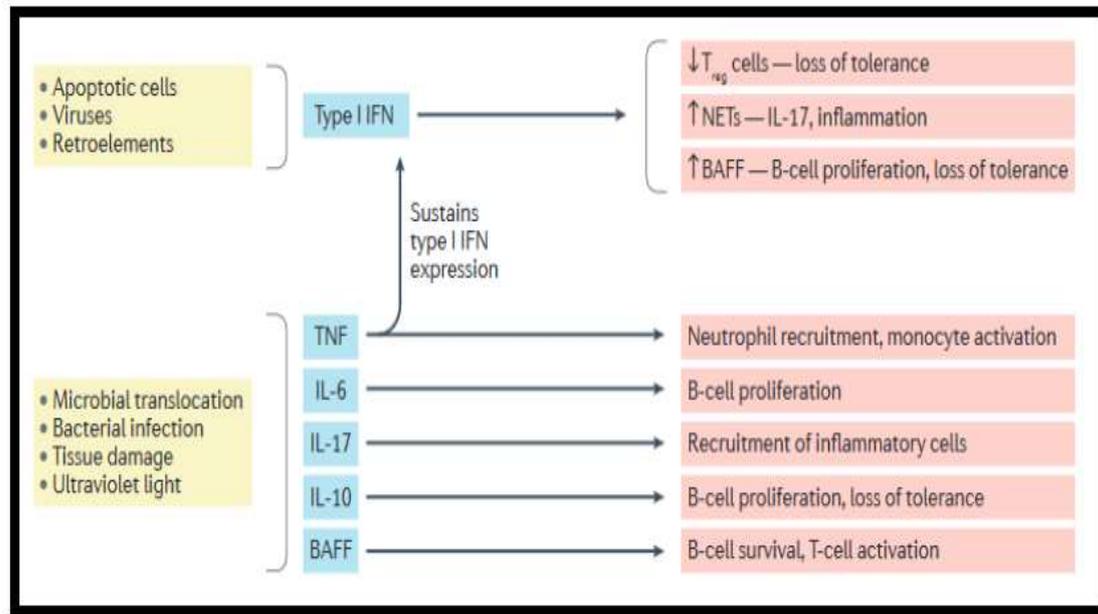


Figure 5 . Implication des cytokines dans le LES.[20]

### 1. Interféron-alpha :

L'IFN- $\alpha$  est une cytokine clé dans l'auto-immunité du lupus. On observe une surexpression d'IFN- $\alpha$  chez 95 % des enfants et 70 % des adultes atteints[21]. Cette surexpression est liée à des anomalies génétiques, des infections virales ou la présence de complexes immuns et d'acides nucléiques. L'IFN- $\alpha$  active de nombreuses cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes B, favorisant ainsi la production d'auto-anticorps [22]. L'IFN- $\gamma$  a un rôle pathogène similaire.

### 2. Lymphocyte stimulator (BLyS) :

BLyS est une cytokine essentielle à la survie et à l'activation des lymphocytes B. Elle joue un rôle crucial dans la sélection des lymphocytes B immatures et leur maturation en plasmoblastes et plasmocytes. Les modèles de lupus murin et humain montrent l'importance de BLyS dans la pathogénie de la maladie [23].

### **3. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) :**

MCP-1 est une chimiokine impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes, particulièrement au niveau des atteintes rénales et cérébrales associées au lupus [24].

### **E. Rôle du complément :**

Le rôle du complément dans le développement du lupus érythémateux systémique (LES) est à la fois complexe et paradoxal : d'une part, l'activation du complément par des complexes immuns contenant des auto-anticorps et des auto-antigènes est essentielle à la réponse inflammatoire et aux lésions tissulaires, comme le montre la diminution des taux de complément dans le sérum des patients atteints de lupus , d'autre part, un déficit héréditaire homozygote de certains facteurs de la voie classique du complément (C1, C4) est fortement associé au développement du LES. Cela indique que les composants précoces du complément jouent un rôle protecteur dans cette maladie. En particulier, C1q semble être un acteur clé dans l'élimination des cellules apoptotiques, facilitant leur phagocytose par les macrophages et participant à la clairance des complexes immuns.[25,26]

## II. Susceptibilité génétique :

La concordance du LES chez les vrais jumeaux, l'augmentation de la fréquence du LES chez les parents de 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie de patients lupiques reflète l'hérédité polygénique du lupus.[6]

Certains gènes vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres vont être impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotype), comme les atteintes rénales, cutanées ou la présence d'auto-anticorps. [27]

Certains gènes de susceptibilité peuvent avoir un rôle majeur dans l'apparition de la maladie lupique, comme le très rare déficit en C1q du complément qui est associé à un lupus chez plus de 90% des patients. [28]

Dans la majorité des cas, le risque associé à un seul gène est très faible. Plusieurs facteurs génétiques vont être impliqués dans les différentes étapes de la réponse immunitaire pour conduire à l'apparition de la maladie[16]. Ces facteurs génétiques définissent un seuil de susceptibilité génétique variable d'un sujet à l'autre. À partir de ce seuil, la survenue de la maladie va dépendre de la présence ou non d'autres facteurs favorisants comme les facteurs d'environnement ou hormonaux. Actuellement, ces anomalies polygéniques ne représentent qu'environ 15 % des facteurs héréditaires du lupus systémique. [29]

Les gènes du CMH, particulièrement HLA-A1, B8, et DR3 sont fortement associés au lupus.[30]

### III. Facteurs environnementaux :

Certains facteurs externes contribuent au développement du lupus, tels que les rayons UV, des micro-organismes, des médicaments, les œstrogènes et la silice.[31]

Les UV favorisent l'apoptose des kératinocytes et la formation excessive de corps apoptotiques.[6]

Le virus d'Epstein-Barr partage des similitudes structurelles avec les auto-antigènes SSA et SM.[32]

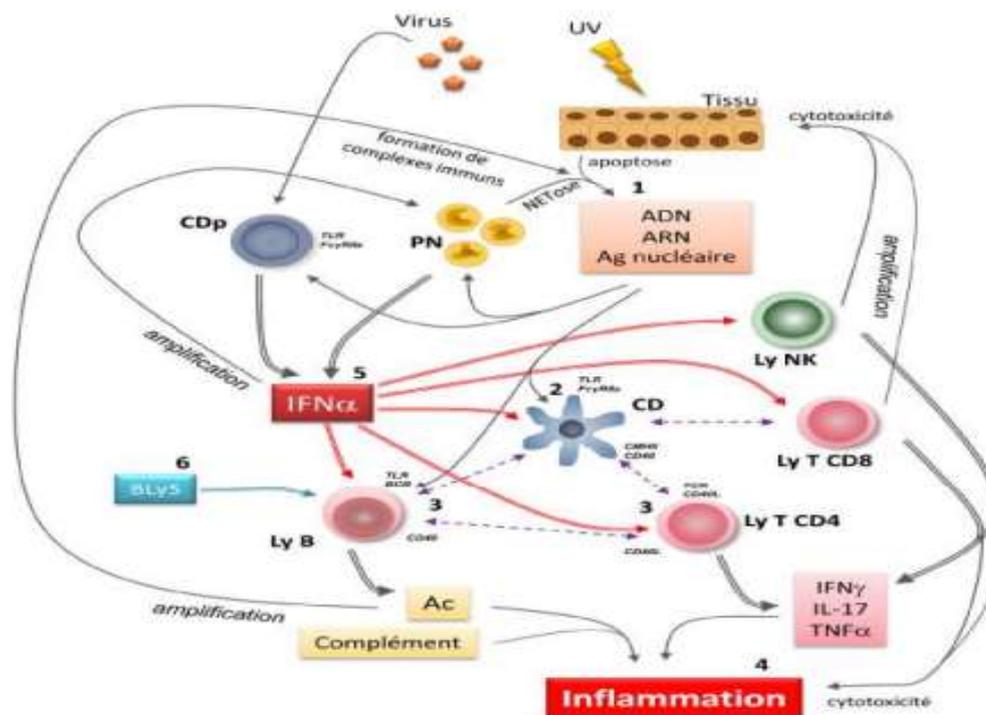
Les médicaments comme l'hydralazine et la procainamide inhibent la méthylation de l'ADN, altérant l'expression génique et responsables de lupus induit.[33]

Les infections microbiennes et la silice stimulent le système immunitaire de façon polyclonale, et les œstrogènes amplifient la réponse auto-immune en agissant sur les lymphocytes B et T.[34]

<p><b>Drugs capable of inducing lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpromazine</li> <li>• Hydralazine</li> <li>• Isoniazid</li> <li>• Methyldopa</li> <li>• Minocycline</li> <li>• Procainamide</li> <li>• Quinidine</li> </ul> <p><b>Drugs that possibly induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonvulsants (carbamazepine, ethosuximide, phenytoin, diphenylhydantoin, primidone, trimethadione, valproate, zonisamide)</li> <li>• Antithyroid drugs (propylthiouracil, methimazole, thiamazole)</li> <li>• Beta-blockers (acebutolol, labetalol, propranolol, pindolol, atenolol, metoprolol, timolol)</li> <li>• Fluorouracil agents (flucouracil, tegafur, tegafur-uracil)</li> <li>• Hydrochlorothiazide</li> <li>• Interferon</li> <li>• Penicillamine</li> <li>• Statins (lovastatin, simvastatin, fluvastatin)</li> <li>• Sulfasalazine</li> </ul> <p><b>Drugs suggested to induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium channel blockers</li> <li>• Captopril</li> <li>• Ciprofloxacin</li> <li>• Clonidine</li> <li>• Estrogens and oral contraceptives</li> <li>• Gemfibrozil</li> <li>• Gold salts</li> <li>• Griseofulvin</li> <li>• Hydroxyurea</li> <li>• Interferons</li> <li>• Lithium</li> <li>• Para-aminosalicylic acid</li> <li>• Penicillin</li> <li>• Phenylbutazone</li> <li>• Reserpine</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Streptomycin</li> <li>• Tetracycline</li> </ul> <p><b>Drugs recently reported to induce lupus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Clozapine</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Infliximab</li> <li>• Interleukin-2</li> <li>• Lisinopril</li> <li>• Tocainide</li> <li>• Zafirlucast</li> </ul> <p><small>Adapted with permission from Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. <i>Clin Dermatol</i>, 2004;22(2): 157-166</small></p>
--

**Figure 6. Liste des médicaments qui peuvent induire un LES.[35]**

On peut résumer les phénomènes physiopathologiques du lupus comme suit :



(1) un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs ; (2) les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ; (3) les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ; (4) le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ; (5) l'IFN $\alpha$  est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires ; (6) BLYS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif de notre travail est d'établir les profils épidémiologique, clinique, hématologique, évolutif et principalement immunologiques des patients lupiques hospitalisés au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, de les comparer avec différentes séries existantes et d'essayer d'identifier les facteurs de mauvais pronostic chez nos patients.

## PATIENTS ET METHODES

## **I. Caractéristiques des patients :**

### **A. Type, date et lieu d'étude :**

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Cette étude s'est déroulée sur une période de six ans, de janvier 2018 à février 2024.

### **B. Population étudiée :**

Ce travail a porté sur un échantillon de 31 malades atteints de LES, pris en charge et suivis au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de six ans.

### **C. Critères d'inclusion :**

- ⤴ Tous les patients ayant au moins 4 critères sur les 11 critères de l'ACR ont été inclus dans l'étude.
- ⤴ Patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique.

### **D. Critères d'exclusion :**

- ⤴ Patients ne répondant pas aux critères de l'ACR 1997.
- ⤴ Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.
- ⤴ Patients n'ayant pas un bilan immunologique.

## II. Méthodes :

### A. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, à l'aide d'une fiche d'exploitation standard regroupant tous les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs observés durant l'hospitalisation et le suivi. (**Annexe**)

### B. Analyse statique :

Les textes et tableaux ont été élaborés à l'aide du logiciel **Word** 2010, tandis que les données ont été saisies et analysées dans un tableau **Excel**, version 2010.

### C. Recherche Bibliographique :

La recherche a porté sur des articles traitant les manifestations immunologiques du lupus érythémateux systémique. Les bases de données suivantes ont été consultées sans restriction de langue :

- **PubMed** : l'une des plus vastes bases de données de recherche biomédicale, incluant des références issues de MEDLINE et couvrant des revues médicales et biologiques de premier plan.
- **Science Direct** : une plateforme offrant un large éventail d'articles scientifiques, principalement dans les domaines de la médecine.
- **Google Scholar** : un moteur de recherche permettant d'accéder à une grande variété d'articles académiques.
- **Web of Science**
- **ClinicalKey**

D'autres bases de données pertinentes ont également été explorées. Une combinaison de mots clés pertinents a été utilisée, incluant «lupus érythémateux disséminé», «profil immunologique de lupus », « réponse immunitaire dans lupus », «auto-immunité et lupus », «hypocomplémentémie et lupus», «lymphopénie », ainsi que d'autres variantes. Les termes de recherche ont été ajustés pour correspondre à l'arborescence et aux descripteurs spécifiques de chaque base de données.

Références bibliographiques ont été établies à l'aide de l'application **Zotero**.

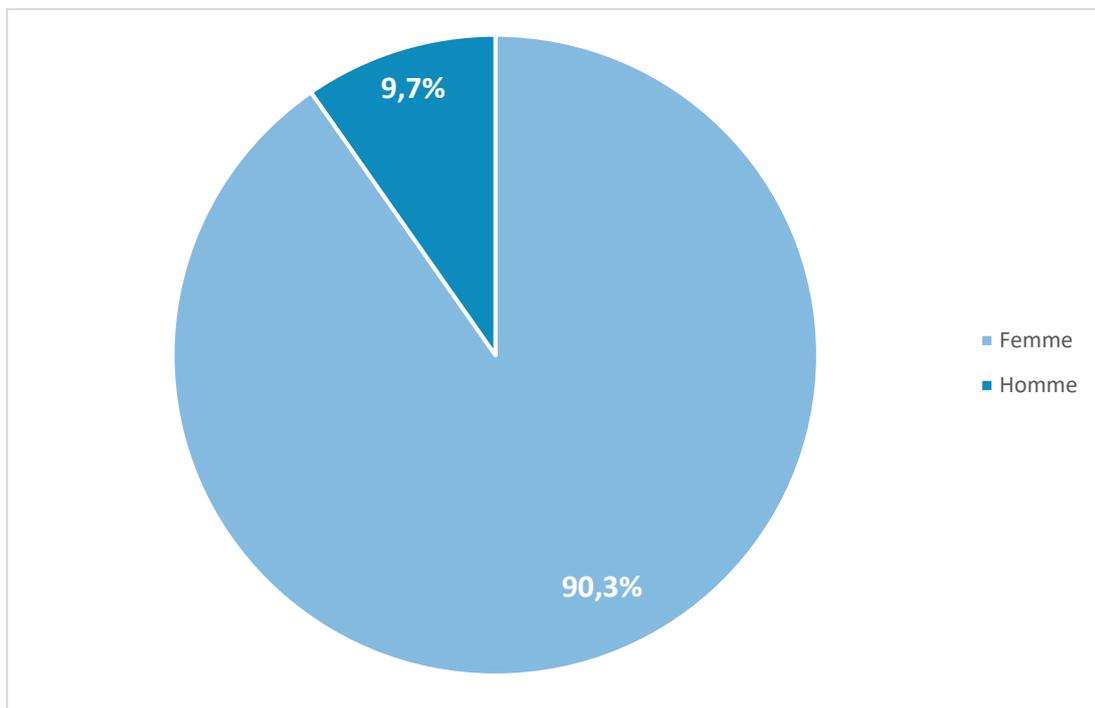
# RESULTATS

Une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, et surtout immunologique de lupus érythémateux systémique a été réalisée dans notre série de cas. Notre étude porte sur 31 cas de lupus récemment recensés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, couvrant une période de six ans, de janvier 2018 au février 2024.

## I. Caractéristiques sociodémographiques :

### A. Sexe :

Notre série comprend 31 patients qui présentent une atteinte immunologique dont **28 femmes** (90,3%) et **3 hommes** (9,67%) avec un sex ratio femme/homme de  $28 / 3 = 9,33$ .



*Figure 7. Répartition des cas selon le sexe*

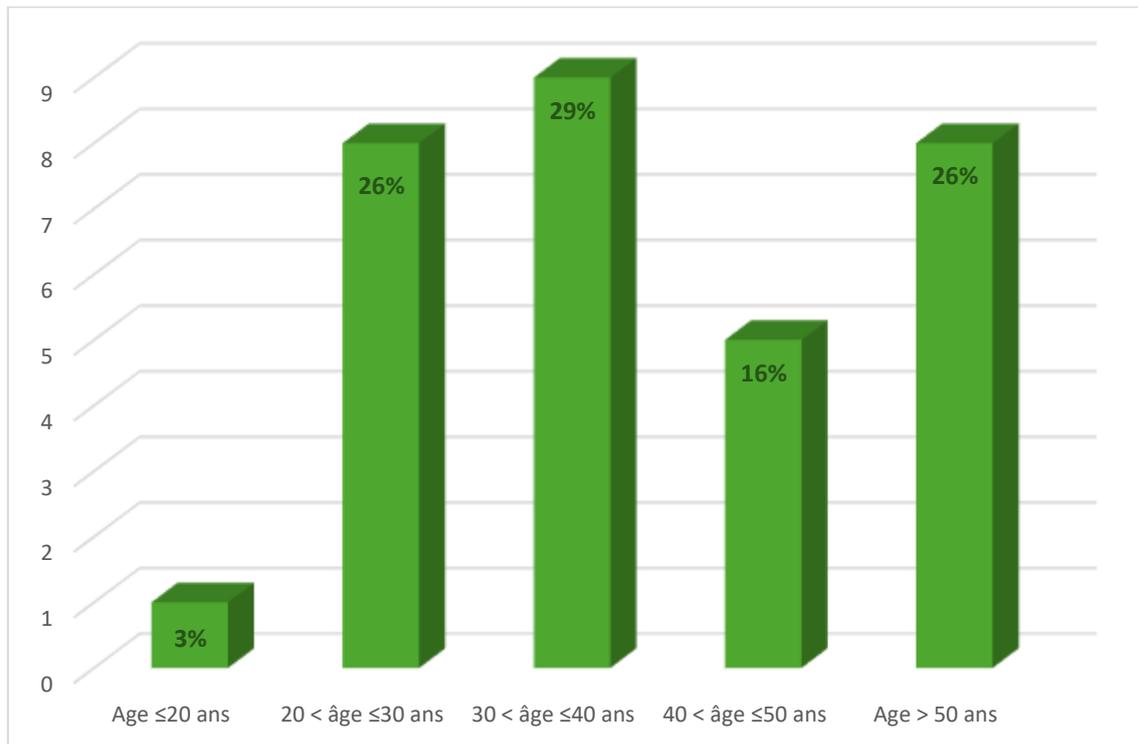
**B. Âge :**

Lors de leur première hospitalisation, l'âge moyen de nos patients était de 38,43 ans, avec des variations d'âge comprises entre 20 et 66 ans. Pour les hommes, l'âge moyen d'apparition de la maladie est de 38,6 ans, avec un éventail allant de 22 à 60 ans, tandis que pour les femmes, il est de 38,3 ans, avec des âges variant de 20 à 66ans.

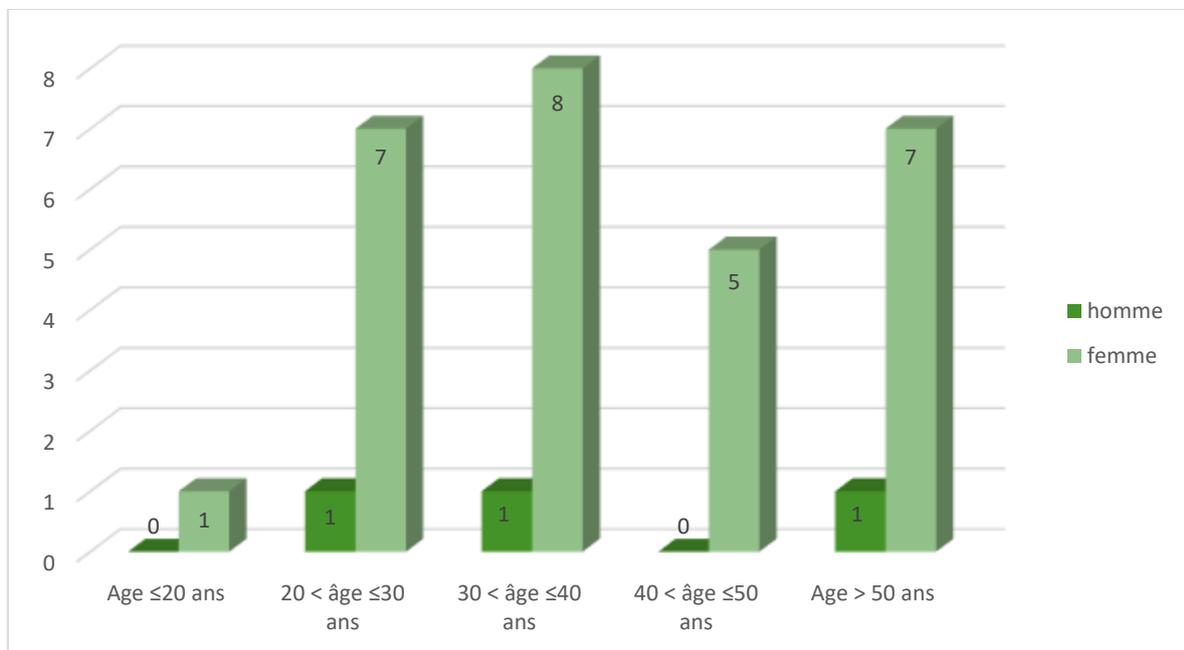
Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge.

Age	Total	Homme	Femme	Pourcentage N=31
Age ≤20 ans	1	0	1	3%
20 < âge ≤30 ans	8	1	7	26%
30 < âge ≤40 ans	9	1	8	29%
40 < âge ≤50 ans	6	0	6	16%
Age > 50 ans	7	1	6	26%

**Tableau 1: Répartition des cas selon la tranche d'âge.**



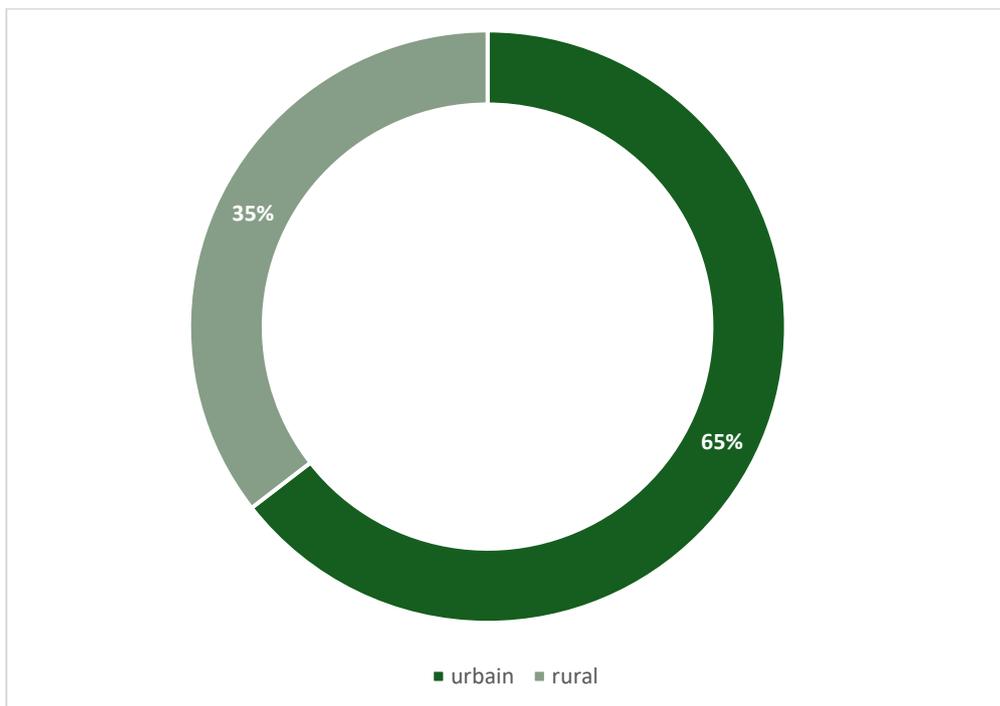
*Figure 8. Répartition des cas selon les tranches d'âge.*



*Figure 9. Répartition du sexe selon les tranches d'âge.*

### C. Répartition géographique :

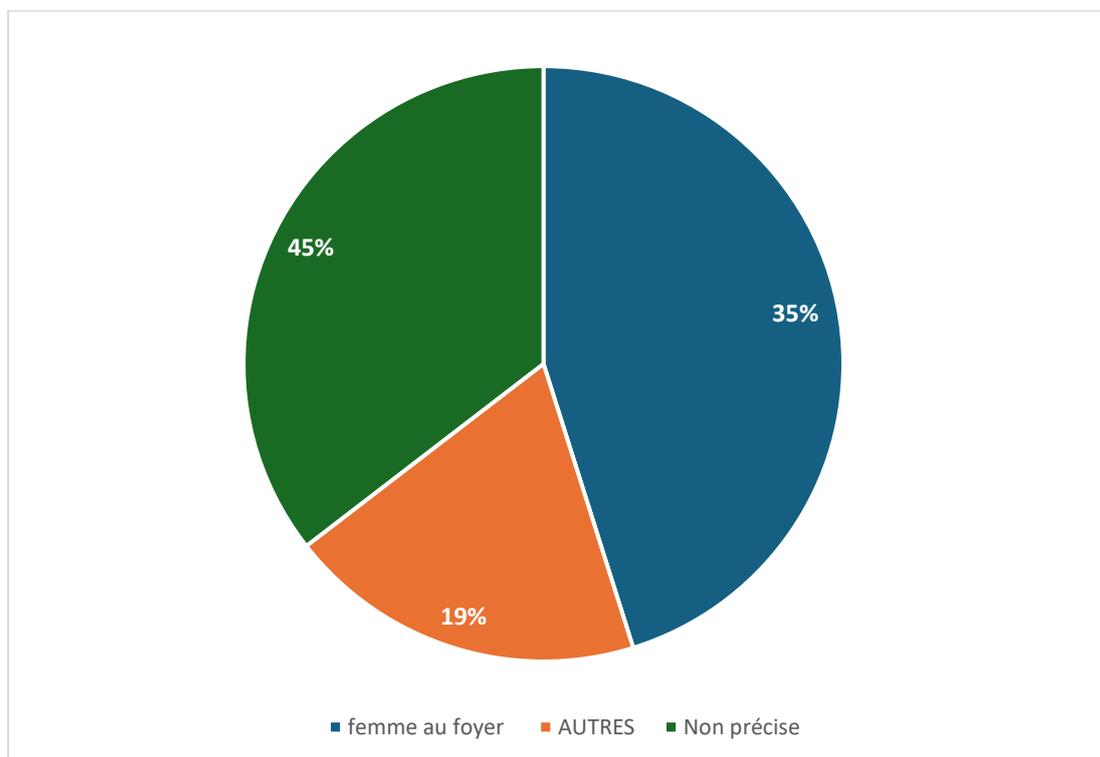
À l'aide des informations recueillies lors de l'anamnèse, nous avons pu établir l'origine et le lieu de résidence actuel de nos patients, ce qui nous a permis de dresser leur profil démographique. Nous avons constaté que 65% des cas provenaient d'un milieu urbain (n=20), tandis que 35 % étaient issus d'un milieu rural (n=11).



*Figure 10. Répartition des cas selon le milieu d'origine*

#### D. Répartition par statut professionnel :

Nous avons examiné le profil professionnel de nos patients et constaté que, dans notre série, 45 % (n=14) sont des femmes au foyer, tandis que 19 % (n=6) exercent une profession (militaire en activité, couturière, étudiants...), et 35% leur statut professionnel n'est pas précisé dans leurs dossiers médicaux (n=11).

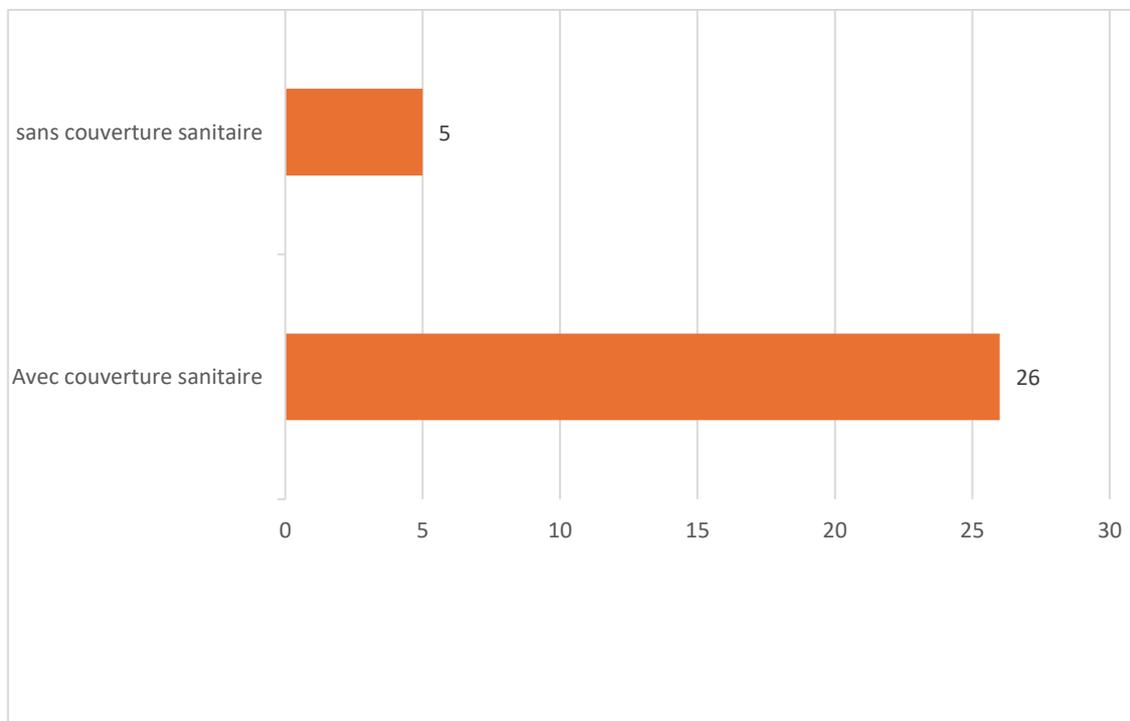


*Figure 11. Répartition des cas selon la profession.*

## E. Couverture sociale :

Dans le cadre de cette étude, nous avons analysé la couverture sociale des patients atteints de lupus, vu que c'est une maladie chronique nécessitant une prise en charge lourde et un suivi prolongé.

Il en ressort que **84 %** des patients (soit 26 personnes) disposent d'une couverture médicale : dont 21 (soit **68%**) ayant la couverture **FAR**, 4 (soit **13%**) ayant **CNOPS** et 1 (soit **3%**) **CNSS**, tandis que **16 %** (5 patients) ne bénéficient d'aucune couverture sociale.



*Figure 12. Répartition de la couverture sociale chez nos patients.*

### III. ETUDE CLINIQUE :

#### A. Admission de nos patients :

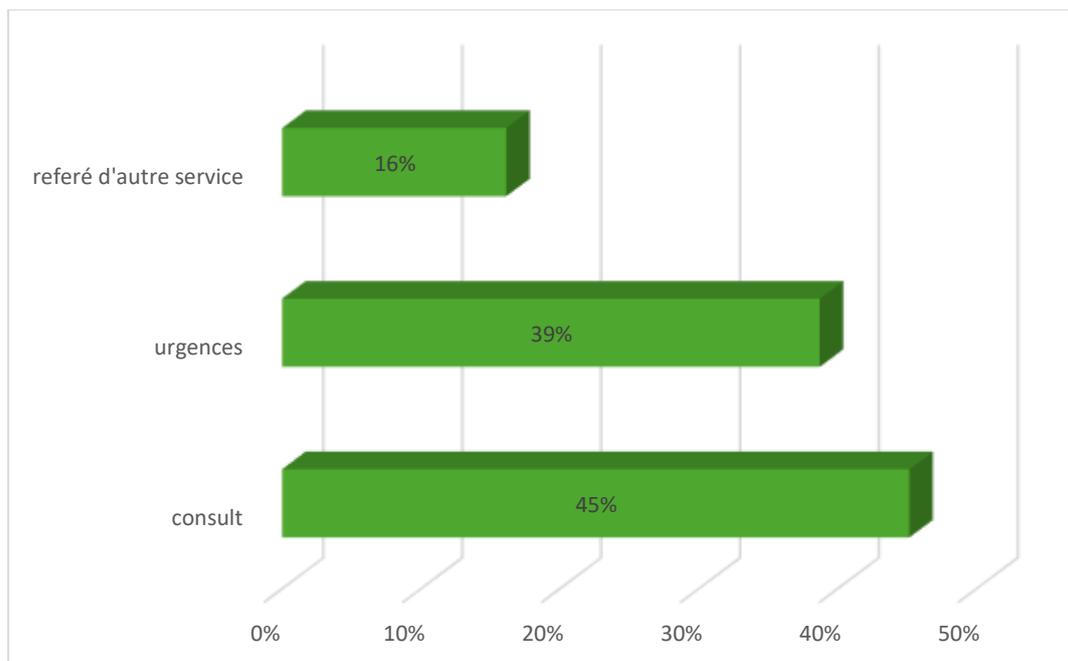
##### 1. Délai d'admission :

Dans notre étude, le délai moyen de consultation est de 7 mois, avec des délais variant de 24h à 6 ans.

##### 2. Mode d'admission :

Une part importante des patients, soit 45 % (n=16), est admise au service de Médecine interne via la consultation, soit directement, soit par orientation de médecins du secteur privé. En outre, 39 % (n=10) sont admis par le biais des urgences, tandis que les 16 % restants (n=5) sont transférés depuis d'autres services de l'hôpital HMMI, comme la Dermatologie, la Rhumatologie, la Néphrologie et la Cardiologie.

Cette répartition illustre la diversité des manifestations cliniques initiales du lupus érythémateux disséminé (LED) et souligne la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des maladies systémiques.



*Figure 13. mode d'admission de nos patients*

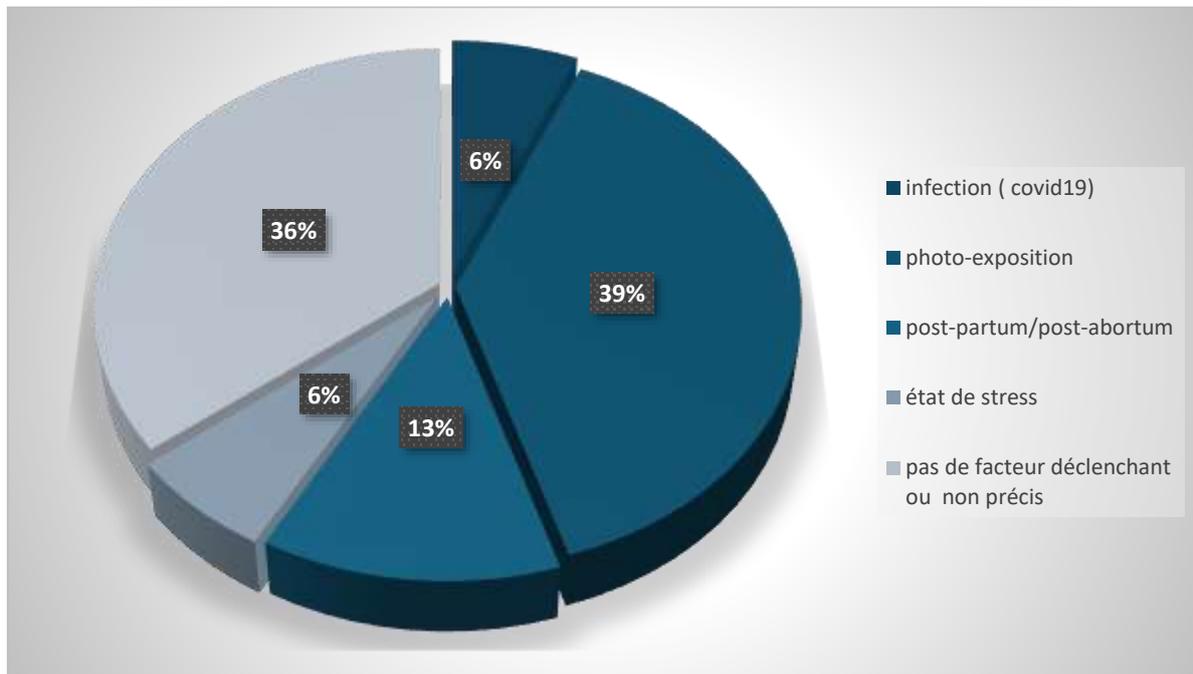
### 3. Le facteur déclenchant :

L'analyse des facteurs déclenchants a révélé des résultats variés :

- ▲ La photo-exposition est le facteur déclenchant le plus représenté dans cette étude, affectant **39 %** des participants (**soit n=12**).
- ▲ En deuxième position, le post-partum/post-abortum a été identifié comme facteur déclenchant chez **4 patients** , représentant **13 %** des cas.
- ▲ L'état de stress a été signalé par **2 participants**, ce qui correspond à **6 %** des cas.
- ▲ À égalité avec l'état de stress, l'infection par le COVID-19 a également été rapportée dans **6 %** des situations.
- ▲ Enfin, **35 %** des participants, soit **11 individus**, n'avaient pas de facteur déclenchant ou non clairement défini.

Facteur déclenchant	Nombre	Pourcentage
Infection (covid19)	2	6%
Photo-exposition	12	39%
Post-partum/post-abortum	4	13%
État de stress	2	6%
Pas de facteur déclenchant ou non précis	11	35%

**Tableau 2: Analyse des Facteurs Déclenchants et Leur Incidences.**



*Figure 14. Répartition des Facteurs Déclenchants chez nos patients.*

#### 4. Symptômes initiaux de la maladie :

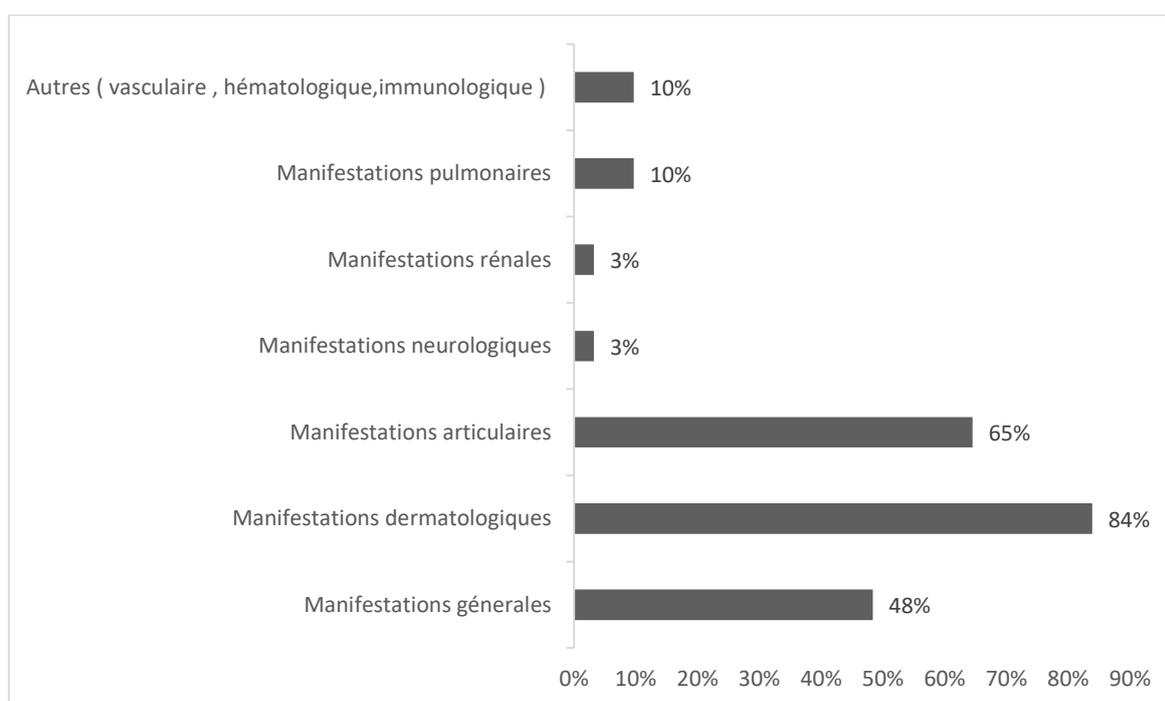
Dans notre série, les **symptômes initiaux** observés lors de la première consultation sont répartis comme suit :

- ▲ Les manifestations dermatologiques se distinguent clairement comme les plus fréquentes, avec **26 cas**, soit **84 %** des patients.
- ▲ Les manifestations articulaires suivent, touchant **20 patients**, ce qui représente **65 %**.
- ▲ Les manifestations générales sont rapportées par **15 patients**, ce qui correspond à **48 %**.
- ▲ En revanche, les manifestations neurologiques et rénales sont moins courantes, n'étant observées que chez **1 patient**, soit **3 %**.
- ▲ Les manifestations pulmonaires apparaissent chez **3 patients (10 %)**, tandis que d'autres manifestations vasculaires, hématologiques et immunologiques sont également notées chez **3 patients**, représentant **10 %**.

