

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 123/10

Les localisations cutanées du lupus érythémateux : Aspects anatomo-pathologiques (A propos de 23 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/10/2010

PAR

Mme. MAZOUZ AICHA

Née le 25 Février 1984 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lupus cutané - Histologie - IFD - Confrontation clinico-histologique

JURY

Mme. BONO WAFAA..... PRESIDENT

Professeur agrégé de Médecine interne

Mme. AMARTI RIFFI AFAF..... RAPPORTEUR

Professeur d'Anatomie pathologique

Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA..... JUGE

Professeur agrégé de Dermatologie

M. HARMOUCH TAOUFIQ..... MEMBRE ASSOCIE

Professeur assistant d'Histologie embryologie cyto génétique

PLAN

INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	8
I- Matériel.	9
II- Méthodes :	9
1- Fiche d'exploitation.	9
2- Histologie standard.	14
2-1 L'obtention des coupes.	14
2-2 La coloration des coupes par HES.	15
2-3 L'étude en microscopie optique.	16
3 – IFD.	16
3- 1 Définition.	16
3-2 Procédures de biopsie cutanée pour l'IFD.	16
RESULTATS	19
I) Données épidémiologiques.	20
A) L'âge.....	20
B) Le sexe.....	20
C) Répartition selon l'âge et le sexe.	21
D) L'origine.	22
E) Lupus et maladies associées.	23
F) Lupus et soleil.	23
II) Manifestations dermatologiques du lupus.	24
III) Manifestations extra cutanées du lupus.	25
IV) Données histologiques du lupus cutané.	26
V) Diagnostic de lupus.	39
VI) Traitement.....	40
VII) Evolution et suivie.	41
DISCUSSION	43
I) Rappel histologique de la peau:	44
II) Physiopathologie.	48
1) Physiopathologie du lupus systémique.	48
2) Physiopathologie du lupus cutané.....	49
3) Pathogénie.	51
4) Conclusion.	53
III) Données épidémiologiques.	54
1) L'âge.	54

2) Le sexe.	54
3) Lupus et maladies associées.	55
4) Lupus et soleil.	55
IV) Données cliniques.	56
1) les manifestations dermatologiques du lupus.	56
2) Les manifestations extra cutanées du lupus.	68
V) Données histologiques.	72
1) Aspect anatomopathologiques des localisations cutanées du lupus et leurs diagnostics différentiels.	72
2) Apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique du lupus.	87
VI) Les principes thérapeutiques.	91
1) Photoprotection et corticothérapie locale.	91
2) Antipaludéens de synthèse.	91
3) Corticothérapie générale.	92
4) Autres moyens thérapeutiques.	92
VII) Evolution et suivie.	94
Conclusion	95
Résumé	98
Bibliographie	103

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique, ou lupus érythémateux aigu disséminé, réalise une affection dont l'aspect clinique est très polymorphe et dont l'origine multigénique laisse la place à des facteurs environnementaux susceptibles de provoquer des poussées de la maladie. Cette maladie est associée à la production, encore incomprise, de nombreux anticorps antinucléaires, qui sont pratiquement constants mais non spécifiques.

Les anomalies immunologiques, portant essentiellement sur la présence de nombreux auto anticorps, sont non seulement une aide précieuse au diagnostic, mais sont également responsables de lésions tissulaires.

Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet le diagnostic, qui nécessite la présence d'une association de symptômes cliniques et/ou biologiques.

Il n'y a pas "un" traitement mais "des" traitements du lupus, en fonction de la gravité et du mécanisme des atteintes viscérales.

L'évolution de cette maladie est capricieuse, variable d'un sujet à l'autre, essentiellement assombrie par la survenue de la néphropathie lupique et par les complications iatrogènes. [1]

Plusieurs types de manifestations cutanées sont observés au cours du lupus. Selon le type lésionnel on distingue trois mécanismes: [2]

1) Une atteinte de l'interface dermo-épidermique qui est représentée par trois formes cliniques:

- Le lupus érythémateux aigu (LEA).
- Le lupus érythémateux subaigu (LES).
- Le lupus érythémateux chronique (LEC).

2) Une atteinte vasculaire exprimée cliniquement par un syndrome de Raynaud, érythermalgie, livedo, ulcères de jambes, urticaire et œdème de Quincke.

3) Une atteinte dite non lupique et non vasculaire à type de photosensibilité et alopécie.

Toutes formes confondues, la fréquence de l'atteinte cutanée au cours du lupus systémique varie entre 72% à 85% dans un service de Médecine interne. Cette fréquence atteint 100% dans un service de Dermatologie.

L'atteinte cutanée dans le lupus systémique est inaugurale dans 23%-28% des cas [3]. L'incidence et la prévalence varient considérablement en fonction de la forme clinique, la répartition géographique, de l'origine ethnique et de la population étudiée. [4]

Le diagnostic du lupus systémique est retenu selon les critères de L'American Rheumatology Association (ARA) [5], et celui du lupus cutané repose sur l'aspect clinique et la confirmation Immuno-histologique.

Cette histologie, standard ainsi que l'application de l'IFD (immunofluorescence directe) en zone lésionnelle et/ou non lésionnelle peut être un complément puissant non seulement au diagnostic du lupus cutané mais aussi à sa classification et au pronostic du lupus systémique. [6-7]

Ce travail est une étude rétrospective à propos de 23 observations, colligées au service de Dermatologie et celui d'Anatomie-pathologique du CHU de Fès. IL a pour objectifs d'analyser:

- L'épidémiologie du lupus cutané.
- Les formes cliniques prédominantes du lupus cutané et leurs diagnostics différentiels.
- Les aspects anatomo-pathologiques du lupus cutané et leurs diagnostics différentiels.

- L'apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique du lupus.
- Les aspects thérapeutiques et évolutifs du Lupus.

Aussi, nous allons comparer nos résultats à ceux de la littérature.

MATERIEL ET METHODES

I- Matériel.

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour lupus cutané, colligée au service de Dermatologie et au service d'Anatomie-pathologique du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 18 mois allant de Janvier 2009 au mois de Juin 2010, soit un total de 23 patients obéissant au suivi de la fiche d'exploitation.

Nos critères d'inclusion intéressent: Tout patient présentant un lupus cutané confirmé par la biopsie cutanée, avec ou sans atteinte systémique.

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EXCEL.

II- Méthodes.

1- Fiche d'exploitation.

A partir des dossiers médicaux, nous avons précisé les caractéristiques suivantes selon la fiche d'exploitation : (voire fiche d'exploitation)

1.1) Etude clinique.

- L'enquête épidémiologique a comporté des volets d'identification: l'âge, le sexe, l'origine, la notion de photosensibilité et les ATCD (antécédents) personnels et familiaux de maladies auto immunes.
- Les données cliniques ont mis le point sur l'analyse sémiologique de différentes lésions dermatologiques ainsi que la recherche d'autres atteintes systémiques:

<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte articulaire. - Atteinte hématologique. - Atteinte immunologique. - Atteinte rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> -Atteinte pleuro-pulmonaire. -Atteinte cardio-vasculaire. -Atteinte neuropsychiatrique. -Fièvre.
---	---

1.2) Etude histologique.

- Site de biopsie cutanée et ses méthodes d'étude.
- Analyse séméiologiques des lésions élémentaires de l'épiderme, la jonction dermo-épidermique le derme.
- Résultats de l'IFD.
- Diagnostic du type histologique.

1.3) Prise en charge thérapeutique.

Nous avons recueilli les traitements proposés aux patients aussi bien locaux que généraux ainsi que les mesures de prévention.

1.4) Evolution et suivi.

Les patients sont suivis en consultation externe régulièrement et l'évolution de la maladie sous traitement est déterminée comme telle :

- Une Stabilisation : état stationnaire des lésions préexistantes et non apparition d'autres atteintes.
- Rémission partielle : amélioration clinique ou paraclinique des lésions préexistantes, par passage d'une forme diffuse à une forme localisée, ou par la rémission d'un syndrome inflammatoire biologique.
- Aggravation: aggravation des lésions préexistantes ou apparition d'autres atteintes.

- Rémission complète: marque la disparition totale des signes cliniques et biologiques.

Le diagnostic du lupus systémique sera retenu selon les critères diagnostics de l'ARA, qui sont:

Tableau1: critères diagnostic du LES [5]

<p style="text-align: center;"><u>Signes cutané-muqueux</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erythème malaire. 2. Lupus discoïde d'une zone photo-exposée. 3. Photosensibilité. 4. Ulcérations orales.
<p style="text-align: center;"><u>Signes Systémiques</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Arthrite non déformante. 6. Pleurésie ou péricardite. 7. Protéinurie ou cylindres urinaires cellulaires. 8. Crises comitiales ou psychose sans autre étiologie.
<p style="text-align: center;"><u>Signes biologiques</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Anémie hémolytique, ou leucopénie, ou lymphopénie ou thrombocytopénie. 10. Présence d'anticorps anti-DNA ou anti-Sm, ou test VDRL faussement positif ou présence d'un anticoagulant circulant, ou d'anticorps antiphospholipides. 11. Présence d'anticorps antinucléaires.

Fiche d'exploitation:

Identité	
Nom et prénom:	Age:
Sexe :	Origine:
ATCD	
Personnels: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Familiaux : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Médicaux:	Lupus familial:
Chirurgicaux:	Maladie auto-immune familiale:
Notion de photosensibilité:	(Si oui degré de parité:)
Manifestations dermatologiques du lupus(atteintes type lupiques)	
<p>1) <u>Lupus érythémateux aigu.</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>-Erythème en vespertilio. <input type="checkbox"/></p> <p>-Eruption plus diffuse. <input type="checkbox"/></p> <p>-Atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains. <input type="checkbox"/></p> <p>-Lésions érosives buccales. <input type="checkbox"/></p>	
<p>2) <u>Lupus érythémateux subaigu.</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>-Forme annulaire. <input type="checkbox"/></p> <p>-Forme psoriasiforme. <input type="checkbox"/></p> <p>-Forme à type d'érythème polymorphe. <input type="checkbox"/></p>	
<p>3) <u>Lupus érythémateux chronique.</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>-Lupus discoïde localisé. <input type="checkbox"/></p> <p>-Lupus discoïde disséminé. <input type="checkbox"/></p> <p>-Lupus discoïde buccal lichénoïde. <input type="checkbox"/></p> <p>-Lupus tumidus. <input type="checkbox"/></p> <p>-Lupus à type d'engelures. <input type="checkbox"/></p> <p>-Panniculite lupique. <input type="checkbox"/></p>	
Histologie cutanée du lupus	
<p>1/ <u>Matériel d'étude:</u> " Biopsie cutanée"</p> <p>Siège de biopsie: Peau lésée : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">Peau non lésée: Si oui Photo exposée <input type="checkbox"/></p> <p style="padding-left: 100px;">Non photo exposée <input type="checkbox"/></p>	
<p>2/ <u>Méthodes d'étude:</u></p> <p>Histologie standard: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>IFD: Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	

3/Analyse séméologique des lésions élémentaires:

ü Epiderme:

Atrophie : ☐ Nécrose kératinocytaire: ☐
 Vacuolisation de la basale: ☐ Bouchons cornés: ☐
 Dyskératose : Parakératose ☐ Incontinence pigmentaire: ☐
 Orthokératose ☐ Autres.

ü Membrane basale:

Epaisse : ☐ Décollée: ☐

ü Derme :

Elastose : ☐ Oedème : ☐
 Fibrose : ☐ Dépôts de mucine : ☐
 Infiltrats inflammatoires : ☐ -Siège:
 § Type : -Abondance:
 § Abondance :
 § Organisation : Autres:
 § Localisation :

4/ Résultats de l'IFD :

☐ IgA ☐ oui ☐ non ☐ localisation:
☐ IgG ☐ oui ☐ non ☐ localisation:
☐ IgM ☐ oui ☐ non ☐ localisation:
☐ C3 ☐ oui ☐ non ☐ localisation:
☐ C1q ☐ oui ☐ non ☐ localisation:
☐ Bande lupique ☐ oui ☐ non ☐

5/ Diagnostic :

Type histologique:

Confirmé par IFD : oui ☐ non ☐

Manifestations extra-cutanées

OUI ☐ NON ☐

Fièvre. ☐ Atteinte rénale. ☐
 Atteinte articulaire. ☐ Atteinte pleuro-pulmonaire. ☐
 Atteinte hématologique. ☐ Atteinte cardio-vasculaire. ☐
 Atteinte immunologique. ☐ Atteinte neuro- psychiatrique. ☐

Diagnostic du lupus

Il s'agit du lupus cutané type:
 LEA ☐
 LES ☐
 LEC ☐: Discoïde. ☐
 Tumidus. ☐
 Type d'engelures. ☐
 Panniculite lupique. ☐

Avec des signes extra cutanés:
 Oui ☐
 Non ☐

Si présents, s'agit il du lupus systémique selon l'ARA:
 Oui ☐
 Non ☐

Traitement

Local : Oui ☐ Non ☐ Général : Oui ☐ Non ☐
 Photo protection. ☐ Antipaludéens de synthèse (APS). ☐
 Dermocorticoïdes. ☐ Corticoïdes. ☐
 Autres Autres

Evolution sous traitement

Stabilisation. ☐ Aggravation. ☐
 Rémission : Partielle ☐ Perdu de vue. ☐
 Complète ☐

2- Histologie standard:

Les différents prélèvements reçus au service, passent par une série de préparations:

2.1- Obtention des coupes:

- Fixation:

La fixation a pour but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus.

Deux fixateurs sont utilisés:

- Solution de formol à 10 %, c'est le plus utilisé car il permet une bonne étude immunohistochimique.
- Solution de Bouin aqueux.

- Déshydratation:

L'échantillon tissulaire est fixé, puis progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu. L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool)

- Inclusion en paraffine chauffée:

L'échantillon est alors immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante.

- Refroidissement:

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie.

- Réalisation de coupes:

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 5 microns d'épaisseur sont obtenues.

- Réhydratation:

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées. Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

2.2- La coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES):

- Colorer par l'hématéine pendant 5 à 7 min (teintant les noyaux en bleu ou en noir)
- Rincer à l'eau courante puis à l'eau distillée
- Transférer dans la carbonate de lithium (facultatif)
- Rincer à l'eau courante puis distillée
- Colorer dans une solution d'éosine à 1 % pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose ou Rouge)
- Rincer rapidement à l'eau courante
- Déshydrater dans l'alcool à 100°
- Colorer dans le safran alcoolique pendant 1 min (se fixe sur le tissu conjonctif)
- Passer rapidement dans les alcools (Méthanol - Ethanol pour éclaircissement)
- Montage au toluène.

La coupe, ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

2.3- Etude en microscopie optique:

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 1000 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée.

3- IFD: [6-7 et8]

3-1 Définition.

Il s'agit d'une étude immuno-histochimique, consistant à déposer un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur la lame de biopsie cutanée coupée en congélation.

Pour visualiser le complexe antigène + anticorps, on utilise un colorant fluorescent (fluorochrome) qui prend une couleur verte ou rouge à l'examen au microscope équipé d'une lampe UV.

Les cinq anticorps utilisés en routine détectent l'IgA, l'IgG, l'IgM, le C3 et le C1q.

3-2 Procédures de biopsie cutanée pour IFD.

- Siège de biopsie dans le lupus.

La biopsie pour l'IFD doit être suffisamment large, 4mm en moyenne, et profonde, jusqu'à l'hypoderme. Elle doit être le moins possible traumatisée : pas de coup de pince ni altération du prélèvement.

Le site biopsié varie en fonction de la maladie :

- Lupus érythémateux chronique: peau lésée d'une lésion active ni trop récente ni trop ancienne, non traitée,
- Lupus érythémateux systémique: trois biopsies (en peau lésée, en peau saine photoexposée pour argument diagnostique, en peau saine couverte pour

intérêt pronostique). En réalité, elles sont moins pratiquées depuis les progrès des examens immunologiques sériques.

- Le geste biopsique.

La biopsie cutanée est réalisée au bistouri ou au punch à mettre dans un cryotube sec, résistant au froid et pourvu d'un bouchon vissé, qui est immergé dans l'azote liquide (-70°C) pour congélation immédiate et transmis au laboratoire.

IL est possible d'utiliser un liquide de transport de Bens Michel pour acheminer le fragment à température ambiante avant immersion dans l'azote liquide, laquelle peut être ainsi différée de quelques jours à quelques mois.