L'analyse de ces résultats met en lumière la dominance des manifestations dermatologiques et articulaires parmi les symptômes initiaux, suggérant qu'ils pourraient être des indicateurs clés de la maladie. En revanche, les manifestations neurologiques et rénales sont rares, ce qui pourrait indiquer qu'elles surviennent à un stade plus avancé de la maladie.

Symptômes initiaux	Nombre	Pourcentage
Manifestations générales	15	48%
Manifestations dermatologiques	26	84%
Manifestations articulaires	20	65%
Manifestations neurologiques	1	3%
Manifestations rénales	1	3%
Manifestations pulmonaires	3	10%
Autres (vasculaire, hématologique, immunologique)	3	10%

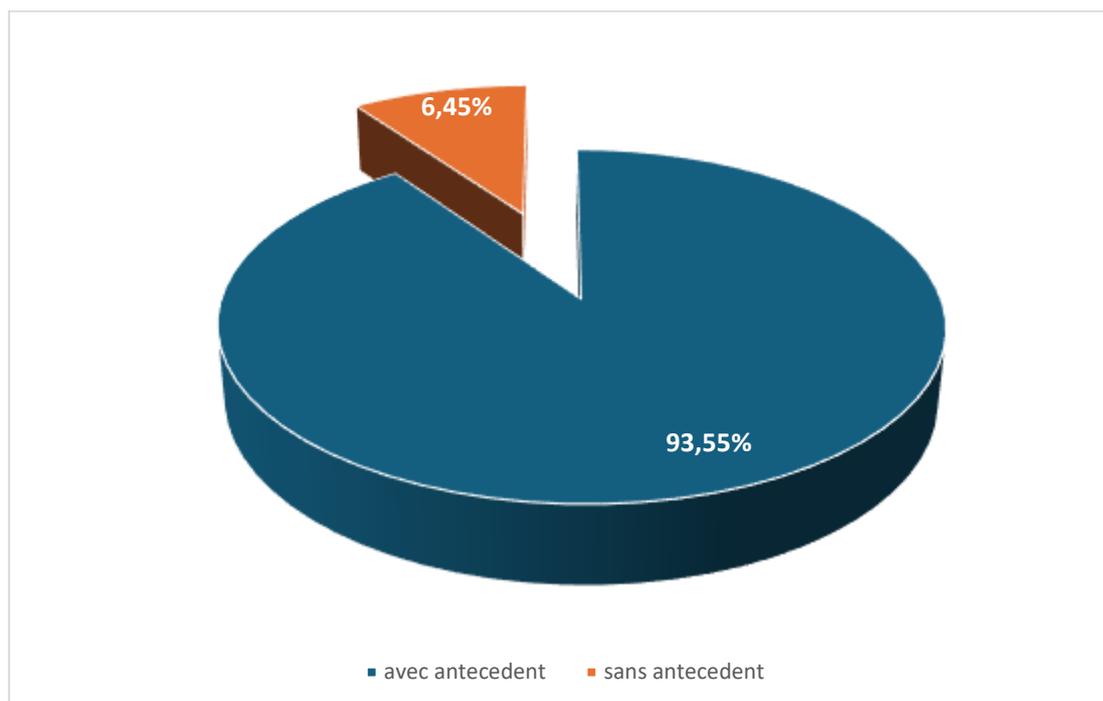
**Tableau 3. Symptômes Initiaux Observés lors de la première consultation.**



**Figure 15. Distribution des Symptômes Initiaux lors de la Première Consultation.**

## B. Les antécédents de nos patients :

Dans cette série, **29 patients** présentent des antécédents (personnels : médicaux/ chirurgicaux/ gynéco-obstétricaux ou familiaux) dans leur anamnèse, soit **93,55 %**, tandis que seulement **2 patients**, soit **6,45 %**, n'en présentent aucun.



*Figure 16. Distribution des cas en fonction de la présence d'antécédents pathologiques*

### 1. Personnels :

#### ➤ Médicaux :

Des antécédents cardiovasculaires ont été observés chez **6 patients** (soit **19%**), incluant **3 cas** d'hypertension artérielle sous traitement (soit **9.6 %**), **2 cas** de thrombose veineuse profonde dont 1cas a présenté une embolie pulmonaire bilatérale associée (soit **6.4%**), et **un cas** de thrombose veineuse superficielle (soit **3.2%**).

Des antécédents endocriniens étaient retrouvés chez **3 patients (soit 9,6%)** incluant 1 cas de diabète de type 2 (soit 3,2%) et 2 cas de pathologies thyroïdiennes (soit 6,4%).

Des antécédents toxiques ont été identifiés chez **3 patients (soit 9,6%)** incluant 2 étaient des fumeurs chroniques (soit 6,4%), et 1 consommait régulièrement plusieurs types de plantes (soit 3,2%).

Étant donné que le lupus est un signe dysimmunitaire, il est essentiel d'explorer systématiquement la présence d'autres maladies auto-immunes qui pourraient y être associées :

- Dans notre étude, on a identifié **13 malades** avec des maladies auto-immunes associées au LES (soit un pourcentage de 42%). Les pathologies auto-immunes identifiées sont : le syndrome de Gougerot-Sjögren, le syndrome anti phospholipidique, la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite auto-immune, l'anémie de Biermer, la pneumopathie interstitielle diffuse auto-immune et la sclérodermie.

La maladie auto-immune associée	Nombre (n= 31)	Pourcentage
Le syndrome de Gougerot-Sjögren	2	6%
Le syndrome anti phospholipidique	7	23%
La thyroïdite auto-immune	1	3%
Anémie de Biermer	1	3%
Le PID auto-immun	1	3%
La sclérodermie	3	10%
La polyarthrite rhumatoïde	2	6%
Purpura thrombopénique idiopathique	1	3%
Le syndrome d'Evans	1	3%

**Tableau 4. Répartition des maladies auto-immunes associées au LES.**

Des antécédents allergiques ont été identifiés chez **six patients** soit **19,35%**, comprenant : une allergie alimentaire, une allergie médicamenteuse au diclofénac, une rhinite allergique, une sinusite allergique, une conjonctivite allergique et de l'urticaire.

Des antécédents psychiatriques ont été relevés chez une patiente qui était suivie pour une dépression chronique et bénéficiait d'un traitement.

Type de chirurgie	Nombre	Pourcentage
Cholécystectomie	2	6%
Ostéosynthèse	1	3%
Kyste ovarien	1	3%

**Tableau 5: Répartition des malades selon le type d'intervention chirurgicale.**

AUTRES : Une patiente présentait des angines à répétition, tandis qu'une autre était suivie pour un syndrome myélodysplasique. De plus, une troisième patiente était prise en charge pour une polypose rectale avec dysplasie de bas grade, ainsi qu'une adénomégalie axillaire.

➤ **Chirurgicaux :**

En nous basant sur les données anamnestiques, **quatre patientes** présentaient des antécédents chirurgicaux, ce qui représente un pourcentage de **13%**. Ceux-ci incluent principalement une cholécystectomie réalisée chez **deux patients**, **une fracture du bras gauche** ayant nécessité une ostéosynthèse, et une patiente ayant été opérée pour un **kyste ovarien**.

➤ **Gynéco-obstétricaux :**

Concernant les antécédents gynécologiques, **11 patientes** ont présenté une fausse couche (**soit 35,48 %**), parmi lesquelles 4 ont fait plus de 2 fausses

couches. Une patiente a présenté une mort fœtale in utero inexplicquée à 34 semaines d'aménorrhée (SA).

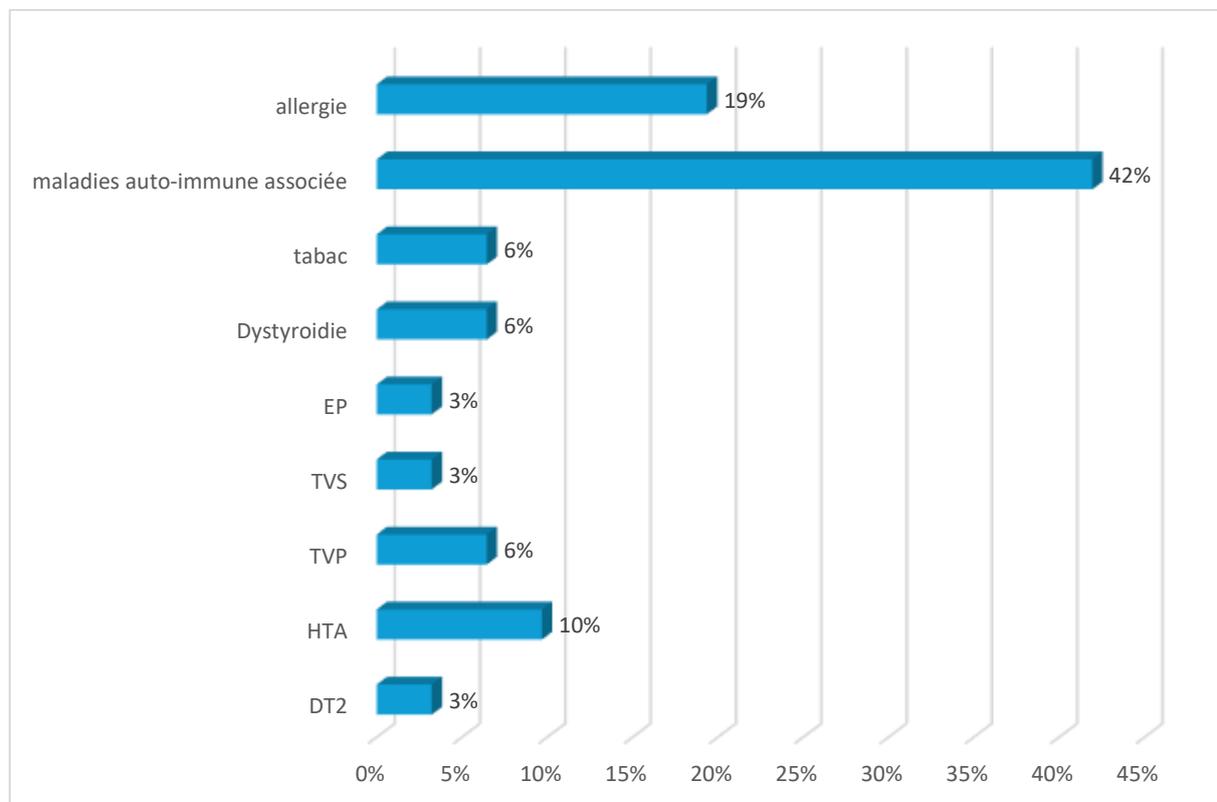
**Une patiente** a été suivie pour une infertilité chronique de plus de 4 ans.

**Quatre de nos patientes** atteintes de lupus étaient ménopausées avant le début de la maladie, ce qui représente **12,9 %** des femmes.

## **2. Familiaux :**

L'exploration des antécédents familiaux de nos patients était difficile par manque d'informations dans les dossiers. Néanmoins aucun patient n'avait d'antécédent familial de lupus érythémateux systémique ou d'une maladie auto-immune.

En résumé, les antécédents de nos patients dans cette étude sont illustrés dans les graphiques suivants :



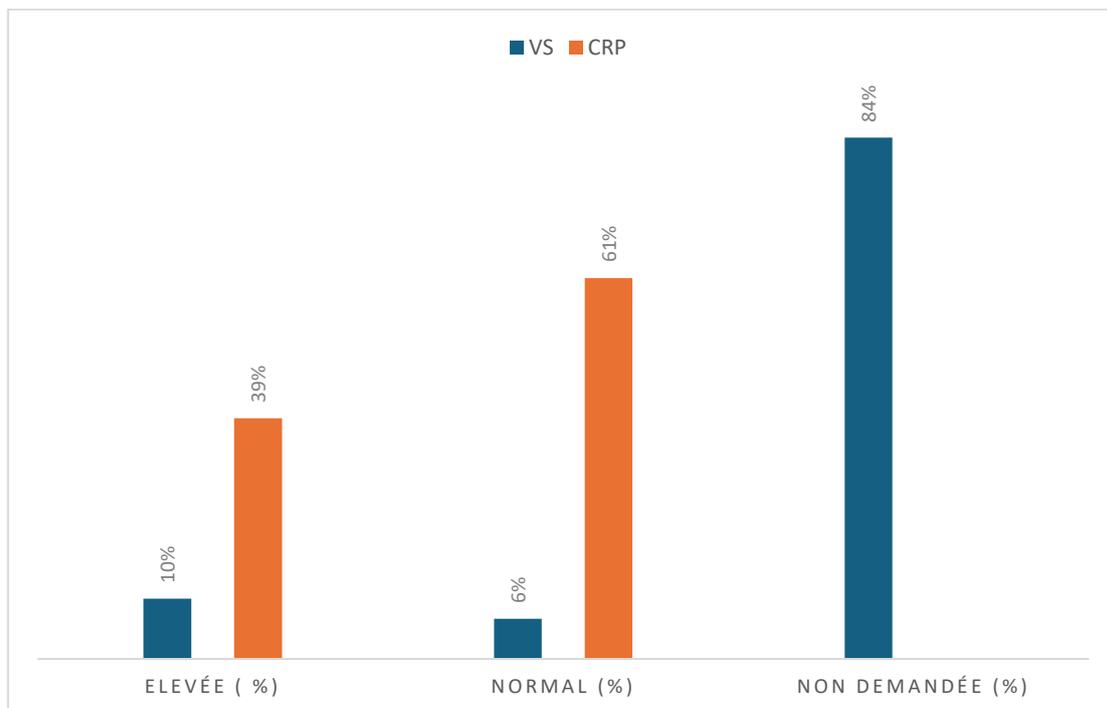
***Figure 17. Antécédents médicaux de nos patients***

## C. Manifestations immunologiques du LES :

### 1. Syndrome inflammatoire :

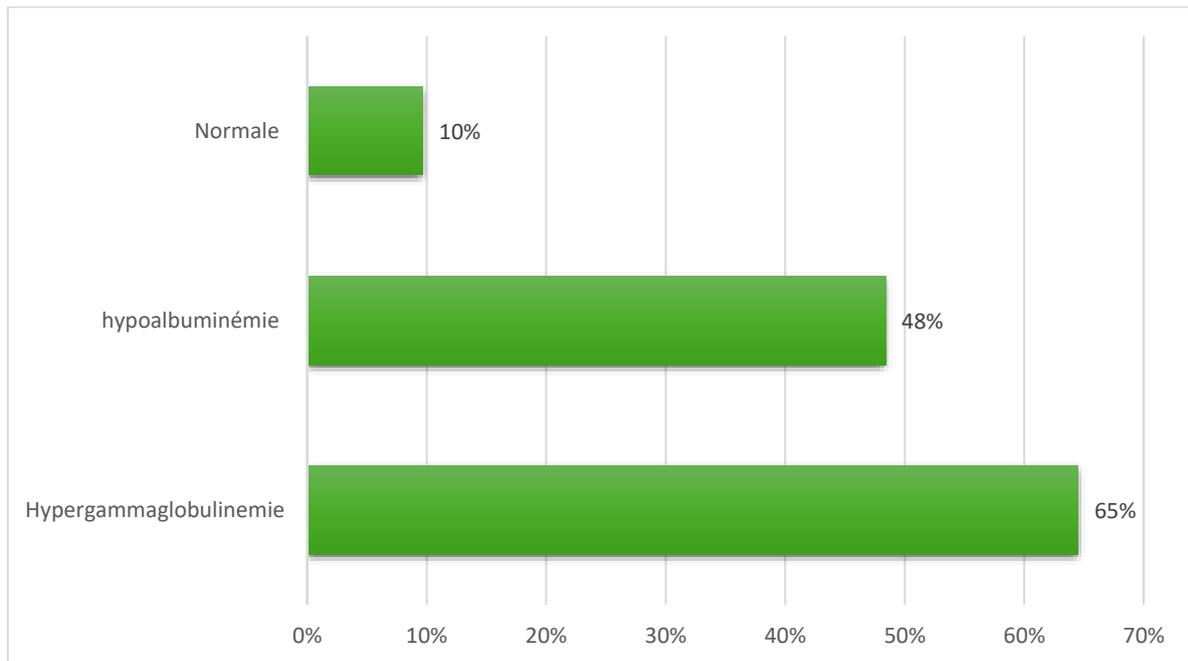
Le bilan inflammatoire a révélé au moment de diagnostic une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure dans 10 % des cas (n = 3). Il était normal dans 6 % des cas (n = 2) et n'a pas été réalisé dans 84 % des cas (n = 26).

La protéine C-réactive, mesurée chez tous les patients, était positive dans 12 cas (39 %), avec une moyenne de 49,97 mg/L, et des valeurs extrêmes allant de 9,23mg/L à 169 mg/L.



*Figure 18 . Résultats du Bilan Inflammatoire : VS et CRP*

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a été effectuée chez 23 patients, montrant une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 65 % des cas (n=20), une hypoalbuminémie dans 48 % des cas (n=15), et des résultats normaux dans 10 % des cas (n=3).

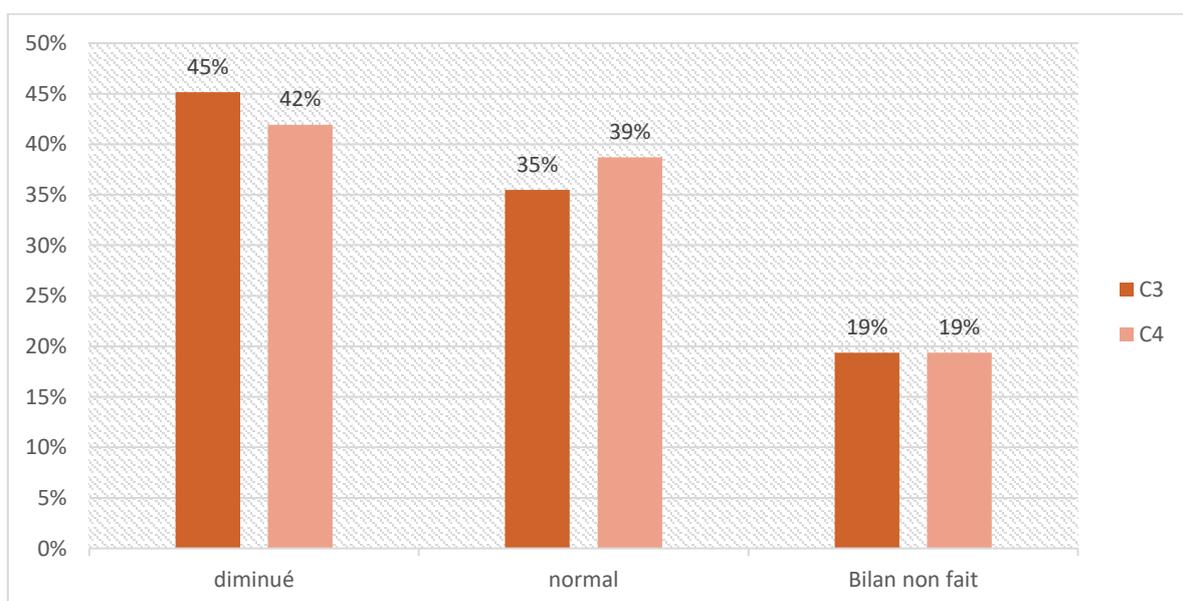


**Figure 19. Résultats de l'électrophorèse des protéines chez nos malades**

## **2. Anomalies du système de complément :**

L'analyse du complément sérique a montré une hypocomplémentémie C3 chez 14 patients soit 45% de l'ensemble de notre série, alors qu'il était normal dans 35% (n=11) et non fait chez 6 patients soit 20%.

L'hypocomplémentémie C4 est retrouvée dans 42% des cas (n=13), alors qu'il était normal dans 39% (n=12) et non fait chez 6 patients soit 6%.



**Figure 20. consommation du complément chez nos patients**

En résumé, les résultats du bilan inflammatoire observés dans notre série peuvent être illustrés dans le tableau suivant :

Bilan inflammatoire	Résultats	Pourcentage
VS	Elevée	10%
	Normale	6%
CRP	Positive	39%
	Négative	61%
C3	Hypocomplémentémie	45%
	Normale	35%
C4	Hypocomplémentémie	42%
	Normale	39%

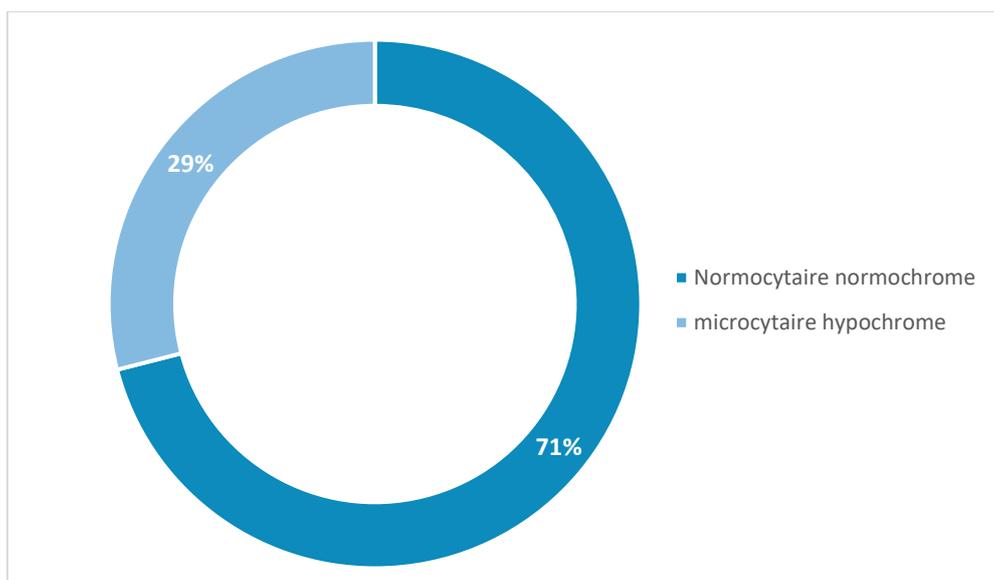
**Tableau 6: Répartition des résultats du bilan inflammatoire**

### **3. Atteinte hématologique d'origine auto-immune :**

#### **i. Anémie hémolytique auto-immune (AHA) :**

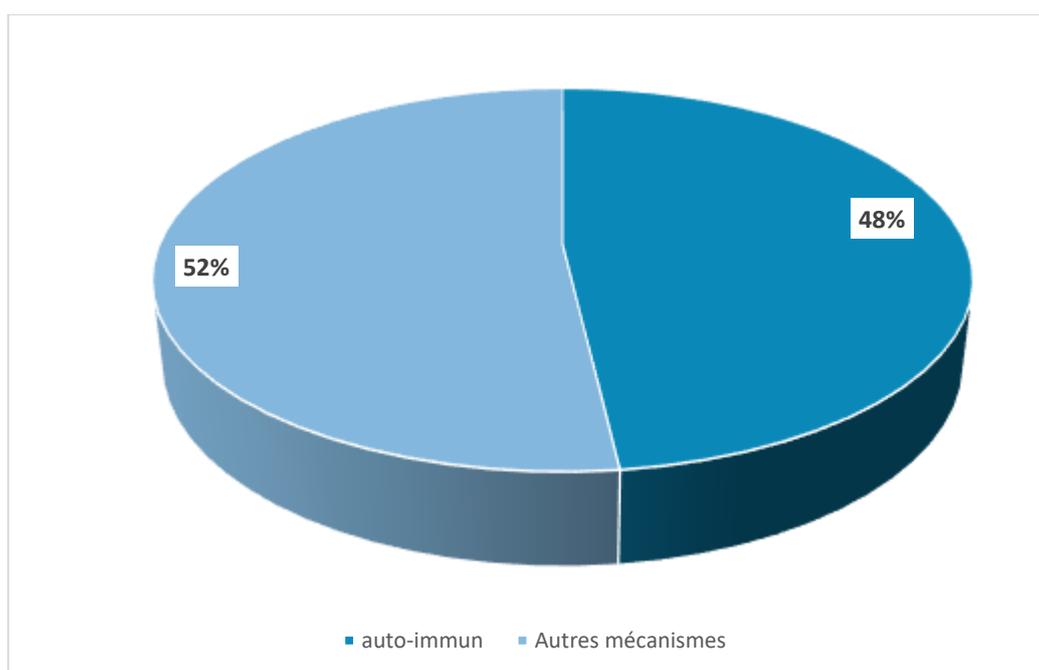
L'anémie est présente chez **87%** des patients (n=27) dont **81%** sont des femmes (n=25) et **6%** sont des hommes (n=2).

Parmi ces patients anémiques, l'anémie était normochrome normocytaire dans **19 cas (environ 71%)**, et hypochrome microcytaire dans **8 cas (environ 29%)**.



**Figure 21. Types d'anémie observés chez les patients anémiques.**

Un mécanisme hémolytique auto-immun a été identifié chez **13 patients**, avec un test de Coombs positif et un bilan d'hémolyse perturbé, ce qui représente **48%** des patients anémiques de notre étude. Pour les autres patients anémiques (**soit les 52% restants**), différentes causes ont été déterminées pour expliquer leur anémie, notamment des mécanismes inflammatoires, des carences et une insuffisance rénale (IR).



*Figure 22. Mécanismes d'Anémie chez nos patients*

## ii. Leucopénie :

Dans le cadre de cette étude, nous avons relevé plusieurs anomalies concernant la ligne blanche.

Parmi les **31 malades** inclus dans notre étude, une leucopénie a été identifiée chez **42 % des cas**, soit un total de **13 patients**. La sévérité de cette leucopénie variait sensiblement allant de **1 450 éléments/mm<sup>3</sup>** à **3 990 éléments/mm<sup>3</sup>**, avec une moyenne mesurée à **2 915 éléments/mm<sup>3</sup>**.

Une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) a été observée chez un patient, avec une valeur de 11 430 éléments/mm<sup>3</sup>.

Globules blancs	Pourcentage % (n=31)
Leucopénie	42%
Hyperleucocytose	3%
Valeurs normales	55%

**Tableau 7: Distribution des Anomalies des Globules Blancs chez nos patients**

**iii. Neutropénie :**

La neutropénie est présente dans 23 % des cas (n=7). La profondeur de cette anomalie fluctue entre 910/mm<sup>3</sup> et 1800/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 1300/mm<sup>3</sup>.

**iv. Lymphopénie :**

La lymphopénie est présente chez 58 % de nos patients (n = 18). La profondeur de la lymphopénie varie de 160/mm<sup>3</sup> à 980/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 831/mm<sup>3</sup>.

**v. Thrombopénie :**

La thrombopénie est retrouvée dans 19% des cas (n= 6), tandis qu'une thrombocytose a été observé chez 2 malades soit un pourcentage de 6%.

**vi. Bicytopénie :**

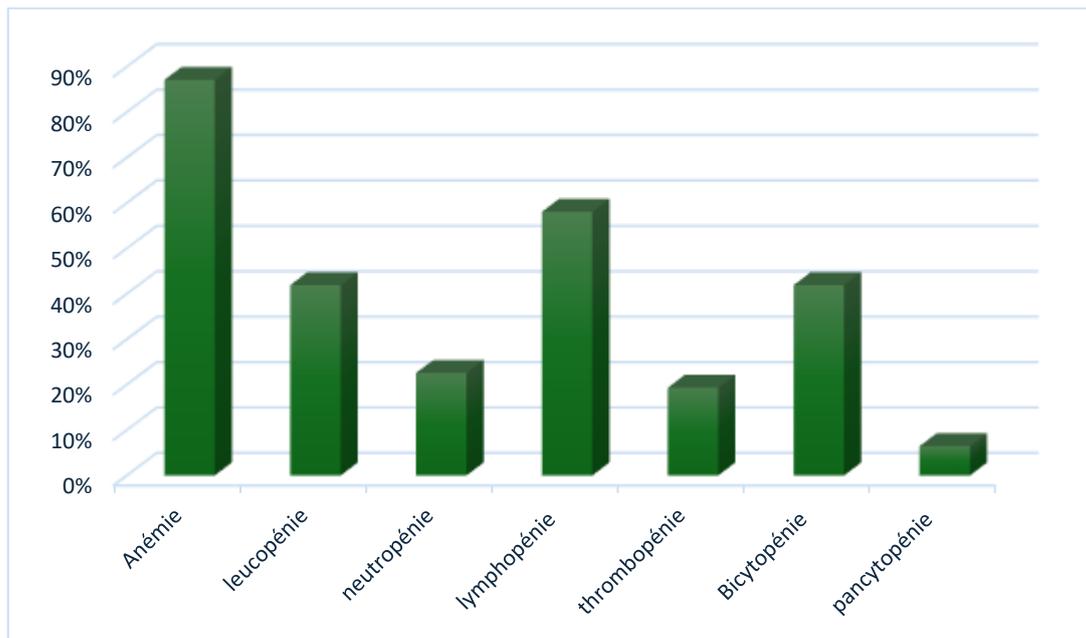
La bicytopénie a été retrouvée chez 41% des cas (soit n=13) :

- ▲ Anémie avec une neutropénie :19% (n=6)
- ▲ Anémie avec une thrombopénie : 16% (n=5)
- ▲ Thrombopénie et neutropénie : 6% (n=2)

### vii. Pancytopénie :

Une pancytopénie a été décrite chez **2 malades** soit un pourcentage de **6%**

**En résumé**, l'atteinte hématologique observée chez nos patients atteints de lupus érythémateux systémique peut être illustrée par le graphique suivant:



**Figure 23.** Illustration du profil hématologique complet chez nos patients.

### 4. Profil immunologique :

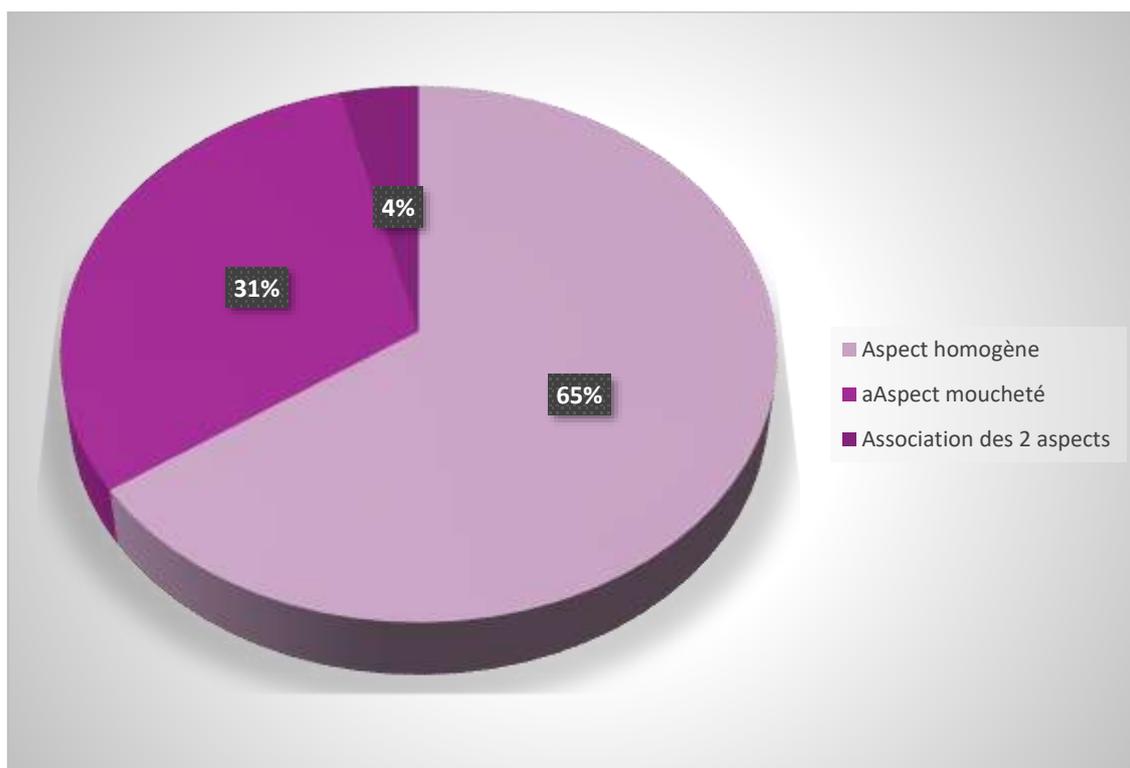
Sur les 32 dossiers examinés, **31 cas**, ayant un bilan immunologique, ont été retenus. **Un cas** a été exclu en raison de l'absence de son bilan immunologique.

#### i. Anticorps anti-nucléaires (AAN) :

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) a été effectuée chez tous nos patients. Elle s'est révélée positive dans **96 %** des cas ( $n=30$ ) avec un taux supérieur à 1280 chez 12 cas soit **39%**, et **négative chez un seul patient**, pour lequel le diagnostic de lupus a été établi sur la base d'autres critères cliniques et biologiques.

L'aspect en immunofluorescence indirecte des AAN était précisé sur les dossiers de **26 patients** et présentait comme suit :

- ✓ L'aspect homogène été noté chez 17 cas (65,4 %)
- ✓ L'aspect moucheté était retrouvé chez 8 cas (38,8%)
- ✓ Leur association été noté chez 1 cas. (3,8%)



*Figure 24: Répartition des Aspects en Immunofluorescence Indirecte des AAN.*

#### ii. Anticorps anti-DNA natif :

La recherche d'anticorps anti-DNA natif a été réalisée chez tous nos patients. La majorité d'entre eux, **soit 26 sur 31**, présentent des anticorps anti-DNA natif **positifs**. En revanche, seuls **4 patients** ont des résultats **négatifs**, tandis qu'un dossier est considéré comme **douteux**.

#### iii. Anticorps anti-histones :

Les résultats des anticorps anti-histones ont été trouvés dans seulement **13 dossiers**, répartis de la manière suivante :

✓ Positif : chez 4 cas sur 13 soit un pourcentage de 31%

✓ Négatif : chez 8 cas soit un pourcentage de 62%

✓ Douteux : chez 1 seul cas soit un pourcentage de 7%

#### iv. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (Ac anti-ENA):

La recherche des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles a été effectuée en fonction des moyens des patients, et les résultats sont présentés dans le tableau et la figure suivants :

AC anti- antigènes nucléaires solubles	Nombre des bilans faits	Nombre des resultats +	Pourcentage
Anti-SM	21	10	48%
Anti-SSA	18	10	56%
Anti-SSB	16	6	60%
Anti-RNP	20	8	40%
Anti-jol1	12	1	8%
Anti-SCL70	12	1	8%

Tableau 8: Répartition des patients selon les AC anti-ENA

#### v. Anticorps anti-phospholipides :

Dans notre série, les anticorps anti phospholipides étaient **positifs** chez **7 patientes** (soit environ 23%), négatifs chez **4 patientes** (soit environ 13%), et non précisés pour 20 patients.

**Cinq patients** (16%) avaient une **positivité isolée** d'un anticorps anti-phospholipide (anticorps anti-cardiolipines ou anticoagulant de type lupique) associée à des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales, leur profil était comme suit :

Les anticorps anticoagulants circulants étaient les seuls positifs dans deux cas :

- ✓ Les deux cas ont présenté des manifestations obstétricales : un cas a eu une fausse couche, tandis que le second cas en a eu deux.

– Les anticorps anti-cardiolipines étaient les seuls positifs dans **trois cas**:

- ✓ Un cas a présenté une thrombose veineuse profonde, compliquée d'une embolie pulmonaire bilatérale.
- ✓ 2 cas a présenté un antécédent de thrombose veineuse superficielle.

**Deux cas (7%)** ont montré une double positivité :

- ✓ Le premier cas présentait des anticorps anti-coagulants circulants positifs associés à des anticorps anti-cardiolipine chez une patiente ayant des antécédents de deux fausses couches.
- ✓ Le deuxième cas présentait des anticorps anti-coagulants positifs associés à des anticorps anti-glycoprotéine 1 chez une patiente ayant des antécédents d'une fausse couche et une mort fœtale in utero (MFIU) inexplicée à 34 SA

**En résumé**, le profil immunologique de nos patients peut être illustré sur le graphique suivant :

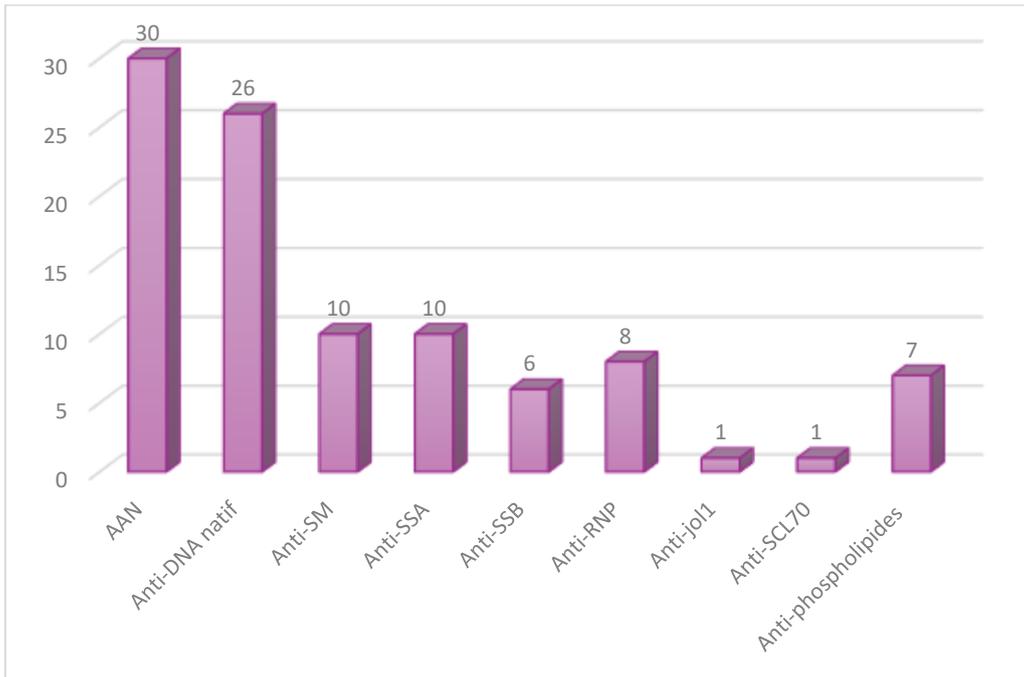


Figure 25: Illustration des différentes anomalies immunologiques observées

vi. Le facteur rhumatoïde :

Dans notre étude, Le dosage de facteur rhumatoïde a été effectué dans 11 cas (35%) et était positive dans 4 cas (13%).

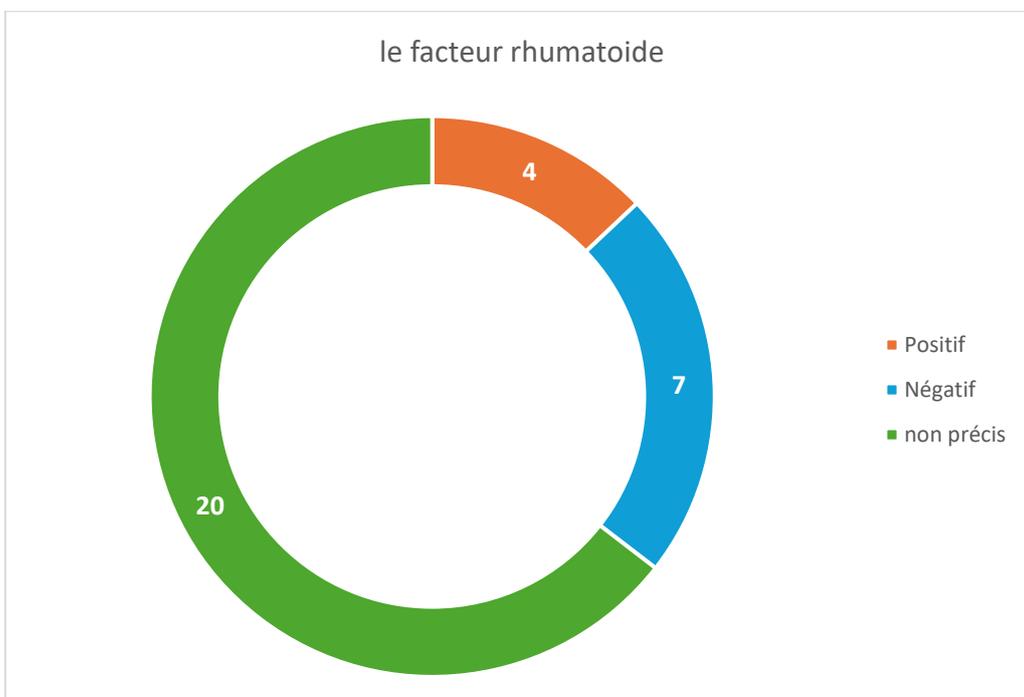


Figure 26: Résultats du Facteur Rhumatoïde chez nos malades

## D. Autres manifestations du LES :

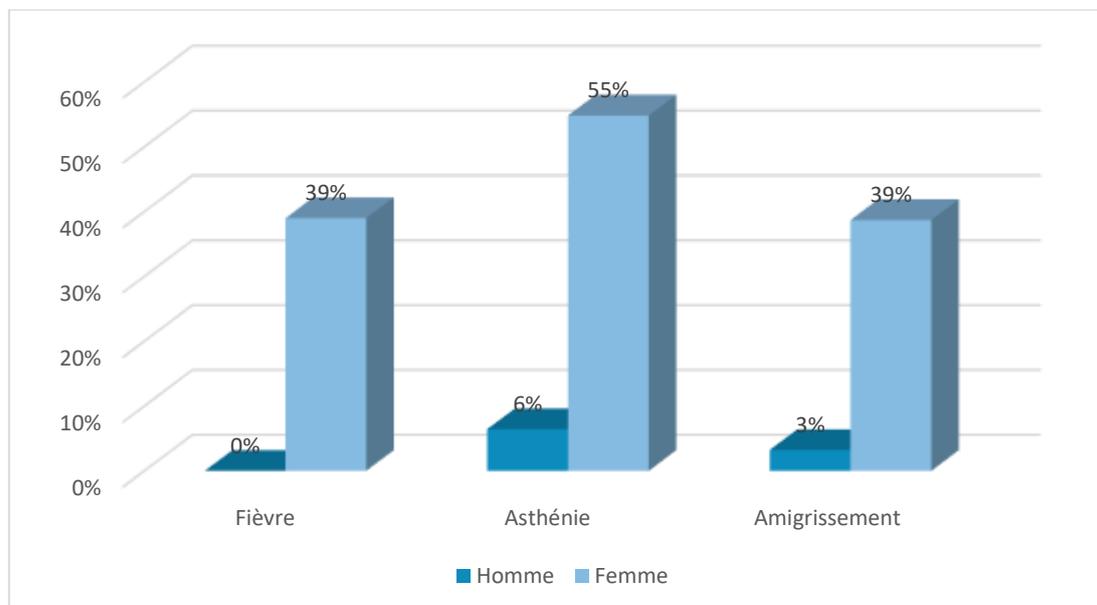
### 1. Signes généraux :

Les signes généraux étaient présents chez **24 patients (77%)** :

- ✓ La fièvre est présente chez **39 %** des patients (n = 12), et varie entre **38,5 °C** et **40 °C**.
- ✓ L'asthénie est rapportée chez **61%** des patients (n= 19). Elle est présente chez **55%** des femmes et **6 %** des hommes.
- ✓ La perte de poids, variant entre **2 kg** et **10 kg**, est rapportée chez **42 %** des patients (n = 13), dont **3 %** sont des hommes et **39 %** des femmes.