IL est nécessaire de faire deux biopsies simultanées:

Une pour l'histologie conventionnelle et l'autre pour l'IFD.

- Etapes de techniques de l'IFD et précautions pratiques

Sont utilisés des anticorps animaux anti-Ig humains liés à un fluorochrome (fluorescéine, rhodamine etc.) dont les dilutions sont préalablement testées avec des témoins pour contrôler la réaction Immuno-histochimique, car les risques d'artéfacts sont nombreux.

IL est recommandé d'effectuer systématiquement quatre coupes histologiques congelées pour chaque anticorps.

Puis, il est recommandé de colorer systématiquement une coupe congelée par l'hématéine-éosine pour lecture au microscope optique afin de vérifier la représentativité du tissu biopsié : présence ou non d'épiderme, décollement bulleux ou inflammation qui interfèrent avec la réaction immunohistochimique et limitent la signification du résultat.

La lecture des lames se fait au microscope à UV.

L'instabilité de la réaction se vérifie par l'intensité de la fluorescence qui diminue quand les lames sont réchauffées à température ambiante ou sous la lampe du microscope.

Les lames peuvent être conservées à l'abri de la lumière au congélateur pendant quelques semaines.

Les artéfacts d'interprétation sont nombreux: défauts d'étalement, coupes repliées incomplètes ou déchirées ou trop fines (épaisseur de coupe optimale 6 à 8 microns), dépôts, fluorescence spontanée des tissus en IgG qui est augmentée par le liquide de transport, fluorescence des solutés utilisés pour les étapes techniques (milieu de montage, colle).

RESULTATS

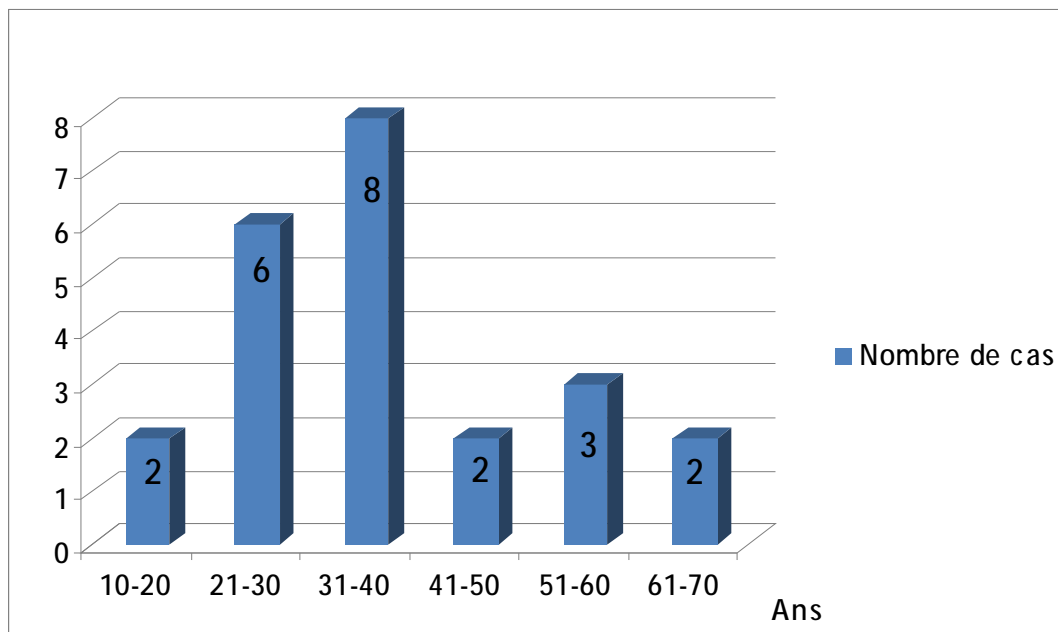
I) Données épidémiologiques.

A) L'âge:

L'âge moyen de nos patients était de 39.78 ans avec des extrêmes allant de 19 à 68 ans et une médiane de 42 ans.

8 de nos patients sont âgés de moins de 30 ans soit 35%, la tranche d'âge entre 31 ans et 50 ans représente 43% (10 cas), et seuls 5 patients sont âgés entre 51 ans et 70 ans, soit 22%.

Le graphique n°1 représente les pourcentages des différentes tranches d'âge.

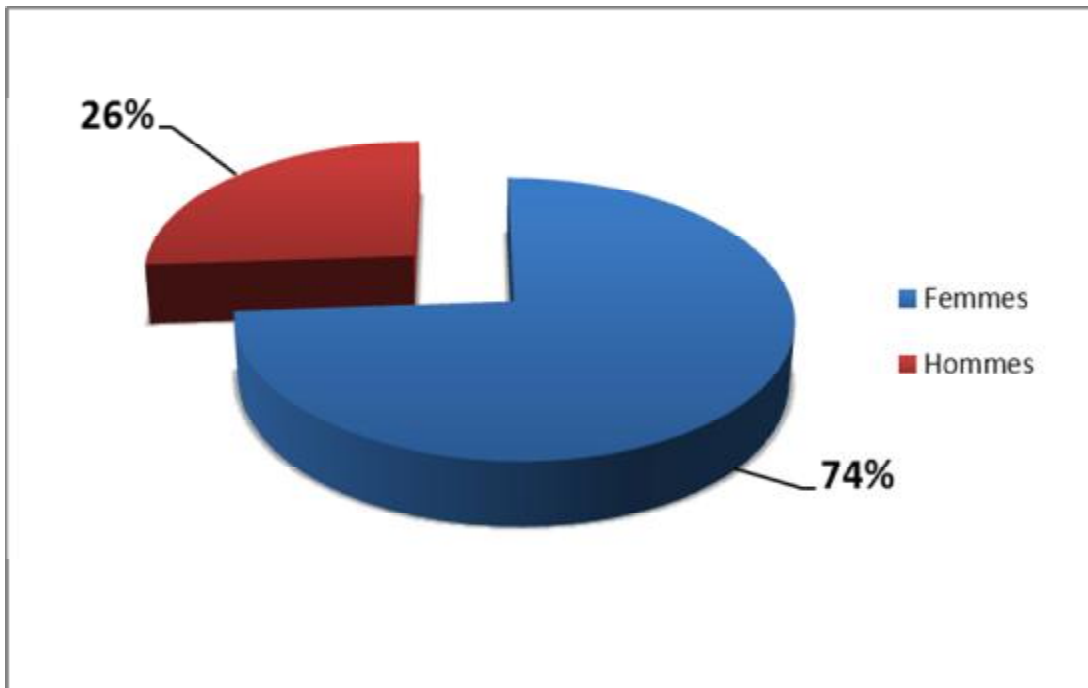


Graphique n°1: Répartition de nos patients selon l'âge.

B) Le sexe:

Notre population est caractérisée par une prédominance féminine avec 17 femmes, soit 74 % de la population étudiée.

Le sexe-ratio F/H est de 2,8. (Graphique n°2).



Graphique n°2: Répartition de nos patients selon le sexe.

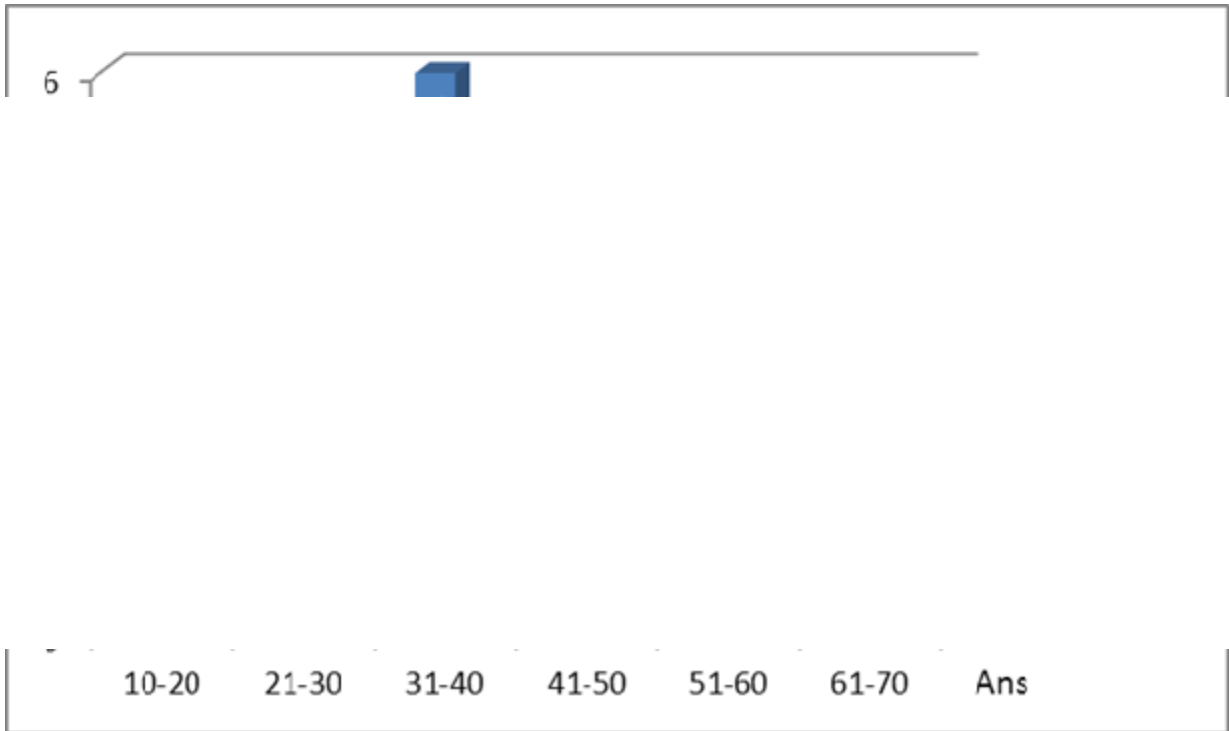
C) Répartition selon l'âge et le sexe.

L'étude de la répartition selon l'âge et le sexe montre que:

– Dans la tranche d'âge de moins de 30 ans: le nombre de patients est de 8 avec une nette prédominance féminine, 6 femmes (75 %) et 2 hommes (25%), soit un sex-ratio de 3.

– Dans la tranche d'âge de 31 à 50 ans: le nombre de malades est de 10 avec une nette prédominance féminine, 7 femmes (70 %) et 3 hommes (30%), soit un sex-ratio de 2,3.

– Dans la tranche d'âge de 51 à 70 ans: le nombre de malades est de 5 avec toujours une prédominance féminine, 3 femmes (60%) et 2 hommes (40%) soit un sex-ratio de 1,5.



Graphique n°3: Répartition de nos patients selon l'âge et le sexe.

D) L'origine:

13 malades de notre série étaient des citadins alors que 10 patients provenaient du milieu rural.



Graphique n°4 : Répartition de nos patients selon l'origine

E) Lupus et maladies associées:

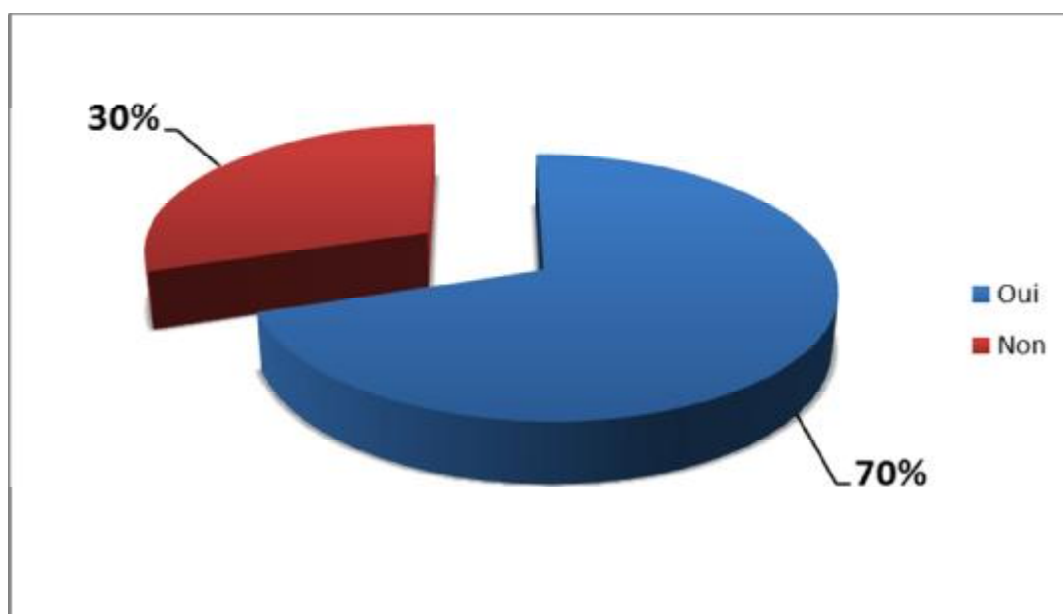
Des tares personnelles ou familiales ont été associées au lupus dont les plus importantes étaient les pathologies secondaires à un désordre immunologique à savoir: Dysthyroïdie, MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), Diabète et Lupus systémique. (Tableau2)

Tableau 2: Répartition des ATCD de nos patients.

	ATCD Personnels		ATCD Familiaux	
	Dysthyroïdie	MICI	Lupus	Diabète
Nombre de cas	1	1	2	4
%	4	4	8	17

F) Lupus et soleil:

Une photo sensibilité a été rapportée chez 16 cas dans notre série.



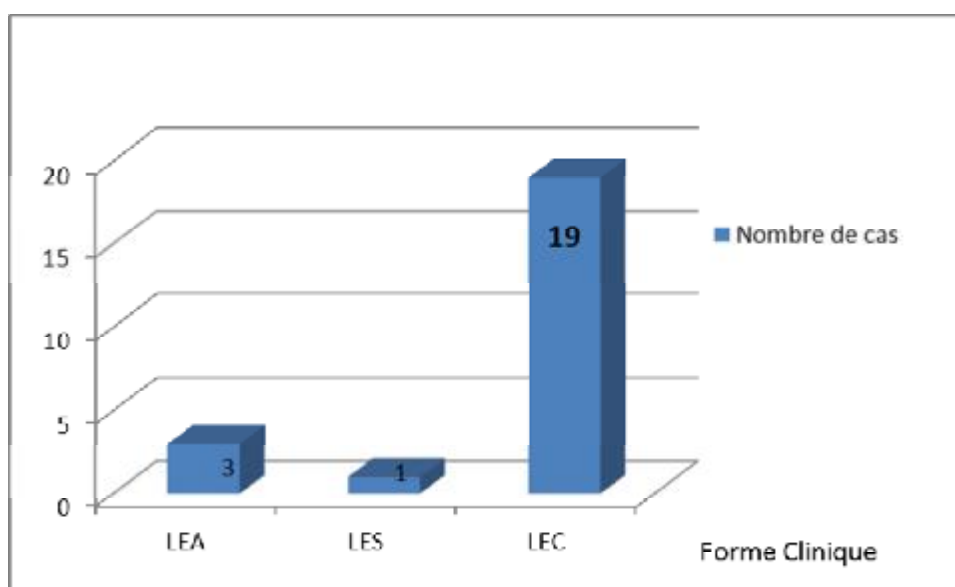
Graphique n°5: Répartition de nos patients selon la photosensibilité.

II) Manifestations dermatologiques du lupus:

Les lésions lupiques sont subdivisées en trois formes cliniques : le lupus érythémateux aigu (LEA), le lupus érythémateux subaigu (LES) et le lupus érythémateux chronique (LEC).

Parmi nos 23 patients, 3 patients soit 13 % avaient un LEA, 1 patient soit 4 % avait un LES et 19 patients soit 83 % avaient un LEC. Parmi ces derniers, 18 avaient un lupus érythémateux discoïde (LED) et seulement 1 patient avait une panniculite lupique.

A noter qu'aucun de nos malades n'a présenté une forme associée de lupus cutané.



Graphique n°6: Répartition des formes cliniques du lupus cutané chez nos malades.

III) Manifestations extra cutanées du lupus.

Dans notre étude, 6 patients (soit 26%) ont présenté une atteinte extra cutanée: L'atteinte articulaire était présente chez 33% de ces patients, l'atteinte hématologique chez 20%, l'atteinte immunologique chez 50%, l'atteinte rénale chez 17% et la fièvre chez 50%. Parmi ces patients, aucun n'a présenté une atteinte pleuro pulmonaire ni cardiaque ni neuropsychiatrique.