Signes généraux	Nombre	Pourcentage	Homme	Femme
Fièvre	12	39%	0%	39%
Asthénie	19	61%	6%	55%
Amaigrissement	13	42%	3%	39%

**Tableau 9: Les manifestations générales selon le sexe**



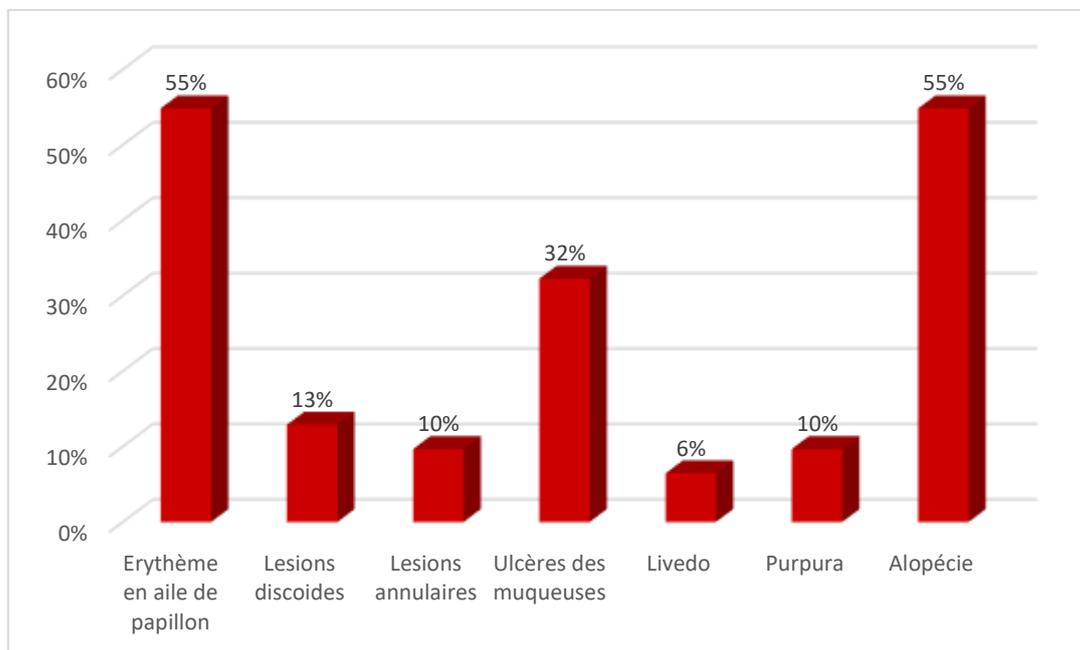
**Figure 27. Les signes généraux selon le sexe.**

## 2. Atteinte cutanéomuqueuse :

L'atteinte cutanéomuqueuse est rapportée chez **84 %** de nos patients (n = 26) :

- L'érythème en vespertilion est observé dans **55 % des cas (n=17)**, de même que l'alopecie.
- L'érosion des muqueuses est retrouvée dans **32 % des cas (n=8)**.
- Les lésions discoïdes dans **13 % des cas (n=4)**.
- Les lésions annulaires dans **10 % des cas (n=3)**.
- Les lésions de vascularite sont présentes chez **5 patients, soit 16 % des cas** (livedo dans 6 %, purpura dans 10 %).

Sur le plan paraclinique, une biopsie cutanée a été pratiquée chez **3 patients (10 %)**, avec des résultats positifs en faveur d'un lupus.

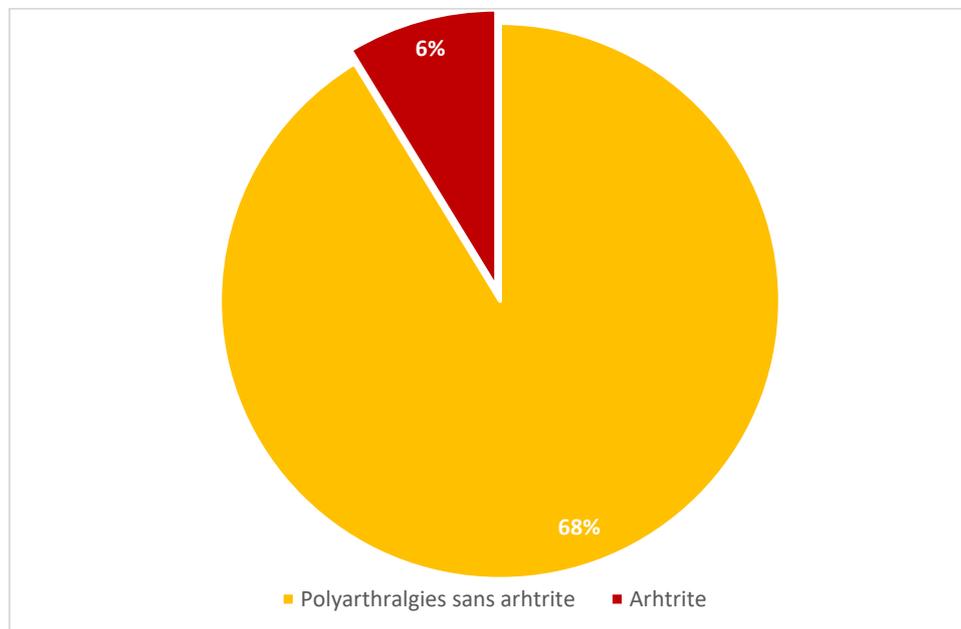


*Figure 28: les différentes atteintes cutanées chez nos malades*

### **3. Atteinte articulaire :**

L'atteinte rhumatologique a été observée chez **23 patients (74 %)**, et était inaugurale dans 20 cas (soit 65 %) :

- Des polyarthralgies de type inflammatoire sans arthrite sont retrouvées dans **68 % des cas (n = 21)**, touchant les grosses et petites articulations chez 9 patients, soit **29 %**.
- **Deux cas d'arthrite** ont été identifiés dans notre série, représentant **6 %** de la population étudiée.



*Figure 29. L'atteinte articulaire chez nos patients*

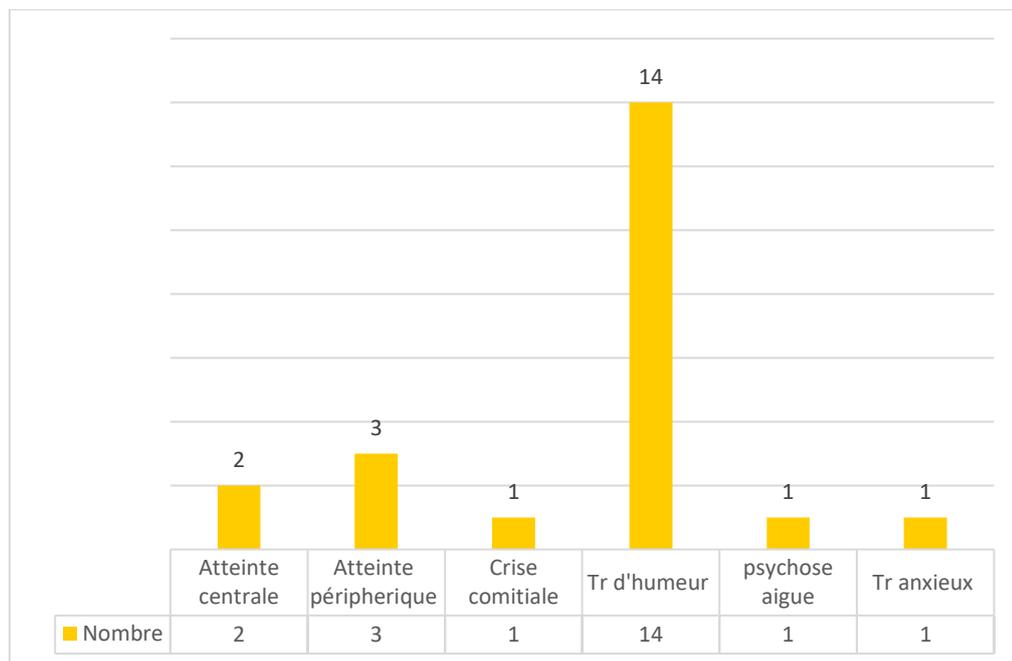
### **4. Atteinte Neuropsychiatrique :**

Six de nos patients ont présenté une atteinte neurologique, soit **19 %** des cas :

- Une atteinte centrale de type AVC ischémique (AVCI) a été identifiée chez **2 patientes**, soit **6 %**.
- Une atteinte périphérique a été identifiée chez **3 malades**, soit **10%**.
- **Une seule patiente** a fait une crise convulsive, soit **3 %**.

Concernant l'atteinte psychiatrique, elle concerne **15 cas**, soit **48 %**. Les manifestations cliniques sont les suivantes :

- Psychose aiguë chez un **seul cas**, soit **3 %**.
- Troubles de l'humeur rapportés chez **14 cas**, dont un cas de dépression chronique sévère sous traitement et un autre présentant un trouble anxieux associé.



*Figure 30. Types et Fréquences des Atteintes Neuropsychiatriques chez nos patients*

##### 5. Atteinte pleuropulmonaire :

Dans notre série, l'atteinte pleuropulmonaire a été observée chez **19 %** des patients ( $n = 6$ ), dont 3 malades (soit 9,5 %) ont présenté des signes pulmonaires inauguraux.

La dyspnée était présente chez tous ces **6 patients**, tandis qu'une toux a été observée chez **4 patients** ; par contre L'hémoptysie a été notée chez un **seul patient** (soit 3 %).

La Radiographie thoracique a objectivé une pleurésie de moyenne abondance chez une patiente de notre série (n=1), une pneumonie dans 6% des cas (n=2), et un syndrome interstitiel dans 3% des cas (n=1).

Symptômes respiratoires	Nombre	Pourcentage
Dyspnée	6	19%
Toux	4	13%
Hémoptysie	1	3%
Pleurésie	1	3%

Tableau 10: Principales manifestations respiratoires chez nos malades

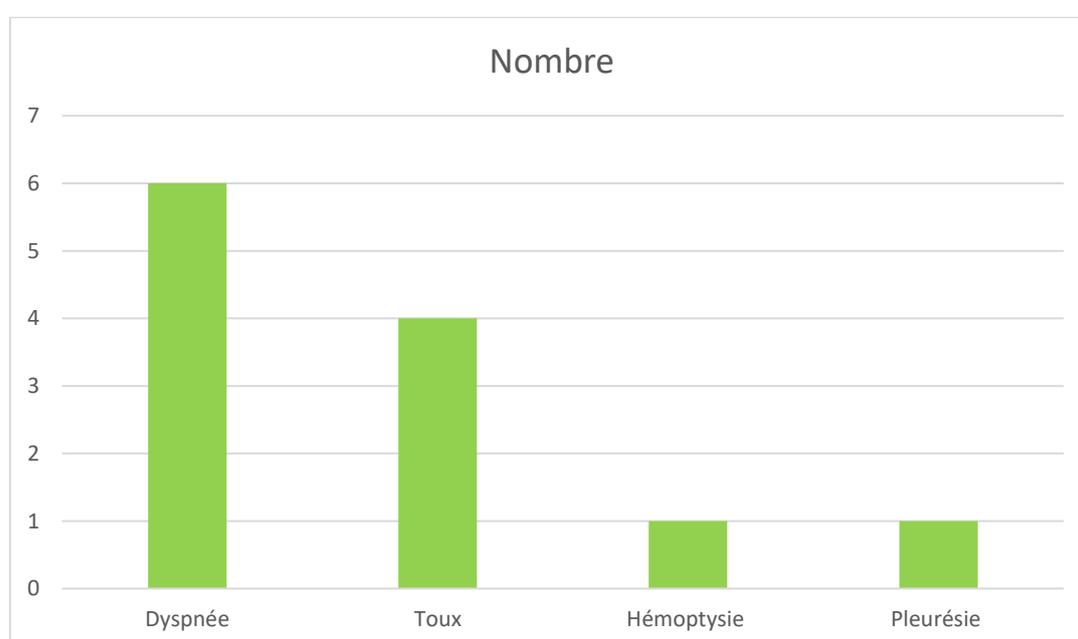


Figure 31. Principales manifestations respiratoires chez nos malades.

## 6. Atteinte cardio-vasculaire :

L'atteinte cardiaque est présente dans 10% des cas (n=3) :

- La péricardite a été observée dans 3% des cas (n=1).
- La myocardite a été notée chez 2 malades soit 6% des cas

Concernant l'atteinte vasculaire :

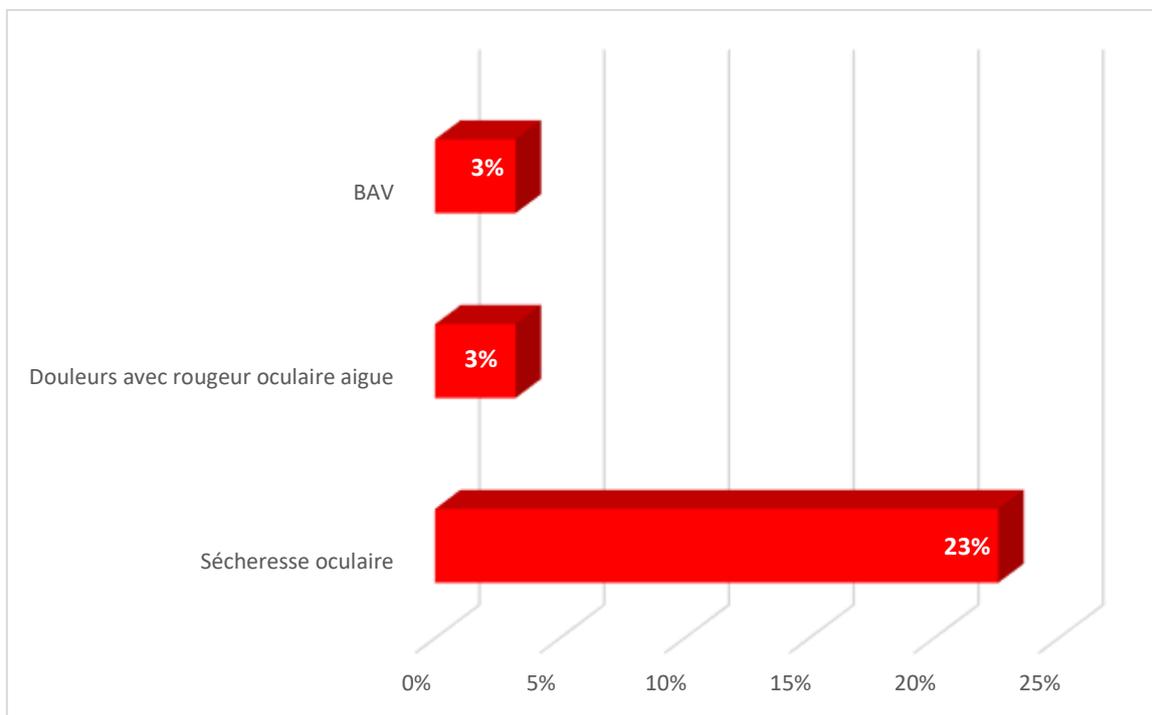
- Le syndrome de Raynaud a été présent chez 3 patients soit 10% des cas.

- Une thrombose veineuse profonde a été notée chez **2 patients** (n = 2), dont un cas a été compliqué par une embolie pulmonaire (3 %).

### **7. Atteinte oculaire :**

L'atteinte oculaire était présente chez **26% des patients (n=8)**. Les principales manifestations cliniques rapportées par les patients étaient les suivantes :

- Sécheresse oculaire observée chez **7 patients**, dont 2 cas présentaient un syndrome de Gougerot-Sjögren confirmé.
- Œil rouge douloureux associé à une baisse de l'acuité visuelle et un brouillard visuel noté chez **2 patients**, qui présentaient respectivement une **uvéite antérieure** et une **sclérite**.



**Figure 32. Principales manifestations oculaires chez nos malades.**

### 8. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale était symptomatique cliniquement chez **9 patients** (35%). Elle s'est manifestée cliniquement chez **6 cas** par des œdèmes , et chez **4 cas** par des signes neurosensoriels d'hypertension artérielle (HTA) tandis que **deux patients** avaient rapporté une notion d'hématurie macroscopique.

Signes rénaux	Nombre	Pourcentage
OMI	6	19%
Signes d'HTA	4	13%
Hématurie macroscopique	2	6%

Tableau 11: *Principales manifestations rénales chez nos malades.*

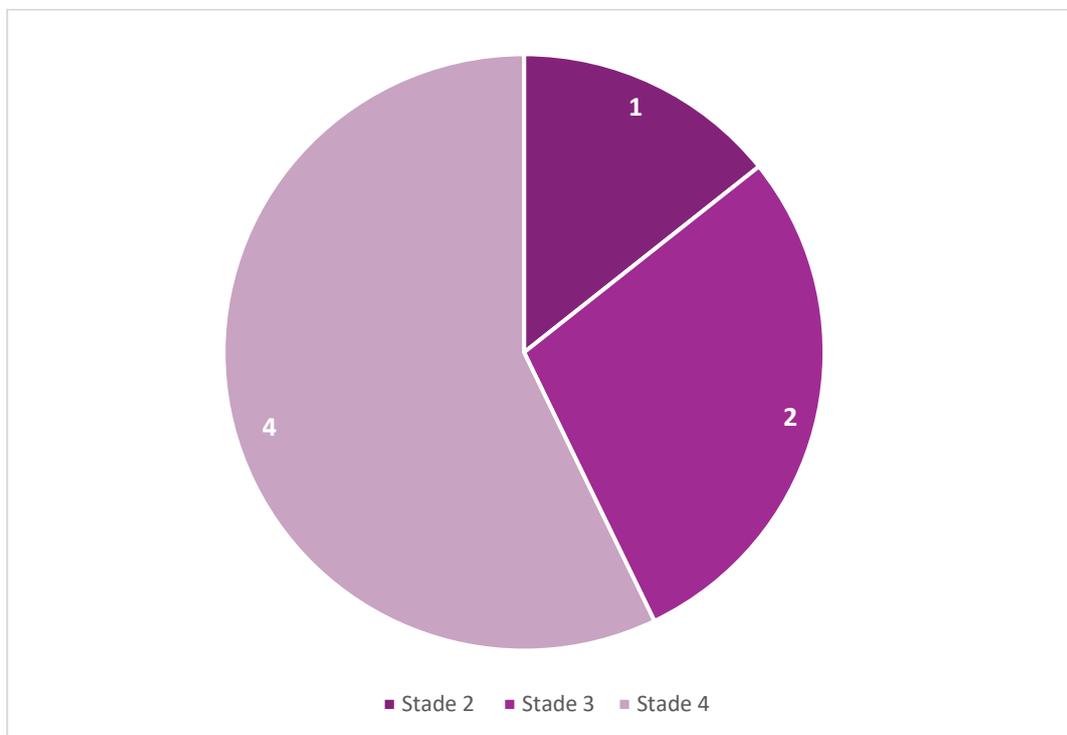
La détection de l'atteinte rénale est basée sur la recherche d'une protéinurie. Elle était pratiquée systématiquement chez tous nos patients lors de leur hospitalisation. Néanmoins elle était positive chez **21 patients** soit un pourcentage de **68%**.

La principale indication de la ponction biopsie rénale (PBR) était l'existence de protéinurie supérieure ou égale à 500 mg/ 24H. Parmi ces **21 patients** :

- **Cinq patients** présentaient une contre-indication à la réalisation de la PBR et étaient répartis comme suit :
  - ✓ 1 cas de thrombopénie.
  - ✓ 2 cas d'HTA sévère non contrôlée.
  - ✓ 2 cas de rein diminué de taille avec une mauvaise différenciation corticale à l'échographie rénale.
- **16 patients** avaient bénéficié d'une PBR dont **9 patients** n'avaient pas de résultat sur leurs dossiers. Tandis que **7 patients** soit un

pourcentage de **23%** avaient une néphropathie lupique répartie selon la classification de l'OMS de néphropathie lupique :

- ✓ **Stade 2** : Un seul cas est rapporté, suggérant une atteinte relativement modérée avec des signes de lésions glomérulaires minimes.
- ✓ **Stade 3** : Deux patients se trouvent à ce stade, indiquant une progression vers une inflammation et une prolifération modérée au niveau glomérulaire.
- ✓ **Stade 4** : le reste (soit quatre patients) sont classés au stade 4, un stade avancé caractérisé par une atteinte sévère avec des lésions diffuses et un risque plus élevé de progression vers une insuffisance rénale.
- ✓ Aucun cas n'a été enregistré aux stades 1 et 5



*Figure 33. Les Stades de la Néphropathie Lupique chez nos Patients.*

## **E. Traitement et évolution :**

Dans notre étude, les antipaludéens de synthèse (APS) ont été utilisés comme traitement de fond du lupus et prescrits chez **20 patients**, soit 65 % de notre population. Aucun cas de rétinotoxicité associée aux APS ni d'autres effets secondaires n'a été constaté.

Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie (CTC) systémique pour traiter le lupus, parmi lesquels **77 % (n=24)** ont reçu une corticothérapie orale à raison de 1 mg/kg/jour, avec une réduction progressive pour atteindre 0,3 mg/kg/jour après six mois. Cependant, seuls **7 patients**, soit 23 %, ont commencé leur traitement par des bolus de méthylprednisolone à 15 mg/kg/jour pendant trois jours, suivis d'un relais par voie orale.

Les principales complications associées à la corticothérapie comprenaient les infections et l'ostéoporose cortico-induite, ce qui souligne l'importance d'une prescription systématique d'un traitement adjuvant pour tous les patients sous corticothérapie.

L'immunosuppresseur d'attaque, principalement le cyclophosphamide (CPM), a été prescrit chez **5 patients (6 %)** en raison d'une atteinte rénale progressive et/ou de manifestations neurologiques. Le traitement d'entretien a été assuré par l'azathioprine (AZA) dans un seul cas, à une dose de 2 à 3 mg/kg administrée par voie orale (VO).

Un patient suivi pour un syndrome d'Evans, a été traité par corticoïdes et trois cures de rituximab, sans amélioration notable, aboutissant à une corticorésistance et justifiant le passage à l'azathioprine.

L'acide mycophénolique (mycphénolate mofétil, MMF) a été prescrit chez **4 patients (13 %)**.

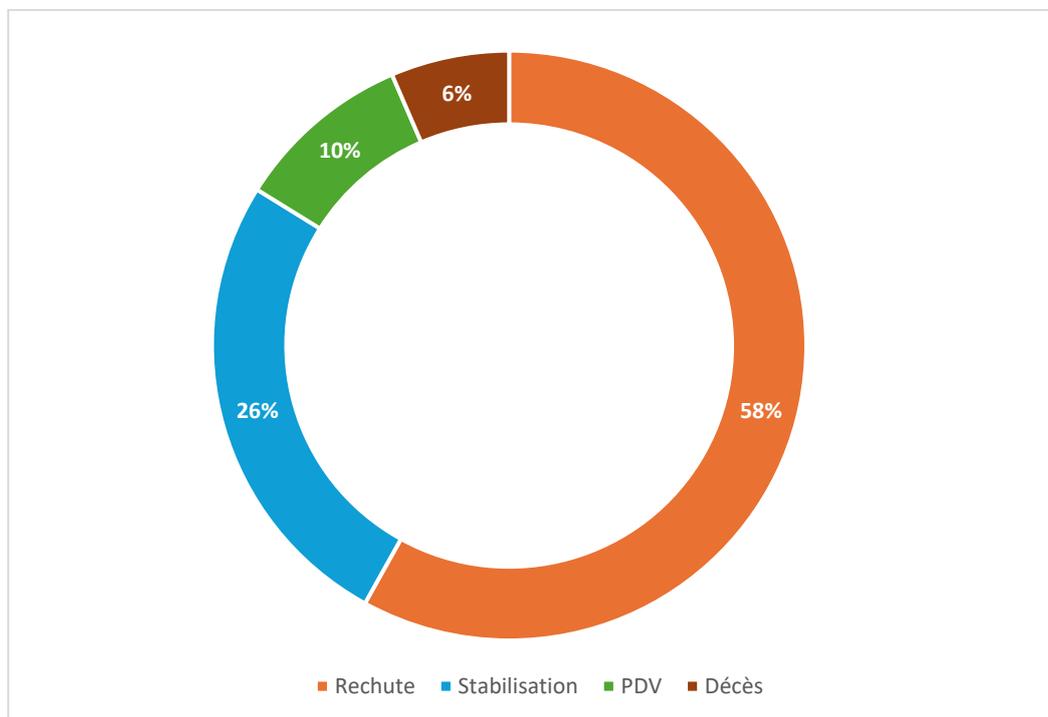
Un patient (3%) a reçu du méthotrexate (MTX) en traitement de première ligne.

Pour le suivi de la maladie, des rechutes ont été observées chez 18 patients (58 %) :

- ✓ 3 ont présenté des rechutes avec le même tropisme
- ✓ Les autres (15 malades) ont manifesté de nouvelles atteintes d'organes : 9 avec une atteinte rénale, 3 avec une atteinte pulmonaire, 2 avec une atteinte vasculaire, et 1 avec des atteintes oculaires et digestives.

Trois patients ont été perdus de vue, et 8 sont restés stables sous traitement.

Deux décès sont notés, soit un pourcentage de 6%.



*Figure 34. L'évolution de la maladie lupique chez nos patients.*

# DISCUSSION

## I. Étude théorique :

### A. Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES), anciennement appelé lupus érythémateux disséminé (LED), représente l'archétype des maladies auto-immunes systémiques. C'est une maladie inflammatoire chronique classée parmi les connectivites.[36]

Son expression clinique est très polymorphe avec deux types de tableaux cliniques : [6].

- Des formes bénignes et fréquentes cutané-articulaires
- Des formes plus rares et sévères avec atteintes viscérales

Les mécanismes physiopathologiques exacts restent méconnus et font intervenir des facteurs génétiques, endocriniens, environnementaux et immunologiques qui contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie [20].

Les patients atteints de lupus présentent une grande diversité de caractéristiques cliniques, allant d'une atteinte isolée des articulations et/ou de la peau à des manifestations plus systémiques touchant les systèmes rénal, cardiovasculaire, hématologique et/ou nerveux central. L'hétérogénéité clinique du lupus érythémateux systémique (LES) et l'absence de critères pathognomoniques peuvent rendre le diagnostic difficile, surtout lorsque les patients se plaignent de symptômes isolés non spécifiques (comme l'alopecie ou les douleurs articulaires) ou présentent des formes rares de la maladie [16].

## **B. Historique :**

**Jusqu'à la fin du XIXe siècle**, le terme "lupus" était utilisé pour décrire différentes affections cutanées ulcéreuses dont les lésions ressemblaient à des morsures de loup.

Il est probable que ces affections aient été reconnues dès l'Antiquité, mais sous des appellations variées. La première mention explicite de cette pathologie se trouve dans la Bible, où le terme "Tsara'ath" désigne une grave atteinte ulcéreuse de la peau, une autre affection mentionnée dans le Lévitique est le "Sapa'hat", qui correspond à des dartres cutanées. [6]

Le terme "lupus" apparaît pour la première fois dans la littérature médicale en **916**, dans le contexte de la maladie de l'évêque de Liège Eraclius. **Herbert de Tours** rapporte qu'Eraclius souffrait d'une maladie ulcéreuse, appelée lupus.[37]

En **1790**, le Britannique **Robert Willan** établit une première classification des maladies de la peau, dans laquelle il décrit le lupus, et le séparant clairement du «noli me tangere et de l'Herpes ». [38]

En **1808**, une nouvelle édition paraît, dans laquelle **Willan** réserve le terme lupus à une éruption nodulaire du visage compliquée d'ulcérations ; dont deux types de lupus sont décrits : le lupus tuberculeux et le lupus vulgaris.[21]

**Alphée Cazenave** et **Henri-Edouard Schedel** publient en **1828** la première édition des « Abrégés pratiques des Maladies de la Peau » dans laquelle les auteurs séparent différentes formes du lupus : le lupus qui détruit en surface, et celui qui détruit en profondeur. Dans la seconde édition de **1833**,

le chapitre consacré au lupus est complété par une forme particulière qui est décrite sous le nom « d'Erythème centrifuge ». [38]



*Figure 35. Première illustration de lupus érythémateux (PLA Cazenave. Leçons sur les maladies de la peau. Labé, Paris ; 1856 : 173-84).*

En 1851, **Cazenave** étend la description de l'érythème centrifuge en notant les lésions de la peau avec atrophie, télangiectasies, et il modifie l'appellation en « Lupus Erythémateux ». [39]

**Von Hebra** décrit une affection faciale en 1846 qu'il appelle "seborrhea congestiva", caractérisée par une éruption malaire en "aile de papillon". En 1866, **Von Hebra** confirme que cette affection est identique à celle décrite par **Cazenave** sous le nom de lupus érythémateux, adoptant ainsi ce terme qui sera universellement accepté. [40]



*Figure 36. Tableau d'Anton Elfinger, extrait de l'ouvrage de Ferdinand Von Hebra s'intitulant l'Atlas des maladies de la peau, publié en 1856*

En 1872, Moriz Kohn KAPOSÍ décrit deux types de lupus : le lupus discoïde, uniquement cutané, et une forme disséminée avec des complications viscérales, qu'il appelle "lupus érythémateux disséminé". [39]

En 1904, le dermatologue allemand JADASSOHN propose de remplacer le terme "lupus érythémateux disséminé" par "lupus érythémateux systémique".

Sir Williams Osler confirme ce concept à travers de nombreuses publications entre 1895 et 1904. [41]

Le XXe siècle marque le début de l'étude biologique du lupus :

En 1910, Hank signale la positivité de la réaction de fixation du complément chez des patients lupiques.

En 1846, HARGAVES découvre les cellules de Lupus Erythémateux (CLE) dans la moelle sternale des patients, constituées de polynucléaires neutrophiles ayant phagocyté des noyaux cellulaires.

En 1954, Peter Miescher identifie le facteur sérique du lupus érythémateux (FLE) comme étant un anticorps dirigé contre les noyaux cellulaires ( AAN).

En 1957, il est démontré que ces anticorps réagissent avec les nucléoprotéines et l'ADN, établissant ainsi les anti-ADN comme marqueurs spécifiques du lupus. La technique d'immunofluorescence est appliquée à la recherche d'anticorps anti-nucléaires à partir de 1957.[42]

En 1961, Anderson montre que les anticorps des patients lupiques précipitent des extraits solubles des noyaux de thymus, initiant les études sur les anticorps anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens) , et En 1966, Tan identifie le premier anti-ENA, l'anti-SM, suivi d'autres spécificités dans les années suivantes.



*Figure 37. Ferdinand Ritter von Hebra, 1816 – 1880, an Austrian dermatologist, is regarded as the founder of the scientific theory of skin [44]*

### C. Données épidémiologiques :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie présente dans le monde entier, touchant les deux sexes ainsi que différents groupes ethniques et tranches d'âge. Toutefois, des taux plus élevés sont observés chez les adultes, les femmes, et les populations non caucasiennes[45,46].

Elle est décrite plus sévère au sein de certains groupes ethniques, tels que les noirs afro-américains ou les hispaniques, pour des raisons possiblement génétiques et socio-économiques[47,48] .

On observe une prédominance marquée du lupus chez les femmes en âge de procréer âgées de 15 à 44 ans, le ratio femmes/hommes est de 13 pour 1, tandis qu'il n'est que de 2 pour 1 chez les enfants et les personnes âgées.[47]

Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence, la prévalence, la mortalité et la morbidité proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord ; moins de données sont disponibles en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie.[49]

Country or population	Incidence (par 100,000)			Prévalence (par 100,000)				
	Total	femmes	hommes	Total	femmes	hommes	Sujets noirs	Sujets blancs
United States (Georgia)	5.6	9.2	1.8	73	128	15	119	33
United States (Michigan)	5.5	9.3	1.5	73	129	13	112	48
Barbados	NA	12.2*	0.8*	NA	153*	10*	NA	NA
Denmark	1	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA
United Kingdom	4.6	7.8	1.3	88	152	22	525*	124
American Indian Health Service	7.4	10.4	NA	178	271	54	NA	NA
Taiwan	4.9‡	NA	NA	98‡	NA	NA	NA	NA
Korea	NA	NA	NA	19–22‡	NA	NA	NA	NA
	2.5‡	NA	NA	27‡	NA	NA	NA	NA
Australia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	74§	19
	NA	NA	NA	45	NA	NA	93	NA

NA : non valable ; SLE : Lupus érythémateux systémique. \*La majorité de la population étudiée sont des sujets noirs d'origine africaine. ‡ : Origine chinoise. § : Australiens indigènes.

**Figure 38 . Incidence et prévalence de LES dans quelques pays.[49]**

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12%. [50]

Les études de jumeaux ont démontré un taux de concordance de 24 à 65% pour les jumeaux monozygotes contre 2 à 9 % chez les jumeaux dizygotes.[51,52]

#### **D. Critères de classification :**

La classification de référence du lupus érythémateux disséminé (LES) est celle établie par l'American College of Rheumatology en 1982 et mis à jour en 1997. Elle permet de distinguer les patients atteints de lupus de ceux souffrant d'autres maladies inflammatoires systémiques. Cette classification repose à la fois sur des critères cliniques et biologiques.

**Tableau 1**

#### **Critères de classification du lupus érythémateux systémique**

1. Rash malaire	8. Atteinte neurologique Convulsions ou psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou de trouble métabolique (par exemple: urémie, acidocétose, désordre électrolytique)
2. Lupus discoïde	
3. Photosensibilité	
4. Ulcérations buccales	9. Atteinte hématologique • Anémie hémolytique ou • Leucopénie (< 4000/mm <sup>3</sup> ) ou • Lymphopénie (< 1500/mm <sup>3</sup> ) ou • Thrombopénie (< 100 000/mm <sup>3</sup> ), en l'absence de cause médicamenteuse
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins	
6. Atteinte des séreuses Pleurésie ou péricardite	10. Anomalie immunologique • Anticorps anti-ADN natifs ou • Anticorps anti-Sm ou • Anticorps antiphospholipides
7. Atteinte rénale Protéinurie > 0,5 g/jour ou > +++ ou cylindres cellulaires	
	11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence ou test équivalent, en l'absence de médicament inducteur

Sm: antigène Smith; ADN: acide désoxyribonucléique.

Elaborés par l'American College of Rheumatology en 1982 et révisés en 1997.

La présence simultanée ou successive d'au moins quatre des onze critères permet d'affirmer l'existence d'un lupus érythémateux systémique (LES) avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Il s'agit de critères de classification et non de diagnostic. Ces critères ont été élaborés à partir de patients ayant un LES à expression rhumatologique et surreprésentent les atteintes dermatologiques. Ils ont pour but de distinguer les patients avec un LES dans un collectif atteint de maladies inflammatoires diverses. Ils ne sont pas adaptés pour poser le diagnostic chez un patient individuel.

***Figure 39. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) (d'après l'American College of Rheumatology en 1982 et mis à jour en 1997) [53]***

La présence d'au moins quatre des onze critères présentés dans cette classification permet de conclure qu'il existe chez le patient un LES avec une sensibilité et une spécificité de **96%**.

Il convient de souligner que cette classification est particulièrement efficace chez les patients dont le lupus se déclare à un âge typique (environ 30–40 ans). Cependant, chez les patients plus jeunes, elle peut être moins fiable, car certains symptômes peuvent ne se manifester que bien plus tard au cours de la maladie.[6]

En réponse aux nombreuses lacunes de cette classification, le groupe Collaboratif International des Cliniques de Lupus Systémique (SLICC) a développé de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012.[54]. Cette dernière élargit les critères de diagnostic en incluant à la fois des manifestations cliniques et des critères immunologiques, permettant ainsi de mieux identifier les patients atteints de formes atypiques ou précoces du lupus, contrairement à la classification de l'American College of Rheumatology, la SLICC prend en compte une plus grande diversité de signes cliniques et de marqueurs biologiques, améliorant la sensibilité tout en maintenant une spécificité diagnostique élevée.[41]

Clinical Criteria	Immunologic criteria
1. Acute cutaneous lupus	1. ANA
2. Chronic cutaneous lupus	2. Anti-DNA antibodies
3. Oral or nasal ulcers	3. Anti-Sm antibodies
4. Non-scarring alopecia	4. Antiphospholipid antibody
5. Arthritis	5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Serositis	6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
7. Renal	
8. Neurologic	
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia	
11. Thrombocytopenia (<100.000/mm <sup>3</sup> )	

Legend: ANA=anti-nuclear antibodies; Anti-DNA Antibodies = Anti-deoxyribonucleic acid Antibodies; Anti-Sm Antibodies =Anti-Smith Antibodies.

**Figure 40. Critères de classification SLICC 2012 [55]**

## **E. Manifestations immunologiques de lupus :**

### **1. Syndrome inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation est augmentée dans 80 à 100 % des cas lors des poussées de la maladie , par contre en phase de rémission clinique, elle peut soit se normaliser, soit rester élevée en raison d'une hypogammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC) , ce qui lui retire toute valeur pronostique.[56]

La protéine C réactive (CRP) a une valeur diagnostique limitée, car elle reste généralement peu élevée, sauf en présence d'une infection concomitante ou d'une sérite.[56]

Les modifications du protéinogramme reflètent soit la présence d'un syndrome inflammatoire, caractérisé par une hyper- $\alpha_2$ -globulinémie (présente dans 30 % des cas), soit une dysgammaglobulinémie polyclonale due à l'activation de l'immunité humorale, entraînant la production de multiples anticorps.[57]

### **2. Syndrome d'activation macrophagique (SAM) :**

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) se manifeste biologiquement par une pancytopénie associée à une hyperferritinémie, une diminution de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP, une hypocomplémentémie, ainsi qu'une augmentation des triglycérides.

Sur le plan clinique, il se caractérise par une fièvre élevée, une perte de poids, une arthrite, une péricardite, un érythème, une myocardite, une néphrite, une splénomégalie, une hépatomégalie et une lymphadénopathie.  
[58]

### **3. Anomalies de système de complément :**

Une hypocomplémentémie est fréquente, observée chez 40 à 60 % des patients atteints de lupus. Elle résulte de deux mécanismes parfois combinés: soit par consommation de complément due à des complexes immuns ou des Cryo-globulines, soit par un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément. Cela se manifeste par une diminution du CH50, du C3 et du C4. Ce phénomène est très courant dans les formes de lupus avec atteinte rénale, mais il est également présent chez environ la moitié des patients sans atteinte rénale. Le dosage du complément total, ainsi que des fractions C3 et C4, fait partie des examens classiques de surveillance immunologique du lupus.[59 ,60]

L'étude de Magder et Petri a retrouvé un taux de C3 diminué dans 23% des cas.[61]

Y.G Kim et al [93] rapportent une association entre le taux sérique du complément et l'activité du LES.[62]

### **4. Profil immunologique :**

Le lupus est une maladie auto-immune systémique inflammatoire, marquée par la production de multiples autoanticorps. Ces autoanticorps jouent non seulement un rôle crucial dans le diagnostic, mais sont aussi liés à certaines manifestations cliniques et à différents sous-types de la maladie.