Graphique n°7: Répartition selon la fréquence de l'atteinte extra cutanée chez nos malades.

Tableau3: Répartition selon le type d'atteinte extra cutanée chez ces malades.

Type d'atteinte	Fréquence
Atteinte articulaire	33%
Atteinte hématologique	20%
Atteinte immunologique	50%
Atteinte rénale	17%
Fièvre	50%
Atteinte pleuro pulmonaire	0%
Atteinte cardiaque	0%
Atteinte neuro psychiatrique	0%

IV) Données histologiques.

A) Les biopsies cutanées:

Nous avons réalisé 23 biopsies soit une biopsie pour chaque patient chez qui on suspectait un lupus cutané.

Ces biopsies ont été réalisées sur des peaux lésées dans un but diagnostic.

B) Les méthodes d'étude:

L'étude histologique des prélèvements biopsiés était faite uniquement par des méthodes standard.

L'IFD n'a été de mise au service d'Anatomie-pathologique qu'à partir du Juin 2010 ou s'achevait notre étude.

C) Les types histologiques:

Sur l'ensemble des biopsies réalisées chez nos malades, 3 biopsies soit 13 % étaient en faveur du lupus cutané aigu, une biopsie soit 4 % était en faveur du lupus cutané subaigu tandis que 19 biopsies soit 83% étaient en faveur du lupus chronique avec 1 cas de panniculite lupique et 18 cas de lupus discoïde. (Graphique n°8)

La confrontation clinico-histologique dans notre étude, était donc parfaite pour l'ensemble des cas étudiés.

4%

Graphique n° 8 : Répartition des types histologiques de nos malades.

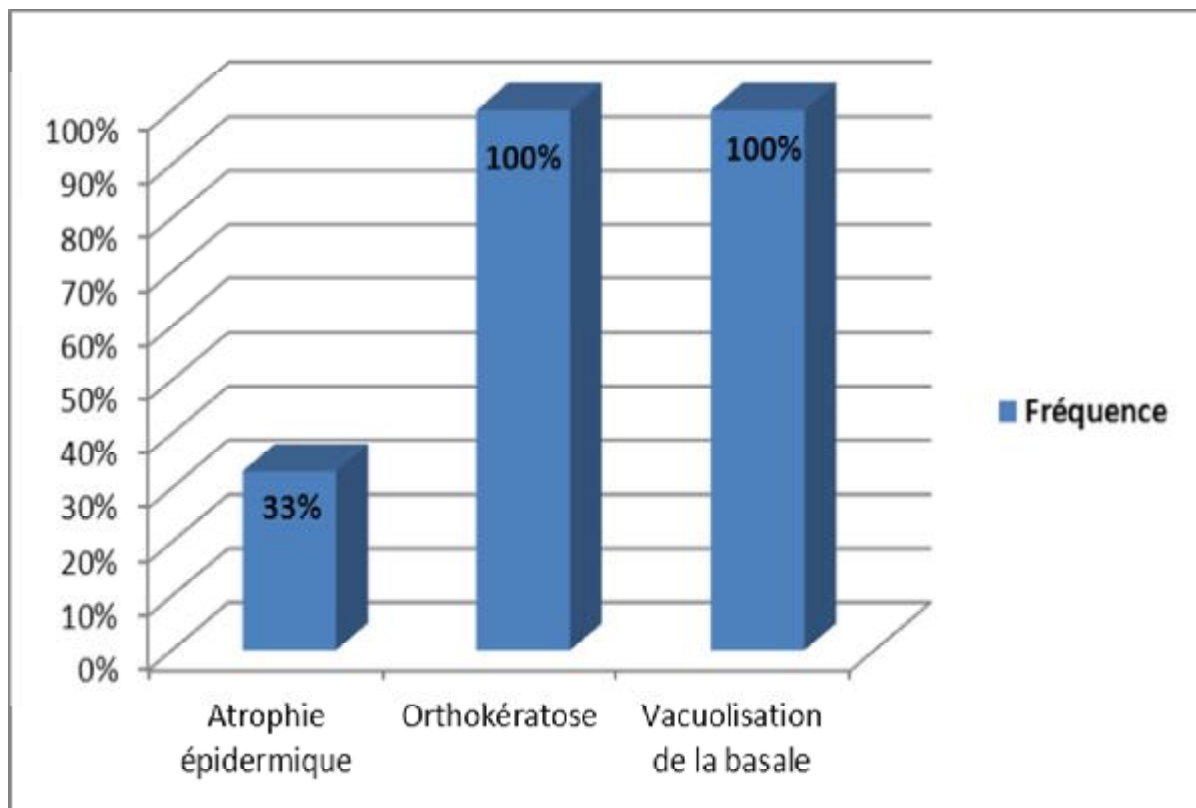
D) Analyse des lésions élémentaires en fonction du type histologique:

1- lupus érythémateux aigu

✓ Epiderme

Sur les 3 biopsies révélant le lupus aigu, 1 biopsie (soit 33%) avait mis en évidence une atrophie épidermique (figure1) alors que l'ortho kératose (figure 2) et la vacuolisation de la basale (figure 3) étaient présentes sur les 3 biopsies (soit 100%) sans autres lésions.

Le graphique n° 9 représente la répartition de ces différentes lésions épidermiques.



Graphique n° 9 : Répartition des lésions épidermiques chez nos malades ayant LEA.

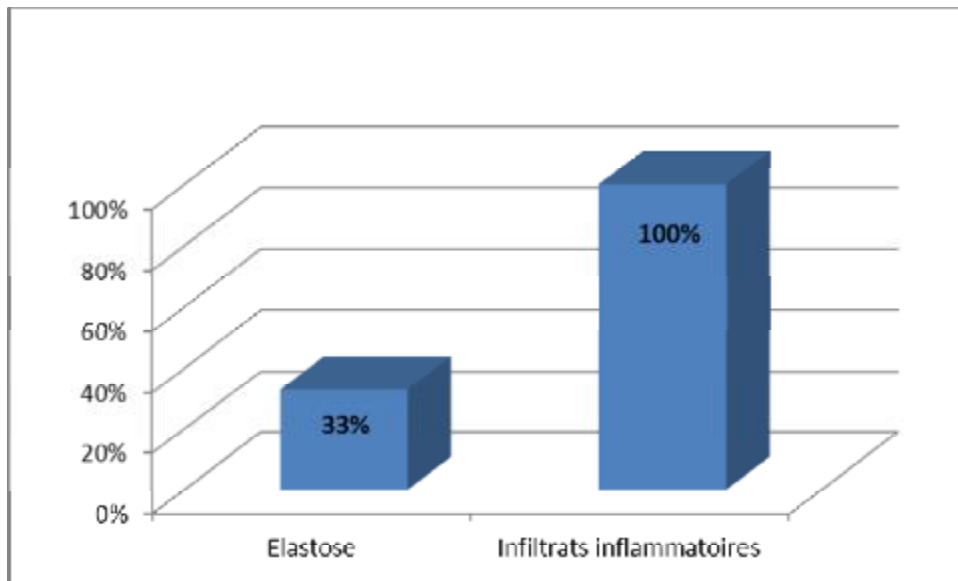
▼ Derme

Le derme était le siège d'élastose (figure 4) sur une biopsie (soit 33%) et d'infiltrats inflammatoires sur l'ensemble des biopsies (soit 100%). L'infiltrat était de type lympho-plasmocytaire sur 2 biopsies (soit 67%) et lympho-histiocytaire sur seulement une biopsie (soit 33%).

L'infiltrat était de siège différent: péri annexiel (figure 5) dans 1/3 des cas, péri vasculaire (figure 6) dans 1/3 et mixte dans 1/3 des cas.

Par ailleurs, on notait l'absence d'autres lésions dermiques.

Le graphique n°10 représente la répartition de ces différentes lésions dermiques.



Graphique n°10 : Répartition des lésions dermiques chez nos malades ayant LEA.

Tableau n° 4: Répartition des caractères de l'infiltrat inflammatoire dermique chez nos malades ayant LEA.

Type	Lympho-histiocytaire.	33%
	Lympho-plasmocytaire.	66%
Siège	Péri annexiel.	33%
	Péri vasculaire.	33%
	Mixte.	33%

2- Lupus érythémateux chronique discoïde.

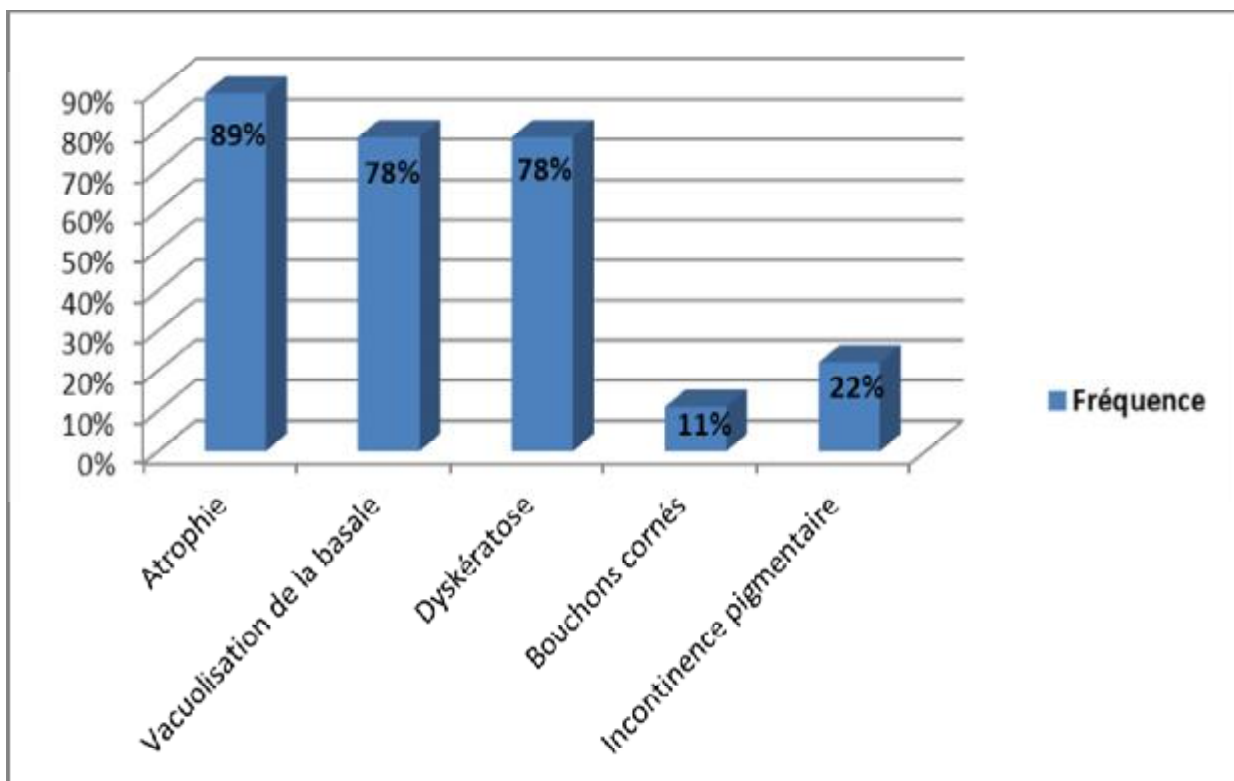
▼ L'épiderme:

Sur les 18 biopsies révélant le lupus discoïde, l'épiderme était atrophié sur 16 biopsies soit 89%, avec une vacuolisation de la basale et dyskératose sur 14 biopsies soit 78%.

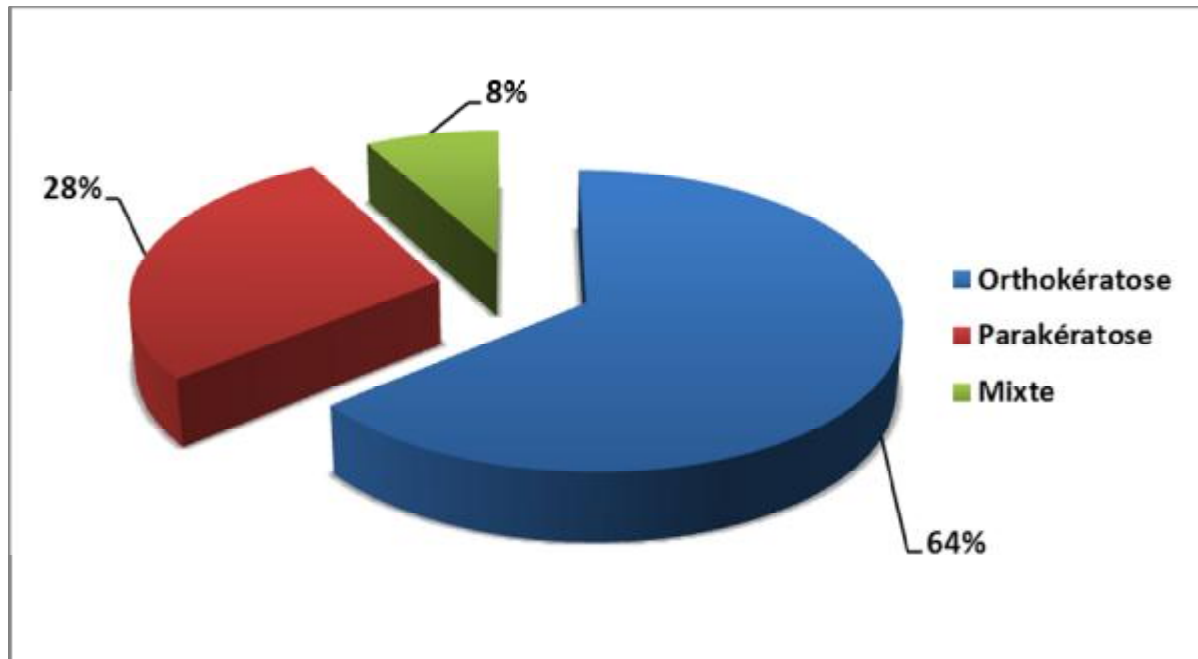
Cette dyskératose était de type orthokératosique dans 64% des cas, parakératosique dans 28% des cas et mixte dans 8% des cas.

Par ailleurs, les bouchons cornés (figure 7) étaient présent sur 2 biopsies soit 11%, et l'incontinence pigmentaire (figure 5) sur 4 biopsies soit 22%. (Figure 4)

Le graphique n°11 représente la répartition de ces différentes lésions épidermiques.



Graphique n° 11: Répartition des lésions épidermiques chez nos patients ayant LEC discoïde.



Graphique n°12 : Répartition des types de la dyskératose chez nos malades ayant LEC discoïde.

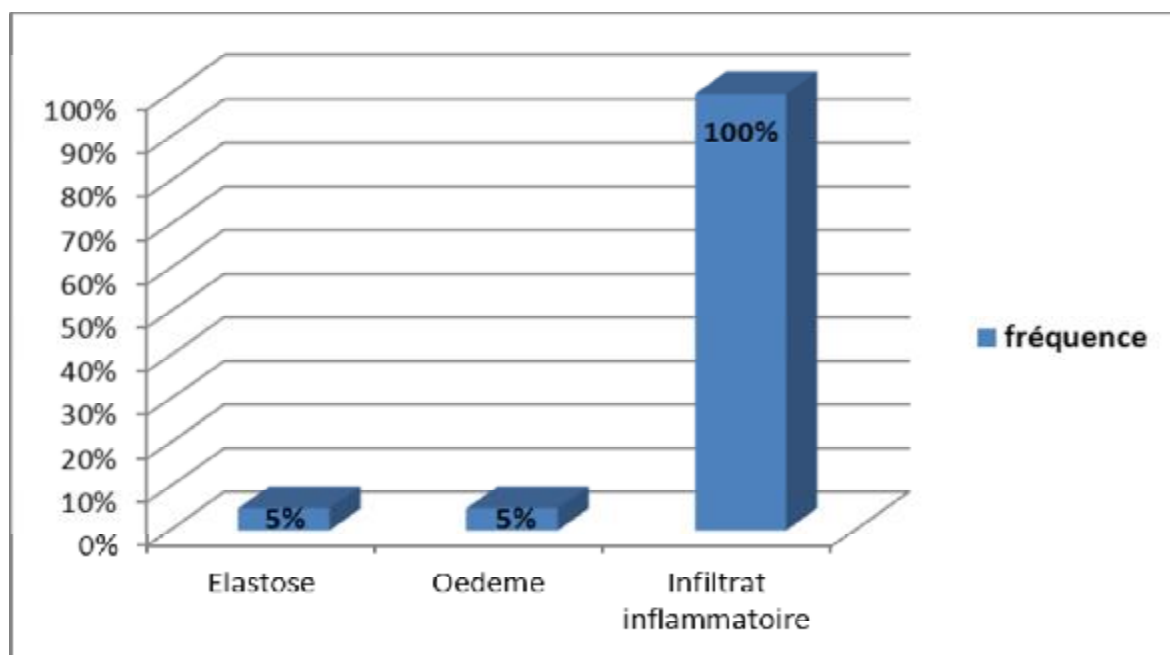
▼ Le derme:

Le derme était le siège d'infiltrats inflammatoires sur l'ensemble des biopsies (soit 100%), de type mononuclés dans 89% des cas et de type polynuclés dans 11% des cas.