#### **➤ Anticorps anti-nucléaires (AAN) :**

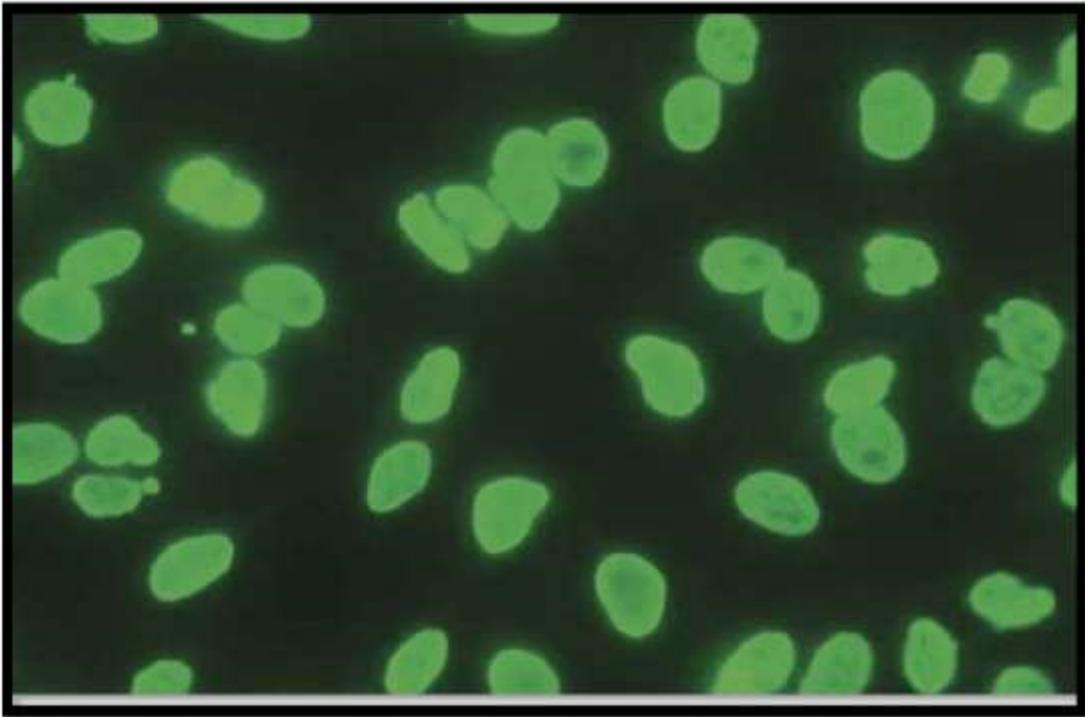
Les anticorps antinucléaires, sont un marqueur biologique présent dans 98 % des cas de lupus érythémateux systémique. Cette anomalie fait partie des critères de classification de l'American Rheumatism Association (ARA) et constitue le onzième critère. Seuls les titres égaux ou supérieurs à 1/160 sont

considérés positifs, et le titre est généralement élevé, pouvant atteindre 1/1000 ou plus.[6]

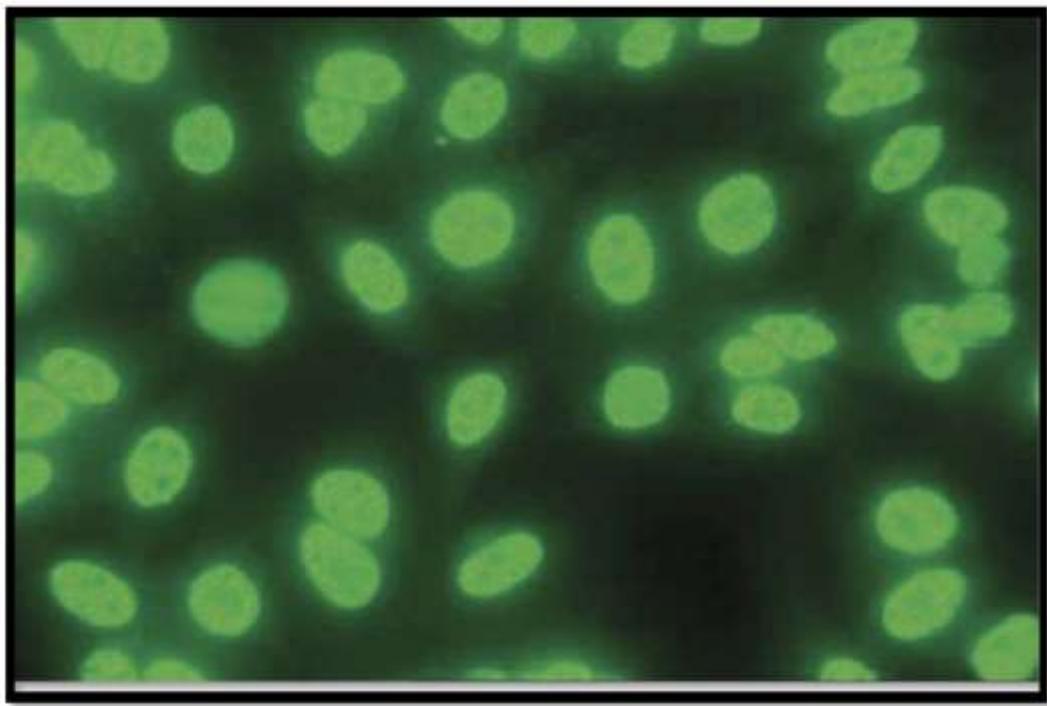
Il est actuellement recommandé de dépister les anticorps antinucléaires en utilisant au moins deux méthodes, dont l'immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire (souche humaine HEP-2) et le test ELISA.[63]

La fluorescence au cours du lupus est :

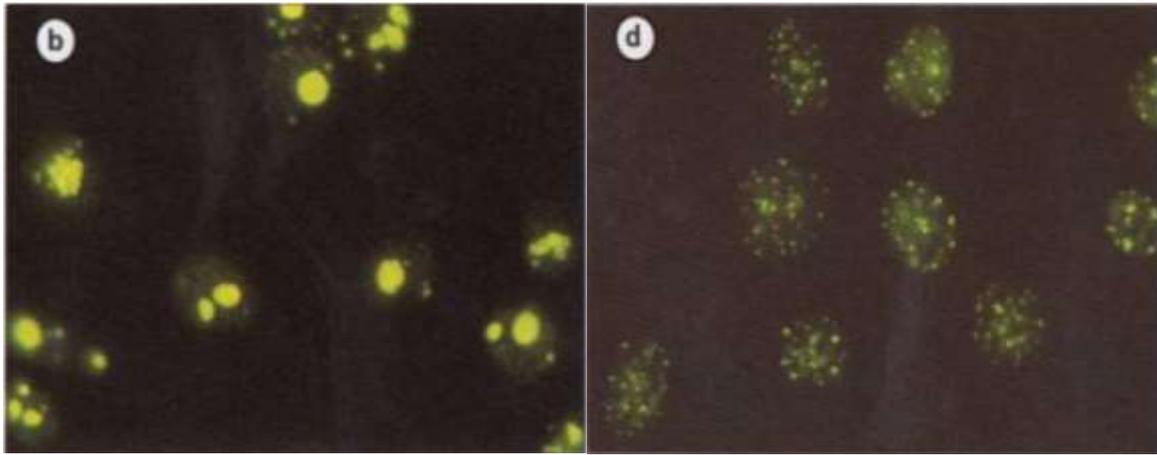
- **De type homogène** : en cas de positivité de tout le noyau, lié à la présence d'anticorps anti-histones, anti DNA et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles.
- **De type moucheté** : en cas de présence de nombreux grains fins non comptables, correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSA, SSB, SM, RNP). Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus.[63]
- **Nucléolaire**
- **Centromérique** : uniquement observable sur cellules Hep2, en cas de présence d'une quarantaine de grains égaux entre eux et présents pour certains dans les nucléoles. Les points deviennent des traits au niveau de la plaque équatoriale dans les cellules en mitose.



*Figure 41. AAN homogènes sur frottis de cellules HEp-2 [64]*



*Figure 42. AAN mouchetés sur frottis de cellules HEp-2[64]*



*Figure 43. AAN nucléolaires (b) et centromérique (d) sur frottis de cellules HEp-2*  
[66]

La présence des anticorps antinucléaires (AAN) n'est cependant pas spécifique au lupus érythémateux systémique (LES). Des AAN peuvent être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes, certaines infections, des cancers, et même chez des individus sains ou âgés, bien que dans ces derniers cas, les titres soient généralement faibles ( $< 1/320$ ). Ainsi, dans le cadre du LES, l'intérêt principal de la recherche des AAN par immunofluorescence indirecte (IFID) réside dans la possibilité d'exclure un diagnostic de LES en cas de résultat négatif.[65,66]

Bien que la présence d'AAN soit indispensable pour diagnostiquer un LES, elle n'est pas suffisante à elle seule. Un résultat positif nécessite l'identification de la ou des cibles antigéniques spécifiques.

➤ **Les anticorps anti-ADN (natif) :**

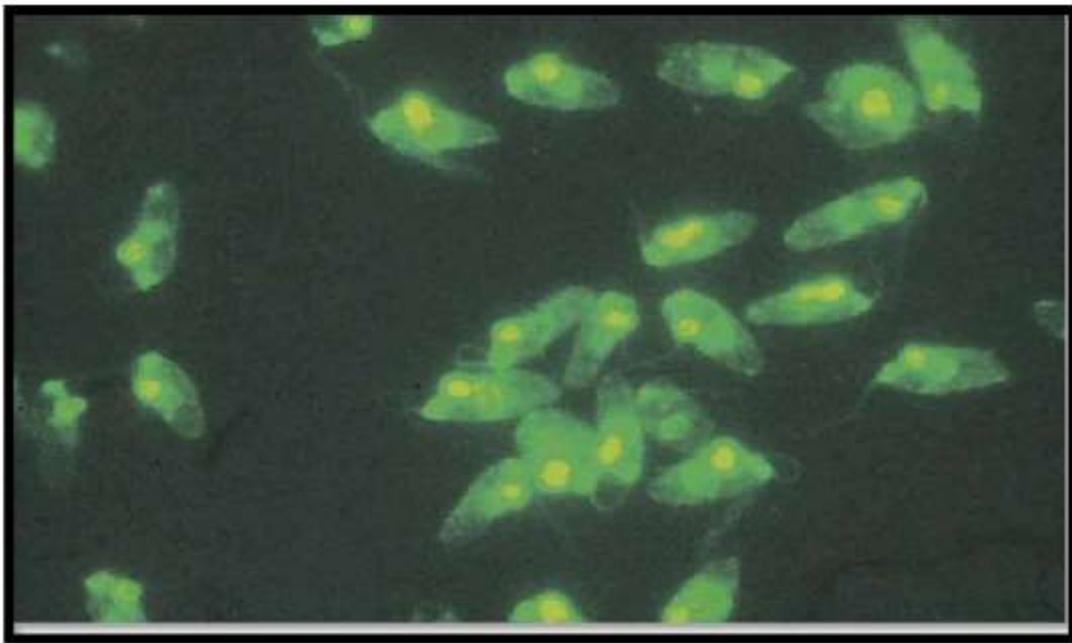
Ces anticorps sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs, mais 86% des lupus rénaux actifs).[67]

De nombreuses techniques ont été proposées pour leur détection, seules trois d'entre elles sont encore d'actualité : [65]

- La méthode radio-immunologique de FARR.
- Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) : permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, voire IgA.
- Immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*.

Le test de FARR présente une spécificité plus élevée que celui de l'ELISA , pour ce dernier, seuls les titres élevés d'IgG sont pris en compte. [68]

La détection des anticorps anti-ADN joue un rôle crucial dans le diagnostic biologique du lupus érythémateux systémique (LES).



*Figure 44: Anticorps anti-ADN natif sur frottis de Crithidia luciliae (fluorescence de la mitochondrie géante) [68]*

➤ **Les anticorps anti-histones :**

Les AC anti-histones figurent parmi les AC les plus fréquents dans le LES [69] , Ils sont détectés avec une fréquence variant de 30 à 70 %, voire 80% en phase active de la maladie. [70]

Au cours du LES, des AC anti-histones de toutes spécificités ont été décrits, avec cependant une plus grande fréquence des anti-H1 et anti-H2B

[70]. Ils se voient de manière pratiquement constante au cours du lupus induit [71].

Le dimère H2A-H2B isolé ou associé à l'ADN, constitue la cible préférentielle des AC anti-histones au cours du lupus induit par le procainamide, la quinidine et la D-pénicillamine [72,70,73]. Au cours du lupus induit par l'hydralazine, les AC réagissent de façon préférentielle avec les histones H3 et H4 isolées, non liées à l'ADN [66].

Les dosages par ELISA remplacent progressivement les techniques d'IFI.

Le contraste entre un taux élevé d'anticorps anti-histones et l'absence d'anticorps anti-ADN natif est particulièrement pertinent pour orienter le diagnostic vers un lupus médicamenteux induit.[70,73]

➤ **Les anticorps anti-nucléosomes :**

Ils sont désormais détectables par des kits ELISA commerciaux et se retrouvent chez 60 à 80 % des patients, voire plus, ce qui leur confère une valeur diagnostique supérieure à celle des anticorps anti-ADN natif.

Leur spécificité est proche de 95 %, bien qu'ils apparaissent aussi bien dans le lupus spontané que dans le lupus induit par des médicaments, parfois, ils sont présents dans le lupus spontané sans anticorps anti-ADN natif, notamment en dehors des phases de poussée. Leur taux semble plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire[74] ou lors de poussées évolutives mesurées par l'indice SLEDAI [75].

➤ **Les Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles [61]**

⇒ **Anticorps anti-SM :**

Ils sont hautement spécifiques au lupus, à tel point qu'ils font partie des critères de classification de la maladie. En immunodiffusion, leur présence est

très variable : on les retrouve chez 10 % des patients caucasiens atteints de lupus et chez 30 % des patients noirs.[76]

⇒ **Anticorps anti-SSA (Ro) :**

On les observe dans 30 % des cas de lupus spontané. Leur prévalence est plus importante dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques:

- Le lupus séronégatif sans AAN ni anticorps anti-ADN natif,
- Le lupus cutané subaigu,
- Les formes de lupus et les syndromes lupiques associés à un déficit congénital en complément (C2 et C4).

⇒ **Anticorps anti-SSB :**

Ils sont peu fréquents dans le lupus, représentant environ 10 %, et servent généralement de marqueur pour un syndrome de Sjögren associé. Ils peuvent également être observés aux âges extrêmes, que ce soit dans les cas de lupus débutant après 55 ans ou dans le lupus cutané néonatal.

⇒ **Anticorps anti ribosomes :**

Ils peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte sur des cellules HEp-2 ou par double diffusion. Ils sont présents dans 10 à 20 % des cas de lupus et, selon certains auteurs leur présence est liée aux manifestations neuropsychiatriques dues à une atteinte cérébrale associée au lupus.[77]

⇒ **Anticorps anti-U1-RNP :**

Également observés dans les connectivites mixtes, ils se retrouvent chez 40 % des patients atteints de lupus. Ils sont souvent associés à un phénomène de Raynaud ainsi qu'à une composante myosite. En l'absence d'anticorps anti-

ADN natif, ces anticorps peuvent servir de marqueur pour un lupus bénin, sans atteinte rénale sévère.[78]

⇒ **Anticorps anti-c1q :**

Ils reconnaissent la portion « collagène-like » de la molécule C1q. Présents chez 50 % des patients atteints de lupus, ils provoquent une hypocomplémentémie profonde , avec une diminution significative du C3 et du CH50.[79,80]. Leur présence est plus courante en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est bien plus pertinente pour le pronostic, car elle assure l'absence d'une atteinte glomérulaire sévère.[81]

➤ **Facteurs rhumatoïdes :**

Le facteur rhumatoïde (FR) est un auto-anticorps dirigé contre la partie Fc des immunoglobulines humaines. Bien qu'il soit présent chez 80 à 90 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il reste non spécifique de cette pathologie. En effet, il est retrouvé dans le lupus érythémateux systémique (LES) avec une fréquence de 25-40 %. [82]

Le test au latex est positif plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans.

Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins d'atteintes rénales que les lupus sans facteurs rhumatoïdes.[81]

➤ **Anticorps anti-phospholipides :[83]**

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est une thrombophilie se manifestant par l'association d'un événement clinique thrombotique (artériel et/ou veineux) ou obstétrical, et la présence persistante d'anticorps anti phospholipides.

Plusieurs types d'anticorps, ayant des spécificités proches, sont dirigés contre des protéines liées aux phospholipides :

- **Anti-prothrombinase** (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation (allongement du temps de céphaline activée)
- **Anticorps anti-cardiolipine** de type IgG ou IgM : recherchés par test immunologique ELISA, responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA négatif)
- **Anticorps anti- $\beta_2$ - glycoprotéine I**, cofacteur associé à la cardiolipine.

Les trois méthodes de détection sont rarement toutes positives en même temps sur un même échantillon de sérum. Une fausse sérologie syphilitique est observée chez 10 % des patients atteints de lupus, l'anticoagulant circulant chez 20 %, et les anticorps anti cardiolipines chez 30 à 40 % des cas.[6]

Lorsque ces anticorps persistent à des niveaux significatifs, ils sont souvent associés aux manifestations cliniques de SAPL.

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN :	70	+++
- natif	70-100	0
- dénaturé		
Histones (H2A-H2B)	50-80	+ (médicament)
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Protéine P ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/phospholipides	40	0

*Figure 45. Incidence des principaux AN et anti cytoplasmes au cours du LES*

## **5. Atteinte Hématologique d'origine auto-immune :**

### **➤ Anémie hémolytique auto-immune :**

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) survient chez 5 à 14% des patients atteints de LED [84] , elle résulte de la destruction des globules rouges en raison de la présence d'anticorps dirigés contre les érythrocytes.[85] Elle peut constituer la première manifestation de la maladie ou se manifester plusieurs années après le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES).[86]

Les anticorps anti-érythrocytes dans l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) sont principalement des IgG de type "chaud".[87]

Le diagnostic de l'AHAH se fait en plusieurs étapes :[87]

- a. Confirmer l'anémie hémolytique :** Cela passe par le dosage des marqueurs de l'hémolyse (haptoglobine, LDH, bilirubine indirecte) et par l'identification d'une réticulocytose sur un frottis sanguin.
- b. Identifier l'auto-immunité responsable :** On utilise le test de COOBS (test anti globuline direct) pour déterminer si les anticorps anti-érythrocytes sont ceux responsables de l'hémolyse.
- c. Déterminer le type d'AHAH :** L'AHAH peut être de type "chaud" ou "froid", selon la température à laquelle les anticorps réagissent de manière optimale.

Ces étapes permettent de poser un diagnostic précis d'AHAH chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES).

L'AHAH est souvent associée à des péricardites et des néphrites chez les patients lupiques. [88] . Elle peut aussi s'inscrire dans le cadre du syndrome d'Evans (SE), qui se caractérise par l'association simultanée ou décalée de

plusieurs cytopénies auto-immunes, notamment une thrombopénie auto-immune et/ou une neutropénie auto-immune.[89]

➤ **Leucopénie d'origine auto-immune :**

Elle peut être au dépend des neutrophiles et/ou des lymphocytes. Elle survient chez 20 à 40% des patients.[90]

⇒ **Neutropénie :**

Souvent définie par un taux de neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>, la neutropénie est associée à un risque accru d'infections. L'existence des auto-anticorps anti neutrophiles de type IgG et les anticorps anti Ro (SSA) a été corrélé avec la neutropénie chez les patients lupiques. [91]

⇒ **Lymphopénie :**

La lymphopénie est fréquente chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES), touchant environ 75% d'entre eux. Lors d'une réactivation de la maladie, environ 18 % des patients atteints de lymphopénie subissent une diminution supplémentaire de leur taux de lymphocytes..[92]

Tous les sous-types de lymphocytes B et T peuvent être touchés, avec une atteinte prédominante des lymphocytes T, en particulier des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Les lymphocytes B naïfs (CD19<sup>+</sup>/CD27<sup>-</sup>) sont plus impactés que les lymphocytes B mémoire (CD19<sup>+</sup>/CD27<sup>+</sup>).[93].La lymphopénie peut être cliniquement asymptomatique, mais elle est parfois associée à un risque accru d'infections et à une activité plus élevée du lupus.

Les données concernant le lien entre la lymphopénie et un risque accru d'infections sont controversés, en raison de l'influence des traitements immunosuppresseurs et des différences ethniques. Une étude néerlandaise en 1991 n'a montré aucun impact de la lymphopénie sur la mortalité des patients

lupiques, tandis que, chez la population indienne, des infections graves liées à la lymphopénie ont été observées.[93]

Les principaux facteurs associés à la lymphopénie incluent l'atteinte rénale, la survenue de sérites, la présence d'une leucopénie, d'une thrombopénie, d'anticorps anti-ADN double brin et anti-SSA.[94,95]

⇒ Thrombopénie :

On observe une faible numération plaquettaire chez environ 25% des patients, bien qu'une thrombocytopénie grave soit rapportée chez moins de 10%. La consommation auto-immune par des anticorps antiplaquettaires est la cause la plus fréquente.[96]. Le rôle pathogène des anticorps dirigés contre les glycoprotéines membranaires des plaquettes (antigène IIb/IIIa) est bien établi. D'autres mécanismes possibles incluent la présence d'anticorps ciblant le récepteur de la thrombopoïétine (RTPO), ainsi que des anticorps anti-APL et anti-ligand CD40, qui se lient aux plaquettes et favorisent leur séquestration. [97].

La thrombopénie auto-immune chez les patients lupiques a 3 formes: [96].

- A. La forme aigue est dû à l'exacerbation du LES, elle est habituellement sévère ( $<25 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ), et peut être associée à un risque hémorragique augmenté, elle régresse généralement sous corticothérapie et quand le LES est contrôlé
- B. La forme chronique est plus commune et cause moins de symptômes (son taux varie généralement entre  $75$  et  $125 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ), elle n'est pas relative à l'activité du lupus et répond moins aux corticoïdes.

C. Le purpura thrombopénique idiopathique (ou immunologique) peut précéder le diagnostic dans 3 à 16%, et peut survenir jusqu'à 10 ans avant le diagnostic.

## **F. Autres manifestations de lupus :**

### **1. Signes généraux :**

Les signes généraux indiquent généralement la progression et l'activité de la maladie. Ils peuvent constituer les premiers symptômes de cette affection et précèdent souvent une poussée viscérale.[98]

- **Asthénie :** Il s'agit d'un symptôme fréquent, et pouvant parfois être très invalidant. Sa présence n'est pas strictement liée à l'activité de la maladie, mais elle est souvent associée à la dépression, aux troubles du sommeil et à la fibromyalgie coexistante.[99]
- **La fièvre :** est le symptôme le plus courant, apparaissant dans 50 à 80 % des cas, et nécessite de vérifier la présence d'une complication infectieuse, qu'elle soit locale ou généralisée, ce qui est très fréquent dans ce contexte. Elle est également incluse dans le score SLEDAI.[100]
- **Amaigrissement :** Bien que rarement mentionné dans les publications, la perte de poids est souvent constatée au cours du LES.

### **2. Manifestations cutanéomuqueuses de LES :**

Les manifestations cutanéomuqueuses du lupus érythémateux systémique sont très caractéristiques et permettent de révéler la maladie dans 20 à 30 % des cas, apparaissant chez 80 % des patients.[101]

Les lésions liées au lupus se divisent en trois types de lupus cutané : le lupus aigu, le plus fréquemment observé, le lupus subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans tous les cas, l'exposition solaire peut déclencher ou aggraver ces lésions[102]. Contrairement au lupus discoïde, les lésions de lupus subaigu et aigu régressent en fin de poussée sans laisser de cicatrices.[103]

➤ **Le lupus cutané aigu :**

Les lésions du lupus érythémateux aigu se manifestent cliniquement par des zones érythémateuses, parfois œdémateuses ou squameuses, et plus rarement sous forme de petites papules.[104]

L'aspect typique de ce type de lupus se manifeste par un « érythème en ailes de papillon », qui se localise principalement sur les joues et le nez, prenant la forme d'un vesperilio ou d'un masque de loup, tout en respectant relativement les sillons nasogéniens (**figure 46**)[105]. D'autres zones fréquemment touchées incluent les mains (**Figure 45**), les coudes et le décolleté, principalement sur les parties exposées au soleil [106].

Les lésions buccales du LES sont érosives, localisées préférentiellement sur les gencives, le palais, les joues ou les lèvres. L'atteinte génitale est beaucoup plus rare, généralement associée à une atteinte buccale.

Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice, mais peuvent laisser une hyperpigmentation séquellaire chez le sujet noir.[107,105]



*Figure 46 . Érythème en "aile de papillon" avec photosensibilité et ulcérations muqueuses de la lèvre inférieure*



*Figure 47. Lésions érythémato-squameuses des dos des mains respectant les articulations interphalangiennes*

➤ **Lupus cutanée subaigu :**

Le lupus subaigu affecte principalement des femmes (70 %) d'origine caucasienne (85 %), surtout dans la cinquième décennie. Il se manifeste par des lésions érythémateuses ou papuleuses évoluant vers deux formes: annulaire et psoriasiforme .[105,107].Les deux formes peuvent coexister et se localisent symétriquement sur les zones exposées au soleil. La régression des lésions est rapide, sans cicatrices, mais peut entraîner des troubles pigmentaires et des télangiectasies



*Figure 48. Lupus érythémateux subaigu annulaire*



*Figure 49. Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme*

➤ **Lupus érythémateux chronique :**

Les lésions cutanées du lupus érythémateux chronique sont observées dans 15 à 20 % des cas de lupus systémique[108] comprennent : lupus discoïde ; lupus tumidus,



*Figure 50. Lupus discoïde du visage*



*Figure 51. LEC à type de lupus tumidus du visage [109]*

Les atteintes du cuir chevelu sont fréquentes, pouvant être localisées ou diffuses, et entraînent une alopécie cicatricielle permanente. L'alopécie se manifeste généralement par une chute diffuse des cheveux, souvent en lien avec les poussées de lupus érythémateux systémique (LES), donnant au cuir chevelu un aspect clairsemé, voire exceptionnellement une alopécie complète.[110]



*Figure 52: une alopécie cicatricielle lors de LES [111]*

### **3. Manifestations cutanéovasculaires de LES :**

Ces lésions sont des indicateurs précieux de l'évolution et de l'activité de la maladie[112]. Certaines lésions vasculaires associées au lupus érythémateux systémique (LES), comme le syndrome de Raynaud, l'érythème palmaire et les lésions péri-unguéales, sont très courantes, en revanche, d'autres lésions, telles que les ulcères de jambe ou les lésions purpuriques, sont moins fréquentes.

➤ **Le phénomène de Raynaud :**

Concerne entre 15 et 45 % des patients et peut se manifester plusieurs années avant le développement du lupus systémique. L'apparition d'une nécrose digitale doit éveiller des soupçons de thrombose ou de vascularite associée.[113,114]



*Figure 53. Syndrome de Raynaud dans sa phase blanche [90]*

➤ **La livedo :**

Il est fortement associé, dans le contexte du lupus, à la présence d'anticorps anti phospholipides, ainsi qu'à des atteintes cardiaques et à des manifestations vasculaires ischémiques cérébrales. Ce type de livedo se présente généralement sous forme diffuse avec des mailles fines et non fermées, formant des cercles incomplets (appelé livedo racemosa ou ramifié), et il est localisé sur les membres et le tronc.[115,116]



*Figure 54. Livedo ramifiée de l'abdomen*

➤ **Le purpura :**

Il peut indiquer une vascularite ou des lésions thrombotiques. Plus les lésions présentent un caractère nécrotique, plus le risque de thrombose est élevé, ce qui justifie la recherche d'anticorps anti phospholipides (APL).[114,6]

➤ **Les ulcères de jambe :**

Ils sont observés chez environ 3 % des patients atteints de lupus systémique. Il s'agit le plus souvent d'ulcères superficiels liés à une vasculite ou plus fréquemment à une thrombose cutanée. Leur incidence est indéniablement plus élevée en présence d'anticorps anti phospholipides, avec des taux variant de 5 à 39 %. Ces ulcères peuvent évoluer vers une gangrène distale.[117].

Lésions lupiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lupus érythémateux aigu</li> <li>Érythème envespértilio</li> <li>Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse</li> <li>– prédominante dans les zones photo-exposées</li> <li>– atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains</li> <li>Lésions érosives buccales</li> <li>● Lupus érythémateux subaigu</li> <li>Forme annulaire</li> <li>Forme psoriasiforme</li> <li>Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell)</li> <li>Lupus néonatal</li> <li>● Lupus érythémateux chronique</li> <li>Lupus discoïde</li> <li>– localisé (céphalique)</li> <li>– disséminé</li> <li>– buccal lichénoïde</li> <li>Lupus tumidus</li> <li>Lupus à type d'engelures</li> <li>Panniculite lupique</li> </ul>
Lésions vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome de Raynaud</li> <li>Érythralgie</li> <li>Livédo</li> <li>Ulcères de jambes</li> <li>Urticairique et œdème de Quincke</li> <li>Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales</li> <li>Nécroses cutanées extensives</li> <li>Érythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales</li> <li>Purpura</li> <li>Atrophie blanche ou pseudo-maladie de Degos</li> </ul>
Manifestations non lupiques et non vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>Photosensibilité, alopecie, lupus bulleux, mucinose papuleuse, anéodermie, calcifications, pustulose amicrobienne des plis</li> </ul>

*Figure 55. Classification dermatologique de Gilliam et al*

#### 4. Atteinte articulaire :

L'atteinte rhumatologique est très fréquente, touchant environ deux patients sur trois, et peut être le premier signe de la maladie dans près de la moitié des cas. Le plus souvent, il s'agit de douleurs articulaires de type inflammatoire, affectant à la fois les petites et grandes articulations, tout en épargnant souvent le rachis.[118]

##### ➤ Les arthralgies :

Elles représentent environ 25 % des manifestations articulaires. Elles sont souvent vives, fugaces, parfois migratrices et peuvent s'accompagner de myalgies. Dans 53 à 95 % des cas, elles apparaissent avant d'autres manifestations systémiques, et elles sont présentes dans 88 % des cas au

moment du diagnostic. Ces douleurs sont généralement asymétriques, touchant principalement les genoux, les tarses et les articulations interphalangiennes proximales, tandis que les coudes, les épaules et les chevilles sont moins fréquemment affectés. Ces arthralgies sont inflammatoires, avec un dérouillage matinal, mais elles réagissent souvent mal aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).[119]

➤ **Les arthrites :[120,121]**

Elles sont les manifestations les plus courantes du lupus, touchant 80 % des patients au moment du diagnostic. Elles se présentent généralement sous la forme d'une polyarthrite bilatérale et symétrique. Leur évolution peut être aiguë (souvent avec une inflammation intense), subaiguë (caractérisée par une raideur matinale et parfois des nodules sous-cutanés transitoires), ou chronique (synovite , déformation articulaire ):



*Figure 56. Déformation au cours de LES réalisant une main de Jaccoud.[122]*

**5. Atteinte musculaire : [123]**

Les myalgies sont observées chez environ 50 % des patients, souvent en lien avec des signes généraux et des manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est rare, mais lorsqu'elle se produit, elle peut compliquer le diagnostic en simulant une myosite primitive. En général, les myalgies sont modérées. L'histologie révèle une myosite interstitielle, bien que très rarement.

### **6. Atteinte rénale :**

La néphropathie lupique est la deuxième cause de mortalité chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) et constitue un facteur de mauvais pronostic [124]. Sa prévalence varie entre 40 et 60 % selon les études, et 20 à 30 % des patients développent une insuffisance rénale terminale dans un délai de cinq à dix ans [125,126]. Les atteintes glomérulaires apparaissent généralement au cours des premières années, mais peuvent survenir plus tard dans un tiers des cas.

Différents tableaux cliniques peuvent se présenter lors d'une néphropathie lupique, notamment :[127]

- Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique, souvent asymptomatique et découvert lors d'un bilan systématique ou d'une poussée extrarénale du lupus.
- Le syndrome néphrotique, qui se manifeste par un œdème ou des épisodes thromboemboliques.
- Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).

La suspicion de glomérulonéphrite nécessite une ponction biopsie rénale (PBR) pour confirmer le diagnostic, classer les atteintes rénales selon les sous-

types histologiques et orienter le traitement immunosuppresseur qui doit être initié rapidement pour ralentir la progression vers la maladie rénale chronique [128]. Une biopsie précoce en cas d'anomalies urinaires ou de protéinurie persistante permet d'évaluer l'activité et la chronicité de la maladie, ce qui aide à guider le traitement et à améliorer le pronostic à court et long terme.[127]

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les atteintes glomérulaires en six différents types :

- **CLASSE I** : Rein optiquement normal.
- **CLASSE II** : Glomérulonéphrite mésangiale pure : lésions glomérulaires minimales, protéinurie modérée +/- hématurie microscopique.
- **CLASSE III** : Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale : protéinurie +/- syndrome néphrotique impur, pas d'insuffisance rénale.
- **CLASSE IV** : Glomérulonéphrite proliférative diffuse : protéinurie, syndrome néphrotique, hématurie, leucocyturie, et parfois insuffisance rénale.
- **CLASSE V** : Glomérulonéphrite extra-membraneuse : syndrome néphrotique impur, pas d'insuffisance rénale.
- **CLASSE VI** : Glomérulonéphrite avec sclérose avancée : généralement association de lésions interstitielles

*Classe I* : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

*Classe II* : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.

*Classe III* : moins de 50 % des glomérules sont atteints :

- Classe III (A) : lésions actives ;
- Classe III (C) : lésions chroniques ;
- Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques.

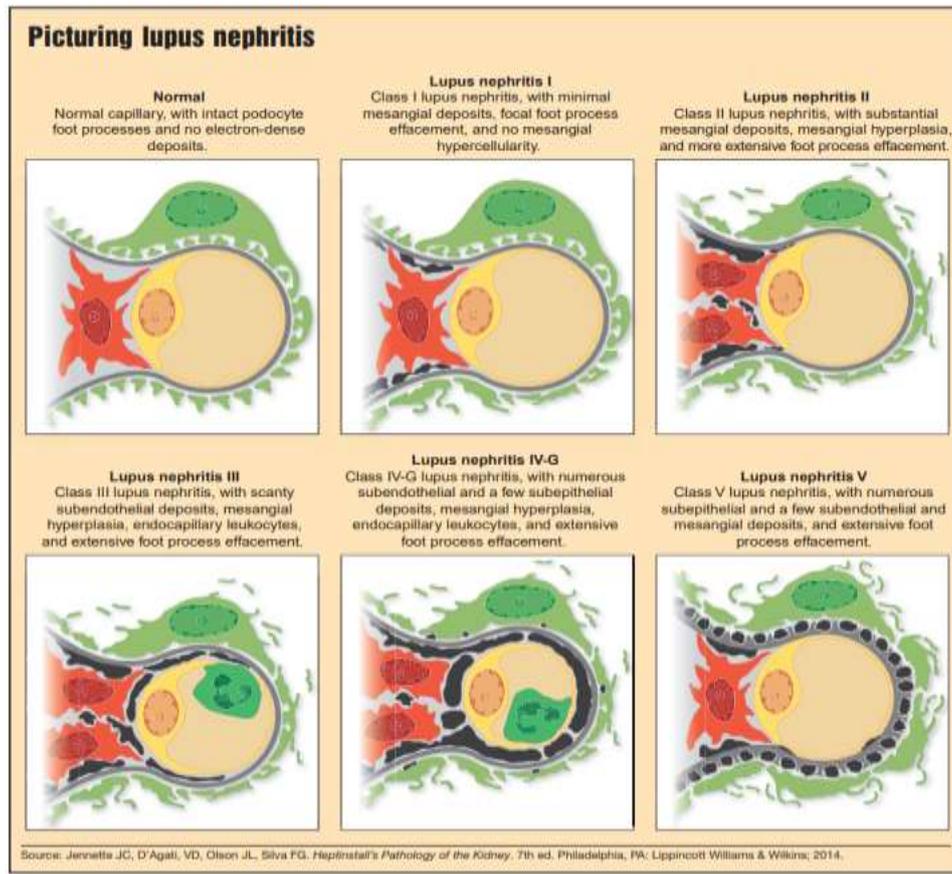
*Classe IV* : plus de 50 % des glomérules sont atteints :

- Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives ;
- Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques ;
- Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques ;
- Classe IV-G (A) : lésions globales actives ;
- Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques ;
- Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques.

*Classe V* : glomérulonéphrite extramembraneuse.

*Classe VI* : glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits).

*Figure 57. Classification ISN/RPS 2006 des glomérulonéphrites lupiques [128]*



**Figure 58 . Illustration montrant la classification des néphropathies lupiques.[129]**

Le pronostic dépend grossièrement de la classe histologique rénale avec des taux de survie à 10 ans de 70% environ pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV), et 80% pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales (classe III).[130]

Outre les caractéristiques histologiques, plusieurs facteurs indépendants sont associés à un pronostic défavorable : hypertension artérielle, insuffisance rénale, anémie, syndrome néphrotique réfractaire, origine ethnique noire ou hispanique, âge inférieur à 24 ans, et certains aspects histologiques (comme des croissants affectant plus de 50 % des glomérules ou un index de chronicité élevé.)[131] .L'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT) concerne 5 à 26 % des cas. Au stade d'IRT, la dialyse chronique offre de bons résultats, et l'activité de la maladie lupique

tend souvent à s'atténuer, permettant parfois un arrêt des traitements, bien que ce ne soit pas systématique.[6]

### **7. Atteinte cardio-vasculaire :**

Le lupus érythémateux systémique (LES) touche les trois couches du cœur ainsi que les coronaires, et représente une cause majeure de morbi-mortalité.

- **Péricardite** : présente dans 20 à 30 % des cas et visible à l'échographie dans 40 %, elle évolue rarement vers une tamponnade.[132]
- **Myocardite** : Habituellement asymptomatique et détectée par échographie, elle peut mener à une insuffisance cardiaque congestive ou à des troubles du rythme dans moins de 5 % des cas. Elle doit être différenciée d'une myocardite toxique liée aux anticorps anti phospholipides (APS).[133,132]
- **Endocardite** : La forme majeure est l'endocardite verruqueuse de Libman-Sacks, caractérisée par un souffle valvulaire mitral ou aortique, et pouvant causer une insuffisance cardiaque congestive. Elle est souvent associée au syndrome des anti phospholipides (SAPL).[132,134]
- **Atteinte coronaire** : Se manifeste l'angor ou un infarctus du myocarde, ce qui augmente le risque de mortalité tardive. Elle est généralement secondaire à un athérome précoce, favorisé par une corticothérapie prolongée et/ou un SAPL.[132,134]

L'atteinte vasculaire dans le lupus érythémateux systémique (LES) peut se manifester par : [135,136] :

- **L'hypertension artérielle (HTA)** : est présente chez 15 à 70 % des patients, souvent en lien avec une insuffisance rénale ou une corticothérapie.
- **Thromboses veineuses et artérielles** : Fréquentes en présence du syndrome des anti phospholipides (SAPL), les thromboses veineuses peuvent affecter diverses zones, y compris la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux, avec un risque élevé d'embolie. Les artères de différents calibres peuvent également être touchées, causant des AVC ou des nécroses cutanées.



*Figure 59. Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle.*

#### **8. Atteinte pleuropulmonaire :**

L'atteinte respiratoire du lupus érythémateux systémique est moins connue que les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Elle représente un tiers des manifestations cliniques du lupus érythémateux systémique, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés.

➤ **Atteinte pleurale :**

L'atteinte pulmonaire dans le lupus est dominée par la pleurésie lupique, qui peut apparaître à tout moment de la maladie chez 25 à 50 % des patients, avec une récurrence dans 10 % des cas et une présentation révélatrice dans 2 à 3%. Elle se manifeste généralement sous forme de pleurésie sérofibrineuse, riche en cellules mononucléées et accompagnée d'un taux de complément bas..[137]

➤ **Atteinte pulmonaire :**

Divers tableaux cliniques peuvent apparaître. Les principales présentations incluent :[138]

- ✓ **Pneumonie lupique non infectieuse** : Rare mais sévère, présente dans 2 à 10 % des cas.
- ✓ **Hémorragie intra-alvéolaire** : La forme la plus grave, causant une insuffisance respiratoire aiguë, un « poumon blanc » en radiographie, et une baisse de l'hémoglobine.
- ✓ **Anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)** : Fréquentes (80 % des cas), souvent avec une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone et parfois un syndrome restrictif.
- ✓ **Fibrose interstitielle diffuse** : Observée dans 3 à 10 % des cas.
- ✓ **"Shrinking lung syndrome" et paralysie diaphragmatique**
- ✓ **L'hypertension artérielle pulmonaire** : est rare mais de très mauvais pronostic.

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales ou bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires, qui surviennent dans 10 à 30% des cas.[139,140]

### **9. Atteinte neuropsychiatrique :**

Les manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux systémique (LES) se distinguent par leur gravité, posant souvent des défis complexes tant pour le diagnostic que pour la prise en charge thérapeutique. Leur spectre clinique est en effet bien plus vaste que les deux critères initiaux inclus dans la classification de l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982. [141,142]

#### **➤ Atteinte neurologique :**

L'atteinte du système nerveux central y prédomine largement, tandis que celle du système nerveux périphérique demeure plus rare. Compte tenu de cette grande diversité clinique, une classification élaborée en 1999 par l'ACR a introduit un consensus définissant douze manifestations neurologiques centrales et sept périphériques attribuables au lupus.

Toutefois, le diagnostic et la prise en charge du neurolupus restent un défi pour les cliniciens, en raison notamment de l'absence de standard diagnostique de référence et d'outils permettant d'attribuer de façon certaine une manifestation neuropsychiatrique au lupus. L'attribution repose ainsi essentiellement sur une démarche d'élimination des autres causes possibles, en s'appuyant sur les outils cliniques, biologiques et d'imagerie disponibles.[143,144,145]

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méningite aseptique*</li> <li>• Atteinte cérébrovasculaire</li> <li>• Syndrome démyélinisant*</li> <li>• Céphalées*</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Etat confusionnel aigu*</li> <li>• Myélite transverse</li> <li>• Mouvements anormaux (chorée)</li> <li>• Dysfonction cognitive*</li> <li>• Troubles de l'humeur*</li> <li>• Troubles anxieux*</li> <li>• Psychose*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Atteinte du système nerveux autonome</li> <li>• Mononeuropathie</li> <li>• Myasthénie</li> <li>• Atteinte des paires crâniennes</li> <li>• Plexopathie</li> <li>• Polyneuropathie</li> </ul>

*Figure 60. Syndromes neuropsychiatriques rencontrés dans LES Définis par l'American Collège of Rhumatologie [146],[147]*

Un diagnostic précis requiert des examens comme l'IRM et la ponction lombaire pour identifier les atteintes spécifiques et exclure les infections. Le neurolupus demeure une cause significative de morbidité et de mortalité, après les infections et les complications rénales.[151,152]

➤ **Atteinte psychiatrique :**

Les manifestations psychiatriques du lupus posent la question de leur origine, avec une fréquence estimée entre 40 et 50 %. Elles se répartissent en trois catégories : [148]

- Celles directement liées au lupus avec des atteintes neurologiques
- Celles dues à des complications métaboliques ou médicamenteuses (comme la corticothérapie)
- Et les manifestations fonctionnelles névrotiques associées à la personnalité du patient.

Les symptômes les plus fréquents par ordre décroissant incluent dépression, insomnie, instabilité émotionnelle, anxiété, troubles cognitifs et, plus rarement, hallucinations et désorientation [149,150].

### **10. Atteinte digestive et hépatique :**

Les nausées et vomissements sont fréquemment observés lors des poussées de la maladie, touchant entre 10 et 50 % des patients. Les douleurs abdominales peuvent avoir diverses origines, notamment l'ascite avec une pseudo-obstruction intestinale, l'hémopéritoine, ainsi que des complications graves telles que la pancréatite ou la perforation intestinale due à une vascularite. L'atteinte hépatique est relativement rare, se manifestant par une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas et un ictère dans 3 % des cas, souvent associé à une hémolyse.[153,154].

### **11. Atteinte ophtalmique :**

Les manifestations oculaires du lupus érythémateux disséminé (LED) indiquent souvent une activité de la maladie au niveau systémique. Le clinicien doit être vigilant face à ces signes, qui peuvent signaler une aggravation de l'affection. La manifestation oculaire la plus fréquente est la kérato-conjonctivite sèche (KCS), observée chez environ 25 % des patients, suivie par la vasculopathie rétinienne, caractérisée par l'apparition de taches de coton sur la rétine.[155]

## **G. Traitement :**

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du lupus érythémateux systémique (LES) a conduit à des avancées significatives dans sa prise en charge thérapeutique, améliorant ainsi le pronostic vital des patients. Néanmoins, aucun traitement ne permet encore une guérison définitive de la maladie.[156]

Les objectifs du traitement se divisent en deux catégories : [157]

- **Le traitement à court terme** : qui vise à gérer d'urgence une ou plusieurs manifestations de la maladie.
- **Le traitement à long terme**, qui a pour but d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients.

### 1. Education des patients :

La gestion d'une maladie chronique nécessite impérativement l'éducation des patients. Il est essentiel de les informer sur leur état de santé et les différentes options thérapeutiques disponibles, afin de les rassurer quant à l'évolution de leur pathologie. L'éducation doit également mettre l'accent sur les risques associés aux traitements, notamment en cas de non-observance. Il est particulièrement important de souligner :

- **Les effets nocifs du tabac** : en effet, le tabac n'est pas seulement un facteur qui accélère l'athérosclérose chez les patients lupiques, mais il a également été prouvé qu'il représente un risque accru pour le développement du lupus.[158]
- **La nécessité d'une hygiène de vie** : la mise en place d'un traitement par corticothérapie impose un régime alimentaire spécifique, nécessitant ainsi une consultation spécialisée.
- **Mise en garde concernant les risques liés à l'exposition au soleil**: il est crucial d'adopter une protection vestimentaire appropriée. Une photoprotection passive est nécessaire, ce qui implique d'éviter l'exposition solaire directe ou indirecte. De plus, une photoprotection active est recommandée, comprenant l'application d'un écran solaire à très haut indice toutes les 2 à 3

heures sur les zones exposées, même en dehors de la période estivale.

- **L'exercice physique** progressif offre des bénéfices tant sur le plan physique que psychologique.
- **Connaissance des symptômes de la maladie**, en précisant les signes d'alarme, qui doivent conduire à une consultation urgente. Toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation.
- **La contraception** : elle est indispensable en période évolutive de la maladie et en raison de certaines thérapeutiques tératogènes. Les œstroprogestatifs sont contre-indiqués, tandis que la contraception progestative est fortement recommandée. De plus, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin est déconseillée en cas de traitement immunosuppresseur ou de corticothérapie à forte dose, en raison des risques infectieux[159]. La planification d'une grossesse est cruciale ; celle-ci peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.
- **Le traitement substitutif de la ménopause (TSH)** : TSH n'est plus recommandé pour prévenir l'ostéoporose post-ménopausique, car il pourrait provoquer des poussées chez les femmes en rémission.[159]
- **Vaccination et immunosuppression** : toute vaccination utilisant un micro-organisme vivant doit être évitée durant une période d'immunosuppression. Cependant, une maladie lupique stabilisée ne constitue pas une contre-indication pour les vaccinations

obligatoires, y compris le vaccin antipneumococcique, surtout en cas d'asplénie.[160]

## **2. Traitements locaux :**

### **➤ Thérapeutiques dermatologiques : [161]**

La photoprotection est essentielle pour les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique, car environ 70 % d'entre eux connaissent une exacerbation des symptômes après une exposition au soleil. La première règle consiste à éviter toute exposition solaire excessive. Lorsque l'évitement solaire est impossible, il est indispensable de protéger les zones exposées.

Les dermocorticoïdes sont principalement recommandés pour les plaques discoïdes peu nombreuses, de préférence non cicatricielles. Ils sont souvent utilisés comme traitement d'appoint en complément des traitements généraux.

### **➤ Thérapeutiques rhumatologiques : [161]**

Les infiltrations articulaires doivent être réservées aux cas d'échec du traitement général par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les corticoïdes, notamment en cas de mono-arthrite chronique, après avoir exclu toute étiologie infectieuse

## **3. Traitements généraux :**

### **➤ Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

L'acide acétylsalicylique est couramment utilisé dans les formes mineures de la maladie en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. De plus, les effets antiagrégants de l'aspirine à faible dose (entre 100 et 500 mg/jour) présentent un intérêt pour la

prévention des accidents thrombotiques et obstétricaux associés au syndrome des anti phospholipides (SAPL).[6]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont également indiqués pour le traitement des manifestations articulaires.[162]

➤ **Antipaludéens de Synthèse :**

Ces traitements ciblent les manifestations cutanées du lupus discoïde chronique et du lupus profond, ainsi que les signes généraux et les symptômes articulaires associés.[163]

En général, une amélioration significative des lésions cutanées est observée après quatre semaines de traitement, avec une rémission complète atteinte en 8 à 12 semaines. Selon une étude prospective de 1991, ce traitement contribue également à réduire la fréquence et la sévérité des poussées de lupus érythémateux systémique (LES)[164]. En outre, les antipaludéens de synthèse (APS) possèdent des propriétés antithrombotiques, utiles dans le traitement du syndrome des anti phospholipides (SAPL) ou en cas d'athérosclérose accélérée. Deux amino-4-quinoléines sont disponibles au Maroc : l'hydroxychloroquine (Plaquénil®, comprimé de 200 mg) et la chloroquine (Nivaquine®, comprimé de 100 mg). Les doses journalières maximales sont de 3,5 mg/kg/j pour la chloroquine et de 7 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine (HCQ).[163]

Des examens biologiques ainsi qu'un bilan ophtalmologique (comprenant fond d'œil, électrorétinogramme (ERG), champ visuel, vision des couleurs, etc.) sont effectués avant l'initiation du traitement. Ce suivi doit inclure une surveillance régulière ophtalmologique et électrocardiographique (ECG) pour détecter d'éventuels effets indésirables.

La poursuite de l'hydroxychloroquine durant la grossesse demeure un sujet de controverse. Les données actuelles suggèrent toutefois qu'elle peut être maintenue, le bénéfice lié à son usage étant nettement supérieur à un risque fœtal hypothétique.[165]

➤ **Glucocorticoïdes :**

Les corticoïdes constituent le traitement le plus courant pour les formes aiguës de lupus érythémateux disséminé. Ils sont administrés par voie orale ou intraveineuse (IV) à forte dose dans les formes graves , puis progressivement réduits jusqu'à atteindre la dose minimale efficace, voire arrêtés en cas de rémission.[166]

La prescription et les recommandations diététiques associées doivent être strictement observées. Cependant, une prise prolongée de corticoïdes peut entraîner divers effets secondaires, notamment : ostéoporose, prise de poids, hypertension artérielle, perturbations hormonales, cataracte, risque accru d'infections (urinaires, dentaires), retard de croissance chez l'enfant, ainsi que des troubles digestifs, musculaires, du sommeil et de l'humeur [167] .Ce traitement nécessite donc une surveillance médicale rigoureuse.

➤ **Immunosuppresseurs :**

Le recours aux immunosuppresseurs vise un double objectif : d'une part, renforcer le contrôle de la maladie lupique résistante aux seuls glucocorticoïdes et, d'autre part, réduire la dépendance aux stéroïdes chez les patients corticodépendants ou intolérants aux corticoïdes. Toutefois, en raison des risques d'infections à court terme, d'effets oncogènes à long terme et de possibles effets sur la fertilité, leur usage est généralement limité aux atteintes viscérales graves, notamment rénales et neurologiques centrales.[168]

⇒ **Cyclophosphamide :(Endoxan\*)**

Il a été considéré longtemps comme le traitement d'attaque de référence de la néphropathie lupique sévère de classe III et IV en association avec les corticoïdes.[169,170]

⇒ **Azathioprine : Imurel®**

Il est probablement moins efficace que la cyclophosphamide (CP) pour traiter les manifestations rénales glomérulaires. Elle est administrée par voie orale à une dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour, en relais de la CP. Elle est recommandée dans les formes sévères extrarénales, particulièrement chez les patients cortico-résistants, corticodépendants, ou ceux dont la réponse aux corticoïdes à haute dose demeure insuffisante.[171]

⇒ **Mycophénolate mofétil (MMF)**

D'abord utilisé pour prévenir le rejet de greffes, puis désormais de plus en plus employé dans le traitement des maladies auto-immunes, en raison de son action inhibitrice sur la prolifération des lymphocytes B et T. Bien toléré, il présente toutefois des effets secondaires fréquents, notamment des troubles digestifs, une leucopénie et un risque accru d'infection. Il est contre-indiqué durant la grossesse. [172]

⇒ **Le méthotrexate (MTX) :**

Il est initialement administré à 7,5–10 mg par semaine, selon un schéma similaire à celui utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les études montrent des résultats satisfaisants pour les symptômes myositiques et articulaires du lupus, bien que des rechutes soient fréquentes à l'arrêt. À des doses de 15–20 mg/semaine, il agit également sur les manifestations cutanées.[173]

⇒ **La ciclosporine :**

A une dose de 5 mg/kg/jour, peut être efficace pour traiter les manifestations rénales du lupus, bien qu'elle entraîne fréquemment une hypertension artérielle et un risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement.[173]

➤ **Les immunomodulateurs :**

Les thérapies immunomodulatrices, les traitements ciblés non immunosuppresseurs, représentent une option thérapeutique plus intéressante. Elles agissent par divers mécanismes cellulaires et cytokines, corrigeant les réponses immunitaires anormales liées au lupus érythémateux disséminé (LED) et contribuant à prévenir l'inflammation et les dommages sans augmenter les risques d'infection ou de cancer.

⇒ **Anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) :**

Un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Sa fixation sur les antigènes CD20 induit la mort des lymphocytes B par apoptose et par conséquent entraîne une diminution de la sécrétion des IgG.

Les études réalisées pour prouver son efficacité ont objectivé des résultats. Controversées mais intéressantes, de ce fait à ce jour le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM au cours du lupus systémique.[174]

⇒ **Anticorps monoclonaux anti-CD22(épratuzumab) :**

L'épratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la protéine CD22, spécifique aux cellules B. Son action entraîne une diminution de l'activité et du nombre de cellules B dans le sang périphérique.[175]

⇒ **Inhibiteurs de B lymphocyte stimulator (BLyS) :**

Le belimumab, seul agent biologique approuvé pour le traitement du lupus érythémateux disséminé (LED), est un anticorps monoclonal IgG1 $\gamma$  humanisé ciblant le stimulateur des lymphocytes B (BLyS) utilisé en complément des traitements standards pour les adultes atteints de LED actif avec des auto-anticorps positifs.[176]

Il est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents incluent infections, réactions à la perfusion, hypersensibilité, maux de tête, nausées et fatigue.

## II. Discussion de nos résultats :

Notre étude est une analyse rétrospective réalisée sur une période de six ans, portant sur un échantillon de 32 patients atteints de lupus. Parmi eux, 31 présentent des manifestations immunologiques.

### A. Données épidémiologiques :

#### 1. Sexe :

Dans notre série, les femmes représentent **90,3 %** tandis que les hommes ne représentent que **9,7 %**, avec un **ratio femmes/hommes** de **28/3**, soit **9,3**.

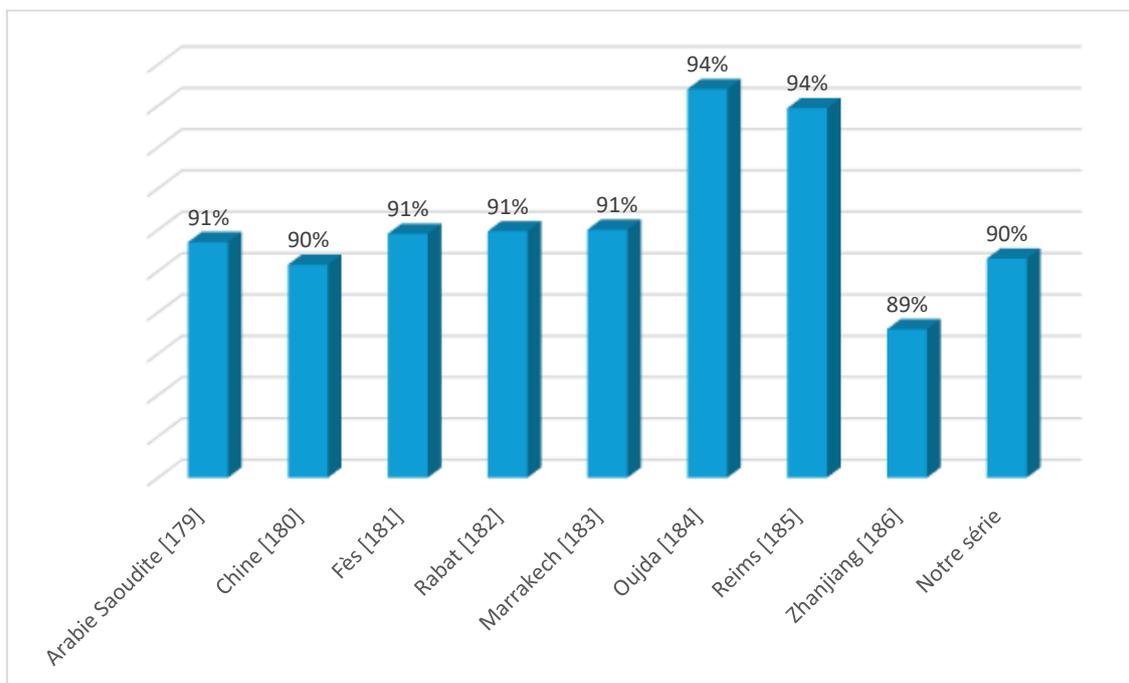
Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés en **Tunisie** [177] , **Italie** [178], **Arabie Saoudite (KSA)** [179], et en **chine** [180] , avec respectivement **91,8%**, **90%**, **90,7%** , et **90,15%** des femmes.

Pour les hôpitaux de notre pays, des chiffres similaires ont été obtenus, notamment au **CHU Hassan II de Fès**, avec une prédominance féminine de **90,9%** [181] , à **l'hôpital Avicenne de Rabat** à **90,96 %** [182], et à **l'hôpital de Marrakech** **91 %** [183].

D'autres études ont révélé des proportions plus élevées que les nôtres, comme à **Oujda** **94,4 %** [184] et à **Reims**, dans le nord de la France **93,94 %** [185]. En revanche, certaines recherches ont rapporté des taux plus bas, notamment à **Zhanjiang**, en Chine **88,59 %** [186].

Les séries	Pourcentage des femmes	Pourcentage des hommes
Tunisie [177]	91.8%	8.2%
Italie [178]	90%	10%
KSA [179]	90.7%	9.3%
Fès [181]	90.9%	9.1%
Rabat [182]	90.96%	9.04
Marrakech [183]	91%	9%
Chine [180]	90.15%	9.85%
Oujda [184]	94.4%	5.6%
Reims [185]	93.94%	6.06%
Zhanjiang [186]	88.59%	11.41%
Notre série	90.3%	9.7%

**Tableau 12. Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries**



**Figure 61. Répartition des patients selon le sexe dans différentes séries**

## 2. Age :

Lors de leur première hospitalisation, l'âge moyen de nos patients était de **38,43** ans, avec des variations d'âge comprises entre 20 et 66 ans.

En **Chine** [187] , en **France** [188] , et à **Oujda** [189] ,l'âge moyen est proche de celui de notre série avec respectivement 37,7 ans, 36,7 ans, 35,4 ans .

La population touchée semble plus jeune à **Fès** [181] , à **Hong Kong** [190],et à **Rabat** [182] avec une moyenne d'âge respectivement de 31 ans , 31,1 ans et 28,5 ans.

En **Finlande**, l'âge moyen des personnes atteintes de lupus semble être plus élevé, estimé à 47 ans [191].

Séries	Moyenne d'âge
Chine [187]	37,7 ans
France [188]	36,7 ans
Oujda [189]	35,4 ans
Fès [181]	31 ans
Hong Kong [190]	31,1 ans
Rabat [182]	28,5 ans
Finlande [191]	47 ans
Notre série	38,43 ans

**Tableau 13: Moyenne d'âge des patients lupiques selon les différentes séries**

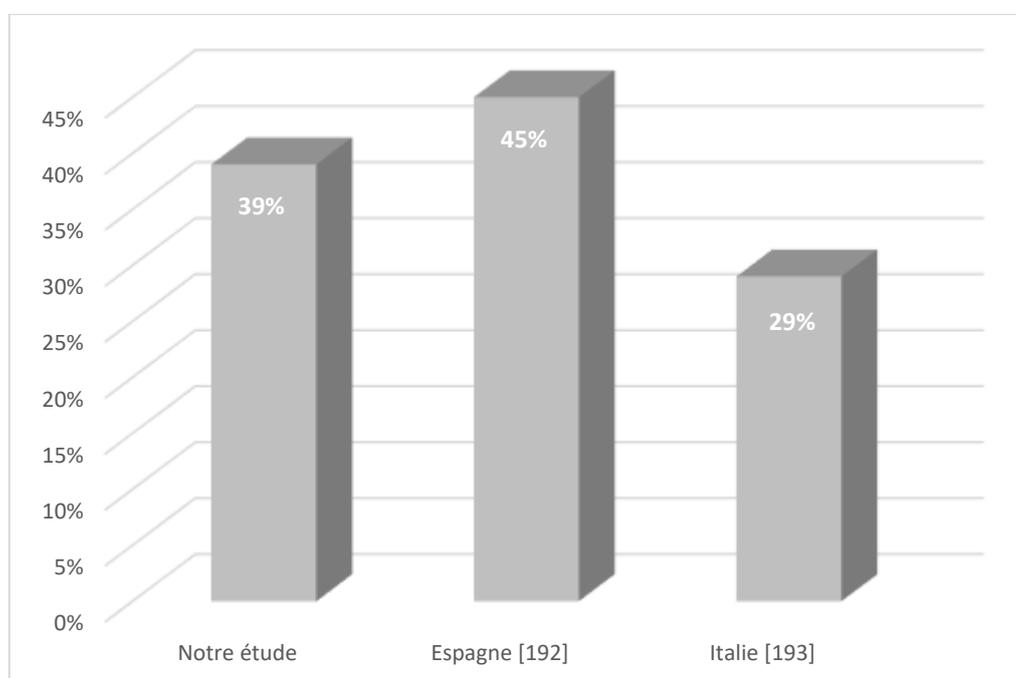
## B. Etude clinique :

### 1. Facteur déclenchant :

La **photo-exposition**, est le principal facteur déclenchant dans notre étude avec un pourcentage de **39 %**, Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude menée en **Espagne**, qui a également constaté que la photo-exposition représentait un facteur déterminant, affectant environ **45%** des patients atteints de lupus contre **29%** seulement en Italie[192,193]

Facteur déclenchant : photo-exposition	Pourcentage
Notre étude	39%
Espagne [192]	45%
Italie [193]	29%

**Tableau 14 .Pourcentage de patients présentant la photo-exposition comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**



**Figure 62. Pourcentage de patients présentant la photo-exposition comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**

Le **post-partum/post-abortum**, est un facteur déclencheur pour **13 %** des cas dans notre étude. Des études menées en **Asie** ont rapporté des proportions allant de **10 % à 15 %** pour ce facteur, corroborant les résultats de cette étude.[194]

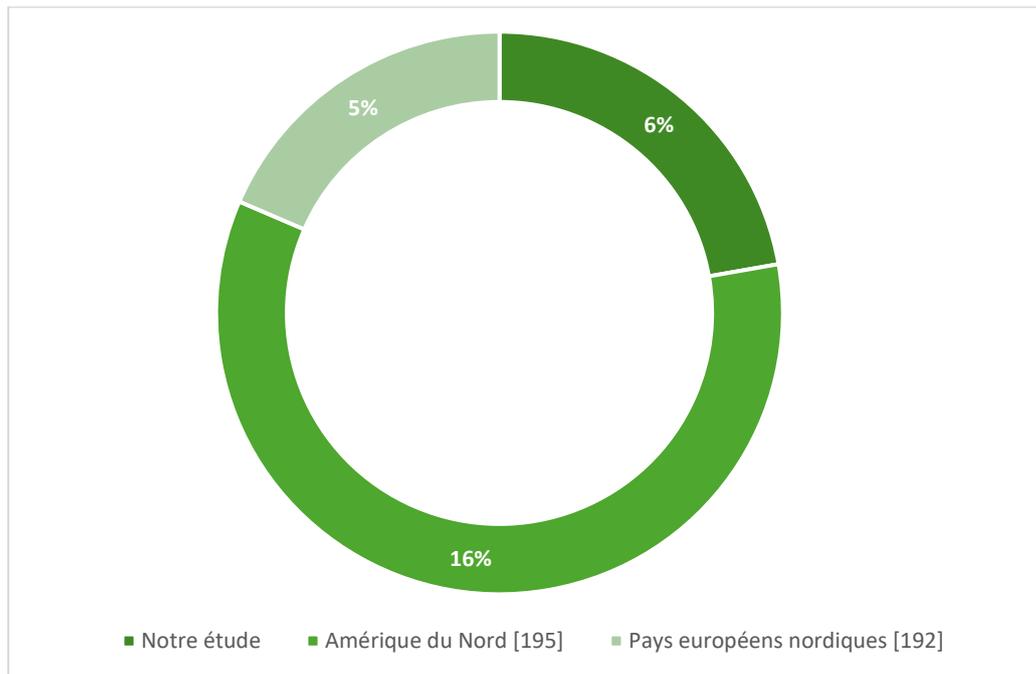
Facteur déclenchant : post-partum	Pourcentage
Notre étude	13%
Asie [194]	10-15%

**Tableau 15: Pourcentage de patients présentant le post-partum comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**

L'état de **stress**, touchant ici **6 %** des participants, est une donnée variable dans les études. Certaines recherches, notamment en **Amérique du Nord**, rapportent des taux plus élevés jusqu'à **15 %** [195] pour le stress comme déclencheur, tandis que d'autres, comme celles effectuées dans **les pays nordiques**, trouvent des chiffres plus bas, souvent sous les **5 %**. [192]

Facteur déclenchant : STRESS	Pourcentage
Notre étude	6%
Amérique du Nord [195]	16%
Pays européens nordiques [192]	5%

**Tableau 16: Pourcentage de patients présentant le stress comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**

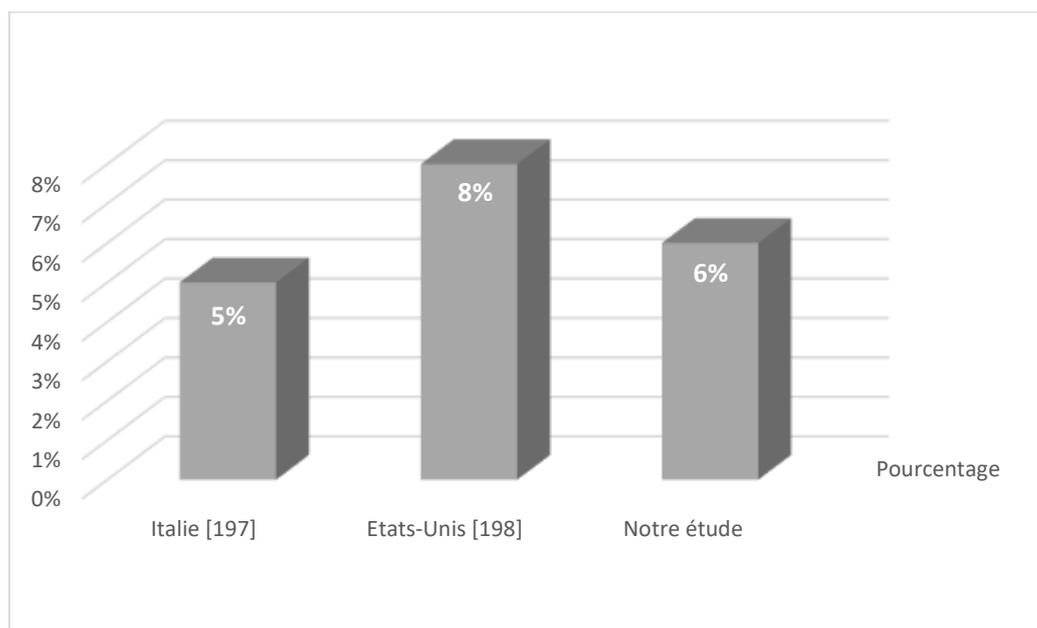


*Figure 63. Pourcentage de patients présentant le stress comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries*

Concernant l'infection par le COVID-19, également rapportée par 6 % des participants, ce facteur est relativement récent dans la littérature. Cependant, des études récentes menées en **Italie** [196], et aux États-Unis ont identifié des taux similaires, indiquant le COVID-19 comme un **facteur déclencheur potentiel** chez 5 % à 8 % respectivement des patients lupus. [197], [198]

Facteur déclenchant : Covid-19	Pourcentage
Italie [197]	5%
Etats-Unis [198]	8%
Notre étude	6%

**Tableau 17: Pourcentage de patients présentant l'infection par covid19 comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**



**Figure 64. Pourcentage de patients présentant l'infection par covid19 comme facteur déclenchant du LES dans différentes séries**

## **2. Manifestations immunologiques de LES :**

### **➤ Syndrome inflammatoire :**

Dans notre étude, une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) a été observée dans **10 %** des cas, une valeur normale dans **6 %** des cas, tandis que la mesure n'a pas pu être réalisée dans **84 %** des cas (n=23). Par conséquent, les résultats relatifs à la VS ne peuvent être considérés comme significatifs, étant donné que la majorité des patients n'ont pas eu cet examen.

La protéine C-réactive, mesurée chez tous les patients, était positive dans 12 cas (**39 %**), avec une moyenne de 49,97 mg/l.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a été effectuée **chez 23 patients**, montrant une hypergammaglobulinémie polyclonale dans **65 %** des cas, une hypoalbuminémie dans **48 %** des cas, et des résultats normaux dans **10 %** des cas.

**En Tunisie**, une vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 40 mm à la première heure est observée dans **83 %** des cas. Concernant la protéine C-réactive (CRP), sa concentration varie entre 8 et 60 mg/l dans **38 %** des cas, et dépasse 60 mg/l dans **11 %** des cas. L'électrophorèse des protéines plasmatiques a révélé une hypergammaglobulinémie polyclonale dans **68 %** des cas.[199]

Sur une étude récente à l'Hôpital Taher Sfar à Mahdia , un syndrome inflammatoire biologique était noté dans **44 %** des cas.[200]

Dans la série de **Fès**, une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) a été observée dans **92,3 %** des cas, tandis que la protéine C-réactive (CRP) était élevée dans **38,5 %** des cas. Par ailleurs, une **dysgammaglobulinémie** a été constatée à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) dans **53,3 %** des cas.[201]

À **Rabat**, chez 18 patients ayant subi une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), une **hypoalbuminémie** a été observée dans **89 %** des cas, tandis qu'une **hypergammaglobulinémie** polyclonale a été notée dans **67 %** des cas. De plus, la protéine C-réactive (CRP) était élevée dans **50,5 %** des cas.[202]

Au CHU Mohamed VI de **Marrakech**, une accélération de la VS a été trouvée dans **87,8%** des patients, et une augmentation de la CRP dans **50%** des cas. L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a objectivé une **hypergammaglobulinémie polyclonale** dans **6,75%** cas.[203]

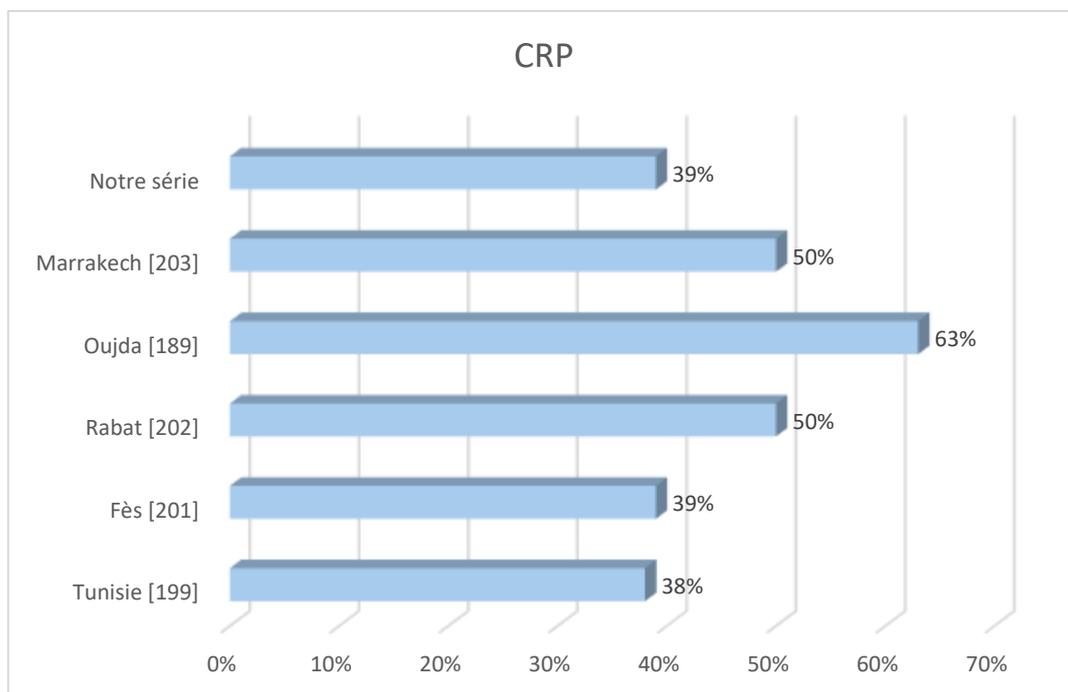
À **Oujda**, une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) a été observée chez **96 %** des patients, tandis qu'une élévation de la protéine C-réactive (CRP) a été notée dans **63 %** des cas. L'électrophorèse des protéines

plasmatiques (EPP) a révélé une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 55,5 % des cas et une hypoalbuminémie dans 85,1 %.[189]

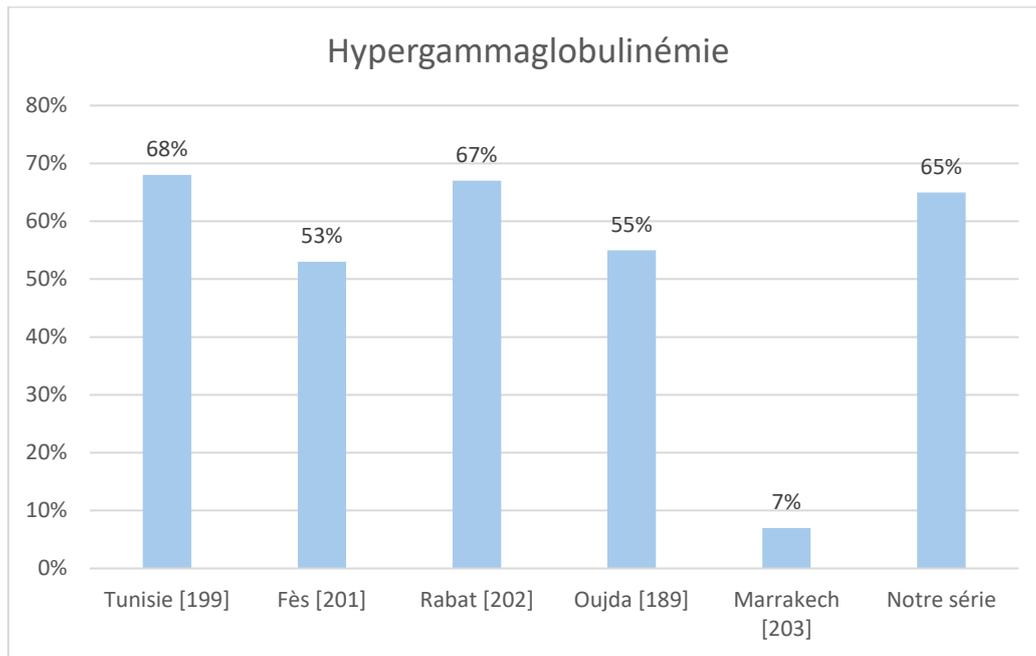
Au Togo, est rapportée une accélération de la VS dans 100% des cas.[204]

Séries	VS	CRP	Hypoalbuminémie	Hypergammaglobulinémie
Tunisie [199]	83%	38%	–	68%
Fès [201]	92%	38%	–	53%
Rabat [202]	–	50%	89%	67%
Oujda [189]	96%	63%	85%	55%
Marrakech [203]	87%	50%	–	7%
Togo [204]	100%	–	–	–
Notre série	–	39%	48%	65%

**Tableau 18: Répartition de syndrome inflammatoire selon les différentes séries**



**Figure 65. Comparaison des valeurs de CRP dans les différentes séries.**



*Figure 66. Comparaison des valeurs de l'EPP dans les différentes séries*

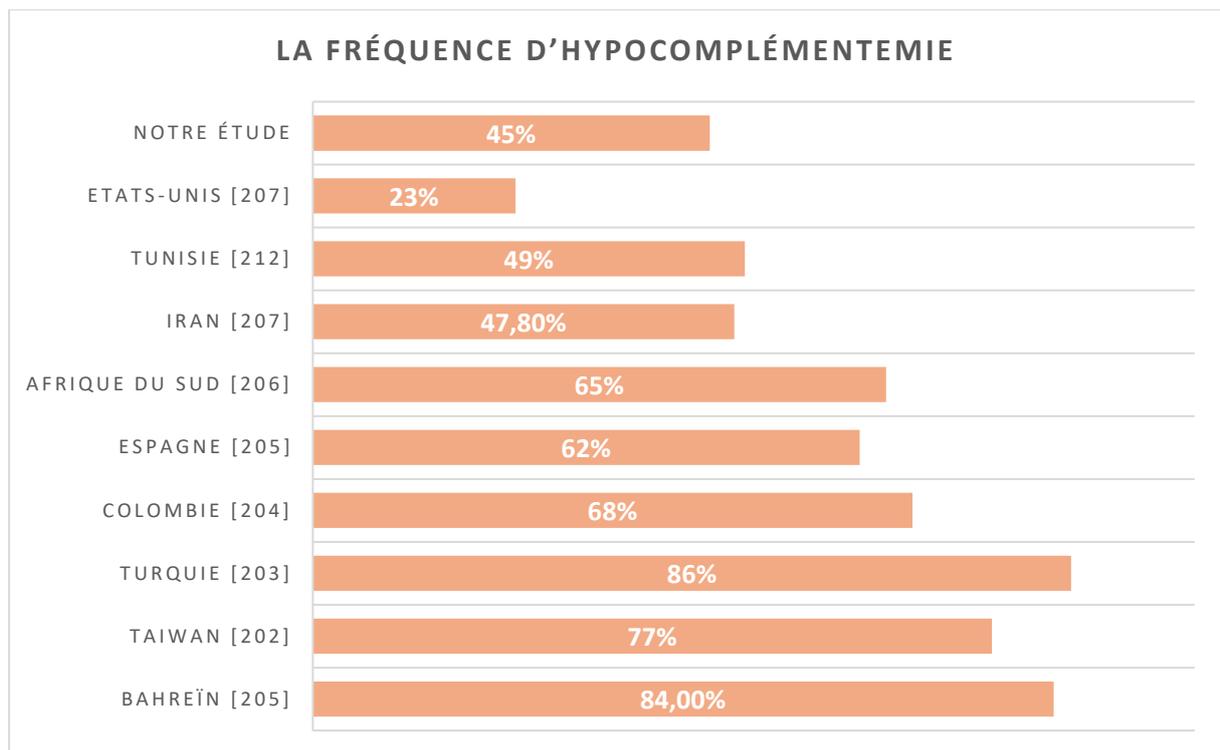
➤ **Anomalies de système de complément :**

L'analyse du complément sérique a révélé une hypocomplémentémie des fractions C3 et C4 chez 45 % et 42 % des patients, respectivement, dans l'ensemble de notre série.

Dans notre étude, la fréquence de l'hypocomplémentémie est inférieure à celle observée dans les séries provenant de Bahreïn [205] , de Taïwan [206], de Turquie [207], de Colombie [208], d'Espagne [209] et d'Afrique du Sud [210], mais reste approximativement **similaire** à celle rapportée en Iran [211] et Tunisie [212] . En revanche, elle est plus élevée que celle rapportée aux États-Unis.[213]

Les séries	La fréquence d'hypocomplémentemie
Bahreïn [205]	84,1%
Taiwan [202]	77%
Turquie [203]	86%
Colombie [204]	68%
Espagne [205]	62%
Afrique du sud [206]	65%
Iran [207]	47,8%
Tunisie [212]	49 ,7%
Etats-Unis [207]	23%
Notre étude	45%

**Tableau 19: Comparaison des valeurs de l'EPP C3/C4 dans les différentes séries.**



**Figure 67. Comparaison de la fréquence de l'hypocomplémentémie dans différentes séries internationales.**

➤ **Atteinte hématologique d'origine auto-immune :**

Les atteintes hématologiques dans le lupus érythémateux systémique (LES) sont variées et bien documentées dans la littérature, avec des manifestations multiples parfois présentes simultanément. Elles incluent des cytopénies, telles que l'anémie inflammatoire, l'anémie hémolytique auto-immune (AHA), le syndrome d'Evans, le purpura thrombopénique immunologique (PTI), la pancytopénie, ainsi que des phénomènes d'hémolyse et d'activation macrophagique. Ces manifestations peuvent se révéler à travers des signes cliniques et/ou des anomalies biologiques, et certaines sont employées comme critères pour le diagnostic ou le pronostic de la maladie.

La complexité des troubles hématologiques associés au lupus érythémateux systémique (LES) résulte de mécanismes souvent intriqués et multifactoriels, impliquant des processus inflammatoires, une activation excessive du système immunitaire et l'hypersplénisme. Une coopération étroite entre cliniciens et biologistes est cruciale pour gérer ces perturbations, car les atteintes hématologiques peuvent être un indicateur de la progression ou de la gravité accrue du LES, nécessitant parfois une intervention thérapeutique spécifique et intensive. Il est donc essentiel de les diagnostiquer et de les traiter rapidement, de même que les autres atteintes viscérales, telles que les atteintes rénales ou neurologiques, qui affectent le pronostic immédiat de la maladie lupique.

Dans notre étude, nous avons analysé les données de 32 patients atteints de lupus sur une période de six ans, parmi lesquels 31 présentaient une atteinte immunologique. Nous avons observé une implication

hématologique chez **27 patients (87 %)**, représentant presque deux tiers de notre cohorte.