Cet infiltrat était de siège péri annexiel (figure 5) dans 50 % des cas, péri vasculaire (figure 6) dans 11% des cas, mixte dans 28% des cas et de siège non précisé dans 11% des cas. (Figure 5)

Par ailleurs, l'élastose (figure 4) était présente sur une biopsie soit 5% des cas, de même pour l'œdème, sans autres lésions dermiques.

Le graphique n°13 représente la répartition de ces différentes lésions dermiques.



Graphique n° 13 : Répartition des lésions dermiques chez nos malades ayant LEC discoïde.

Tableau n°5 : Répartition des caractères de l'infiltrat inflammatoire dermique des malades ayant LEC discoïde.

TYPE	Mononuclés	Lympho-plasmocytaire.	25%
		Lymphocytaire.	18%
		Lympho-histiocytaire.	7%
		Non précisé.	50%
	Polynuclés.		11%
LOCALISATION	Péri annexiel.		50%
	Péri vasculaire.		11%
	Mixte.		28%
	Imprécise.		11%

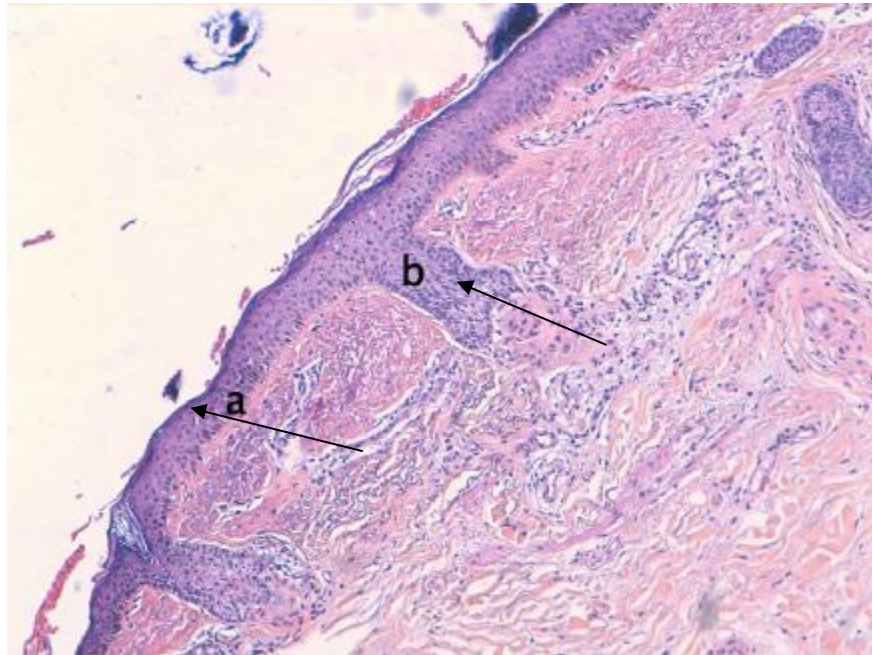


Figure 1 :lupus cutané HES x10

a-atrophie épidermique

b-hyperplasie des bourgeons papillaires

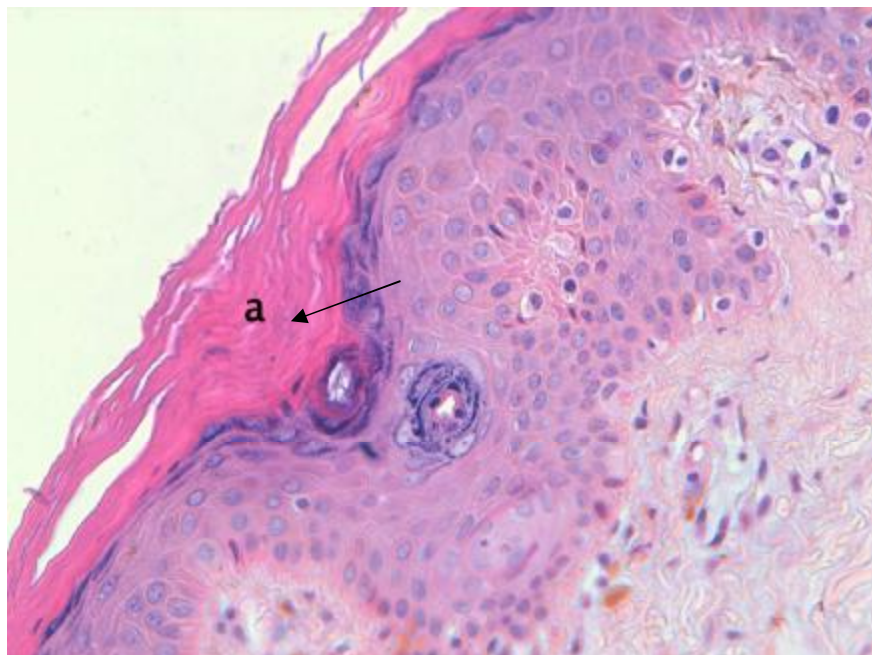


Figure 2 : lupus cutané HES x40

a- L'orthokératose

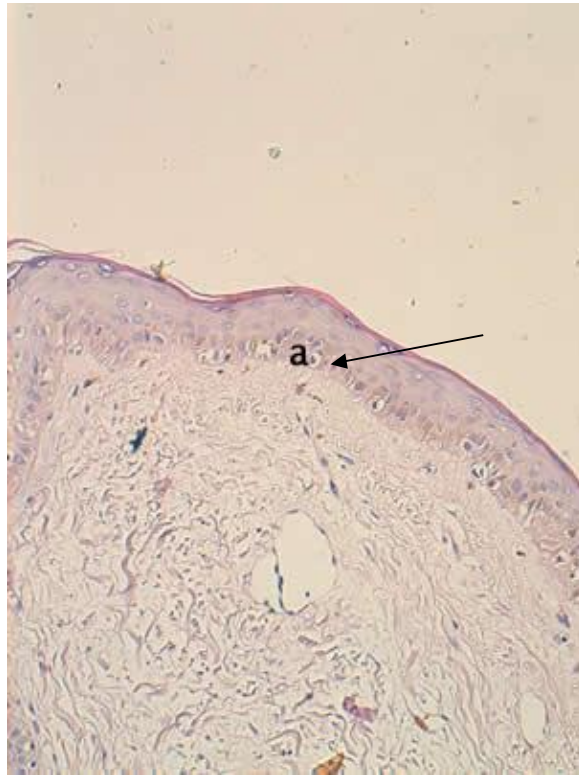


Figure 3 :lupus cutané HES x40

a- Vacuolisation de la couche basale épidermique

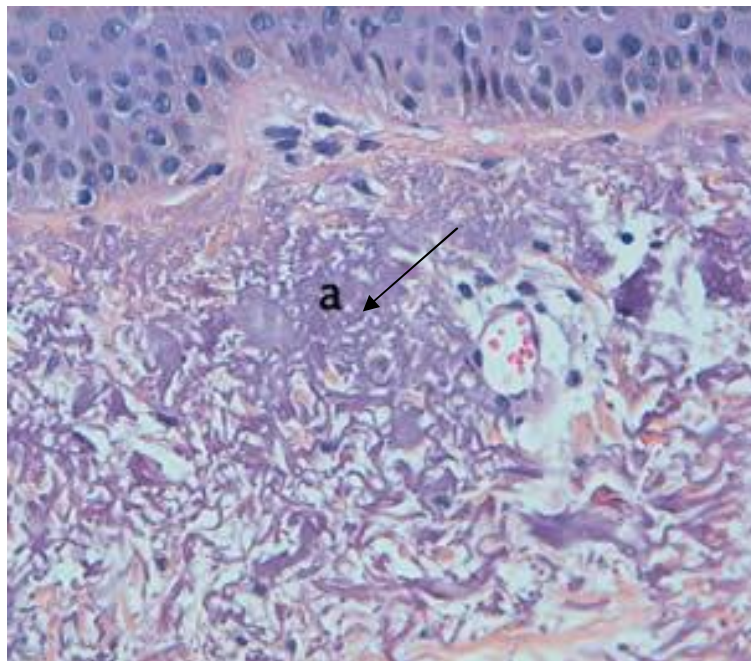


Figure 4 : lupus cutané HES x40

a- Elastose

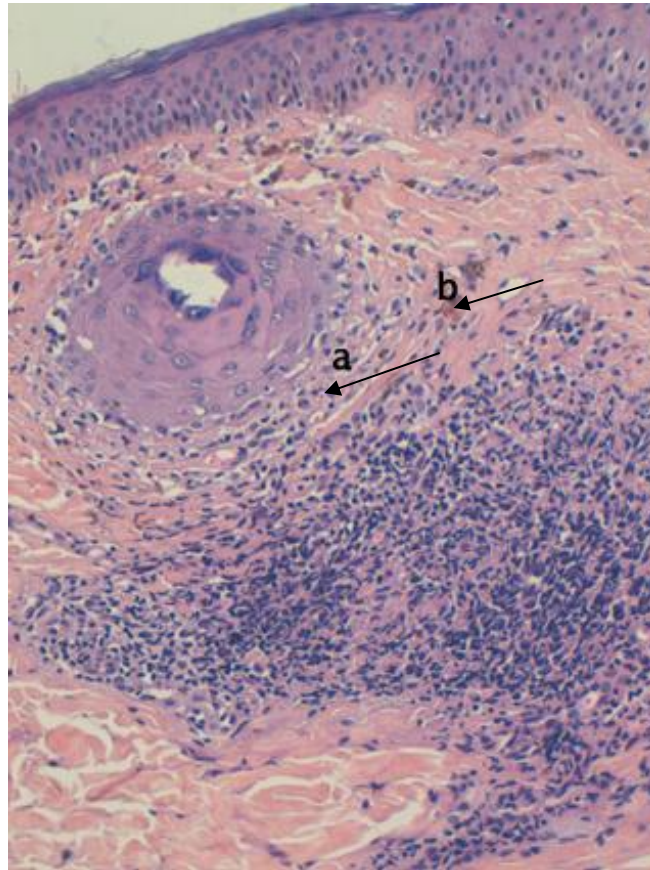


Figure 5 : lupus cutané HES x 20

a- infiltrats péri annexiels

b- incontinence pigmentaire

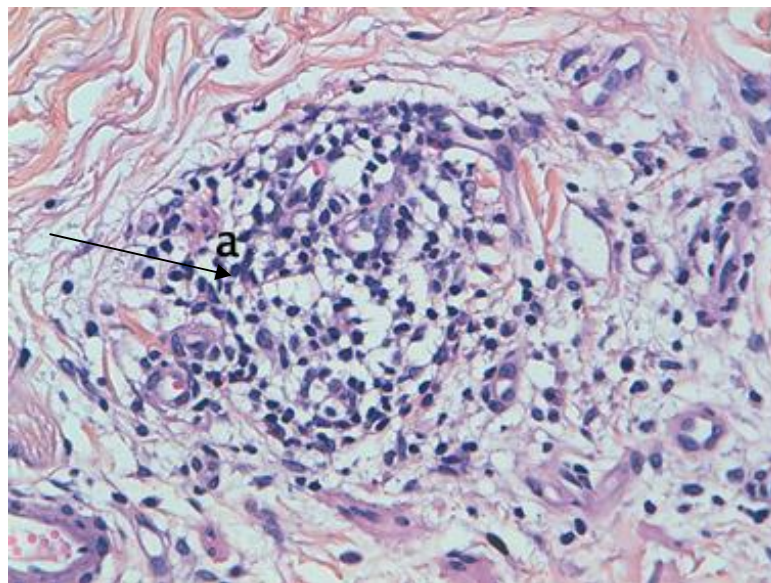


Figure 6 : lupus cutané HES x 40

a- infiltrats péri vasculaires

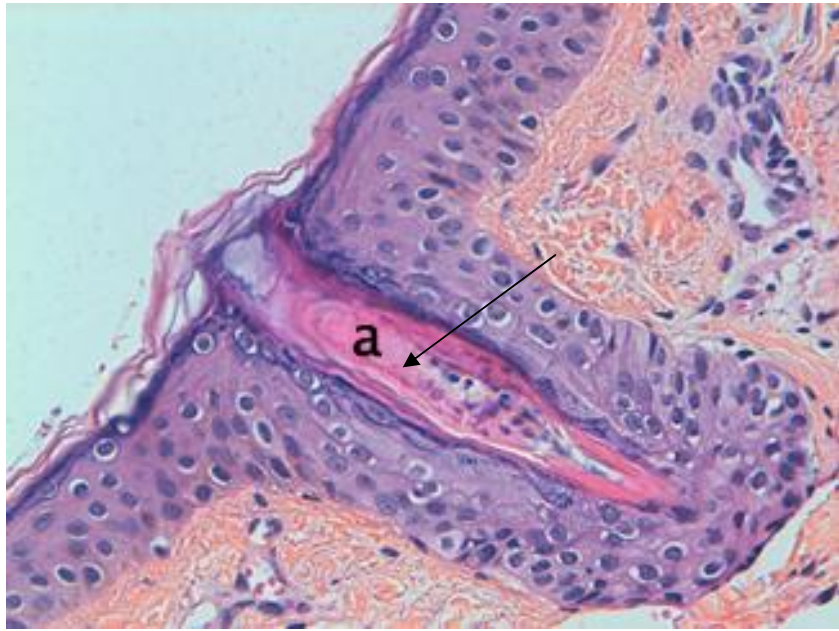


Figure 7: lupus cutané HES x 40

a- bouchons cornés

3- Lupus érythémateux subaigu

La seule biopsie ayant révélé le lupus cutané subaigu décrit: un épiderme atrophique avec un infiltrat inflammatoire dermique lymphocytaire en bande et en péri vasculaire. (figure 8)

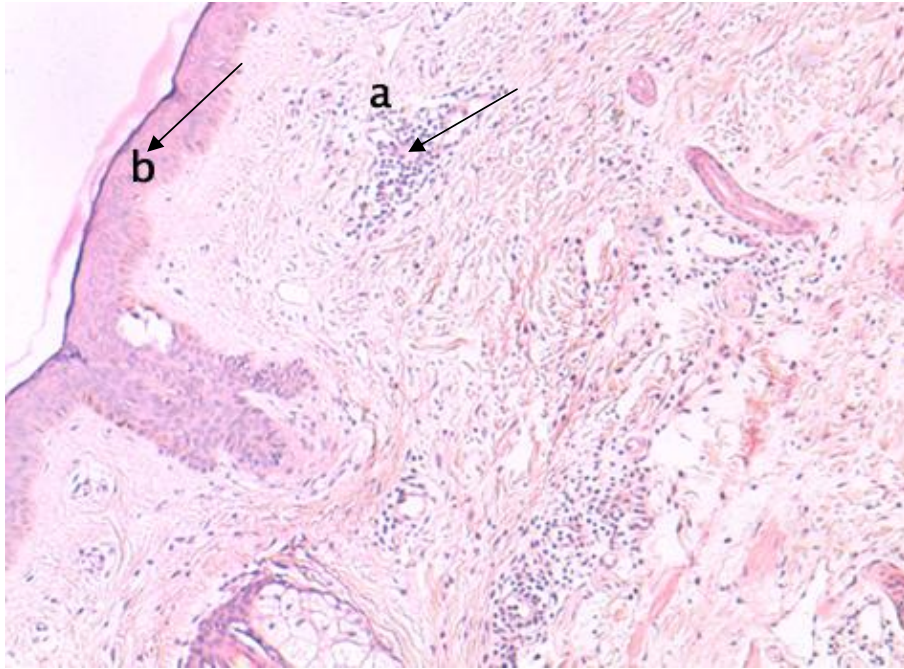


Figure 8 : Lupus érythémateux subaigu HES×10

a) Infiltrats lymphocytaires péri vasculaires.

b) Atrophie épidermique.