L'étude rétrospective réalisée au service de médecine interne du **CHU de Fès** a révélé que l'atteinte hématologique était le cinquième motif de consultation, observée chez **79,54 %** des patients atteints de lupus.[214]

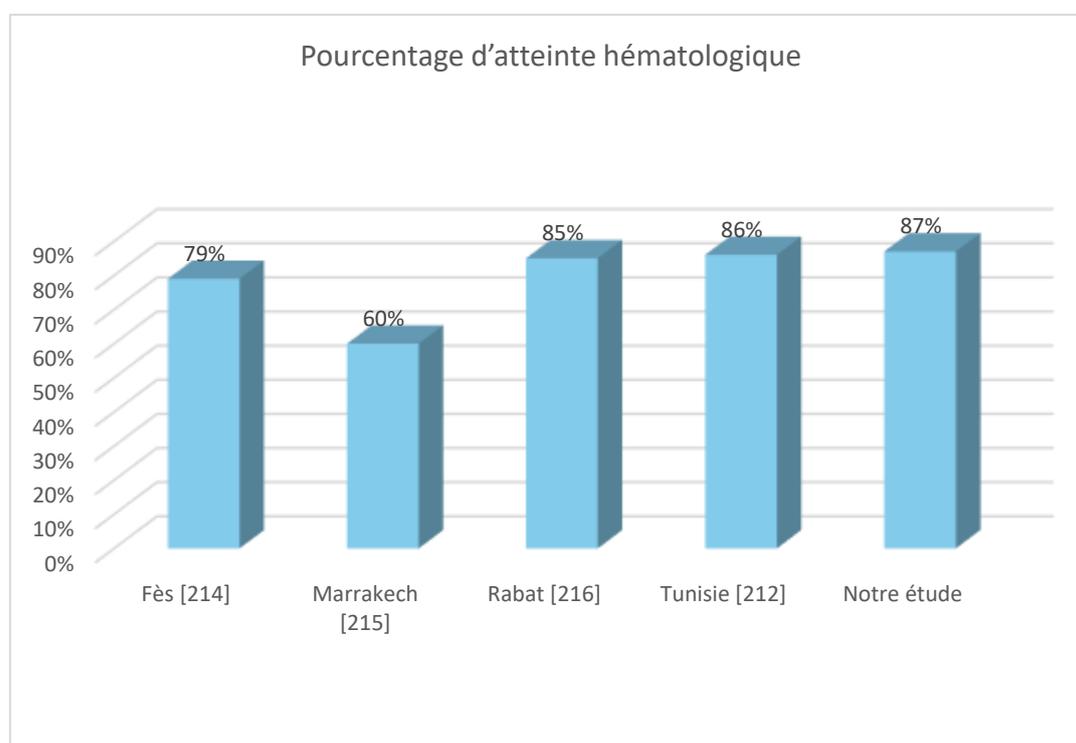
Dans une étude distincte réalisée au service de médecine interne du **CHU Mohamed VI à Marrakech**, nous avons analysé 394 patients, parmi lesquels 236 montraient des atteintes hématologiques, représentant ainsi une prévalence de **60 %**.[215]

Une étude rétrospective menée au service de médecine interne du **CHU Ibn Sina de Rabat** a inclus **440 cas**. Parmi ces patients, **85 %** présentaient une atteinte hématologique, soit plus des deux tiers.[216]

La prévalence de l'atteinte hématologique dans le lupus érythémateux systémique (LES) était de **86,5 %**. Cette donnée provient d'une étude réalisée sur 219 dossiers de patients atteints de LES, collectés dans le service de médecine interne de l'**hôpital Hédi-Chaker à Sfax**.[212]

Les séries	Pourcentage d'atteinte hématologique
Fès [214]	79%
Marrakech [215]	60%
Rabat [216]	85%
Tunisie [212]	86.5%
Notre étude	87%

**Tableau 20: Comparaison des Prévalences d'Atteintes Hématologiques dans Différentes Études Nord-Africaines**



**Figure 68. Comparaison des Prévalences d'Atteintes Hématologiques dans Différentes Études Nord-Africaine**

➤ **Anémie hémolytique auto-immun :**

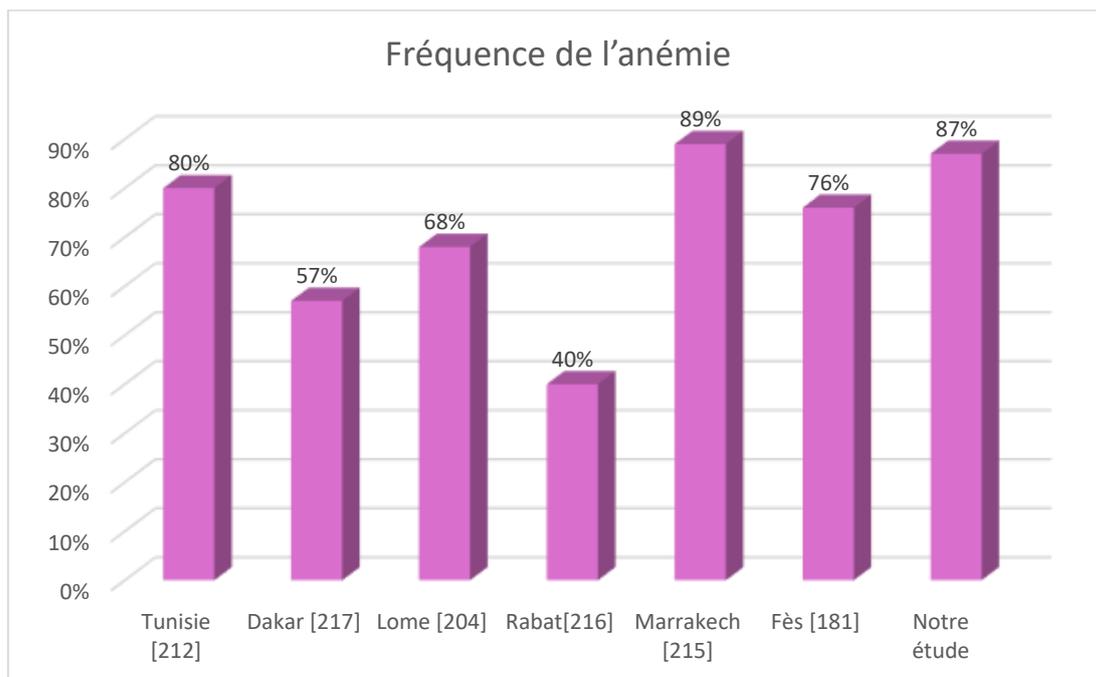
Dans notre série, L'anémie a été observée chez **87 %** des patients de l'étude (27 personnes). Elle est constatée chez **81% des femmes** (n=25) et **6% des hommes** (n=2).

Nous avons comparé la prévalence de l'anémie associée au lupus dans notre étude avec celle rapportée dans d'autres travaux de recherche, dont les résultats sont présentés dans ce tableau :

Les séries	Fréquence de l'anémie	Nombre total des malades
Tunisie [212]	80%	219
Dakar [217]	57%	142
Lome [204]	68%	16
Rabat[216]	40%	440
Marrakech [215]	89%	236
Fès [181]	76%	87
Notre étude	87%	31

**Tableau 21 : Fréquence de l'Anémie dans le Lupus : Comparaison des Études**

Nos résultats sont compatibles avec ceux obtenus dans les études de Marrakech [215] et de Tunisie [212].



**Figure 69. Fréquence de l'Anémie dans le Lupus : Comparaison des Études**

Parmi ces patients anémiques dans notre étude, l'anémie était normochrome normocytaire dans 19 cas (environ 71%), et hypochrome microcytaire dans 8 cas (environ 29%). Un mécanisme hémolytique auto-immun a été identifié chez 13 patients, avec un test de Coombs positif et un bilan d'hémolyse perturbé, ce qui représente 48% des patients anémiques de notre étude.

Plusieurs études précisent le type d'anémie observé chez les patients :

Les séries	Notre étude	Tunisie [56]	TOGO [204]	Marrakech [215]	FES [181]	Sud d'inde [218]	Hong-Kong[219]	OUJDA [189]
Anémie normocytaire normochrome	71%	55.69%	–	–	55%		–	–
Anémie microcytaire hypochrome	29%	27.48%	–	–	21%		–	–
Anémie hémolytique auto-immun	48%	16.45%	68.7%	34%	4,5%	14,6%	20%	23.9%

**Tableau 22: Répartition des patients selon le type d'anémie dans différentes séries**

⇒ **Leucopénie :**

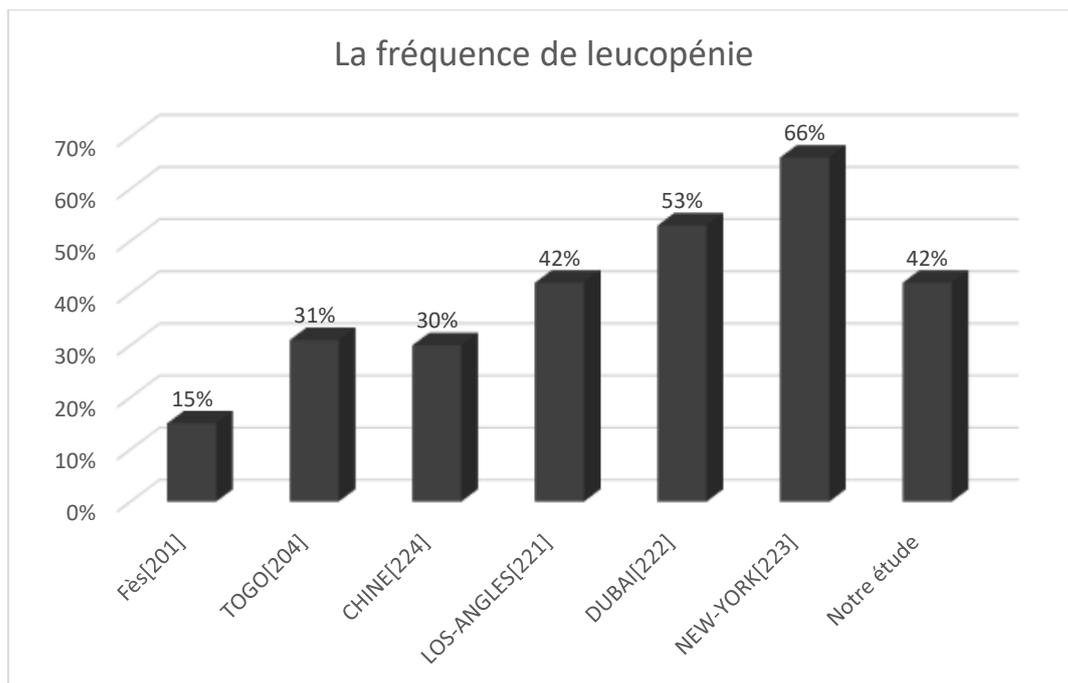
Parmi les sujets de l'étude, une leucopénie a été identifiée chez 42 % des cas, soit un total de 13 patients. En effet, le nombre de globules blancs chez ces patients s'étendait de 1 450 éléments/mm<sup>3</sup> à 3 990 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne mesurée à 2 915 éléments/mm<sup>3</sup>.

Dans une étude réalisée au service de médecine interne du **CHU de Fès** [201], la leucopénie a été observée dans 15,6 % des cas. **Au Togo** [204], cette fréquence s'élève à 31,25 %. En **Chine** [220], dans une série portant sur 236 patients, une leucopénie a été constatée chez 30,9 % des patients. Cette

fréquence est particulièrement élevée à **Los Angeles** [221] , **Dubaï** [222] et **New York**[223], avec des valeurs respectives de **42,6 %**, **53,6 %** et **66 %**.

Les séries	La fréquence de leucopénie
Fès[201]	15%
TOGO[204]	31%
CHINE[224]	30%
LOS-ANGLES[221]	42%
DUBAI[222]	53%
NEW-YORK[223]	66%
Notre étude	42%

**Tableau 23: Répartition des patients selon la fréquence de la leucopénie dans différentes séries**



**Figure 70. Répartition des patients selon la fréquence de la leucopénie dans différentes séries**

⇒ **La neutropénie :**

Dans notre étude, nous rapportons une fréquence de **23%** de neutropénie. Au CHU d'Oujda, la fréquence de la neutropénie est plus faible, avec un taux de **10,8%** [189], ainsi qu'au CHU de Marrakech, où la neutropénie

concerne 12,3% [203] des cas. Au CHU de Fès, la neutropénie est présente dans 31,2% des cas [181].

⇒ **La lymphopénie :**

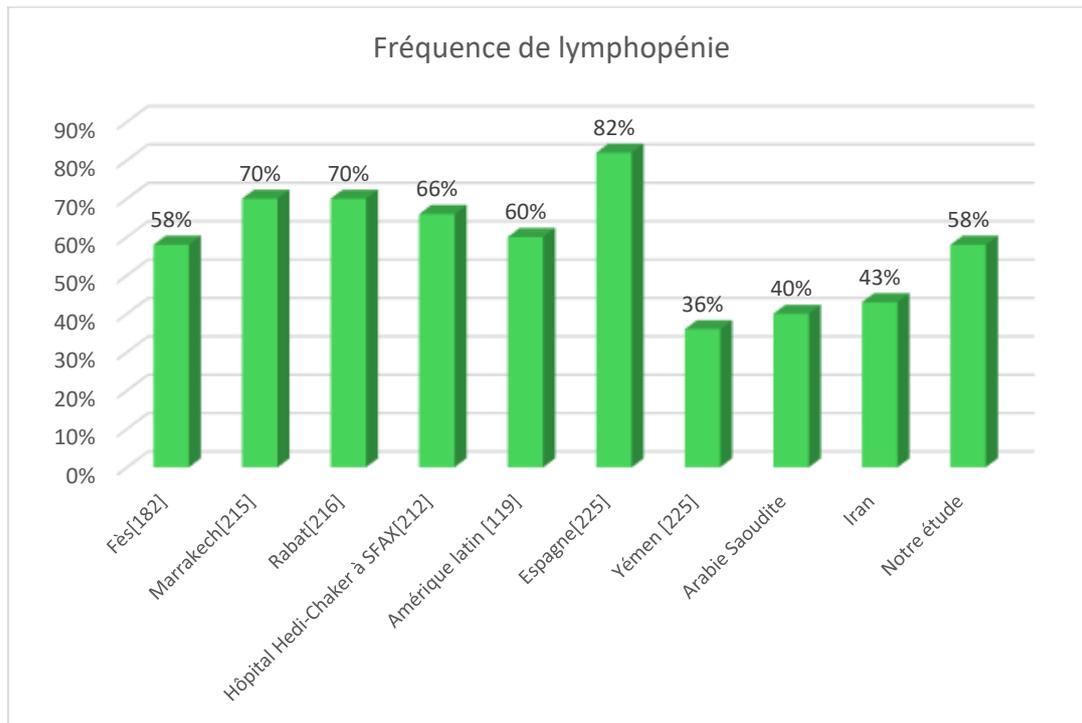
La lymphopénie est fréquente dans le lupus érythémateux systémique (LES). **Dans notre étude**, nous observons une lymphopénie dans 58% des cas. Ce taux est similaire à celui observé à Fès (58%)[182] , et proche à celui trouvé en Amérique latine (60,2%)[119].

En Espagne, la fréquence de la lymphopénie est plus élevée, atteignant 82% [225], ainsi que à Rabat , Marrakech , et l'hôpital Hedi-Chaker à SFAX , avec un taux estimé à 70% [216], , 70,3% [215] , et 66,2% [212] respectivement.

En revanche, au Yémen (36,2%) , en Arabie Saoudite (40,3%) [179] et en Iran (43,4%) [211] , la fréquence de la lymphopénie est inférieure à celle de notre étude.

Les séries	Fréquence de lymphopénie
Fès[182]	58%
Marrakech[215]	70,3%
Rabat[216]	70%
Hôpital Hedi-Chaker à SFAX[212]	66.2%
Amérique latin [119]	60.2%
Espagne[225]	82%
Yémen [225]	36.2%
Arabie Saoudite	40.3%
Iran	43.4%
Notre étude	58%

**Tableau 24: Répartition des patients selon la fréquence de la lymphopénie dans différentes séries.**



**Figure 71. Répartition des patients selon la fréquence de la lymphopénie dans différentes séries**

⇒ **La thrombopénie :**

Les patients atteints de lupus érythémateux (LE) présentant une thrombopénie meurent rarement de complications hémorragiques, mais cette condition est souvent associée à un pronostic défavorable pour les patients lupiques [226,227].

Dans notre étude, nous rapportons une fréquence de 19% de thrombopénie.

Les séries du **Oujda** (17,4%)[189], **Dubaï** (18,5%)[222], et à l'**Hôpital Habib-Thameur à Tunis** (12%)[227], sont proches de la nôtre. Enfin, la fréquence de la thrombopénie est supérieure à la nôtre au **Yémen** (44,3%)[228], en **Iran** (44,6%)[211], **Liban** (33%)[229], du service de médecine interne du **CHU de Fès** (37,5%)[181].

⇒ **La bicytopenie et la pancytopenie :**

Dans notre étude, la bicytopenie a été estimée à **41%** chez nos patients, tandis que la pancytopenie a concerné **6%** d'entre eux.

A **Tunis**, on trouve **10,44%** des cas de bicytopenie, et **3,73%** des cas de pancytopenie.[56], Une autre étude réalisée à l'hôpital Hedi Chaker de Sfax a montré un taux de bicytopenie estimé à **23,7 %**, tandis que la pancytopenie est estimée à **11,4 %**.[212]

Au Service de Médecine Interne, **Hôpital Fattouma Bourguiba, Tunisie** on trouve **63,75%** des cas de bicytopenie.[230]

Dans une étude menée au **CHU Mohamed 6 de Marrakech** :Une bicytopenie a été observée dans **60%** des cas et une pancytopenie dans **20%**.[231]

➤ **Profil immunologique :**

La mise en évidence des anticorps antinucléaires (AAN), puis des anticorps anti-ADN natif, anti-ENA (antigènes nucléaires extractibles), anti phospholipides et anti-nucléosome, a joué un rôle essentiel dans l'avancement de la biologie du lupus [166].

Les AAN sont détectés par immunofluorescence indirecte appliquée sur des noyaux entiers.

⇒ **Anticorps anti-nucléaires :**

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) a été effectuée chez tous nos patients. Elle s'est révélée positive dans **96 %** des cas (n=30) avec un taux supérieur à 1280 chez 12 cas soit **39%**, et négative chez un seul patient, pour lequel le diagnostic de lupus a été établi sur la base d'autres critères cliniques

et biologiques. Ce résultat est en parfait accord avec les données de la littérature où ils sont détectés dans 90 à 100% des cas.

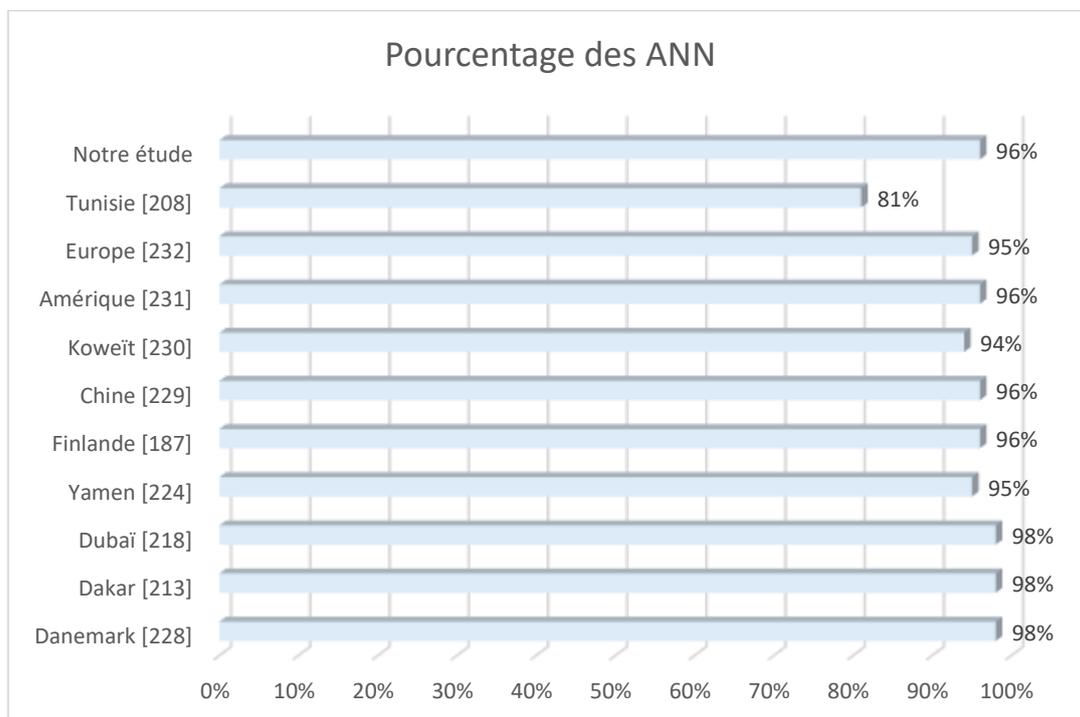
Dans plusieurs pays, la présence des anticorps antinucléaires (AAN) est élevée parmi les patients : au Danemark **98 %** des cas [232] , à Dakar **97,9%** [217], à Dubaï **98%**[222], en Yamen **95,3%** [228], en Finlande **96,1 %** [191], en Chine **96,7 %** [233] et au Koweït **94 %** [234] .

En Amérique du Nord, leur fréquence varie selon les groupes ethniques, atteignant en moyenne **96,1 %** [235]. En Europe, cette fréquence est également élevée, autour de **95,6 %** [236].

Des valeurs faibles sont observées en Tunisie : à l'hôpital Hédi Chaker de Sfax, les AAN sont révélés positifs dans 179 cas, soit **81,7 %**[212].

Les séries	Pourcentage des ANN
Danemark [228]	98%
Dakar [213]	97.9%
Dubaï [218]	98%
Yamen [224]	95.3%
Finlande [187]	96.1%
Chine [229]	96.7%
Koweït [230]	94%
Amérique [231]	96.1%
Europe [232]	95.6%
Tunisie [208]	81.7%
Notre étude	96%

**Tableau 25: Pourcentage des anticorps anti-nucléaire selon les différentes séries**



**Figure 72. Pourcentage des anticorps anti-nucléaire selon les différentes séries**

⇒ **Anti-DNA Natif :**

Les anticorps anti-ADN natif, reconnus pour leur spécificité élevée dans le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES), présentent une fréquence variable selon les études, allant de 44,2 % à 85,3 %.

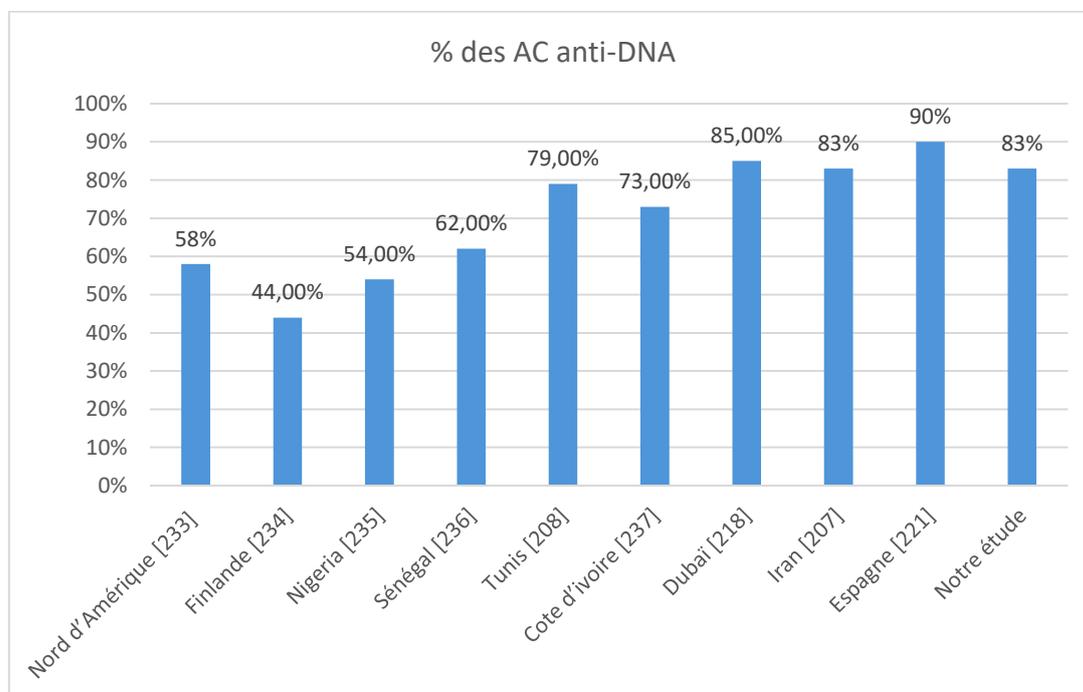
Dans notre série, La recherche d'anticorps anti-DNA natif a été réalisée chez tous nos patients. La majorité d'entre eux, soit 26 sur 31 (**83.87%**), présentent des anticorps anti-DNA natif positifs. En revanche, seuls 4 patients, soit **12,9 %**, ont des résultats négatifs, tandis qu'un dossier Est considéré comme **douteux soit 3%** des cas.

Ce taux positif est modérément élevé par rapport à celui observé dans des études nord-américaines [237], finlandaises [238], nigériennes [239], sénégalaises [240], tunisienne [212], et ivoirienne [241]. En revanche, il demeure inférieur à celui rapporté à Dubaï [222] et en Espagne [225].

Une étude réalisée en **Iran** a révélé des résultats analogues aux nôtres (**83 %**).[211]

Les séries	% des AC anti-DNA
Nord d'Amérique [233]	58%
Finlande [234]	44,2%
Nigeria [235]	54,4%
Sénégal [236]	62,5%
Tunis [208]	79,6%
Cote d'ivoire [237]	73,5%
Dubaï [218]	85,3%
Iran [207]	83%
Espagne [221]	90%
Notre étude	83.8%

**Tableau 26: Pourcentage des anticorps anti-DNA selon les différentes séries**



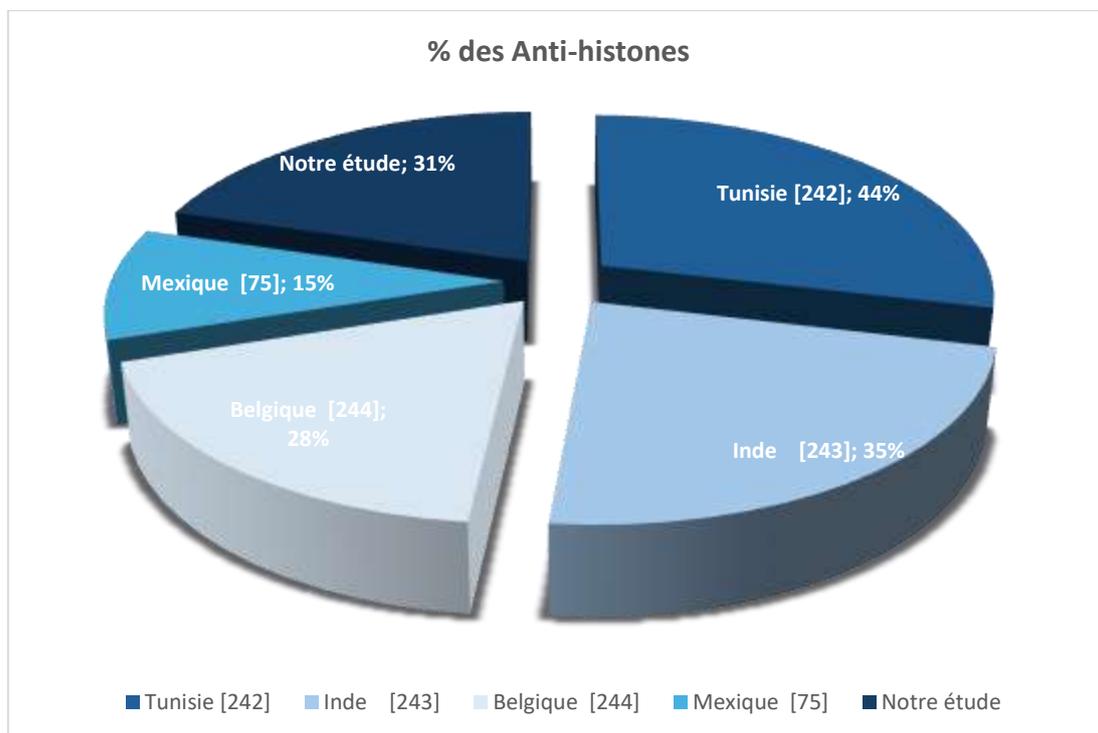
**Figure 73. Pourcentage des anticorps anti-DNA selon les différentes séries**

⇒ **Anti-Histones :**

Le taux d'Ac anti-histones de notre série, **31%**, est comparable à celui décrit en **Tunisie, 44%** [242], en **Inde, 35%** [243], et en **Belgique, 28.5%** [244], et il est nettement supérieur à celui observé en au **Mexique, 15%** [75].

Les séries	% des Anti-histones
Tunisie [242]	44%
Inde [243]	35%
Belgique [244]	28.5%
Mexique [75]	15%
Notre étude	31%

**Tableau 27: Pourcentage des anticorps anti-histones selon les différentes séries**



**Figure 74. Pourcentage positif des anticorps anti-histones selon les différentes séries**

⇒ **AC anti-antigènes nucléaires solubles (Anti-ENA) :**

Les anticorps anti-SM ont été retrouvés dans **48% %** des cas de notre série, un résultat comparable à celui observé dans des populations **tunisienne** [199] , et du **sud d'Afrique** [245].

Les anticorps anti-RNP ont été détectés dans **40%** des cas de notre série, un résultat similaire à celui trouvé aux **Etats-Unis**[237] , à **Dubaï** [222],et en **chine** [233]. La fréquence la plus élevée de ces anticorps a été observée chez **100 %** des cas dans une population **ivoirienne** [241].

Les anticorps anti-SSa ont été détectés chez **56%** des patients de notre série, un résultat qui concorde avec les observations des séries **tunisienne** [199] , **sénégalaise** [240],et de **Dubaï** [222] .Un taux nettement plus élevé a été rapporté dans les séries **nigérienne** [208], **ivoirienne** [241], et **finlandaise** [238].

Dans notre série, les anticorps anti-SSb étaient présents chez **60 %** des patients. Ce taux est proche à celui noté dans la population **ivoirienne** [245]. Ce taux reste très élevé par rapport à ceux observés dans d'autres populations, notamment **nigérienne, sénégalaïse, chinoise et tunisienne**.

Dans notre série, les anticorps anti phospholipides étaient positifs chez **7** patientes (soit environ **23%**), ce résultat est comparable avec celui enregistré en **Dubaï** [222],en **Espagne** [246]. En revanche, des taux plus élevés ont été observés en **Tunisie** [199], en **Inde** [247] ,et aux **États-Unis** [237].

Anti- ENA	Afrique					Asie			Europe		Etats- Unis [237]	Notre série
	Tuni sie[1 99]	Sénégal[ 240]	Nigeria [208]	Cote d'Ivoi re [241]	AF. Sud[2 45]	Chin e[23 3]	Inde [247 ]	Dub aï[2 22]	Espagn e[246]	Finlan de[23 8]		
<b>SM</b>	57%	69.6%	75.8%	75%	44.2 %	30. 3%	29%	18. 3%	10%	12%	24%	48%
<b>RNP</b>	66%	68.7%	81.8%	100%	65.5 %	46. 3%	-	39. 3%	13%	22.7 %	36%	40%
<b>SSA</b>	52%	54.5%	69.7%	75%	60.5 %	66%	34%	55%	25%	61.8 %	28%	56%
<b>SSB</b>	34%	36.3%	15.2	56.2 %	28.4 %	23. 8%	14%	22%	19%	23.6 %	12%	60%
<b>APL</b>	45. 2%	-	-	-	-	-	34. 5%	25. 3%	24%	-	42%	23%

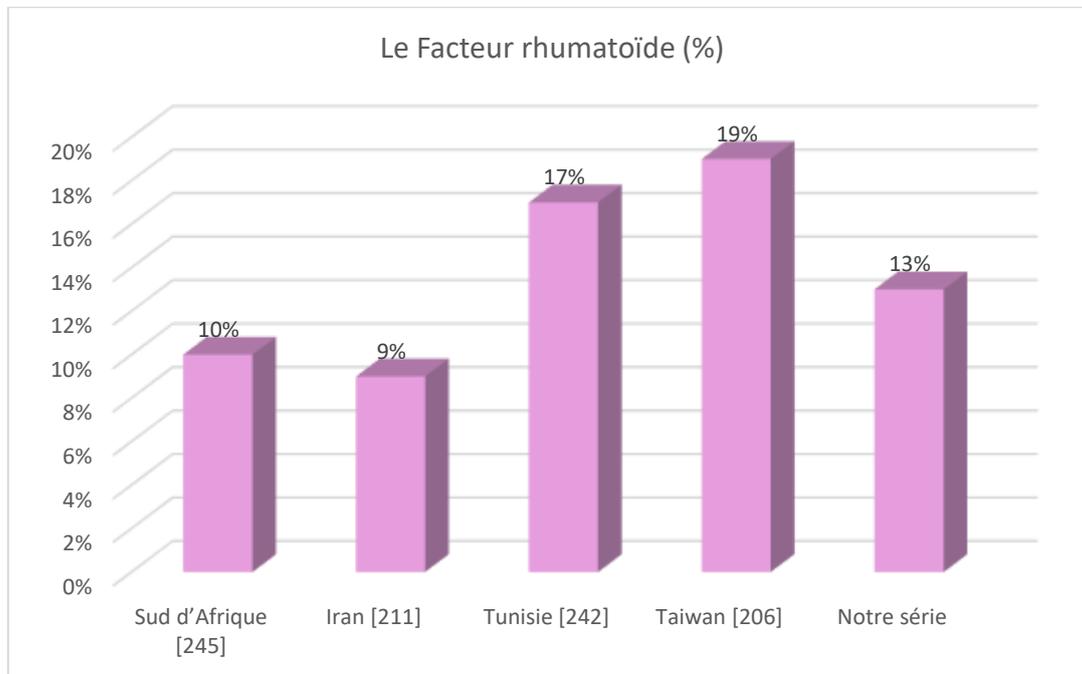
**Tableau 28: comparaison des pourcentages des AC anti-ENA selon les différentes séries.**

➤ **Facteur rhumatoïde :**

La présence du Facteur Rhumatoïde n'est pas exceptionnelle, dans notre série, il était noté dans 13% des cas. Des constatations proches ont été observées dans des séries sud-africaine [245], iranienne [211], tunisienne [242], et taïwanaise [206] avec 10.1%, 9.7%, 17.3% et 19% des cas respectivement.

Les séries	Sud d'Afrique [245]	Iran [211]	Tunisie [242]	Taiwan [206]	Notre série
Le Facteur rhumatoïde (%)	10.1%	9.7%	17.3%	19%	13%

**Tableau 29: la fréquence de facteur rhumatoïde élevé selon les série**



*Figure 75. La fréquence de facteur rhumatoïde élevé selon les séries*

## C. Autres manifestations de LES :

### 1. Atteinte cutanéomuqueuse :

L'atteinte cutanéomuqueuse concerne **84%** de nos patients. Il s'agit de la première manifestation clinique par ordre de fréquence dans notre série.

Ces résultats sont comparables à ceux observés sur le continent américain, où les atteintes cutanéomuqueuses concernent **93 %** des cas en Amérique du Nord [235], et **90,2 %** des cas en Amérique latine [119].

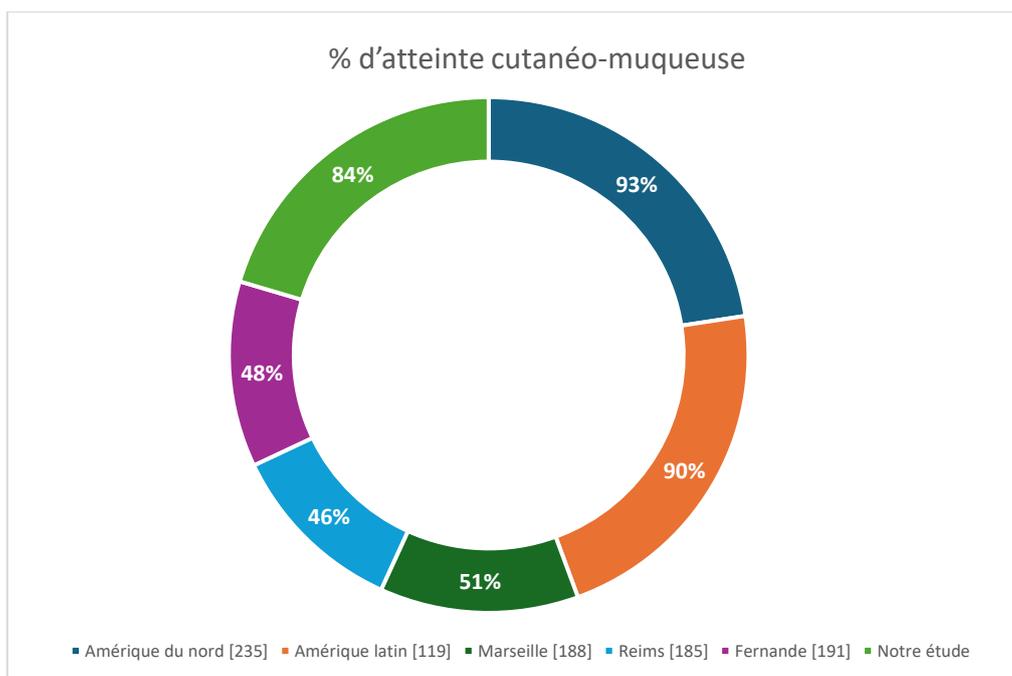
A Marseille, au sud de la France [188], on note cette atteinte dans **51,2%** des cas. Tandis que à Reims, au nord de la France [185], l'atteinte cutanéomuqueuse ne concerne que **46,1%** des patients, et en Finlande [191] cette atteinte est de **48,07%**.

Le rash malaire est observé dans **55%** des cas dans notre série, un chiffre proche des fréquences rapportées en **Tunisie** [199] et à **Dubaï** [222], où il est présent dans respectivement **62 %** et **60,3 %** des cas. Au service de médecine interne du CHU de **Oujda**, le rash malaire a été retrouvé dans **88,8 %** des cas [189].

Dans notre série, la fréquence des ulcérations muqueuses est de **32%**, un résultat similaire à celui observé au CHU de **Marrakech**[248] , avec une fréquence de **27 %**.

Les séries	% d'atteinte cutanéomuqueuse
Amérique du nord [235]	93%
Amérique latin [119]	90.2%
Marseille [188]	51.2%
Reims [185]	46.1%
Fernande [191]	48.07%
Notre étude	84%

**Tableau 30: Fréquence de l'atteinte cutanéomuqueuse selon les séries**



**Figure 76. Fréquence de l'atteinte cutanéomuqueuse selon les séries**

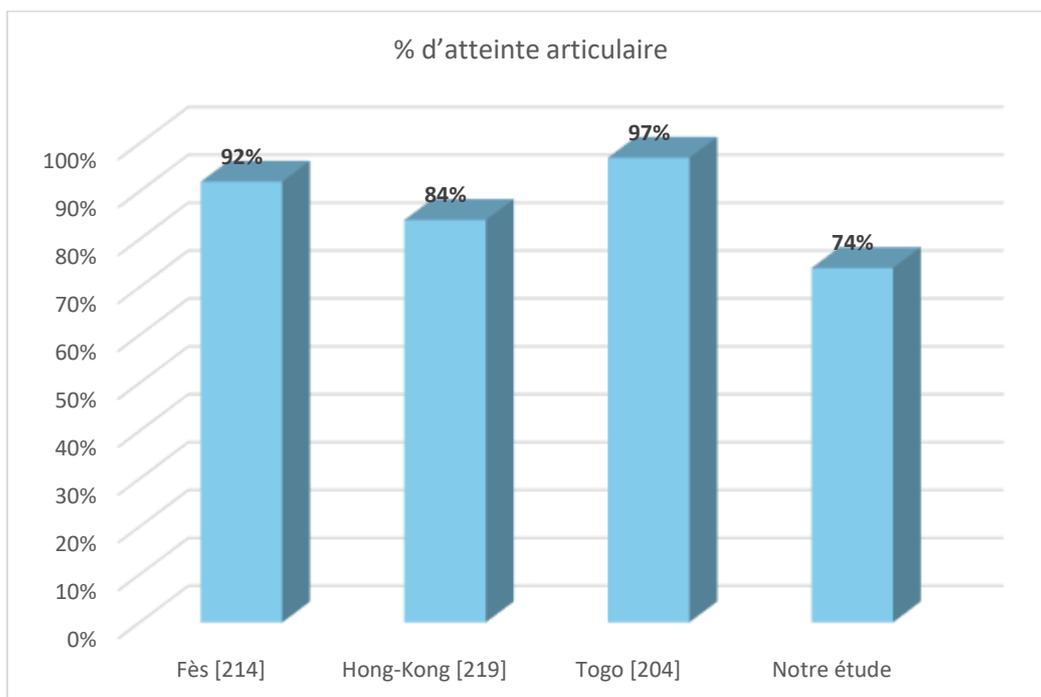
## 2. Atteinte articulaire :

Dans notre série, l'atteinte articulaire concerne **74%** de nos patients. Elle atteint des fréquences particulièrement élevées au service de médecine interne du CHU de Fès **92,9 %** des cas [214], ainsi que à Hong-Kong **84%** [219], et au Togo **97.5%** [204].