4- Panniculite lupique (lupus érythémateux chronique profond)

Sur la seule biopsie révélant la panniculite lupique, l'épiderme était régulier avec un hypoderme siégeant d'infiltrat lympho-histiocytaire folliculaire à centre germinatif clair en péri vasculaire sans nécrose fibrinoïde ni liponécrose ou signes de vascularite. (figure 9)

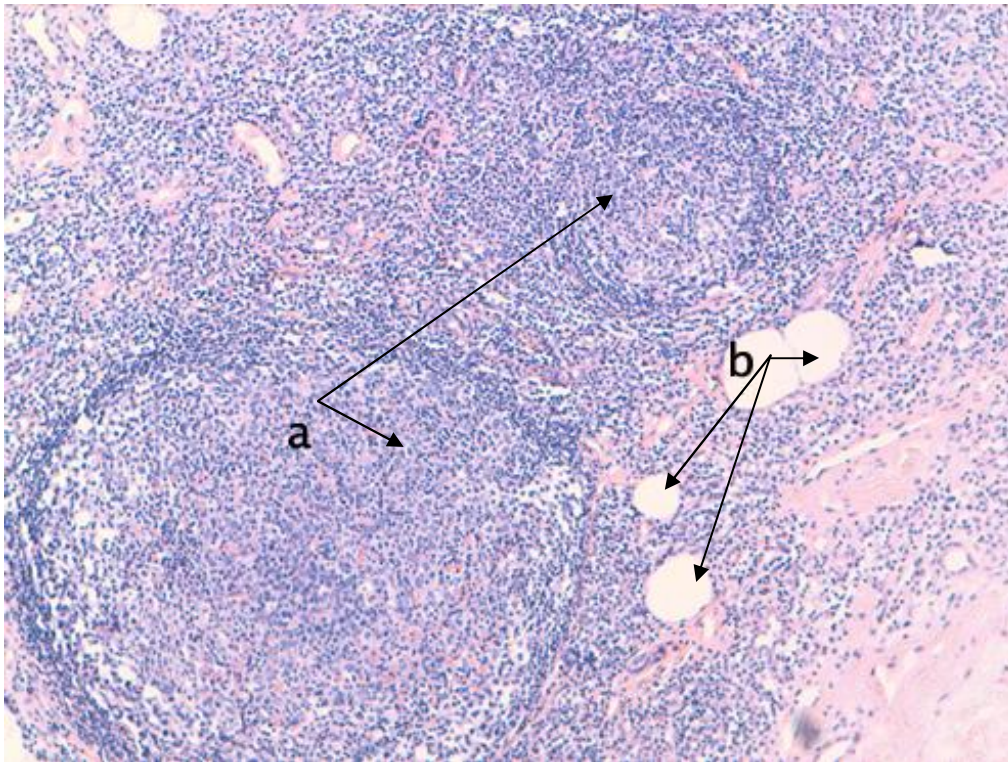


Figure 9: Panniculite lupique HES×10.

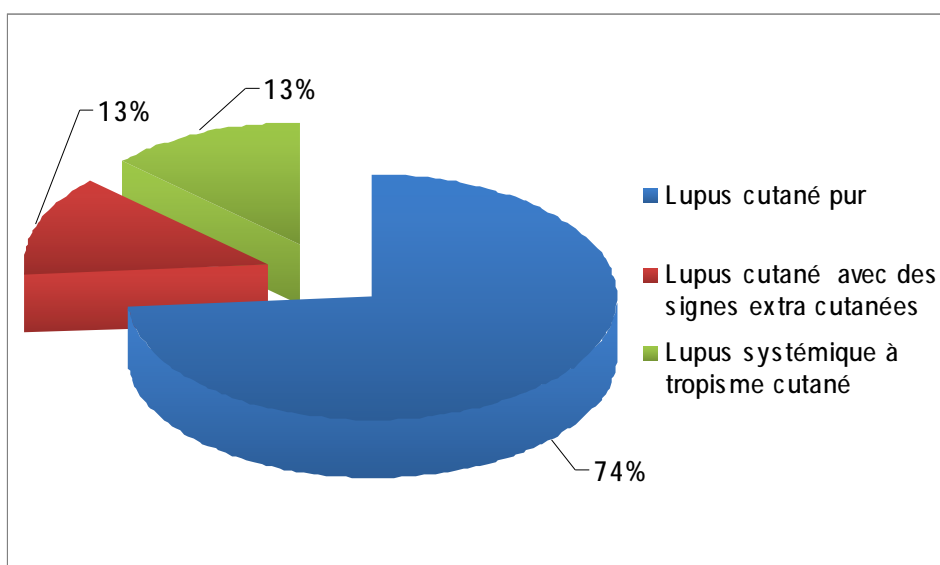
- a) Infiltrats lympho-histiocytaires folliculaires à centre germinatifs au niveau de l'hypoderme.
- b) Lobules graisseux.

E) Résultats de l'IFD

L'IFD n'a été de mise au service d'anatomie pathologique qu'à partir du Juin 2010 ou notre étude de cas s'est achevée, et donc aucune des biopsies n'a été étudiée par l'IFD.

V) Diagnostic de lupus.

Le diagnostic de lupus cutané pur, évoqué sur l'aspect clinique et confirmé par l'étude histologique, a été retenu chez 17 de nos malades alors que 3 patients présentaient un lupus systémique à tropisme cutané selon les critères de l'ARA, et les 3 malades restant avaient présenté un lupus cutané associé à des signes extra cutanées sans rentrer dans la définition du lupus systémique.



Graphique n°14 : Répartition selon le diagnostic retenu du lupus chez nos malades.

Tableau n°6: Répartition des types clinico-histologiques retenus dans chaque diagnostic du lupus cutané de nos malades

	LEA	LES	LED	Panniculite lupique.
Lupus cutané pur	1	1	14	1
Lupus cutané avec des signes extra cutanées	1	0	2	0
Lupus systémique	1	0	2	0

VI) Traitement.

Sur le plan thérapeutique, la photo protection était prescrite chez tous nos malades. La corticothérapie locale pour des lésions cutanées minimales et limitées était prescrite chez 8 malades.

Les anti-paludéens de synthèse, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine à doses respectives de 2-4/kg/j et 3-6mg/kg/j ont été prescrits chez 20 patients de notre série.

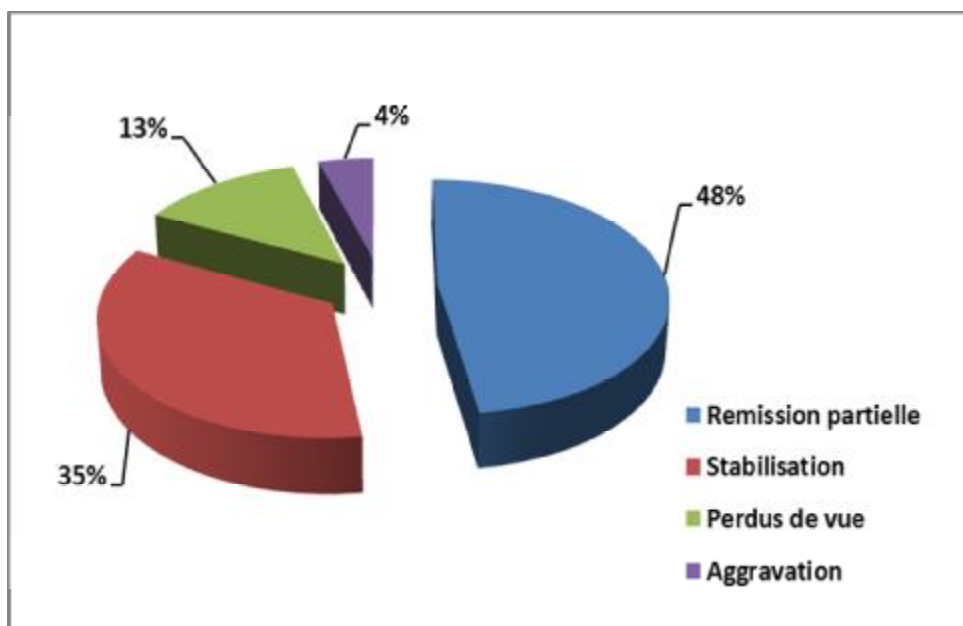
Le recours à la corticothérapie par voie générale à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j a été effectué chez 3 patients de notre étude qui présentaient un LEAD (lupus érythémateux aigu disséminé) avec atteinte viscérale.

Tableau 7: Répartition des moyens thérapeutiques de nos malades

	Nombre de cas
Photoprotection	23
Corticothérapie locale	8
Antipaludéens de synthèse	20
Corticothérapie générale	3

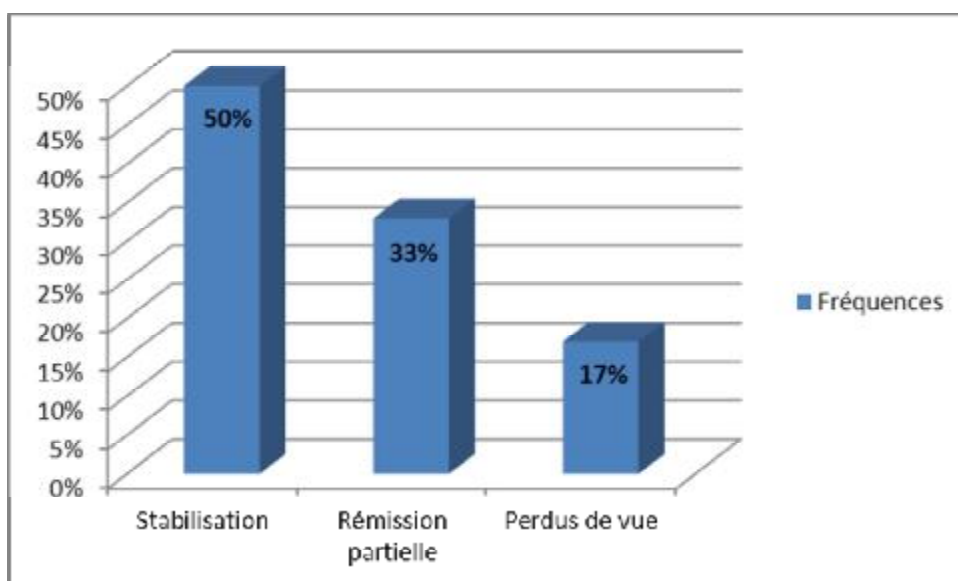
VII) Evolution et suivie.

Chez nos 23 patients suivis pour lupus cutané, l'évolution sous traitement des lésions cutanées a été marquée par la stabilisation chez 8malades (soit 35%), la rémission partielle a été retrouvée chez 11 patients (soit 48%), 3 patients ont été perdus de vue (soit 13%) et 1 seul malade (soit 4%) avait présenté une aggravation.



Graphique n°15 : Evolution sous traitement des lésions cutanées chez nos malades.

Chez les 6 malades ayant présenté des manifestations extra cutanées, l'évolution a été marquée par la stabilisation chez 3 malades soit 50 %, la rémission partielle chez 2 malades soit 33 % et seul 1 malade soit 17 % a été perdu de vue.



Graphique n° 16: Evolution des manifestations extra cutanées chez nos malades
lupiques.

Tableau 8: Répartition selon la moyenne d'évolution du lupus chez nos malades.

Evolution	Moyenne
Rémission partielle	40.5%
Stabilisation	42.5%
Perte de vue	15 %
Aggravation	2%

DISCUSSION

La discussion développera les données de la littérature, et certains articles particulièrement intéressants seront détaillés, d'autres ne seront repris que dans les tableaux récapitulatifs. Les études seront classées par pays et date de parution.

La revue de la littérature a été effectuée par recherche dans les banques de données disponibles (Med-line, Pub- Med), seules les séries de plus de 20 patients ont été retenues.

IL a été très difficile de faire la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature point par point, car pas toutes les études ont détaillé ces éléments et n'avaient pas non plus les mêmes objectifs.

Pour cela, nous allons comparer nos résultats selon chacune des études les plus représentatives effectuées dans différentes régions du monde.

I) Rappel histologique de la peau: (9, 10, 11).

1) La peau:

La peau se compose de quatre régions superposées qui sont de la surface vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

Epiderme: c'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié et kératinisé contenant quatre types cellulaires: les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Les kératinocytes sont réparties en quatre couches qui sont de la profondeur vers la surface: couche basale, couche à épines, couche granuleuse et couche cornée.

Jonction dermo- épidermique: située entre la couche basale épidermique et le derme superficiel.

Derme: réparti en zone superficiel (derme papillaire) et une zone plus profonde (derme réticulaire).

Hypoderme: constitué de lobes séparés par des septum inter lobulaires servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

2) Les annexes cutanées.

Follicule pilo-sébacé: unité physiologique comportant le poil dans son follicule, la glande sébacé qui se déverse dans le sac folliculaire et le muscle arrecteur qui réunit le follicule à une zone voisine de l'épiderme.

Glandes sudoripares: glandes en tube unique dont la partie inférieure est située dans le derme profond ou la graisse hypodermique. Le canal excréteur doit traverser tout le derme et l'épiderme pour déboucher dans le pore sudoral indépendant du follicule pileux.

Ongle: prolongement corné qui termine l'extrémité du doigt.

3) Vascularisation de la peau.

Epiderme comme tout épithélium n'est pas vascularisé, il est nourri par inhibition des réseaux capillaires des papilles dermiques.

Derme et hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen, puis de petit calibre; de capillaires et de veinules.

Des anastomoses artério-veineux se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmo- plantaires (mains, doigts, pieds et orteils).

4) Innervation de la peau

Le derme et l'hypoderme contiennent de très nombreux nerfs en provenance du système nerveux autonome, et des terminaisons nerveuses des voies de la sensibilité myélinisées ou amyéliniques.

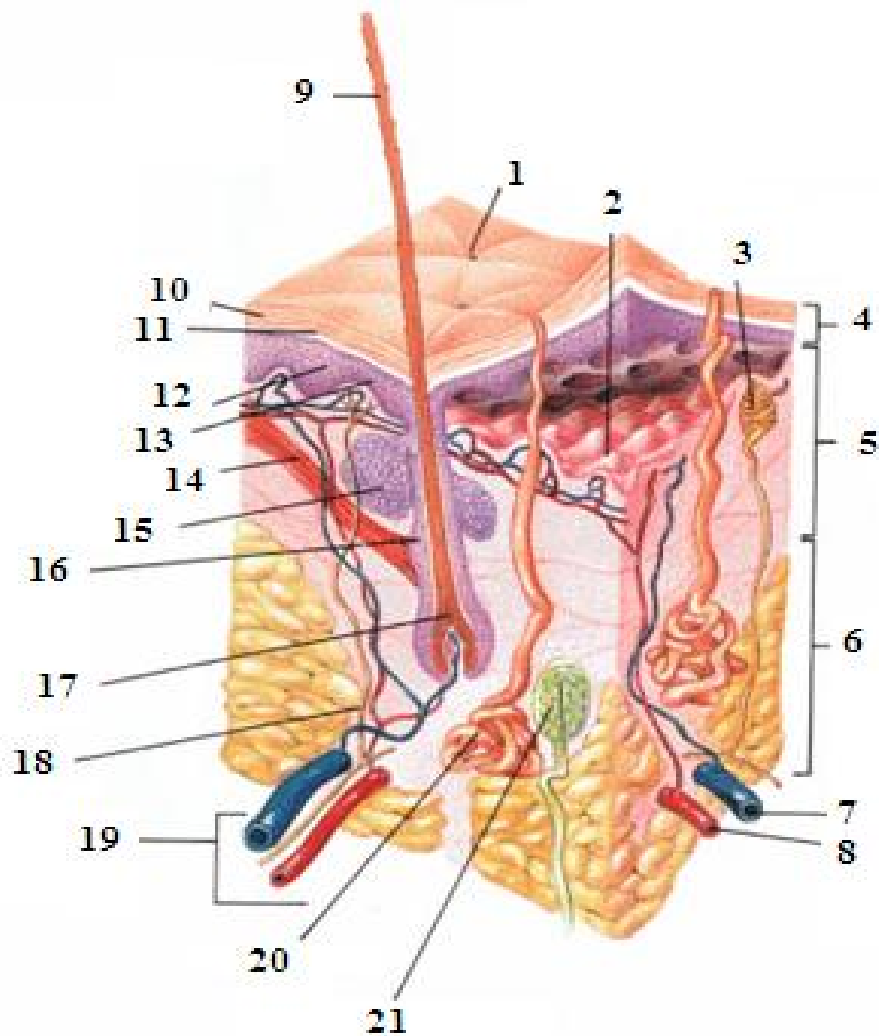


Figure 10 : Schéma illustrant les différents composants de la peau. [9]

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1/ Le pore de transpiration | 12/ Les kératinocytes |
| 2/ La jonction dermo épidermique | 13/ Les mélanocytes |
| 3/ La terminaison nerveuse | 14/ Le muscle érecteur du poil |
| 4/ L'épiderme | 15/ La glande sébacée |
| 5/ Le derme | 16/ Le follicule pileux |
| 6/ L'hypoderme | 17/ Le bulbe |
| 7/ La veine | 18/ Le nerf |
| 8/ L'artère | 19/ Le système lymphatique et vasculaire |
| 9/ Le poil | 20/ La glande sudoripare |
| 10/ La couche cornée | 21/ Le corpuscule de Pacini |
| 11/ La couche pigmentée | |

II) Physiopathologie. (12-13-14-15-16-17)

1) Physiopathologie du lupus systémique

Le lupus systémique résulte vraisemblablement d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement. Cette interaction a pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation et la production d'auto-anticorps en particulier d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.

Les arguments en faveur d'une prédisposition génétique de la maladie sont les suivants : la fréquence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux hétérozygotes, 10 % des jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux hétérozygotes, 10 % des patients lupiques ont plus d'un des membres de leur famille atteint de la maladie.

Plusieurs gènes sont probablement impliqués. Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception des déficits en protéines du complément. La présence d'un déficit homo- ou hétérozygote en C4 prédispose au lupus.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée de la maladie sont pour la plupart inconnus à l'exception des rayons ultraviolets B (280-320 nm). Bien que de nombreux médicaments puissent induire une maladie apparentée au lupus, des différences cliniques et immunologiques existent entre le lupus induit et le lupus spontané. L'appartenance au sexe féminin est un facteur de susceptibilité évident puisque la prévalence chez les femmes en âge de procréer est 7 à 9 fois supérieure à la prévalence chez les hommes, tandis que le sexe ratio femme/homme est de 3 pour 1 au cours des périodes pré- et post ménopausiques.

2) Physiopathologie du lupus cutané.

La physiopathologie du lupus cutané est complexe et non univoque. Les causes précises de la maladie restent, à ce jour, inconnues. Il est néanmoins avéré que le système immunitaire est activé de façon anormale et que ce dysfonctionnement est au coeur de la physiopathologie de la maladie.

Les lupus cutanés résultent vraisemblablement, comme le lupus systémique, d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement, ayant pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B, qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation. Cette réponse immunitaire est essentiellement localisée au niveau de l'interface dermo-épidermique, ce qui suggère l'existence de cibles antigéniques situées à la surface des kératinocytes de la couche basale de l'épiderme.

Les connaissances actuelles ne permettent que de distinguer des facteurs étiologiques incriminés dans le déclenchement des lésions lupiques, alors que la nature des processus initiaux reste incertaine et probablement hétérogène.

ü Facteurs étiologiques.

Ces facteurs externes associés ne déclencheraient la réaction lupique que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé.

a) Facteurs génétiques.

L'importance des facteurs génétiques est suspectée depuis longtemps. Les modèles murins ont montré que la modification génétique d'une seule molécule impliquée dans la clairance des corps apoptotiques, la cascade du complément ou l'activation et la survie lymphocytaire peut induire un lupus [12].

Chez l'homme, la contribution génétique au développement du LS est probablement majeure chez les patients porteurs d'un déficit génétique de l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4).

Malheureusement, les gènes précisément impliqués ainsi que la nature des anomalies qui les affectent restent encore largement inconnus.

Ceux qui sont actuellement connus codent pour des protéines qui ont un rôle dans le système immunitaire [13].

b) Facteurs exogènes ou facteurs environnementaux.

Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée cutanée de la maladie sont pour la plupart inconnus, à l'exception des UVB et à un moindre degré des UVA qui favorisent l'apoptose des kératinocytes.

c) Kératinocyte apoptotique: source des auto antigènes du lupus cutané.

L'apoptose est un mécanisme génétiquement programmé par lequel une cellule meurt sans entraîner de nécrose, c'est-à-dire sans réaction inflammatoire.

Très souvent, ce mécanisme est déclenché par la stimulation d'un récepteur membranaire, appelé Fas (Apo-1, appartenant à la super famille des récepteurs au tumor necrosis factor [TNF]), par un Fas-ligand présent notamment sur les cellules du système immunitaire essentiellement les lymphocytes T [10].

Les kératinocytes sont capables d'exprimer cette molécule Fas, notamment après irradiation UV. Il a récemment été montré que les kératinocytes des patients lupiques pourraient ainsi être beaucoup plus sensibles à l'apoptose induite par les UV [11].

La présence, chez les patients, de lymphocytes B et T auto réactifs laisse supposer l'existence d'un ou de plusieurs «auto antigènes lupiques». La synthèse

des données actuelles amène à penser que ce (ces) auto antigènes est (sont) associé(s) aux phénomènes d'apoptose [16].

Il a été montré que les différents antigènes contre lesquels les patients développent des auto anticorps (ADNn, nucléosomes, RNP, SSA et SSB) se regroupent dans les « bourgeons » présents à la surface des cellules en apoptose.

De façon encore plus démonstrative, l'injection directe de corps apoptotiques ou de cellules dendritiques ayant endocyté des corps apoptotiques induit chez la souris, l'apparition d'anticorps antinucléaires, de lymphocytesT autoréactifs et les dépôts d'anticorps dans les reins. Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages ou le complément pourraient participer à la rupture de tolérance simplement par la présence en excès d'auto antigène.

A cet égard, plusieurs souris invalidées pour des gènes de molécules impliquées dans la clairance des corps apoptotiques (C1q, SAP, ADNse, Mer, MFG-E8 et Transglutaminase II) développent une accumulation de matériel apoptotique et une maladie proche du lupus.

3) Pathogénie.

Les UV induisent l'expression par les lymphocytes et les kératinocytes des médiateurs pro inflammatoires dont le chef de file est l'IL-1 le $\text{TNF}\alpha$, prostaglandine, protéases E, et l'histamine,

ce qui aboutit à l'activation des cellules résidentes comme les cellules endothéliales, les fibroblastes, les lymphocytes, et à l'attraction vers la jonction dermo-épidermique des cellules circulantes comme les monocytes et les lymphocytes par le biais d'une stimulation caractéristique des différentes molécules d'adhésion telle que l'inter cellular adhesion molecule (ICAM) dont l'expression

aberrante, sous l'influence des cytokines, pourrait faciliter le recrutement de cellules pro-inflammatoire (fig11). [13]

D'autre part, la mauvaise clairance de ces auto antigènes et le dysfonctionnement des cellules immuno-régulatrices cutanées qui inhibent les modèles anormaux de l'inflammation cutanée aboutit à une rupture de la tolérance du soi et par conséquent à une réponse immunologique cellulaire et humorale détruisant les kératinocytes et donc l'apparition des poussées cutanées. (fig. 12)

Cependant, si ce modèle a été établi pour les formes aigu et subaigu du lupus, il semble moins concluant pour les formes chroniques et n'explique pas encore d'une façon convaincante ses caractéristiques cliniques.

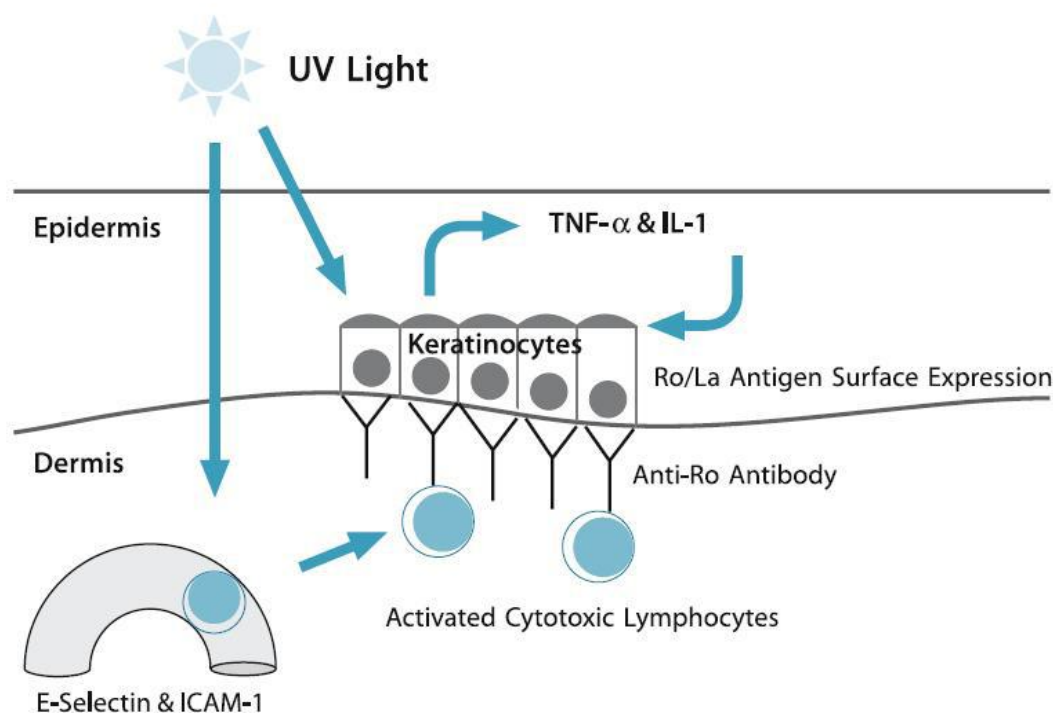


Figure11: Rôle des ultraviolets (UV) dans la pathogénie du lupus cutané.(13)

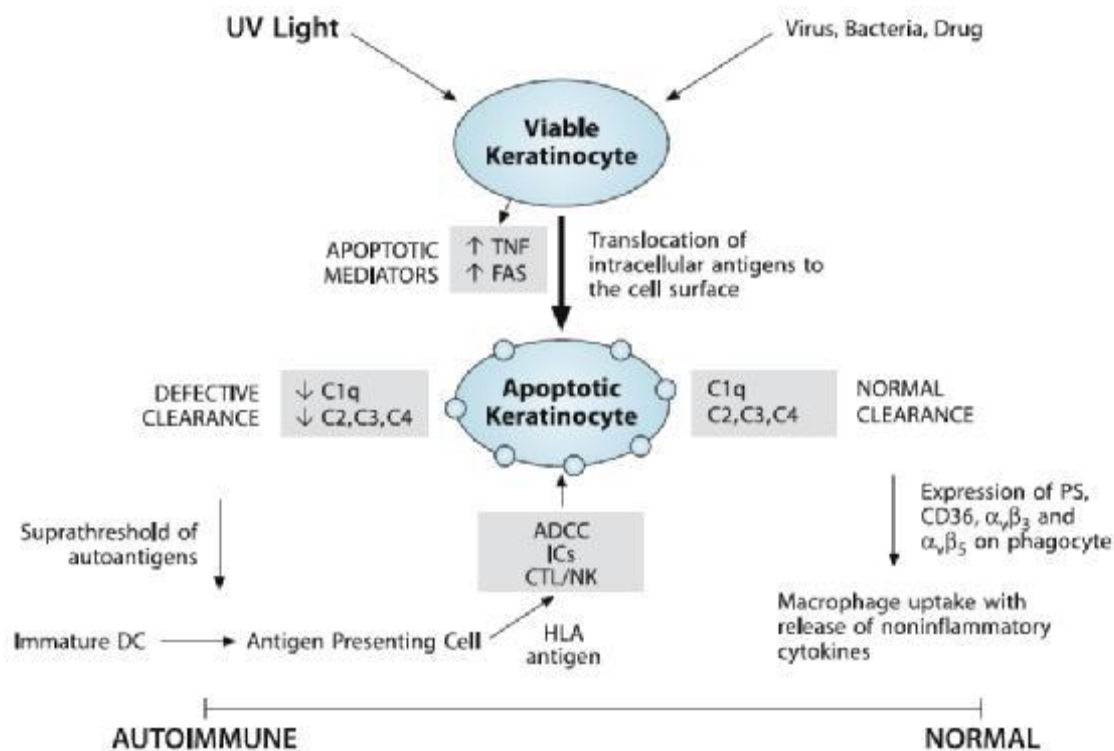


Figure 12: Rôle de la mauvaise clairance des auto-antigènes dans la pathogénie du Lupus cutané. (14)

4) Conclusion.

Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'évènements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale. Sur la base des recherches actuelles, les mécanismes cellulaires en cause dans la physiopathologie du lupus cutané peuvent être résumés ainsi :

- un défaut de clairance des kératinocytes en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires.
- les cellules dendritiques captent ces auto-antigènes et activent les lymphocytes T auto réactifs qui contrôlent, à leur tour, l'activation et la sécrétion d'auto anticorps par les lymphocytes B.
- le dépôt au niveau de la jonction dermo-épidermique de complexes immuns induit ensuite l'inflammation tissulaire.
- plusieurs boucles de régulation se mettent en place et entretiennent la réaction auto-immune.

III) Données épidémiologiques.

Pendant des décennies, le lupus a été considéré comme une affection rare et fréquemment mortelle. Mais depuis l'amélioration des moyens diagnostiques et l'avènement des techniques immunologiques, le nombre de cas rapportés ne cesse d'augmenter.

1) L'âge.

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients se situait dans l'intervalle 19 et 68 ans avec une moyenne de 39.78 ans, cet âge moyen est supérieur à celui observé par Cereva et al (27,5ans) [18]

Cependant, le lupus cutané peut apparaître en dehors de l'intervalle 15 et 55 ans (selon Font et al) témoignant que cette pathologie peut toucher toutes les tranches d'âge. [19]

Tableau9: Répartition des patients selon l'âge.

série	Limites d'âge	L'âge moyen
Cervera et al [18]	15-40 ans	27, 5 ans
Font et al. [19]	< 15ans >55ans	
Notre Série	19-68 ans	39,78

2) Le Sexe. [18]- [20]

La répartition selon le sexe a été caractérisée, dans notre série, par une nette prédominance féminine (74%de femmes pour 26% d'hommes), se rapprochant ainsi des données de la littérature (88% à 91% de femmes).Cette prédominance féminine, plus prononcée dans la tranche d'âge entre 21et 40 ans suggère l'intervention d'un facteur hormonal.

Tableau10: Prédominance féminine et sexe ratio F/H.

Séries	Fréquence de Sexe féminin	Sexe ratio F/H
Cervera et al [18]	91%	10/1
Ginzler et al [20]	88%	9/1
Notre série	74%	2,8/1

3) Lupus et maladies associées. [21-22]

Dans notre série, 8% des patients avaient des ATCD familiaux de lupus dont le lien de parenté était du premier degré.

De même d'autres tares familiales ou personnelles secondaires à un désordre immunologique (diabète, dysthyroïdie, MICI) ont été associées, ce qui suggère l'intervention des facteurs héréditaires.

Ces derniers ont fait l'objet de plusieurs études comme celles réalisées sur des familles américaines et qui ont conclu que 10% des patients atteints d'un LS ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de la maladie lupique et que le risque de survenue de lupus systémique varie entre 5% chez les jumeaux hétérozygotes et 25-50% chez les homozygotes.

4) Lupus et soleil. [23]

Le déclenchement par l'exposition solaire des lésions lupiques ou photosensibilité est très difficile à évaluer.