Dans notre série, l'arthrite est observée chez seulement **6 %** des patients, soit une fréquence plus basse que celle observée au CHU de Fès et au CHU de Marrakech, où elle touche respectivement **17,3 %** et **25 %** des cas [214],[248]

Les séries	% d'atteinte articulaire
Fès [214]	92.9%
Hong-Kong [219]	84%
Togo [204]	97.5%
Notre étude	74%

**Tableau 31: Fréquence de l'atteinte articulaire selon les séries**



**Figure 77. Fréquence de l'atteinte articulaire selon les séries**

### **3. Atteinte rénale :**

La néphropathie lupique est l'une des complications les plus sévères du lupus et se caractérise par une inflammation des tissus rénaux, provoquant des atteintes au niveau glomérulaire, vasculaire et/ou tubulo-interstitiel.

Actuellement, en l'absence de contre-indication, une biopsie rénale est recommandée chez tout patient atteint de lupus érythémateux systémique (LES) présentant une protéinurie de plus de 0,5 g par jour, en raison de l'absence de corrélation fiable entre les signes cliniques et biologiques et les lésions observées histologiquement.[249]

L'atteinte rénale était symptomatique cliniquement chez **9 patients (35%)**

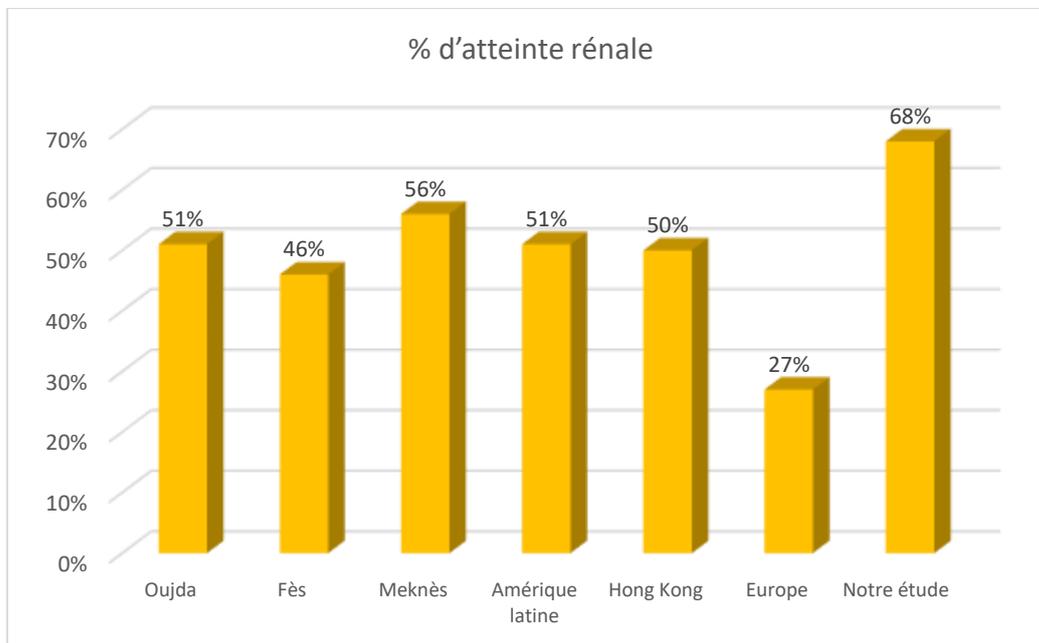
La détection de l'atteinte rénale est basée sur la recherche d'une protéinurie. Elle était pratiquée systématiquement chez tous nos patients lors de l'hospitalisation. Néanmoins elle était positive chez **21 patients** soit un pourcentage de **68%**.

Pour les séries nationales, l'atteinte rénale est rapportée dans **51,9%** à Oujda [189], chez **46,7%** à Fès [181] et dans **56,6%** dans une étude rétrospective faite en 2016 à l'hôpital moulay Ismaïl de Meknès [6].

En Amérique latine [119], l'atteinte rénale est retrouvée chez **51,2%** des cas. A Hong Kong, elle est retrouvée dans **50%** des cas [219]. En Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de **27,9%** [250].

Les séries	% d'atteinte rénale
Oujda [189]	51.9%
Fès [181]	46.7%
Meknès [6]	56.6%
Amérique latine [119]	51.2%
Hong Kong [219]	50%
Europe [250]	27.9
Notre étude	68%

**Tableau 32: La fréquence de l'atteinte rénale selon les séries**



**Figure 78. Répartition de l'atteinte rénale selon les séries**

#### **4. Atteinte neurologique :**

Six de nos patients ont présenté une atteinte neurologique, soit 19 % des cas ce qui rejoint les résultats de l'étude menée en **Finlande** [191]. Cette atteinte est moins fréquente à **Marseille** au sud de la France [188] et touche 2,43% des cas.

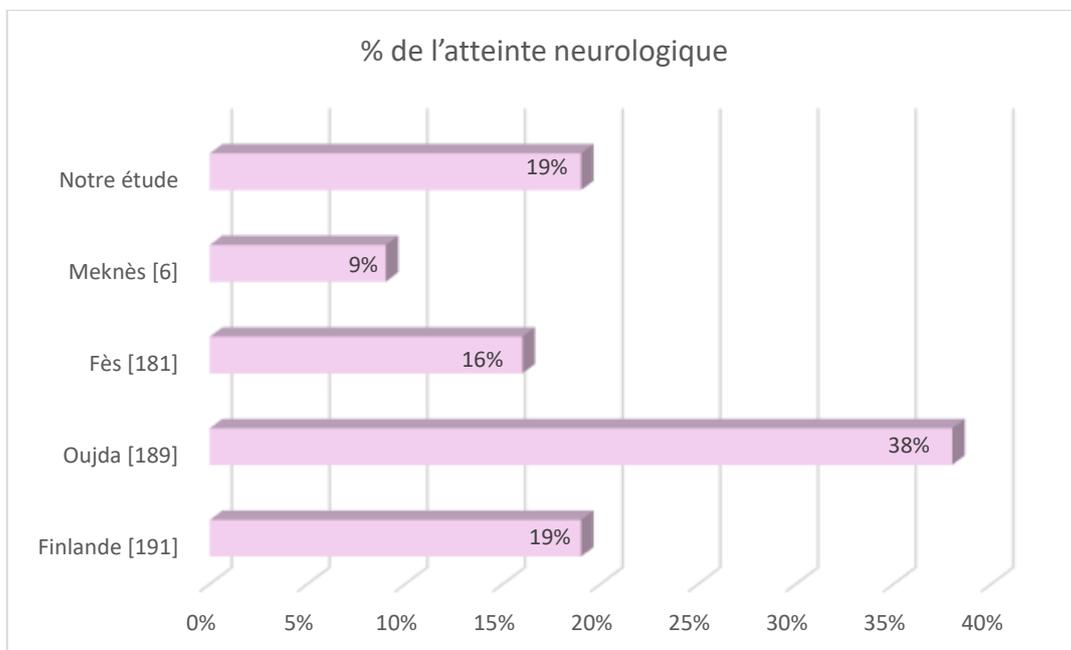
L'atteinte neurologique aux cours de LES est rapporté à l'échelle nationale comme suit, 38,8% des patients ont présenté une poussée

neurologique à Oujda [189], 16,9% à Fès [181] et 8,7% à Meknès sur une étude menée en 2016.[6]

Il est enfin admis que les manifestations psychiatriques fonctionnelles n'alourdissent pas le pronostic vital, alors que l'apparition de signes neurologiques centraux déficitaires ou d'une atteinte psychiatrique lésionnelle est péjorative.[251]

Les séries	% de l'atteinte neurologique
Finlande [191]	19,2%
Oujda [189]	38.8%
Fès [181]	16.9%
Meknès [6]	8.7%
Notre étude	19%

**Tableau 33: Fréquence l'atteinte neurologique selon les séries**



**Figure 79. Fréquence de l'atteinte neurologique selon les séries**

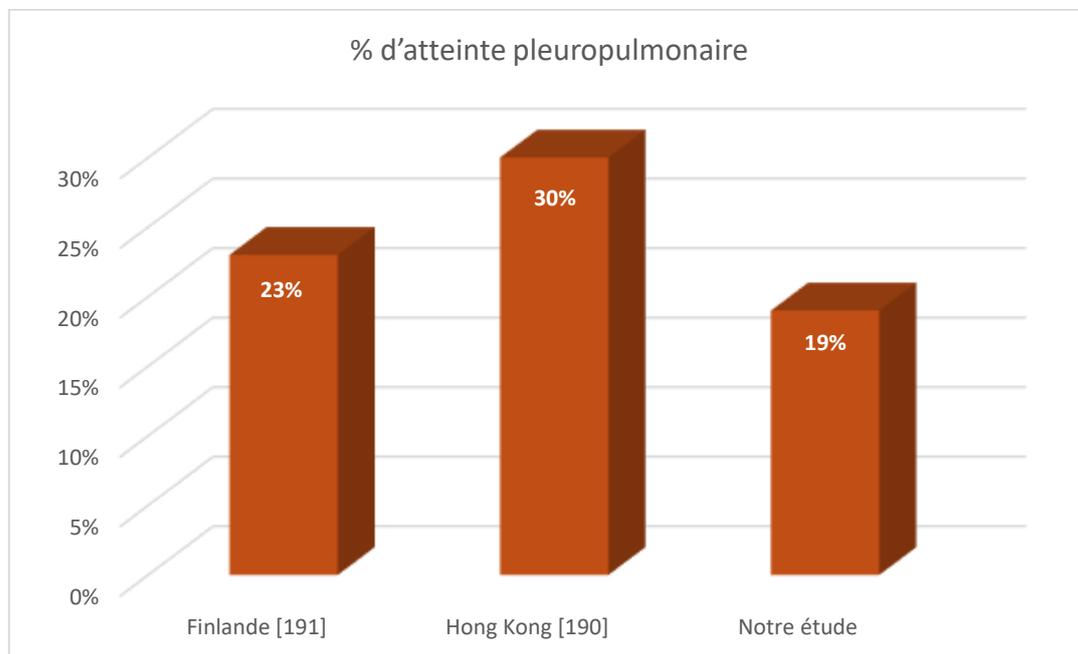
### 5. Atteinte pleuropulmonaire :

Dans notre étude, l'atteinte pleuropulmonaire a été observée chez **19 %** des patients (n = 6), dont 3 malades (soit 9,5 %) ont présenté des signes pulmonaires inauguraux.

Notre résultat est proche de l'étude menée en **Finlande** [191], dans cette étude **23,07%** des patients ont présenté une poussée pleuropulmonaire, tandis que cette atteinte pour **SZETO et al** [190] est plus fréquente que la nôtre et touche **30,63%**.

Les séries	% d'atteinte pleuropulmonaire
Finlande [191]	23.07%
Hong Kong [190]	30.63%
Notre étude	19%

**Tableau 34: Fréquence de l'atteinte pleuropulmonaire selon les séries**



**Figure 80. Fréquence de l'atteinte pleuropulmonaire selon les séries**

## **D. Traitement et évolution :**

Dans notre étude, les antipaludéens de synthèse (APS) ont été utilisés comme traitement de fond du lupus et prescrits chez 20 patients, soit **65 %** de l'échantillon. Ce pourcentage est comparable à celui observé à **Fès**, où le taux d'utilisation atteint **76 %**. [181]

En **Tunisie** [199] , à **Meknès** , et au **sud de France**[188], les APS ont été instaurés dans respectivement **48%, 34,70% et 34,1%** .

Les APS ont été instaurés dans **100%** des cas à **Marrakech** [248], et à **98.1%** à **Oujda** [189].

L'ensemble de nos patients ont reçu une corticothérapie systémique pour le traitement du lupus. Cependant, seuls **7** d'entre eux, soit **23 %**, ont débuté le traitement avec des bolus de méthylprednisolone. Cette approche est proche à celle adoptée à **Oujda** où la corticothérapie a été administrée chez **98.1%** [189] des patients, par contre des bolus IV ont été utilisés chez **81.5%** d'entre eux.

A **Fès** [181 ]la corticothérapie (CTC) a été instaurée dans **75,30%** des cas , initiée par des Bolus de Méthylprednisolone dans **42,80%** des cas, alors qu'en **Tunisie** , le recours à la CTC a été estimé à **83%** avec des bolus IV estimé à **25%**[199]

À **Fès** [181], et en **Tunisie** [199] les immunosuppresseurs à type de Cyclophosphamide(CYC) sont instaurés respectivement chez **32.4%** et **14%** des cas. Dans notre série, l'utilisation de la cyclophosphamide était trouvée chez seulement **6%** des cas.

On trouve dans notre série l'utilisation de la méthotrexate dans **3%** des cas, cette valeur est similaire à celle estimée dans la série tunisienne [199].

Les Séries	Fès [181]	Oujda [189]	TUNISIE [199]	Sud de la France[188]	Notre série
APS	76.6%	98.1%	48%	42%	65%
CTC	75.3%	98.1%	83%	76%	100%
BOLUS de méthylprednisolone	82.6%	81.5%	25.71%	–	23%
CYC	32.4%	42.3%	14%	–	6%

**Tableau 35: protocole thérapeutique adopté dans les différentes séries**

Différentes séries Dans notre série, les facteurs de mauvais pronostic identifiés incluent Age élevé, l'atteinte rénale – en particulier la glomérulonéphrite de type IV – ainsi qu'une atteinte neurologique centrale et le psychose aiguë. L'association entre une atteinte rénale et des complications respiratoires ou neurologiques est également prédictive d'une évolution défavorable au niveau rénal.

Les différents aspects évolutifs des patients, décrits dans plusieurs études, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Oujda	Fès	Marrakech	Notre série
Rémission	57%	23%	52.5%	26%
Rechute	20.3%	32.5%	32.5%	58%
PDV	16.7%	12%	10%	10%
Décès	5.6%	5%	5%	6%

**Tableau 36: Répartition des malades selon l'évolution au cours du suivi dans les différentes séries**

## CONCLUSION

**Le lupus érythémateux systémique (LES)** est une maladie auto-immune chronique complexe, caractérisée par une réponse immunitaire anormale qui attaque les propres tissus du corps, provoquant une inflammation multi-systémique.

Au cœur de cette pathologie, les manifestations immunologiques occupent une place centrale, notamment la production excessive d'auto-anticorps, tels que **les anticorps antinucléaires (ANA)** et les anticorps **anti-ADN natif**, qui ciblent les structures cellulaires de l'organisme.

En plus de la production d'auto-anticorps, d'autres anomalies immunologiques sont fréquemment observées chez les patients atteints de lupus, telles que **la lymphopénie** (une diminution du nombre de lymphocytes dans le sang). Ce phénomène, associé à **l'anémie hémolytique auto-immune**, témoigne de l'activation et de la dysrégulation des cellules immunitaires. Par ailleurs, la diminution du **système du complément**, notamment des protéines C3 et C4, est également courante. Cette réduction du complément est un marqueur clé de l'activité de la maladie, car elle reflète la consommation excessive de ces protéines lors de la formation et du dépôt de **complexes immuns** dans les tissus, en particulier dans les reins, où elle peut entraîner des lésions sévères telles que la **néphropathie lupique**.

Les manifestations immunologiques du LES, incluant la production d'auto-anticorps, **la lymphopénie**, **la diminution du complément** et le **syndrome inflammatoire**, sont essentielles pour comprendre les mécanismes sous-jacents de cette pathologie. L'étude de ces anomalies permet non seulement de mieux diagnostiquer le lupus et de suivre son évolution, mais aussi d'identifier des biomarqueurs pertinents. De plus, cela ouvre la voie à

des **traitements ciblés** capables de moduler la réponse immunitaire et de prévenir **les complications graves** associées à la maladie, telles que les atteintes rénales, cardiovasculaires et neurologiques.

Une meilleure compréhension des mécanismes immunopathologiques du LES est donc cruciale pour améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.

## RESUMES

## **Résumé**

**Titre** : LES MANIFESTATIONS IMMUNOLOGIQUES DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : Expérience du service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 31 cas)

**Rapporteur** : Pr MOUDDEN MOHAMMED KARIM

**Auteur** : Mme. KHADIJA LAMDAKER

### **Introduction :**

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le chef de file des maladies auto-immunes systémiques, non spécifiques d'organe.

L'étiologie de la maladie lupique reste indéterminée ; de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux entrent en jeu et aboutissent au déclenchement d'une réponse immune anormale dirigée essentiellement contre le noyau cellulaire, à l'origine de la maladie avec une évolution spontanée faite de poussées entrecoupées de rémissions.

La biologie lupique s'est rapidement développée avec la découverte des anticorps (AC) antinucléaires (AAN), puis des anti-ADN natif, anti-ENA (extractable nuclear antigen), anti-phospholipides et anti-nucléosomes restreints. Ces marqueurs immunologiques spécifiques de l'affection sont souvent utiles au clinicien pour confirmer le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES), à côté des anomalies biologiques non spécifiques (hématologiques et inflammatoires). Ces marqueurs représentent plus de la moitié des critères de la classification SLICC (9/17 critères). La présence d'une grande diversité d'auto-AC fait de la maladie lupique un prototype des maladies auto-immunes.

**Méthode :**

Notre étude est une analyse rétrospective portant sur 31 cas de patients admis au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 6 ans, allant de 2018 à 2024. L'objectif est d'analyser les caractéristiques immunologiques des patients lupiques ainsi que leur importance dans la pose du diagnostic.

**Résultats :**

Notre série inclut 31 patients dont 28 femmes et 3 hommes, avec un sexe ratio femme/homme de 9,3.

- L'âge moyen de nos patients était de 38,43 ans.
- Bilan inflammatoire :
  - ↗ Élévation de la VS chez 10 % des cas.
  - ↗ CRP positive chez 39 % des cas.
  - ↗ L'EPP a objectivé une hypoalbuminémie dans 48 % des cas et une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 65 % des cas.
- Hypocomplémentémie :
  - ↗ C3 est diminué dans 45 % des cas.
  - ↗ C4 est diminué dans 42 % des cas.
- Résultats de la recherche des auto-anticorps :
  - ↗ Les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 96 % des cas.
  - ↗ Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 83,87 % des cas.
  - ↗ Les anticorps anti-ENA :
    - Anti-SSa : 56 %

- Anti-SSb : 60 %
- Anti-Sm : 48 %
- Anti-RNP : 40 %
- ▲ Les anti-histones étaient positifs chez 31 % des cas.
- Anticorps anti-phospholipides (APL) :
  - ▲ Recherche effectuée chez 23 % de nos patientes :
    - 16 % avaient une positivité isolée d'un APL.
    - 6 % avaient une double positivité des APL.
- Atteinte hématologique d'origine auto-immune :
  - ▲ Anémie : 87 %, dont un mécanisme hémolytique auto-immun présent chez 48 %, confirmé par un test de Coombs positif avec un bilan d'hémolyse perturbé.
  - ▲ Leucopénie : 42 %, avec neutropénie dans 23 %.
  - ▲ Lymphopénie : 58 %, avec une profondeur variant de 160/mm<sup>3</sup> à 980/mm<sup>3</sup>, pour une moyenne de 831/mm<sup>3</sup>.
  - ▲ Thrombopénie : 19 %.
  - ▲ Bicytopénie : 41 %.
  - ▲ Pancytopénie : 6 %.
- Autres manifestations :
  - ▲ Signes généraux (24 patients, 77 %) :
    - Fièvre : 39 %.
    - Asthénie : 61 %.
    - Perte de poids : 42 %.
  - ▲ Atteinte cutanéomuqueuse : 84 %.

- ↗ Atteinte articulaire : 23 patients (74 %), inaugurale dans 20 cas (65 %).
- ↗ Atteinte rénale : Protéinurie détectée dans 68 %.
- ↗ Atteinte neurologique : 19 %.
- ↗ Atteinte psychiatrique : 48 %.
- ↗ Atteinte pleuropulmonaire : 19 %.
- ↗ Atteinte oculaire : 26 % (uvéites, syndrome sec).
- Prise en charge (PEC)
  - ↗ Éducation thérapeutique sur les mesures hygiéno-diététiques pour tous les patients.
  - ↗ Antipaludéens de synthèse (APS) : prescrits chez 65 %.
  - ↗ Corticothérapie par voie orale : prescrite pour tous les patients. Des bolus de méthylprednisolone ont été administrés chez 23 %.
  - ↗ Traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide : seulement 6 %.

### Évolution :

- Rémission totale : 26 %.
- Rechute : 58 %, avec 9,6 % ayant gardé le même tropisme, tandis que 48,4 % ont montré de nouvelles atteintes (rénale, vasculaire, hématologique, neurologique).
- Perdus de vue : 10 %.
- Décès : 6 %.

## Conclusion

Dans le contexte du lupus érythémateux systémique (LES), des marqueurs biologiques clés permettent d'aider le clinicien à confirmer le diagnostic, évaluer l'activité de la maladie et en prévoir le pronostic :

- Recherche systématique des anticorps antinucléaires (ANA) et des anticorps anti-ADN natif.
- Identification des spécificités anti-ENA (anticorps anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA et anti-SSB).
- Dosage des fractions du complément sérique : C3 et C4.

Marqueurs pronostiques :

- Les APL.
- Les anticorps anti-ribosomes.
- Les anticorps anti-C1q et anti- $\alpha$ -actinine.
- Les anticorps anti-SSA et anti-SSB chez la femme enceinte.
- Marqueurs d'évolutivité :
- Les anticorps anti-DNAn.
- Les anticorps anti-nucléosomes.
- Le dosage des fractions du complément (C3 et C4).
- Les anticorps anti-C1q et anti- $\alpha$ -actinine en cas d'atteinte rénale.

Un bon dialogue clinico-biologique est essentiel pour une meilleure interprétation des différents marqueurs et pour établir une pertinence clinique optimale. Cependant, la négativité de ces marqueurs ne doit pas dissuader un diagnostic lorsque la présomption clinique est forte.

**SUMMARY**

**Title:** IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: Experience from the Internal Medicine Department of Moulay Ismail Military Hospital in Meknès (Report on 31 Cases)

**Reporter:** Prof. MOUDDEN MOHAMMED KARIM

**Author:** Ms. KHADIJA LAMDAKER

**Introduction:**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is the leading cause of systemic autoimmune diseases, which are not organ-specific. The etiology of lupus remains undetermined; numerous genetic, hormonal, and environmental factors play a role and lead to the initiation of an abnormal immune response primarily directed against the cell nucleus, causing the disease with a spontaneous course marked by flare-ups interspersed with periods of remission.

Lupus biology has rapidly developed with the discovery of antinuclear antibodies (ANA), followed by anti-native DNA, anti-ENA (extractable nuclear antigens), anti-phospholipids, and anti-restricted nucleosomes. These immunological markers specific to the disease are often helpful for clinicians in confirming the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), alongside nonspecific biological abnormalities (hematological and inflammatory). These markers represent more than half of the criteria in the SLICC classification (9/17 criteria). The presence of a wide variety of autoantibodies makes lupus a prototype for autoimmune diseases.

**Methods:**

Our study is a retrospective analysis of 31 cases of patients admitted to the Internal Medicine Department of Moulay Ismail Military Hospital in Meknès over a period of 6 years, from 2018 to 2024. The aim is to analyze the immunological characteristics of lupus patients and their significance in diagnosing the disease.

**Results:**

Our series includes 31 patients, 28 women and 3 men, with a female-to-male ratio of 9.3.

- The average age of our patients was 38.43 years.
- Inflammatory profile :
  - ▲ Elevated ESR in 10% of cases.
  - ▲ Positive CRP in 39% of cases.
  - ▲ EPP showed hypoalbuminemia in 48% of cases and polyclonal hypergammaglobulinemia in 65% of cases.
- Hypocomplementemia:
  - ▲ C3 was reduced in 45% of cases.
  - ▲ C4 was reduced in 42% of cases.
- Autoantibody results:
  - ▲ Antinuclear antibodies (ANA) were positive in 96% of cases.
  - ▲ Anti-native DNA antibodies were positive in 83.87% of cases.
  - ▲ Anti-ENA antibodies:
    - Anti-SSa: 56%
    - Anti-SSb: 60%
    - Anti-Sm: 48%

- Anti-RNP : 40%
- ▲ Anti-histone antibodies were positive in 31% of cases.
- Antiphospholipid antibodies (APL):
  - ▲ Tested in 23% of our patients:
    - 16% had isolated positivity for an APL.
    - 6% had double positivity for APL.
- Hematological autoimmune manifestations :
  - ▲ Anemia: 87%, with an autoimmune hemolytic mechanism present in 48%, confirmed by a positive Coombs test and disrupted hemolysis profile.
  - ▲ Leukopenia: 42%, with neutropenia in 23%.
  - ▲ Lymphopenia: 58%, with a range from 160/mm<sup>3</sup> to 980/mm<sup>3</sup>, with an average of 831/mm<sup>3</sup>.
  - ▲ Thrombocytopenia: 19%.
  - ▲ Bicytopenia: 41%.
  - ▲ Pancytopenia: 6%.
- Other manifestations :
  - ▲ General symptoms (24 patients, 77%):
    - Fever : 39%.
    - Asthenia: 61%.
    - Weight loss: 42%.
  - ▲ Cutaneous and mucosal involvement: 84%.
  - ▲ Articular involvement: 23 patients (74%), inaugural in 20 cases (65%).
  - ▲ Renal involvement: Proteinuria detected in 68%.

- ↗ Neurological involvement: 19%.
- ↗ Psychiatric involvement: 48%.
- ↗ Pleuropulmonary involvement: 19%.
- ↗ Ocular involvement: 26% (uveitis, dry syndrome).
- Management :
  - ↗ Therapeutic education on hygiene and dietary measures for all patients.
  - ↗ Synthetic antimalarials (APS): prescribed for 65%.
  - ↗ Oral corticosteroid therapy: prescribed for all patients. Methylprednisolone boluses were administered to 23%.
  - ↗ Immunosuppressive treatment with cyclophosphamide: only 6%.
- Evolution :
  - ↗ Complete remission: 26%.
  - ↗ Relapse: 58%, with 9.6% maintaining the same tropism, while 48.4% showed new involvement (renal, vascular, hematological, neurological).
  - ↗ Lost to follow-up : 10%.
  - ↗ Death: 6%.

**Conclusion:**

In the context of systemic lupus erythematosus (SLE), key biological markers help clinicians confirm the diagnosis, assess disease activity, and predict prognosis:

- Systematic search for antinuclear antibodies (ANA) and anti-native DNA antibodies.

- Identification of anti-ENA specificities (anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, and anti-SSB antibodies).
- Measurement of serum complement fractions: C3 and C4.

Prognostic markers :

- APL.
- Anti-ribosomal antibodies.
- Anti-C1q and anti- $\alpha$ -actinin antibodies.
- Anti-SSA and anti-SSB antibodies in pregnant women.

Evolution markers :

- Anti-DNA antibodies.
- Anti-nucleosome antibodies.
- Complement fraction measurement (C3 and C4).
- Anti-C1q and anti- $\alpha$ -actinin antibodies in cases of renal involvement.

A good clinico-biological dialogue is essential for the optimal interpretation of different markers and to establish the best clinical relevance. However, the negativity of these markers should not deter diagnosis when clinical suspicion is strong.

## ملخص

العنوان الاضطرابات المناعية للذئبة الحمامية الجهازية: تجربة قسم الطب الباطني بالمستشفى

العسكري مولاي إسماعيل بمكناس (دراسة لـ 31 حالة)

المقرر الأستاذ الدكتور مؤدّن محمد كريم

المؤلفة السيدة خديجة لمذكر

### المقدمة:

الذئبة الحمامية الجهازية هي أحد الامراض المناعية الرائدة وغير محددة الأعضاء. مسببات مرض الذئبة لا تزال غير محددة. تلعب العديد من العوامل الوراثية والهرمونية والبيئية دورا وتؤدي إلى إثارة استجابة مناعية غير طبيعية موجهة أساسا ضد نواة الخلية، وهي أصل المرض مع تطور عفوي يتكون من نوبات تفاقم تتخللها فترات التهذئة.

تطورت بيولوجيا مرض الذئبة بسرعة مع اكتشاف الأجسام المضادة للنواة، ثم مضادات الفوسفوليبيدات، ومضادات النيوكلوزومات المقيدة. غالبا ما تكون هذه العلامات المناعية المحددة للحالة مفيدة للطبيب لتأكيد التشخيص، إلى جانب الاضطرابات البيولوجية غير الخاصة (الدموية والالتهابية) تمثل هذه الاضطرابات المناعية أكثر من نصف معايير تصنيف SLICC (معايير 17/9).

إن وجود تنوع كبير في الجينات الذاتية يجعل مرض الذئبة نموذجا أوليا للأمراض المناعية الذاتية.

### الطريقة:

دراستنا عبارة عن تحليل بأثر رجعي لـ 31 حالة من مرضى قسم الطب الباطني بمستشفى مولاي إسماعيل بمكناس على مدى 6 سنوات من 2018 إلى 2024، حيث الهدف هو تحليل الخصائص المناعية لمرضى الذئبة وكذلك أهميتها في التشخيص.

### النتائج:

- تتضمن سلسلتنا 31 مريضا، من بينهم 28 امرأة و3 رجال مع نسبة جنس الاناث/الذكور تبلغ 9.3
- كان متوسط عمر مرضانا 38.43 سنة
- التقييم الالتهابي:
  - ▲ ارتفاع معدل سرعة الترسيب عند 10٪ من الحالات
  - ▲ ارتفاع CRP عند 39٪ من الحالات
  - ▲ كشف اختبار EPP عن نقص الألبومين عند 48٪ من الحالات وفرط غاماغلوبولين الدم متعدد النسيلة عند 65٪ من الحالات.
- نقص تكملة الدم:
  - ▲ ينخفض مستوى C3 عند 45٪ من الحالات، في حين الرقم لا يتعدى 43٪ بالنسبة لـ C4

- نتائج البحث عن الاجسام المضادة الذاتية:
  - ▲ كانت الاجسام المضادة للنواة ايجابية عند ٩٦٪ من الحالات
  - ▲ الاجسام المضادة للحمض النووي الأصلي ايجابية عند ٨٣.٨٦٪ من الحالات
  - ▲ الاجسام المضادة ل ENA:
    - مضادات SSA: ٥٦٪
    - مضادات SSB: ٦٠٪
    - مضادات SM: ٤٨٪
    - مضادات RNP: ٤٠٪
  - ▲ كانت مضادات الهستونات ايجابية عند ٣١٪ من الحالات
  - ▲ الاجسام المضادة للفوسفوليبيد: نتائج ايجابية عند ٢٣٪ من الحالات تم تحديد ١٦٪ من الحالات
- الاضرار الدموية ذات المنشأ المناعي الذاتي:
  - ▲ فقر الدم: تم تشخيص فقر الدم عند ٨٧٪ من مرضانا، بحيث يرجع السبب الرئيسي إلى آلية انحلال الدم المناعية الذاتية، والتي تم تأكيدها من خلال اختبار كومبس.
  - ▲ قلة الكريات البيضاء: عند ٤٢٪ من الحالات
  - ▲ قلة اللمفاويات: عند ٥٨٪ من الحالات، بعمق يتراوح من ١٦٠ /مم<sup>٣</sup> إلى ٩٨٠ /مم<sup>٤</sup> بمتوسط ٨٣١ /مم<sup>٣</sup>
  - ▲ قلة الصفيحيات: عند ١٩٪
- علامات مرضية أخرى:
  - ▲ علامات عامة: الحمى: عند ٣٩٪، الوهن: ٦١٪؛ فقدان الوزن: ٤٢٪
  - ▲ إصابة الجلد: عند ٨٤٪
  - ▲ إصابة المفاصل: عند ٢٣ مريض ما يمثل ٧٤٪
  - ▲ تلف الكلي: عن طريق البحث عن البروتينية البولية، نتائج ايجابية عند ٦٨٪
  - ▲ إصابة الجهاز العصبي عند ١٩٪ من الحالات
  - ▲ الإصابة النفسية: ٤٨٪ من الحالات
  - ▲ إصابة الجهاز التنفسي: ٤٨٪ من الحالات
  - ▲ إصابة العين: ٢٦٪ (التهاب القرنية، متلازمة الجفاف).

### العلاج:

في سلسلتنا، تلقى جميع المرضى التثقيف العلاجي حول التدابير الصحية والغذائية بهدف إنقاص عدد الانتكاسة، أما على المستوى العلاجي: فقد تم وصف مضادات الملاريا الاصطناعية ل ٦٥٪ من المرضى،

في حين العلاج بالكورتيكويد عن طريق الفم، فقد وصف لجميع المرضى بدون استثناء، بالإضافة إلى استعمال سيكلوفوسفاميد عند ٦٪ من مرضى سلسلتنا.

تطور وتبع المرض:

لوحظ شفاء ٢٦٪ من الحالات، في حين انتكاسات مرضية شخبت عند ٥٨٪ حيث ٤٨٪ أظهروا

تلفا جديدا.

الخاتمة:

في سياق الذئبة الحمامية الجهازية، تساعد العلامات البيولوجية الرئيسة الطبيب على تأكيد

التشخيص وتقييم نشاط المرض.

# ANNEXES

**I. Identité du Patient :**

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :     Homme     Femme
- Âge :

**II. Antécédents :****1. Personnels :**

- **Maladies auto-immunes :**
- **Gynéco-obstétricaux :**
  - Gestes :
  - Parité :
  - Avortements à répétition :     Non     Oui
  - Nombre de fausses couches :
  - Contraception orale :     Oui     Non
- **Prise médicamenteuse :**     Non     Oui, précisez :
- **Autres tares :** .....

**2. Familiaux :**

- **Antécédents de lupus**     Oui     Non     Non précisé
- **Autres maladies auto-immunes :** .....

**III. Motif de Consultation :**

- **Manifestation révélatrice :**
  - Manifestations générales :     Non     Oui
  - Atteinte spécifique d'organe :     Non     Oui (Précisez) :
    - Dermatologique : érythème en masque
    - Articulaire ; polyarthralgies

- Neurologique : neuropathies centrales ou périphériques

- Rénale

- **Autres** : .....

#### IV. Clinique :

1. **Signes généraux** :  Non  Oui

- Asthénie

- Amaigrissement

- Fièvre

2. **Manifestations Dermatologiques** :

- **Lésions spécifiques de lupus** :  Oui  Non

- Érythème en aile de papillon

- Lésions discoïdes

- Lésions érosives des muqueuses

- Photosensibilité

- **Lésions cutanées vasculaires** :  Oui  Non

- Phénomène de Raynaud

- Livedo

- Purpura

- **Autres** : .....

- **Autres manifestations cutanées** :

- Alopécie

3. **Manifestations Rhumatologiques** :

- **Polyarthralgies** :  Oui  Non

- **Myalgie** :  Oui  Non

- **Localisation** :

- grosses articulations

- petites articulations

- **Autres manifestations rhumatologiques :**

- .....

#### 4. Manifestations Rénales :

- Œdèmes

- Signes neurosensoriels d'hypertension artérielle (HTA)

- Hématurie

#### 5. Manifestations Neurologiques :

- Crises comitiales

- Manifestations centrales déficitaires

- Neuropathies périphériques

#### 6. Troubles psychiques :

- Troubles de l'humeur

- Syndrome confusionnel

- Bouffée délirante aiguë

- **Autres :** .....

#### 7. Manifestations Respiratoires + CARDIO-VX :

- signes de péricardite

- Hémoptysie

- Dyspnée

- Syndrome d'épanchement pleural liquidien

- **Autres :** .....

**Bilan Hématologique :****1. Syndrome inflammatoire :**

- **VS :**
  - Normale
  - Augmentée
- **Taux de fibrinogène :**
  - Normal
  - Augmenté
  - Non précisé
- **CRP :**
  - Normale
  - Augmentée
- **Complément :**
  - Normal
  - Diminution C3
  - Diminution C4

**2. Hémogramme :**

- **Leucopénie :**
  - Non
  - Oui : à .....
- **Neutropénie à :** .....
- **Lymphopénie à :** .....
- **Anémie :**
  - Non
  - Oui : HB à ..... Type d'anémie :

○ **Bilan d'hémolyse perturbé :**

- Hémolitique
- Inflammatoire
- Carenciel

○ **Thrombopénie :**

- Non
- Oui : à .....

**2. Bilan Immunologique :**

○ **AAN :**

- ○ Négatifs
- ○ Positifs, Taux : .....

○ **Anti ADN natifs :**

- ○ Négatifs
- ○ Positifs, Taux : .....

○ **Anti histones :**

- ○ Négatifs
- ○ Positifs, Taux : .....

○ **Anti SM :**

- ○ Négatifs
- ○ Positifs, Taux : .....

○ **Anti SSa :**

- ○ Négatifs
- ○ Positifs, Taux : .....

○ **Anti SSB :**

- ○ Négatifs

- Positifs, Taux : .....
  - **Anti RNP :**
    - Négatifs
    - Positifs, Taux : .....
  - **Anti Jo 1 :**
    - Négatifs
    - Positifs, Taux : .....
  - **Anti Scl 70 :**
    - Négatifs
    - Positifs, Taux : .....
  - **Test de Coombs :**
    - Positif
    - Négatif
    - Non précisé
  - **Anticorps anti-plaquettes :**
    - Positif
    - Négatif
    - Non précisé
  - **Facteur rhumatoïde :**
    - Positif
    - Négatif
    - Non précisé
- e) **Anticorps Anti-phospholipides :**
- Négatifs
  - Présents

- Non précisé
- **Anti prothrombinase :**
  - Négatifs
  - Positifs, Taux : .....
- **Anti cardiolipines :**
  - Négatifs
  - Positifs, Taux : .....
- **Anti beta2 glycoprotéine1 :**
  - Négatifs
  - Positifs, Taux : .....

f) **Autres :** .....

### 3. Atteinte Rénale :

- **Protéinurie des 24h :**
  - Négative
  - Positive, à : .....
- **Compte d'Addis :**
  - Hématurie :  Oui  Non
- **Fonction rénale :**
  - Conservée
  - Perturbée
- **PBR (Ponction Biopsie Rénale) :**
  - Non faite
  - Faite, objective néphropathie lupique stade :  
.....
- **Autres :** .....

**Critères de Classification du Lupus Érythémateux Systémique (LES) selon l'ACR:**

- **Nombre de critères objectivés :** .....

**Attitude Thérapeutique :**

- Mesures Hygiéno-Diététiques (MHD)
- **Contraception proposée :** .....
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Antipaludéens de synthèse
- Corticothérapie per os avec traitement adjuvant
- Bolus de méthylprednisolone (MP) puis relais par corticothérapie per os avec traitement adjuvant
- Immunosuppresseur en traitement initial
- Autres : .....

**Résultats :**

- Rémission complète
- Rémission partielle
- Aggravation :        même        tropisme.....Nouvelle atteinte.....

# **BIBLIOGRAPHIE**

**[1] Lipsker D, Sibilia J.**

Lupus érythémateux. Elsevier Masson ; 2013. 316 p. ISBN : 9782294714474. EISBN : 9782294732065.

**[2] Fava A, Petri M**

Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. J Autoimmun. 2018 Nov ;96 :1. doi : 10.1016/j.jaut.2018.11.001.

**[3] Lupus érythémateux systémique (LES) – Troubles osseux, articulaires et musculaires. Manuels MSD pour le grand public****[4] Dieudé P, Lazaro E, Richez C**

Physiopathologie du lupus érythémateux. In:Lupus érythémateux. Elsevier; 2013. p. 7–39. doi: 10.1016/B978-2-294-71447-4.50008-8.

**[5] Masson E**

Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. EM-Consulte.

**[6] Aringer M, et al.**

2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1151–9.

**[7] Kaul A, et al.**

Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.

**[8] Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A.**

Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. J Exp Med. 1994 Apr;179(4):1317–30. doi: 10.1084/jem.179.4.1317.

- [9] **Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD.**  
Human lupus autoantibody–DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):407–17. doi: 10.1172/JCI23025.
- [10] **D.P. D’Cruz, M.A. Khamashta, G.R. Hughes**  
Systemic lupus erythematosus *Lancet*, 369 (2007), pp. 587–596
- [11] **Hahn BH.**  
Antibodies to DNA. *N Engl J Med.* 1998 May;338(19):1359–68. doi: 10.1056/NEJM199805073381906.
- [12] **Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.**  
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *Rev Med Interne.* 2014 Aug;35(8):503–11. doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.334.
- [13] **Mathian A, Dorgham K, Gorochov G, Amoura Z.**  
Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique. *Bull Acad Natl Med.* 2022 Jan;206(1):7–16. doi: 10.1016/j.banm.2021.10.006.
- [14] **Mathian A, Dorgham K, Gorochov G, Amoura Z.**  
Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique. *Bull Acad Natl Med.* 2022 Jan;206(1):7–16. doi: 10.1016/j.banm.2021.10.006.
- [15] **Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE.**  
New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Nov;12(12):716–30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186.
- [16] **G Tsokos GC.**  
Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2011 Dec;365(22):2110–21. doi: 10.1056/NEJMra1100359.

- [17] **Blanco P, Pitard V, Viallard J-F, Taupin J-L, Pellegrin J-L, Moreau J-F.**  
Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):201-11. doi: 10.1002/art.20745.
- [18] **Miyara M, et al.**  
Global Natural Regulatory T Cell Depletion in Active Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2005 Dec;175(12):8392-400. doi: 10.4049/jimmunol.175.12.8392.
- [19] **Siegel M.D., Morris, Lee M.D., Stanley L.**  
Epidemiology of systemic lupus erythematosus – ScienceDirect.
- [20] **Rahman A, Isenberg DA.**  
Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008 Feb;358(9):929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297.
- [21] **Kammer, G.M., and G.C. Tsokos.**  
1999. *Lupus: Molecular and Cellular Pathogenesis.* Humana Press, Totowa, NJ. 728 pp.
- [22] **Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, Lipsky PE, Radbruch A, Dorner T.**  
Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2000; 165:5970-5979. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5970.