Grossièrement, il est noté chez 25 à 80% des malades ayant un lupus cutané, les rayonnements nocifs étant surtout les UVB et à un moindre degré les UVA et le visible. [23]

Dans notre série la photosensibilité a été rapportée dans 70% des cas ce qui concorde avec les données de la littérature.

IV) Données cliniques.

1- les manifestations dermatologiques du lupus.

De nombreuses manifestations dermatologiques sont observées au cours du lupus systémique. Elles peuvent être schématiquement classées, selon le mécanisme lésionnel, en trois groupes :

Les lésions lupiques (atteinte de l'interface dermo-épidermique), les lésions vasculaires et autres manifestations.

Toutes formes confondues, la fréquence de L'atteinte cutanée au cours du lupus systémique varie entre 72% et 85% dans un service de médecine interne. Cette fréquence atteint 100% dans un service de dermatologie.

L'atteinte cutanée dans le lupus systémique est inaugurale dans 23% à 28% des cas [12]. L'incidence et la prévalence varient considérablement en fonction de la forme clinique, la répartition géographique, de l'origine ethnique et de la population étudiée. [13]

a) Lupus érythémateux aigu (LEA). [24-25-26-27-28-29-30-31-32]

Bien que la forme localisée soit le modèle habituel de présentation du lupus érythémateux aigu, celui ci peut assumer une distribution générale.

Les manifestations cliniques typiques de la forme localisée sont caractérisées par un aspect érythémateux, plus au moins oedémateux ou squameux, voire papuleux, prédominant sur les joues et le nez en vespertilio ou en « loup», respectant relativement les sillons nasogéniens, s'étendant souvent sur le front, le menton, et le cou dans la zone du décolleté avec un oedème faciale, parfois grave. (fig13)

Cette forme peut disparaître sans séquelles mais parfois devient confluyente et hyperkératosique (fig14).



Figure13: Erythème en vespertilion: Lupus érythémateux aigu du visage [24]



Figure14: Lupus érythémateux aigu forme confluyente et hyperkératosique. [24]

La forme diffuse prédomine essentiellement sur les zones photoexposées, réalisant une éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse. Sur le dos des mains, les lésions lupiques atteignent surtout les zones interarticulaires qui, à l'inverse, sont respectées dans la dermatomyosite, élément important dans le diagnostic différentiel. (fig15)



Figure15: Plaques érythémateuses atteignant les zones interarticulaires de la face dorsale de la main. [24]

Les lésions muqueuses du lupus aigu sont érosives, buccales pouvant gêner l'alimentation, génitales beaucoup plus rares. (fig16)



Figure16: Lupus érythémateux aigu érosif de la bouche. [24]

Toutes ces lésions régressent rapidement sans cicatrice en dehors d'une éventuelle hyperpigmentation séquellaire chez le sujet noir.

Les lésions de lupus érythémateux aigu peuvent être confondues avec les lésions de rosacée qui comportent des télangiectasies et des pustules, avec une dermatite séborrhéique localisée principalement dans les plis naso-géniens, avec une dermatomyosite dont l'éruption prédomine sur les paupières supérieures de couleur lilacée, et aux mains sur les zones articulaires. Les formes disséminées évoquent rarement un eczéma, une éruption virale ou une nécrolyse épidermique toxique.

L'examen anatomopathologique avec immunofluorescence directe en zone lésionnelle permet d'éliminer la majorité de ces diagnostics, excepté la dermatomyosite qui peut être distinguée par ces caractéristiques cliniques.

Dans notre étude le lupus érythémateux aigu a été retrouvé dans 14 % des cas dont la majorité étaient des femmes de moins de 40 ans. Cette fréquence est différente de celle trouvée par YELL et AL qui avaient conclu une fréquence de l'ordre de 30 à 60% mais avec la même nette prédominance féminine.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients présentant une forme aiguë du lupus cutané ont plus de probabilité de développer des atteintes systémiques d'où leur hospitalisation dans le service de Médecine interne.

b) Le lupus érythémateux subaigu (LES). [33-34]

Cliniquement, le lupus érythémateux subaigu se manifeste initialement par des lésions maculeuses, érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers des lésions annulaires ou vers un aspect psoriasiforme.

Les lésions annulaires ont des contours polycycliques à bordure érythématosquameuse ou vésiculo-croûteuse avec un centre hypopigmenté grisâtre parfois couvert de télangiectasies. (Fig17)



Figure17: Lupus érythémateux subaigu annulaire. [35]

Dans la forme psoriasiforme, les lésions sont papulosquameuses, psoriasiformes ou pityriasiformes, pouvant confluer pour réaliser une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative. (Fig18)



Figure18: Lupus érythémateux subaigu psoriasiforme .[35]

Quelque soit leur aspect, les lésions ont une topographie évocatrice du fait d'une distribution prédominante sur les zones photo-exposées de la moitié supérieure du corps.

Le diagnostic peut prêter à confusion avec une dermatophytie, un eczéma annulaire, un érythème polymorphe, un psoriasis, un pityriasis rosé de Gibert ou une toxidermie.

L'examen anatomopathologique avec immunofluorescence directe en zone lésionnelle permet d'éliminer la majorité de ces diagnostics, excepté l'érythème polymorphe en cas de syndrome de Rowell ou une toxidermie en cas de lésions diffuses.

Dans ces derniers cas, c'est le contexte clinique qui oriente vers le diagnostic de LES.

La régression des lésions est plus ou moins rapide, sans atrophie cicatricielle mais avec des troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation) et des télangiectasies séquellaires.

Le lupus érythémateux subaigu touche 10 à 15% des patients ayant un lupus systémique. Le LES est préférentiellement associé aux haplotypes HLA-B8, DR3 et aux anticorps anti-Ro (SS-A). [38]

Dans notre série, la fréquence du lupus érythémateux subaigu était seulement de 4%, ceci peut s'expliquer par le fait que ce lupus subaigu atteint préférentiellement les femmes d'origine caucasienne et surtout de la cinquième décennie [36-37].

c) Le lupus érythémateux chronique. (LEC)

Les lésions cutanées de lupus érythémateux chronique représentées par le lupus discoïde, le lupus à type d'engelures le lupus tumidus et le lupus profond ou panniculite lupique, sont observées dans 15 à 20% des cas au cours de lupus systémiques. [39]

◆lupus érythémateux discoïde (LED). [40]

C'est la forme clinique la plus fréquente du LEC, il se manifeste cliniquement par des plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires:(fig19)

- Erythème surtout net en bordure parcouru de fines télangiectasies
- Squames épaisses s'enfonçant en clou dans les orifices folliculaires.
- Atrophie cicatricielle prédominant au centre des lésions.



Figure 19: Lupus discoïde du visage. [24]

Les lésions souvent multiples et symétriques sont surtout localisées au visage prenant parfois une disposition en aile de papillon avec atteinte fréquente des oreilles.

L'atteinte du cuir chevelu est fréquente, laissant une alopécie cicatricielle définitive. Différentes formes cliniques existent selon la prédominance ou la répartition de ces lésions élémentaires.

L'atteinte muqueuse, essentiellement buccales, notamment les demi muqueuses des lèvres, le palais et la face interne des joues seraient présentes dans 25% des cas, alors que l'atteinte linguale ainsi que des autres muqueuses est rare.

Le diagnostic différentiel se fait essentiellement avec une tuberculose verruqueuse, une leishmaniose cutanée, une teigne suppurée ou un eczéma chronique de contact allergique. [42]

◆) le lupus tumidus. [42]

Les lésions, principalement localisées au visage, sont caractérisées par un ou plusieurs placards nettement saillants, arrondis ou ovalaires, de teinte rouge violacé, à bords nets et de consistance oedémateuse sans hyperkératose folliculaire. Elles disparaissent souvent sans cicatrice. (Fig. 20)



Figure. 20: LEC à type de lupus tumidus du visage. [42]

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le LE subaigu et les infiltrats lymphocytaires bénins cutanés.

◆) le lupus à type d'engelures. [42]

Il réalise des lésions violacées souvent ulcérées, prurigineuses et douloureuses, localisées aux extrémités des doigts et des orteils, mais aussi aux oreilles, nez, mollet, talons, coudes et genoux (Fig21).



Fig21: Lupus érythémateux chronique à type d'engelures. [39]

L'évolution est souvent aggravée par le froid. L'aspect clinique peut-être confondu avec une sarcoïde, des engelures, ou les lésions de vascularite.

◆) panniculite lupique ou lupus érythémateux profond. [39]

Les lésions siègent préférentiellement sur le tiers supérieur des bras, les joues ou les cuisses. Plus rarement sont atteints les seins, l'abdomen, la région périoculaire ou parotidienne. Il se manifeste initialement par des nodules ou des plaques infiltrées de taille variable qui s'ulcèrent par la suite dans 30% des cas en laissant une atrophie cicatricielle surtout sur les bras et les cuisses permettant parfois un diagnostic rétrospectif. (fig. 22)



Figure. 22: Panniculite lupique (atrophie cicatricielle). [40]

Le diagnostic différentiel se pose cliniquement avec les vascularites nodulaires ou les autres panniculites.

De façon globale toute forme confondue l'incidence mondiale du LEC est mal connue. Et cette forme débute souvent entre 20 et 40 ans, mais peut également survenir aux âges extrêmes de la vie [41].

La prédominance féminine est moins nette que dans les autres formes, le sexe-ratio femmes/hommes variant de 3/2 à 3/1.

De point de vue fréquence, certains auteurs considèrent le LEC comme étant deux à trois fois plus fréquent que le lupus systémique [42].

À l'inverse, d'autres le considèrent sept fois plus fréquent [43].

La prévalence du LEC serait comprise entre 2 et 100/100 000, l'ampleur de cet intervalle témoignent de l'absence de données épidémiologiques fiables.

Sur le plan nationale une étude réalisée au service de Dermatologie du CHU Ibn Sina de rabat sur 168 patients, 142 cas (84, 7%) de lupus discoïde, 14 cas de forme tumidus (8, 3%), 6 cas (3, 5%) de lupus à type d'engelures et 6 panniculites lupiques (3, 5%).

Dans notre étude, la fréquence du LEC était estimée à 83 %, le lupus discoïde était de loin la forme du LEC dominante (95 % des patients ayant LEC). Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par J.bouhllab et Yell et AL (voir tableau 7). Par ailleurs, notre série est marquée par l'absence de certaines formes comme le lupus à type d'engelures et le lupus tumidus.

Tableau 11: Répartition des différentes formes cliniques du LEC.

série	Lupus discoïde	Lupus tumidus	Lupus à type d'engelures	Panniculite lupique
Grigor et AL 1978 [44]	22%	-	-	-
Weinstein et AL [45]	11%	-	11%	-
Yell et AL 1996 [46]	25%	2%	-	-
Sontheimer et provost [47]	-	-	-	-
Grossberg et Al [48]	-	-	-	2-10%
J.bouhllab 2004 [49]	84,7%	8,3%	3,4%	3,6%
Notre série 2009	95%	-	-	5%

d) Association des différentes formes cliniques.

Les différents types de lupus cutané peuvent être associés chez un même malade.

Dans notre étude, on notait l'absence de formes associées de lupus cutané ce qui s'éloignent des résultats de Watanabe et Tsuchida qui avaient constaté sur une étude sur 191 malades avec un lupus cutané, 68 % avaient un seul type de lésion et 29 % en avaient 2. [50]

2/ Atteintes extra cutanés du lupus. [51-52]

En raison du polymorphisme du lupus systémique, la description d'une forme typique est impossible. Les principales manifestations seront décrites en indiquant leur fréquence. Les atteintes viscérales, qui peuvent toutes révéler la maladie, s'associent lors des poussées à des signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement.

◆Les manifestations rhumatologiques :(84%)

Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et figurent volontiers au premier plan du tableau clinique : parfois simples arthromyalgies, mais le plus souvent il s'agit d'arthrites vraies.

◆Les manifestations hématologiques :(22%)

Elles portent sur les trois lignées :

- Une anémie, le plus souvent inflammatoire, est présente lors des poussées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, les autres causes d'anémie (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique...) sont plus rares ;
- La leucopénie modérée, habituelle lors des poussées, résulte d'une lymphopénie (surtout T) et parfois d'une neutropénie.
- Une thrombopénie périphérique est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie ;
- les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin.

◆Les anomalies immunologiques :(50%)

Les auto-anticorps de spécificité variée sont dominés par les facteurs antinucléaires(FAN). La présence de FAN ne constitue qu'un test d'orientation, et il est indispensable de préciser leur spécificité.

La recherche d'anticorps anti-ADN bicaténaire (aussi appelé natif) par le test radioimmunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test ELISA, est un examen moins sensible que l'étude des FAN, mais beaucoup plus spécifique du LED, dont il constitue aujourd'hui l'élément-clé du diagnostic biologique.

◆Atteinte rénale :(39%)

Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence est estimée à 39 %, plus élevée si l'on se base sur les données de biopsies rénales systématiques. L'atteinte rénale survient en règle dans les premières années d'évolution.

◆Les manifestations pleuropulmonaires :(7%)

- les pleurésies lupiques, uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont très corticosensibles.
- les atteintes pulmonaires sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante : toux, hémoptysie, dyspnée, parfois anomalies auscultatoires.

Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrateurs et récidivants ou d'atélectasies en bande.

La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LEAD traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse.

- l'hypertension artérielle pulmonaire est rare.

◆Les manifestations cardiaques :(30%)

Elles peuvent toucher les trois tuniques.

- les péricardites, parfois révélatrices, sont fréquemment latentes et découvertes par une échographie systématique. Leur corticosensibilité est spectaculaire.
- l'atteinte myocardique spécifique du lupus se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction ;
- l'endocardite de Libman-Sacks est reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL (syndrome des anticorps antiphospholipides). Anatomiquement, les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du coeur gauche. Cette endocardite expose à diverses Complications: dégradation hémodynamique, greffe oslérienne, thrombose valvulaire source d'embolies artérielles.
- enfin, les rares cas d'insuffisance coronarienne sont généralement secondaires à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée.

◆Les manifestations neuropsychiatriques. :(2%)

Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. Leur expression clinique est très variable: crises comitiales généralisées ou focalisées, manifestations centrales déficitaires, d'installation plus ou moins rapide: hémiplegie, monoplégie, voire paraplégie, méningite lymphocytaire aseptique, plus rarement: chorée, troubles de conscience, syndromes encéphalitiques graves, paralysie des nerfs crâniens, neuropathie périphérique, les migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, ne doivent pas être confondues avec une manifestation organique.

Les mécanismes responsables de l'atteinte neurologique centrale du LEAD restent mal compris. La place des phénomènes thrombotiques artériels, voire veineux, est probablement primordiale.

Les troubles psychiques sont prédominés par : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement diverses (neuro-lupus, état réactionnel, complication du traitement corticoïde).

Tableau12: Comparaison entre la fréquence des différents atteintes extra-cutanées de notre série et celle de Cervera et AL.

Type d'atteinte	Notre série 2009.	Série de Cervera et AL.1993 [52]
atteinte articulaire	33%	84%
atteinte hématologique	20%	22%
atteinte immunologique	50%	50%
atteinte rénale	17%	39%
Fièvre	50%	52%
atteinte pleuropulmonaire	0%	7%
atteinte cardiaque	0%	30%
neuropsychiatrique	0%	2%

Cette différence entre les deux études peut s'expliquer par le fait que notre étude a été effectuée au service de Dermatologie ou la plupart des malades (74%) avaient un lupus cutané pur et seulement 26% avaient présenté des signes extra cutanées.

V) Données histologiques.

Une biopsie cutanée pour étude histologique standard ainsi que l'application de l'IFD en zone lésionnelle et/ ou en peau non lésionnelle peut être un complément puissant à la fois pour le diagnostic et la classification du lupus cutané, et permettant donc de suivre une stratégie thérapeutique logique. [53]

Le LE possède un large spectre de signes histologiques qui sont reliés aux stades des lésions, mais certains signes sont communs à tous les stades exemple: le dépôt de mucine.

L'histologie suit la classification clinique du lupus qui est; (voire tableau 13)

- ✓ Lupus aigu systémique.
- ✓ Lupus subaigu.
- ✓ Lupus chronique discoïde.

IL existe d'autres variantes du LE moins fréquentes ayant leurs propres aspects histologiques et qui ne sont que des sous types des trois grandes catégories, telles: lupus tumidus, lupus à type d'engelures, panniculite lupique, lupus bulleux... [54]

1/ Aspects anatomo pathologiques des localisations cutanées du lupus et leurs diagnostics différentiels.