**[23] Vincent FB, Morand EF, Mackay F.**

BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol.* 2012 Mar;90(3):293–303. doi: 10.1038/icb.2011.111.

**[24] Hase K, Tani K, Ohmoto Y, Matsushima K, Sone S**

Increased CCR4 expression in active systemic lupus erythematosus *Leuko Biol* 2001; 70:749–55

**[25] Rekvig OP.**

Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol.* 2018 Mar;9:387. doi: 10.3389/fimmu.2018.00387.

**[26] Mok CC, Lau CS.**

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003 Jul;56(7):481. doi: 10.1136/jcp.56.7.481.

**[27] Napirei, M. et al.**

*Nature Genet.* 25, 177–181 (2000).

**[28] Mathian A, Arnaud L, Amoura Z.**

Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *Rev Médecine Interne.* 2014 Aug;35(8):503–511. doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.334.

**[29] Manolio TA, et al.**

Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009 Oct;461(7265):747. doi: 10.1038/nature08494.

**[30] Bell DA, Rigby R, Stiller CR, Clark WF, Harth M, Ebers G.**

HLA antigens in systemic lupus erythematosus: relationship to disease severity, age at onset, and sex. *J Rheumatol.* 1984 Aug;11(4):475–479.

**[31] Roberts AL, Rizzolo D.**

Systemic lupus erythematosus: an update on treat-to-target. JAAPA Off J Am Acad Physician Assist. 2015 Sep;28(9):22-28. doi: 10.1097/01.JAA.0000470432.76823.93.

**[32] Enfrein A, Hamidou M.**

Epstein-Barr Virus et lupus systémique : quels liens ? Rev Médecine Interne. 2022 Aug;43(8):487-493. doi: 10.1016/j.revmed.2022.03.341.

**[33] Cornacchia E, Golbus J, Maybaum J, Strahler J, Hanash S, Richardson B.**

Hydralazine and procainamide inhibit T cell DNA methylation and induce autoreactivity. J Immunol Baltim Md 1950. 1988 Apr;140(7):2197-2200.

**[34] Gensous N, Doassans-Comby L, Lazaro E, Duffau P.**

[Systemic lupus erythematosus and contraception: A systematic literature review]. Rev Med Interne. 2017 Jun;38(6):358-367. doi: 10.1016/j.revmed.2016.12.009.

**[35] Roberts AL, Rizzolo D.**

Systemic lupus erythematosus: An update on treat-to-target. JAAPA. 2015 Sep;28(9):22. doi: 10.1097/01.JAA.0000470432.76823.93.

**[36] Nevares AM.**

The University of Vermont Medical Center. Vérifié/Révisé: octobre 2022.

**[37] A. Marty**

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du risque thrombotique chez le patient lupique.

**[38] Kaposi M.**

Lupus erythematosus. In: Hebra F, Kaposi M, editors. *On Diseases of the Skin Including the Exanthemata* (translated by W Tay). The New Sydenham Society, London; 1875: 4.

**[39] Alibert JL.**

Clinique de l'hôpital Saint-Louis ou Traité complet des maladies de la peau. Cormon & Blanc, Paris; 1833. 390 p.

**[40] R. Felten, D. Lipsker, J. Sibilis, F. Chasset, L. Arnaud**

The history of lupus throughout the ages. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;87(6):1361–1369. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.150.

**[41] R. Humbel**

Histoire du lupus. 2013:3–5. doi: 10.1016/B978-2-294-71447-4.50007-6.

**[42] A. I. Gamarra, E. L. Matteson, A. I. Rodriguez, M. I. Rodriguez, J. F. Restrepo Suarez**

An historical review of systemic lupus erythematosus in Latin America. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2004;10(7):RA171–185.

**[43] B. Russell**

The History of Lupus Vulgaris: Its Recognition, Nature, Treatment and Prevention. *Proc. R. Soc. Med.* 1955;48(2):127.

**[44] A. Limited.**

Hebra hi-res stock photography and images. Alamy.

**[45] A. Voss, A. Green, P. Junker**

Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand. J. Rheumatol.* 1998;27(2):98–105. doi: 10.1080/030097498440958.

**[46] W. J. Fessel**

Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch. Intern. Med.* 1974;134(6):1027–1035.

**[47] G. J. Pons-Estel, M. F. Ugarte-Gil, G. S. Alarcón**

Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017;13(8):799–814. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352.

**[48] L. Gauzere et al.**

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique au CHU de Saint-Denis (Réunion) : étude rétrospective de janvier 2004 à juillet 2015. *Rev. Médecine Interne.* 2016;37:A79–A80. doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.038.

**[49] A. Kaul et al.**

Systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Dis. Primer.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39.

**[50] Navarra SV, Guzmán RM, et al**

BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26 ;377(9767) :721–31.

[51] **A. Fleming, J. M. Crown, M. Corbett**

Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann. Rheum. Dis.* 1976;35(4):357. doi: 10.1136/ard.35.4.357.

[52] **Saraux A, Jousse S, Roudaut A, Devauchelle V.**

Epidémiologie du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 2005; 72: 117–119.

[53] **S. Madrane et C. Ribi**

« Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique », *Rev Med Suisse*, vol. 337, no 15, p. 848–853, avr. 2012.

[54] **Petri M, Magder L.**

Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus.* 2004;13:829–837. doi: 10.1191/0961203304lu2019oa

[55] **SLICC Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.**  
**ResearchGate**

[56] **M. Somaï et al.**

« Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 134 cas », *Rev. Médecine Interne*, vol. 39, p. A157, juin 2018, doi: 10.1016/j.revmed.2018.03.098.

[57] **O. B. K. Diouf et al.**

« Case Report: Rhupus (The Association of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis): About 2 Cases », *Open J. Rheumatol. Autoimmune Dis.*, vol. 14, no 02, p. 84–88, 2024, doi: 10.4236/ojra.2024.142010.

**[58] A. Velo–García, S. G. Castro, et D. A. Isenberg**

« The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus », *J. Autoimmun.*, vol. 74, p. 139–160, nov. 2016, doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.001.

**[59] N. Jourde–Chiche et al.**

« Rôle du complément dans la néphropathie lupique et la néphropathie du syndrome des anti–phospholipides », *Presse Médicale Form.*, vol. 3, no 2, p. 156–163, avr. 2022, doi: 10.1016/j.lpmfor.2022.03.007.

**[60] A. Doria, L. Iaccarino, P. Sarzi–Puttini, F. Atzeni, M. Turriel, et M. Petri**

« Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus », *Lupus*, vol. 14, no 9, p. 683–686, 2005, doi: 10.1191/0961203305lu2200oa.

**[61] Meyer O.**

Lupus érythémateux systémique. *EMC—Rhumatologie–Orthopédie*. 2005;2:1–32.

**[62] Kim YG, Kim HW, Cho YM, Oh JS, Nah S–S, Lee C–K, Yoo B.**

Difference between lupus nephritis class IV–G and IV–S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology*. 2008 Mar;47(3):311–314.

**[63] Belmondo T, Hübner S.**

Autoanticorps antinucléaires : tests de dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp–2. *Rhumatologie*. 2017 May 12; [90–30–0070–A]. doi:10.1016/S2211–9698(17)71575–0.

**[64] Tan EM, et al.**

A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity, and

specificity. Arthritis Rheum. 1999;42(3):455–464. doi:  
10.1002/1520131(199904)42:3<455::AID-ANR10>3.0.CO;2-3

[65] **Goetz J.**

Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. Rhumatologie. 2005 Jan 1;10.1016/j.rhum.2004.12.007. Laboratoire d'immunologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

[66] **Brostoff J.**

Immunologie clinique. 1991. Ed DeBoeck Université.

[67] **Kavanaugh AF, Solomon DH American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines.**

Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. Arthritis Rheum. 2002;47(5):546–555. doi:  
10.1002/art.10558

[68] **Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Butcher BT, Conn D, Dawkins R, et al.**

A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities: I. Precision, sensitivity, and specificity. Arthritis Rheum. 2001 May 22;42(3):455–464.

[69] **Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL.**

The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 1994;94(1):184–192. doi: 10.1172/JCI117305

[70] **Goulvestre C.**

Anticorps antinucléaires. Rev Prat. 2008 Mar 1;35(2):PM-02-2006-35-2-C2-0755-4982-101019-200601404.Laboratoire d'immunologie biologique,

**[71] Hardee JT, Roldan CA.**

Betaxolol and Drug-induced Lupus Complicated by Pericarditis and Large Pericardial Effusion.

**[72] Ghedira I, Sakly W, Jeddi M.**

Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique : à propos de 128 cas. *Pathol Biol.* 2002;50(1):18-24. doi: 10.1016/S0369-8114(01)00262-0

**[73] Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Bart P.-A., et Spertini F.**

Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse.* 2009 avr;199(15):823-831.

**[74] Cervera R, et al.**

Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Ann Rheum Dis.* 2003 Mai;62(5):431. doi: 10.1136/ard.62.5.431.

**[75] Amoura Z, Piette JC, Chabre H, Cacoub P, Papo T, Wechsler B, et al.**

Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(2):220-3.

**[76] Morozzi G, et al.**

Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):729-731.

**[77] Johanet C, André C, Sibilis J, Baquey A, Oksman F, San Marco M, et al.**

Signification clinique des anticorps antiribosomes. Groupe d'étude auto-immunité (GEAI). *Rev Prat.* 2000 Jan 1 ; PMID-5688.Laboratoire

d'immunologie, hôpital Saint-Antoine, Paris; Service d'immunologie biologique, hôpital Henri-Mondor

[78] **Reichlin M, et Venrooij WJv.**

Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol.* 1991 févr;83(2):286. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05629.x.

[79] **Goh YP, Naidoo P, et Ngian GS.**

Imaging of systemic lupus erythematosus. Part I: CNS, cardiovascular, and thoracic manifestations. *Clin Radiol.* 2013 févr;68(2):181-191. doi: 10.1016/j.crad.2012.06.110.

[80] **Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, et Sibbitt WL.**

Valvular heart disease by transthoracic echocardiography is associated with focal brain injury and central neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cardiology.* 2007;108(4):331-337. doi: 10.1159/000099104.

[81] **Meyer O.**

Lupus érythémateux systémique. EM-Consulte. 2004 Jan 1;14-244-A-10.

[82] **Bhallil O, Atouf O, Benseffaj N, et Essakalli M.**

Facteur rhumatoïde : prévalence et corrélation clinique chez des patients lupiques. *Transfus Clin Biol.* 2015 sept;22(4):260. doi: 10.1016/j.tracli.2015.06.151.

**[83] Morel N, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N.**

Antiphospholipides (syndrome des SAPL). Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Auto-immunes et Maladies Systémiques Rares, Hôpital Cochin Port-Royal, Paris; mai 2014.

**[84] K N, Mb O, I.-H E, et M A.**

Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus – Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013 Mai;12(7):669–675. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.001.

**[85] Levine AB, et Erkan D.**

Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 août;13(4):291–299. doi: 10.1007/s11926-011-0179-5

**[86] Rachdi I, Ben Abdelhafidh N, Ajili F, Sayhi S, Boussetta N, Laabidi J, Louzir B, Othmani S.**

Les anémies au cours du lupus érythémateux systémique. Lu.17. Tunis, Tunisie.

**[87] Fayyaz A, et al.**

Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.

**[88] Velo-García A, Castro SG, et Isenberg DA.**

The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016 nov;74:139–160. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.001.

**[89] Michel M.**

Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps “chauds” et du syndrome d’Evans de l’adulte. *Presse Médicale*. 2008 sept;37(9):1309–1318. doi: 10.1016/j.lpm.2008.01.026.

**[90] Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, et Mosca M.**

Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 oct;45(2):190–194. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.009.

**[91] Fayyaz A, et al.**

Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.

**[92] Michel M.**

Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps « chauds » et du syndrome d’Evans de l’adulte. *Rev Prat*. 2008 Sep 10; DOI: 10.1016/j.lpm.2008.01.026.

**[93] Fayyaz A, et al.**

Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.

**[94] Martin M, Guffroy A, Argemi X, et Martin T.**

Lupus érythémateux systémique et lymphopénie : aspects cliniques et physiopathologiques. *Rev Médecine Interne*. 2017 sept;38(9):603–613. doi: 10.1016/j.revmed.2017.01.005.

[95] **Rivero SJ, Díaz–Jouanen E, et Alarcón–Segovia D.**

Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 1978 avr;21(3):295–305. doi: 10.1002/art.1780210302.

[96] **Cervera R, Khamashta MA, Font J.**

The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Lupus.* 2016;25(2):143–155.

[97] **Michel M, et al.**

Platelet autoantibodies and lupus–associated thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2002;119(2):354–358. doi: 10.1046/j.1365–2141.2002.03817.x.

[98] **Bijl M, et Kallenberg CGM.**

Ultraviolet light and cutaneous lupus. *Lupus.* 2006;15(11):724–727. doi: 10.1177/0961203306071705.

[99] **Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et Vrabie CD.**

Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica.* 2011 oct;6(4):330–336.

[100] **Wallace DJ, Gladman DD.**

Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults.

[101] **Ben Ariba Y, Ajili F, Sayhi S, et al**

Les manifestations cutanéomuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Med.* 2017 Nov 23; DOI: 10.1016/j.revmed.2017.10.140.

**[102] Mathian A, Amoura Z.**

Lupus systémique. Service de médecine interne 2, Centre National de Référence Lupus Systémique et Syndrome des anti-phospholipides, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, institut E3M, AP-HP, Paris ; mai 2014.

**[103] Hachulla E, Arvieux J.**

Syndrome des antiphospholipides. [13-022-C-10]. Service de médecine interne, centre hospitalier régional universitaire, hôpital Claude Huriez, Lille; Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier universitaire, Brest. 2001.

**[104] Nevares AM.**

Lupus érythémateux systémique (LES) (Lupus érythémateux disséminé ou lupus). The University of Vermont Medical Center. Vérifié/Révisé oct. 2022.

**[105] Masson E.**

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. EM-Consulte. 04 nov 2008. doi: 10.1016/j.annder.2008.07.024.

**[106] O. Meyer.**

«Lupus érythémateux systémique», EMC – Rhumatol.-Orthopédie, vol. 2, no 1, p. 1-32, janv. 2005, doi: 10.1016/j.emcrho.2004.08.005.

**[107] Barete S, Chosidow O, Francès C.**

Lupus érythémateux. 01/01/03. Service de médecine interne, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, 47-83,

[108] **A. Kuhn, M. Sticherling, et G. Bonsmann.**

« Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus », J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG, vol. 5, p. 1124–37, janv. 2008, doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06554.x.

[109] **N. R. ROWELL .**

« The natural history of lupus erythematosus », Clin. Exp. Dermatol., vol. 9, no 3, p. 217–231, mai 1984, doi: 10.1111/j.1365-2230.1984.tb00788.x.

[110] **Levinbook WS.**

Alopécie (chute de cheveux ou de poils) (Calvitie). Par Wendy S. Levinbook, MD, Hartford Dermatology Associates. Vérifié/Révisé avr. 2024.

[111] **C. C. P. Etoile,**

« Perte de Cheveux liée au Lupus Érythémateux », Clinique Capillaire Etoile

[112] **O. Meyer.**

« Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi », Rev. Rhum. Monogr., vol. 77, no 2, p. 82–88, avr. 2010, doi: 10.1016/j.monrhu.2010.02.006.

[113] **T. Akhiate et al.**

« [Bullous lupus. About one case] », Rev. Med. Interne, vol. 28, no 9, p. 655–656, sept. 2007, doi: 10.1016/j.revmed.2007.05.026.

[114] **Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides :**

aspects dermatologiques. 31 mars 2018. doi: 10.1016/j.annder.2018.01.024.

[115] **Loiseau P, Foret T, DeFilippis EM, et al.**

Risque de livedo associé aux anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique. 2022 Mar 8; doi: 10.1016/j.respe.2021.11.013.

[116] **Francès C, Barète S, Piette J-C.**

Manifestations dermatologiques du lupus. Rev Med. 2008;26(8):10. doi: 10.1016/j.revmed.2008.04.021.

[117] **C. Francès, S. Barète, et J.-C. Piette .**

« Manifestations dermatologiques du lupus », Rev. Médecine Interne, vol. 29, no 9, p. 701–709, sept. 2008, doi: 10.1016/j.revmed.2008.04.021.

[118] **O. Meyer.**

« Lupus érythémateux systémique », EMC – Rhumatol.–Orthopédie, vol. 2, no 1, p. 1–32, janv. 2005, doi: 10.1016/j.emcrho.2004.08.005.

[119] **M. A. Garcia et al.**

« Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients », Lupus, vol. 14, no 12, p. 938–946, 2005, doi: 10.1191/0961203305lu2245oa.

[120] **M. Bijl et C. G. Kallenberg.**

« Ultraviolet light and cutaneous lupus », Lupus, vol. 15, no 11, p. 724–727, nov. 2006, doi: 10.1177/0961203306071705.

[121] **Perdriger A.**

Génétique du lupus et environnement. 01 jan 2005. doi: 10.1016/j.rhum.2004.12.006.

[122] **Meyer O.**

Lupus systémique chez les non-Caucasiens. EM-Consulte. 01 janv. 2002.

[123] **M. J. Garton et D. A. Isenberg.**

« Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases », *Br. J. Rheumatol.*, vol. 36, no 10, p. 1067–1074, oct. 1997, doi: 10.1093/rheumatology/36.10.1067.

[124] **Y. E. Chen, S. M. Korbet, R. S. Katz, M. M. Schwartz, E. J. Lewis, et al.**

« Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN*, vol. 3, no 1, p. 46–53, janv. 2008, doi: 10.2215/CJN.03280807.

[125] **A. J. Swaak et al.**

« Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 38, no 10, p. 953–958, oct. 1999, doi: 10.1093/rheumatology/38.10.953.

[126] **G. S. Markowitz et V. D. D'Agati.**

« Classification of lupus nephritis », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 18, no 3, p. 220–225, mai 2009, doi: 10.1097/mnh.0b013e328327b379.

[127] **Karras A.**

Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. EM-Consulte. 14 mars 2012. doi: 10.1016/j.lpm.2011.11.006.

[128] **A. Karras.**

« Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé », *Presse Médicale*, vol. 41, p. 260–266, mars 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2011.11.006.

[129] **R. L. Pullen .**

« Approximately 40% of all patients with systemic lupus erythematosus develop this life-threatening condition. », 2017.

[130] **D. Huong, B. Wechsler, D. Vauthier-Brouzes, et al**

« Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, no 6, p. 599, juin 2001, doi: 10.1136/ard.60.6.599.

[131] **A. J. Howie, N. Turhan, et D. Adu.**

« Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 96, no 6, p. 411–420, juin 2003, doi: 10.1093/qjmed/hcg074.

[132] **D. Jain et M. K. Halushka.**

« Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus », *J. Clin. Pathol.*, vol. 62, no 7, p. 584–592, juill. 2009, doi: 10.1136/jcp.2009.064311.

[133] **Meyer O.**

Lupus érythémateux systémique. 01/01/04. [14-244-A-10].

[134] **Ben Abdallah O, Ben Fredj Ismail F, Toumi S, et al.**

Les manifestations cardiaques au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Med.* 2009;20(5):173. doi: 10.1016/j.revmed.2009.03.173.

[135] **Arnaud L, Amoura Z.**

Lupus érythémateux systémique. 21 février 2012. [En ligne]. Doi : 10.1016/S1634-6939(12)49764-2.

**[136] Masson E.**

Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. EM-Consulte. 04 nov 2008. doi: 10.1016/j.annder.2008.07.024.

**[137] M. R. Zamora, M. L. Warner, R. Tuder, et M. I. Schwarz.**

« Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome », *Medicine (Baltimore)*, vol. 76, no 3, p. 192-202, mai 1997, doi: 10.1097/00005792-199705000-00005.

**[138] S. Branger et al.**

« Le syndrome des poumons rétractés et les maladies auto-immunes », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, no 1, p. 83-90, janv. 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2003.09.010.

**[139] P. Cherin, J. F. Delfraissy, O. Bletry, et al.**

« Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 12, no 5, p. 355-362, sept. 1991, doi: 10.1016/S0248-8663(05)80846-X.

**[140] C. Haas.**

« L'hypertension artérielle pulmonaire associée au lupus érythémateux disséminé », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 188, no 6, p. 985-997, juin 2004, doi: 10.1016/S0001-4079(19)33715-X.

**[141] A. Bruns et O. Meyer.**

« Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé », *Rev. Rhum.*, vol. 73, no 12, p. 1293-1300, déc. 2006, doi: 10.1016/j.rhum.2006.05.016.

[142] **The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.** 1999 Apr;42(4):599–608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42

[143] **J. G. Hanly et al.**

« Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study », *Arthritis Rheum.*, vol. 59, no 5, p. 721–729, mai 2008, doi: 10.1002/art.23566.

[144] **T. M. Roebuck–Spencer et al.**

« Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, vol. 55, no 3, p. 434–441, juin 2006, doi: 10.1002/art.21992.

[145] **H. Ainiala et al.**

« Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation », *Arthritis Rheum.*, vol. 45, no 5, p. 419–423, oct. 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::aid-art360>3.0.co;2-x.

[146] **The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.** 2001 May 15;42(4):599–608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.

[147] **J. G. Hanly et al.**

« Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus»,

*Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no 3, p. 529–535, mars 2010, doi: 10.1136/ard.2008.106351.

[148] **A. Unterman, J. E. S. Nolte, M. Boaz, et al.**

« Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis

[149] **Hay EM, et al.**

Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992 Apr;35(4):411–416. doi: 10.1002/art.1780350409.

[150] **Bruns A, Meyer O.**

Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. *Rhumatologie.* 2007;5(1):10. doi: 10.1016/j.rhum.2006.05.016.

[151] **Bertsias G, et al.**

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195–205. doi: 10.1136/ard.2007.070367..

[152] **Reske D, Petereit H-F, Heiss W-D.**

Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 2005 Oct;112(4):207–213. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00414.x.

**[153] Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA.**

A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999 Oct;38(10):917–932. doi: 10.1093/rheumatology/38.10.917.

**[154] Manson JJ, Rahman A.**

Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Mar;1:6. doi: 10.1186/1750-1172-1-6.

**[155] Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD.**

Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Mædica*. 2011 Oct;6(4):330.

**[156] Arnaud L.**

Actualités du lupus systémique en 2023 : nouveaux traitements et espoirs. 4 mai 2023.

**[157] Meyer O.**

Lupus érythémateux systémique. 01/01/04. [14-244-A-10]. Service de rhumatologie, hôpital Bichat.

**[158] Costenbader KH, et al.**

Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):849–857. doi: 10.1002/art.20049.

**[159] Petri M.**

Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus*. 2001;10(3):222–226. doi: 10.1191/096120301676707393.

**[160] Hachulla E, Moranne O, Lioté F.**

Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives. *Rhumatologie*. 2005; 57(1): 1–8. doi: 10.1016/j.rhum.2004.11.008

**[161] Feki A, Akrouf R, Ezzeddine M, et al.**

Prise en charge du lupus érythémateux systémique en rhumatologie : à propos de 68 cas et revue de la littérature. *Société Française de Rhumatologie* ;

**[162] Mnajja MA, Masmoudi K, Hachicha I, et al.**

Prise en charge du lupus érythémateux systémique en rhumatologie

**[163] Costedoat-Chalumeau N, et al.**

Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1786–1792. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202322

**[164] Canadian Hydroxychloroquine Study Group.**

A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991 Jan;324(3):150–154. doi: 10.1056/NEJM199101173240303

**[165] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, et al.**

Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies. *Rev Med Interne*. 2005 Jun;26(6):467–469. doi: 10.1016/j.revmed.2005.02.012.

**[166] Grosshans É, Sibilia J.**

Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme. *Rhumatologie*. 2005;1(1):1–8. doi: 10.1016/j.rhum.2004.12.008.

**[167] Zomalheto Z, Dossou-yovo H, Zossoungbo F, Avimadjè M.**

Prevalence of complications of corticosteroid therapy among West African consulting in rheumatology. *Pan Afr Med J.* 2015;21:304. doi: 10.11604/pamj.2015.21.304.5805.

**[168] Meyer O.**

Lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne.* 2004;25(1):14-244.

**[169] Houssiau FA, et al.**

Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-2131. doi: 10.1002/art.10461.

**[170] Sanna G, Khamashta MA.**

Low-dose pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric lupus. *Lupus.* 2003;12(1):1-2.

**[171] Contreras G, et al.**

Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004 Mar;350(10):971-980. doi: 10.1056/NEJMoa031855..

**[172] Boumpas DT, et al.**

Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet Lond Engl.* 1992 Sep;340(8822):741-745. doi: 10.1016/0140-6736(92)92292-n.

**[173] Feki A, Akrou R, Ezzeddine M, et al.**

Prise en charge du lupus érythémateux systémique en rhumatologie : à propos de 68 cas et revue de la littérature. *Société Française de Rhumatologie*

**[174] Bussone G, Hachulla E, Sibilia J et al**

Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. 2009 May 6. Doi: 10.1016/j.lpm.2009.02.002.

**[175] Gottenberg JE, et al.**

Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 Monoclonal IgG Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Associated Sjögren's Syndrome: Post Hoc Analyses From the EMBODY Trials. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2018 May;70(5):763–773. doi: 10.1002/art.40425.

**[176] Srivastava A.**

Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):550–553. doi: 10.4103/0019–5154.190107.

**[177] Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N.**

Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *Rev Médecine Interne*. 2003 Dec;24(12):768–774. doi: 10.1016/S0248–8663(03)00250–9.

**[178] Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F.**

Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. *Lupus*. 2006;15(2):110–113. doi: 10.1191/0961203306lu2235xx.

**[179] Al Arfaj AS, Khalil N.**

Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009 Apr;18(5):465–473. doi: 10.1177/0961203308100660.

[180] Yang J, et al.

Seasonal distribution of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors. *Rheumatol Int.* 2009 Oct;29(10):1115–1119. doi: 10.1007/s00296-008-0909-2

[181] **Le lupus érythémateux systémique : Expérience du service de médecine interne Chu Hassan II Fès à propos de 77 cas** - Centre Hospitalier Universitaire Hassan II.

[182] Tazi-Mezalek Z, et al.

Particularités du lupus érythémateux disséminé au Maroc. À propos de 166 observations. *Rev Médecine Interne.* 2000 Dec;21:465–466. doi: 10.1016/S0248-8663(00)90021-3.

[183] El-Ouakhoumi A, Azal H, Yousfi J, et al

Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 236 cas. *Rev Med.* 2023 Nov 28. doi: 10.1016/j.revmed.2023.10.413.

[184] **Le lupus érythémateux systémique : Expérience du service de médecine interne Chu d'Oujda (A propos de 54 cas)** - Centre Hospitalier Universitaire Hassan II.

[185] Léone J, et al.

Influence de la saison sur le risque de poussée systémique du lupus: étude rétrospective de 66 patients. *Rev Médecine Interne.* 1997 Apr;18(4):286–291. doi: 10.1016/S0248-8663(97)84013-1

[186] **Hua-Li Z, Shi-Chao X, De-Shen T, Dong L, Hua-Feng L.**

Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors. Clin Sao Paulo Braz. 2011;66(6):1009–1013. doi: 10.1590/s1807-59322011000600015.

[187] **Yang J, et al.**

Seasonal distribution of systemic lupus erythematosus activity and its correlation with climate factors. Rheumatol Int. 2012 Aug;32(8):2393–2399. doi: 10.1007/s00296-011-1971-2.

[188] **Chiche L, et al.**

Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France. Eur J Intern Med. 2012 Apr;23(3):250–254. doi: 10.1016/j.ejim.2011.12.006.

[189] **Le lupus érythémateux systémique : Expérience du service de médecine interne Chu d'Oujda (A propos de 54 cas) - Centre Hospitalier Universitaire Hassan II.**

[190] **Szeto C-C, et al.**

Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong. J Rheumatol. 2008 Jun;35(6):1031–1037.

[191] **Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M.**

Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. Ann Rheum Dis. 2004 Nov;63(11):1498–1500. doi: 10.1136/ard.2003.012740.

[192] **Roussou E, Iacovou C, Weerakoon A, Ahmed K.**

Stress as a trigger of disease flares in SLE. *Rheumatol Int.* 2013 May;33(5):1367–1370. doi: 10.1007/s00296-011-2292-1.

[193] **Prevete I, et al.**

Comparative study between two European inception cohorts of patients with early systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(5):925–932.

[194] **Osio-Salido E, Manapat-Reyes H.**

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus.* 2010 Oct;19(12):1365–1373. doi: 10.1177/0961203310374305.

[195] **Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W.**

The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):136–141. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206334.

[196] **Benucci M, Del Rosso A, Li Gobbi F, Manfredi M, Cerinic M M, Salvarani C.**

Systemic lupus erythematosus (SLE) in Italy: an Italian prevalence study based on a two-step strategy in an area of Florence (Scandicci–Le Signe). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2005 Sep;11(9):CR420–425.

[197] **Mageau A, Gerardin C, Sallah K, Papo T, Timsit J F, Sacre K.**

Risque de poussée de lupus érythémateux systémique après hospitalisation pour COVID-19 : analyse de l'entrepôt de données de santé de l'AP-HP. *Rev Médecine Interne.* 2023 Dec;44:A336. doi: 10.1016/j.revmed.2023.10.024.

[198] Koscielny V, Kan H, Collins C, et al.

Résultats d'une étude observationnelle aux États-Unis (US), chez des patients atteints de lupus systémique érythémateux (LES) avec une activité élevée de la maladie et traités par belimumab. *Rev Med.* 2013 Nov 28

[199] Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N, et al.

Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *Rev Med Interne.* 2003;24(2):83-90.

[200] Brahem M, et al.

Le lupus érythémateux systémique à révélation tardive. *Rev Médecine Interne.* 2021 Dec;42:A354. doi: 10.1016/j.revmed.2021.10.023.

[201] Manifestations hématologiques au cours du lupus : étude prospective (A propos de 39 cas) – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II

[202] Ammouri W, Khibri H, Bourkia M, et al.

Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 20 cas. *Rev Med.* 2018 Nov 28; doi: 10.1016/j.revmed.2018.10.023.

[203] L. Essaadouni,

« Professeur de Médecine Interne », Lupus érythémateux systémique et grossesse en Médecine interne

[204] Kombate K, Saka B, Sodonougbo KP, et al.

Lupus érythémateux systémique à Lomé : profil sémiologique et évolutif de 16 cas. *EM-Consulte.* 27 mars 2008.

[205] **N. Leuchten et al.**

« Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data », *Arthritis Care Res.*, vol. 70, no 3, p. 428–438, mars 2018, doi: 10.1002/acr.23292.

[206] **C. C. Chang et al.**

« Lupus in Chinese male: a retrospective study of 61 patients », *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin. Med. J. Free China Ed*, vol. 55, no 2, p. 143–150, févr. 1995.

[207] **Beyan E, Beyan C, Turan M.**

Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2007 Jun;12(3):257–61.

[208] **L. F. Pinto Peñaranda, I. L. Castro Mercado, et al.**

« Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients », *Reumatol. Clin.*, vol. 10, no 3, p. 147–151, 2014, doi: 10.1016/j.reuma.2013.09.005.

[209] **M. Ramos-Casals et al.**

« Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients », *Lupus*, vol. 13, no 10, p. 777–783, 2004, doi: 10.1191/0961203304lu1080oa.

[210] S. Wadee, M. Tikly, et M. Hopley.

« Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 46, no 9, p. 1487–1491, sept. 2007, doi: 10.1093/rheumatology/kem180.

[211] M. A. Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, et al.

« Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran », *Lupus*, vol. 17, no 3, p. 221–227, mars 2008, doi: 10.1177/0961203307086509.

[212] Y. Izidbih et al.

« Les manifestations hématologiques au cours du LES : à propos de 219 cas », *Rev. Médecine Interne*, vol. 41, p. A97, déc. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.10.157.

[213] N. Diagne, A. Pouye, A. Faye, B. Djiba, et A. C. Ndao.

« Association of Graves' Disease and Systemic Lupus Erythematosus », *Open J. Intern. Med.*, vol. 5, no 1, Art. no 1, mars 2015, doi: 10.4236/ojim.2015.51001

[214] Khibri H, Lamchacht L, Kouhen N, et al.

Atteinte hématologique au cours du lupus. À propos de 87 cas. *Rev Med.* 2010 Nov 24; DOI: 10.1016/j.revmed.2010.10.032.

[215] El-Ouakhoumi A, Azal H, Yousfi J.

Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 236 cas. *Rev Med.* 2023 Nov 28; DOI: 10.1016/j.revmed.2023.10.413.

[216] **Chawad W, Ammouri W, Zineb EH.**

Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : expérience du centre hospitalo–universitaire de Rabat. Rev Med. 2022 Jun 16

[217] **F. S. D. Ndiaye, M. M. Ka, S. Fall, A. Dioum, A. Pouye, et T. Moreira–Diop.**

« Hematologic and immunologic signs of the lupus disease: The experience of the Dakar’s hospital », Cah. Détudes Rech. Francoph. Santé, vol. 21, no 3, p. 143–148, janv. 2012, doi: 10.1684/san.2011.0265.

[218] **V. Pradhan et al.**

« Association of Serum Ferritin Levels with Hematological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Patients from Western India », J. Assoc. Physicians India, vol. 64, no 5, p. 14–18, mai 2016.

[219] **C. C. Mok et C. S. Lau.**

« Lupus in Hong Kong Chinese », Lupus, vol. 12, no 9, p. 717–722, 2003, doi: 10.1191/0961203303lu451xx.

[220] **J. Chen et al.**

« [Hematological abnormalities in systemic lupus erythematosus and clinical significance thereof: comparative analysis of 236 cases] », Zhonghua Yi Xue Za Zhi, vol. 87, no 19, p. 1330–1333, mai 2007.

[221] **E. L. Dubois et D. L. Tuffanelli .**

« CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. COMPUTER ANALYSIS OF 520 CASES », JAMA, vol. 190, p. 104–111, oct. 1964, doi: 10.1001/jama.1964.03070150014003.

[222] **J. AlSaleh, V. Jassim, M. ElSayed, N. Saleh, et D. Harb.**

« Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai », *Lupus*, vol. 17, no 1, p. 62–66, janv. 2008, doi: 10.1177/0961203307084297.

[223] **D. Estes et C. L. Christian.**

« THE NATURAL HISTORY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS BY PROSPECTIVE ANALYSIS », *Medicine (Baltimore)*, vol. 50, no 2, p. 85, mars 1971.

[224] **J. Chen et al.**

« [Hematological abnormalities in systemic lupus erythematosus and clinical significance thereof: comparative analysis of 236 cases] », *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 87, no 19, p. 1330–1333, mai 2007.

[225] **J. Font et al.**

« Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 33, no 4, p. 217–230, févr. 2004, doi: 10.1053/s0049-0172(03)00133-1.

[226] **R. H. Scofield et al.**

« Thrombocytopenia identifies a severe familial phenotype of systemic lupus erythematosus », *Arthritis Rheum.*, vol. 58, no 5, p. 1757–1762, 2008, doi: 10.1002/art.23363.

[227] **S. N. Goulart et al.**

« A Case of Thrombocytopenia Associated with Systemic Lupus Erythematosus and IgA Nephropathy », *Med. J. S. Afr.*, vol. 92, no 7, p. 525–528, 2002.

[228] **H. A. Al-Shamahy, N. H. M. Dhaifallah, et Y. M. Al-Ezzy.**

« Clinical and Laboratory Manifestations of Yemeni Patients with Systemic Lupus Erythematosus », Sultan Qaboos Univ. Med. J., vol. 14, no 1, p. e80, janv. 2014, doi: 10.12816/0003340.

[229] **I. Uthman, F. Nasr, K. Kassak, et A. F. Masri,**

« Systemic lupus erythematosus in Lebanon », Lupus, vol. 8, no 9, p. 713–715, 1999, doi:10.1191/096120399678841016.

[230] **S. Hammami, F. Abderrazak, W. Chebbi, F. Mehdioui, M. Hassine, et S. Mahjoub.**

« Les manifestations hématologiques du lupus érythémateux systémique. A propos de 70 cas dans une série de 80 LES », Bio Trib. Mag., vol. 32, no 1, p. 25–28, nov. 2009, doi: 10.1007/s11834-009-0001-0.

[231] **K. Diyane, I. Aitsab, et M. Sbihi.**

« Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant, du diagnostic au traitement. Expérience du service de pédiatrie B du CHU Mohammed VI de Marrakech. », 2010.

[232] **S. Jacobsen et al.**

« A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets», Clin. Rheumatol., vol. 17, no 6, p. 468–477, 1998, doi: 10.1007/BF01451282.

[233] **X. Tang, Y. Huang, W. Deng, L. Tang, et al.**

« Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South

China », *Medicine (Baltimore)*, vol. 89, no 1, p. 62–67, janv. 2010, doi: 10.1097/MD.0b013e3181cb449c

[234] **K. Al-Jarallah et al.**

« Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study », *Lupus*, vol. 7, no 7, p. 434–438, 1998, doi: 10.1191/096120398678920389.

[235] **G. S. Alarcón et al.**

« Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPus in MInority populations: NAture vs. Nurture », *Lupus*, vol. 8, no 3, p. 197–209, 1999, doi: 10.1191/096120399678847704.

[236] **P. López, L. Mozo, C. Gutiérrez, et A. Suárez.**

« Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features », *Lupus*, vol. 12, no 11, p. 860–865, 2003, doi: 10.1191/0961203303lu469xx.

[237] **C. C. Mok, S. S. K. Tang, C. H. To, et M. Petri.**

« Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups », *Arthritis Rheum.*, vol. 52, no 9, p. 2774–2782, sept. 2005, doi: 10.1002/art.21224.

[238] **S. Koskenmies et al.**

« Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations », *Lupus*, vol. 17, no 4, p. 337–347, avr. 2008, doi: 10.1177/0961203307087403.

[239] **O. O. Adelowo, O. Ojo, et I. Oduenyi.**

« Auto antibodies in Nigerian lupus patients », *Afr. J. Med. Med. Sci.*, vol. 41, no 2, p. 177–181, juin 2012.

[240] **M. S. Diallo et al.**

« [Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations] », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 72, no 3, p. 351–358, 2014, doi: 10.1684/abc.2014.0963.

[241] **Gbané-Koné M, Ouattara B, Djaha KJM, Megne E, et al .**

Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus, on Black African Subject, in Abidjan. Published 8 Apr 2015.

[242] **S. Haddouk, M. Ben Ayed, S. Baklouti, J. Hachicha, et al.**

« Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques », *Pathol. Biol.*, vol. 53, no 6, p. 311–317, juill. 2005, doi: 10.1016/j.patbio.2004.10.004.

[243] **V. Pradhan, M. Patwardhan, A. Nadkarni, et K. Ghosh.**

« Fc  $\gamma$  R IIB gene polymorphisms in Indian systemic lupus erythematosus (SLE) patients », *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, no 2, p. 181, août 2011.

[244] **I. E. A. Hoffman et al.**

« Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 63, no 9, p. 1155–1158, sept. 2004, doi: 10.1136/ard.2003.013417.

[245] **M. Tikly, S. Burgin, P. Mohanlal, A. Bellingan, et J. George.**

«Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations », *Clin. Rheumatol.*, vol. 15, no 3, p. 261–265, mai 1996, doi: 10.1007/BF02229704.

[246] **R. Cervera et al.**

« Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus », *Medicine (Baltimore)*, vol. 72, no 2, p. 113–124, mars 1993.

[247] **A. N. Malaviya, A. N. Chandrasekaran, et al.**

« Systemic lupus erythematosus in India », *Lupus*, vol. 6, no 9, p. 690–700, 1997, doi: 10.1177/096120339700600903.

[248] **Ha–Ou–Nou FZ, Essaadouni L.**

Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc). *Rev Med.* 2013 May 25; DOI: 10.1016/j.revmed.2013.03.049. Médecine interne, centre hospitalier universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc.

[249] **J. S. Cameron.**

« Lupus nephritis », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 10, no 2, p. 413–424, févr. 1999, doi: 10.1681/ASN.V102413.

[250] **R. Cervera et al.**

« Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the “Euro–Lupus Project” », *Autoimmun. Rev.*, vol. 5, no 3, p. 180–186, mars 2006, doi: 10.1016/j.autrev.2005.06.004.

[251] **E. Masson.**

« Apport de l’IRM cérébrale dans une série de 58 cas de malade lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques »





أطروحة رقم 25/031

سنة 2025

**الاضطرابات المناعية للذئبة الحمامية الجهازية**  
**تجربة قسم الطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس**  
(بصدد 31 حالة)

**الأطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/01/16

**من طرف**

السيدة خديجة لمذكر

المزداة في 26 فبراير 1999 بفاس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات المفتاحية**

الذئبة الحمراء المناعية - الأجسام المضادة الذاتية - المتلازمة الالتهابية - نقص الخلايا للمفاوية المناعية - خلل في الجهاز المناعي

**اللجنة**

الرئيس والمشرف	السيد مودن محمد كريم أستاذ في الطب الباطني
أعضاء	السيد علي زيني أستاذ في الطب الباطني
	السيد حسن أولغزال أستاذ في طب أمراض الغدد
	السيد جلال البناي أستاذ في طب الأمراض الجلدية
	السيد الكرطوطي عبد السلام أستاذ في الصيدلة