A. Le lupus aigu systémique : [55]

Le lupus aigu systémique fait partie selon les découvertes histologiques récentes, des "dermatoses invisibles".

Les biopsies cutanées montrent:

a) Au niveau de l'épiderme:

Occasionnellement, on peut retrouver une atrophie de l'épiderme avec perte de sa structure rétiforme, la couche cornée est normale ou le siège d'une parakératose inégale et les bouchons cornés ne sont pas fréquents.

b) La jonction dermo-épidermique:

On assiste rarement à un épaissement de la membrane basale. Par contre, on trouve souvent une légère dégénérescence vacuolaire des kératinocytes basales avec marquage focal des lymphocytes le long de la JDE. (Figure 23)

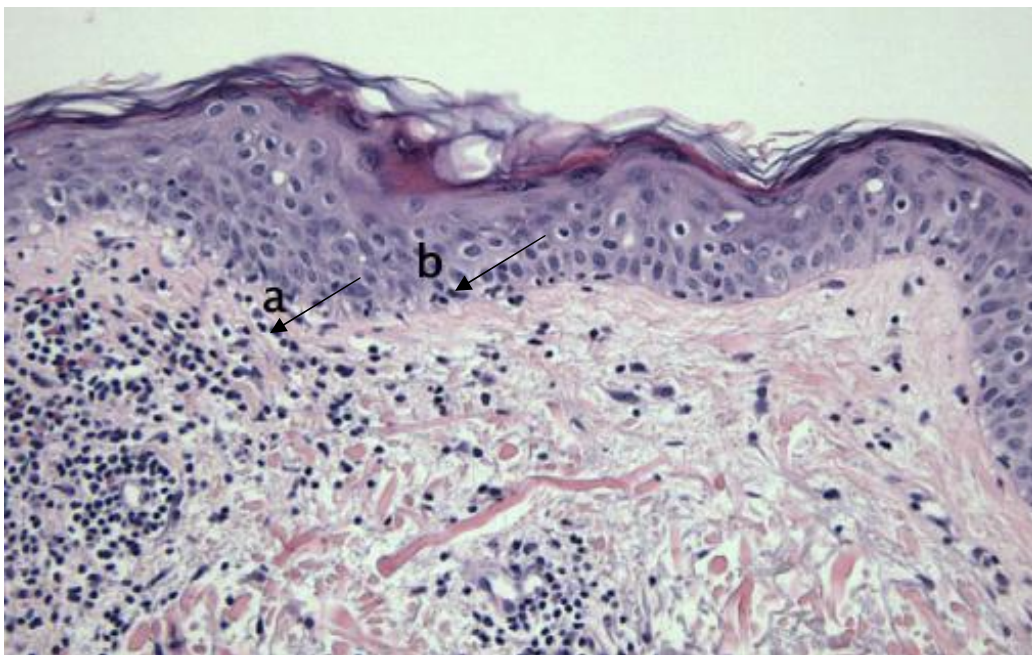


Figure 23: Dermatite de l'interface chez un malade suivi pour LEAD[55]

a) Les lymphocytes grignotent la lame basale

b) Avec exocytose suprabasilaire

c) Au niveau du derme:

Le derme est typiquement le siège d'un dépôt de mucine appréciable à la lumière microscopique H et E. (Figure 24)

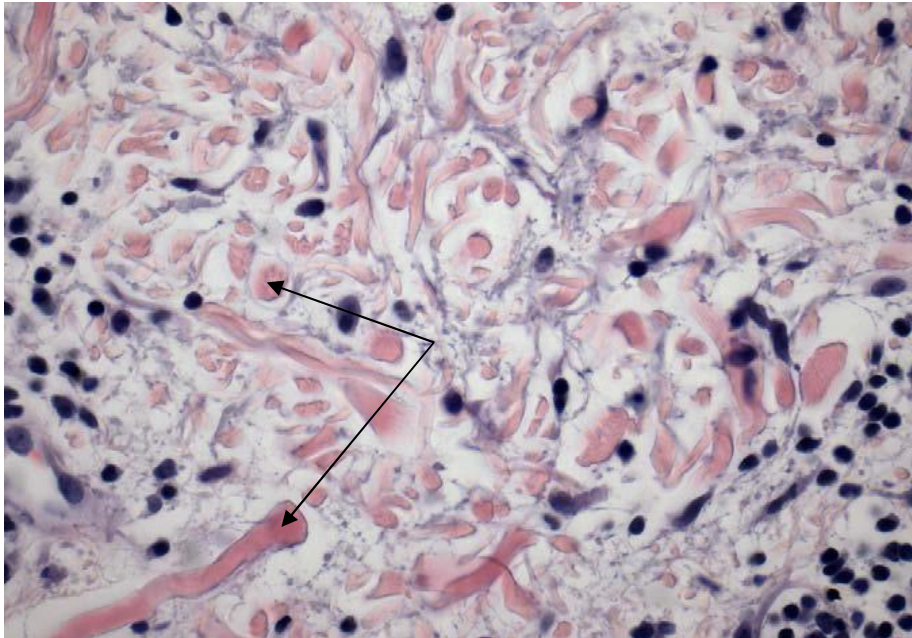


Figure 24: Dépôt de mucine chez un patient suivi pour LEAD, reconnu par sa forme en brins de perles et en globules basophiles adhérentes et entre les faisceaux de collagène (H et E). [55]

Ces dépôts de mucine prennent une couleur bleue avec le fer colloïdal ou à la préparation au bleu alcian.

Ceci étant le signe le plus utilisé pour porter le diagnostic du LE devant les autres causes de "Dermatite de l'interface pauci inflammatoire", telles: la réaction médicamenteuse morbiliforme, GVHD (Acute Graft Versus Host Disease), l'érythème aigu polymorphe, le vitiligo et les exanthèmes viraux. [55]

Autres caractéristiques: les histiocytes arrondies contenant des débris nucléaires siégeant en général auprès de la JDE (jonction dermo-épidermique) et qui sont intensément positives au lysozyme. Ces PDC (Processing Plasmacytoid Dendritic

Cells), constituent une partie intégrante dans la Pathogénie du LE et seront donc absentes dans ses diagnostics différentiels histologiques. (Figure25)

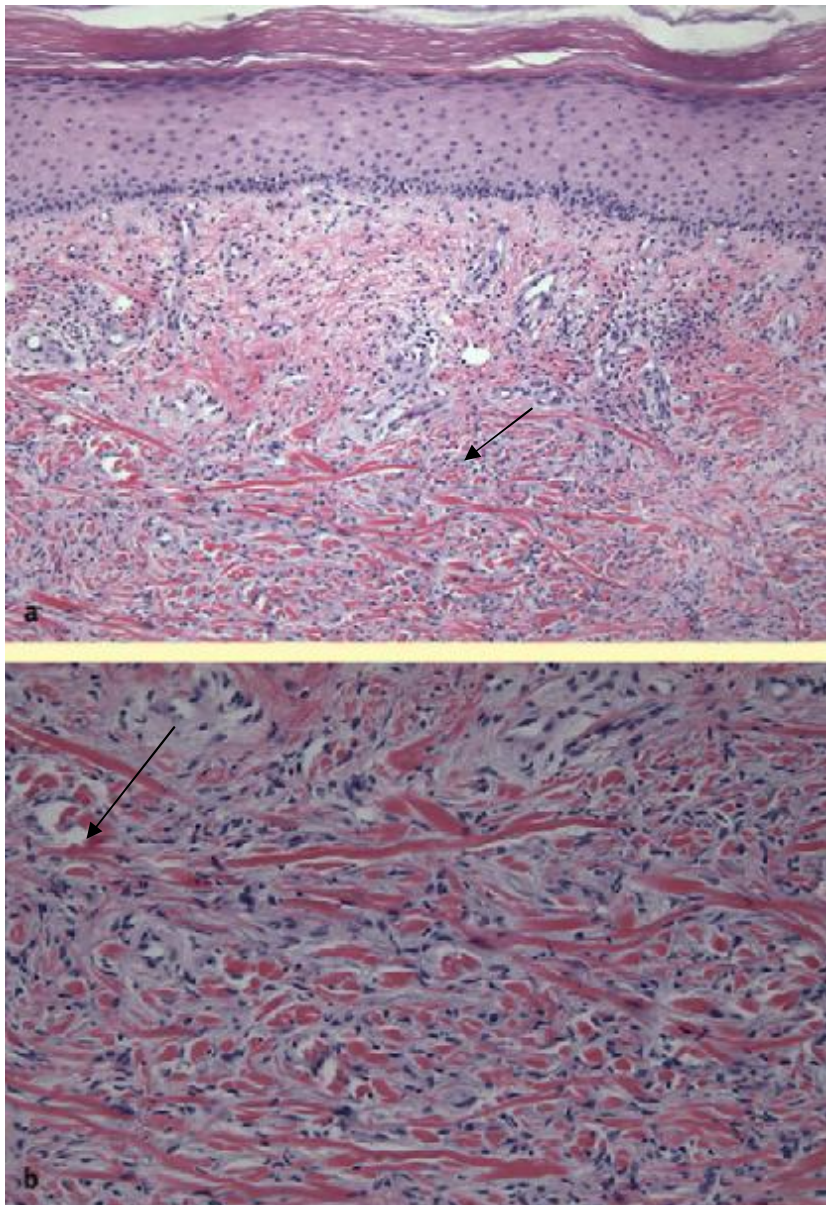


Figure 25: Infiltrat histiocytaire interstitiel dermique chez un patient ayant LES. [55]

- a) Visible ici par sa coloration bleue (PAS) au sein des dépôts de mucine.
- b) Les cellules ont un grand cytoplasme et forment un infiltrat sous forme de granulome annulaire.

Les corps colloïdes au niveau du derme papillaire avec parfois une fibrose sous épithéliale peuvent être un indice pour ATCD de blessures épidermiques.

Les éosinophiles sont rares ou absents et leur présence devrait faire penser au LE induit par les médicaments, GVHD ou réaction médicamenteuse morbiliforme.

Sur les 3 biopsies des malades de notre série ayant le lupus cutané aigu, l'épiderme était le siège d'une vacuolisation de la basale et d'orthokératose avec une atrophie épidermique occasionnelle.

Le derme était le siège d'infiltrats inflammatoires de type lympho-plasmocytaire surtout, répartis soit en péri annexiel soit en péri vasculaire ou mixte.

Parmi ces 3 biopsies, un seul cas répondait aux critères histopathologiques du lupus aigu systémique définis par Margo et Al. [58]

B- Le lupus subaigu: [56-57]

Au niveau de l'épiderme, l'atrophie est typique du LE subaigu.

La membrane basale est fréquemment épaissie, ceci a une grande valeur diagnostic du LE subaigu, mais n'est pas aussi prononcée que dans le LE discoïde.

L'interface est le siège d'une dermatite avec exocytose supra basilaire des lymphocytes associée à une nécrose kératinocytaire, en l'absence d'infiltrats profonds péri annexiel ou péri vasculaire. (Figure26)

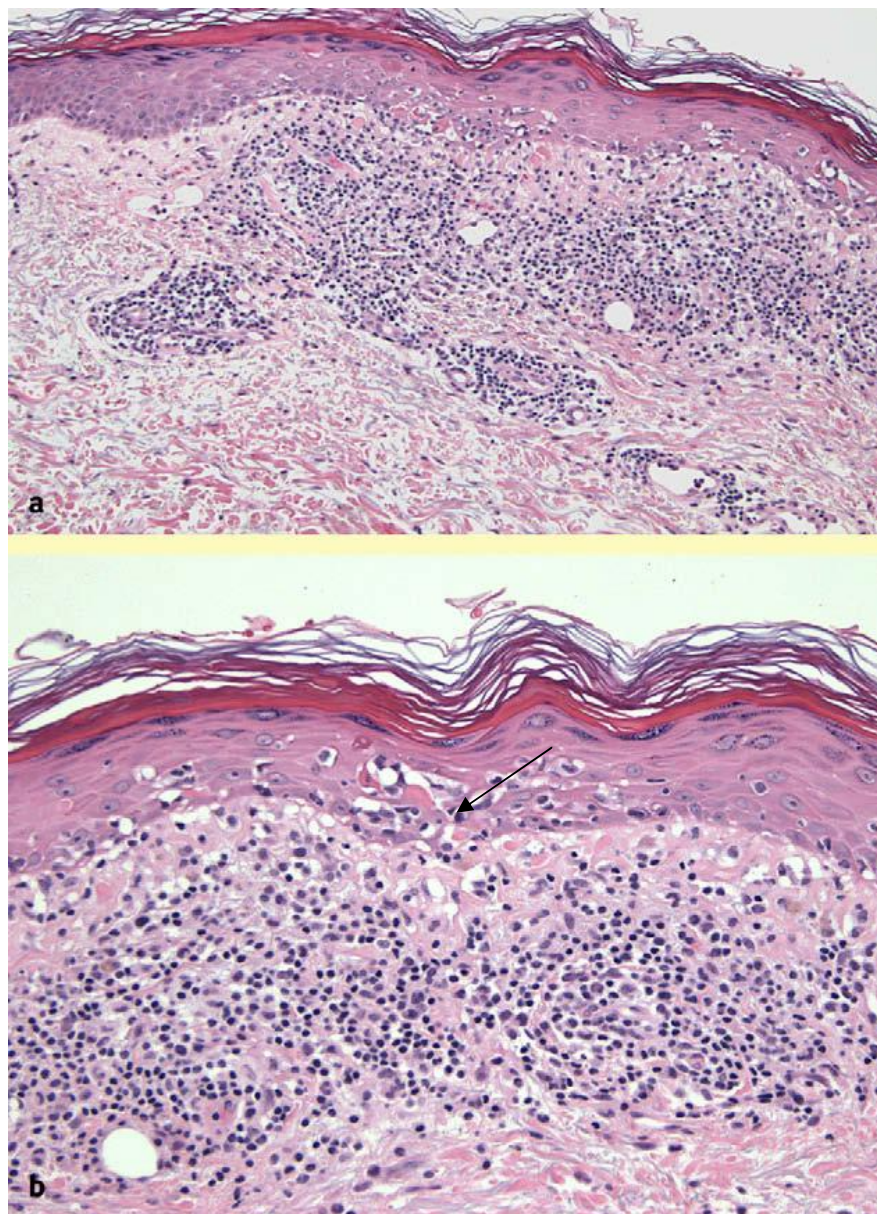


Figure 26: LE subaigu. [56]

a) Dermatite de l'interface

b) Exocytose lymphocytaire supra basilaire

Ces changements de l'interface comprennent des zones de dermatite lichénoïde (Figure 24); ainsi le LE subaigu peut être considéré comme l'un des syndromes lichénoïdes qui sont: LE subaigu, LE subaigu associée aux anti Ro (anti SSA) et MTCD (Mixed Connective Tissue Disease). [56-57]

Les signes histologiques de distinction du LE subaigu avec le lichen plan sont: la présence de parakérathose; la diminution des cellules de la couche granulaire; la présence d'importants lymphocytes autour des kératinocytes nécrotique au niveau de la couche à épine et les dépôts mésenchymateux de mucine.

Ces dépôts de mucine mésenchymateux constituent donc, un critère utile de distinction du LE subaigu avec les autres causes de dermatite lichénoïde atrophique comme le lichen plan atrophique et la toxidermie lichénoïde.

Pour les patients ayant MTCD, ils peuvent développer une éruption ressemblant à celle du LE subaigu cliniquement et microscopiquement, mais la sérologie devrait faire la différence puisque dans MTCD les anti RNP sont positives alors que dans le LE subaigu c'est plutôt les anti Ro (anti SSA).

Dans notre étude la seule biopsie révélant le lupus subaigu décrit: un épiderme atrophique avec un infiltrat inflammatoire dermique lymphocytaire en bande et en péri vasculaire, ce qui répond aux critères histopathologiques du LES établis par Margo et Al. (tableau 13)

C) Le lupus chronique discoïde. [58-59]

Les lésions du lupus discoïde sont caractérisées par une dermatite de l'interface impliquant les follicules pileux et l'épiderme avec un infiltrat lymphocytaire en péri annexiel et péri vasculaire au niveau du derme superficiel et profond de densité variable allant de modérée à importante. (Figure 27)

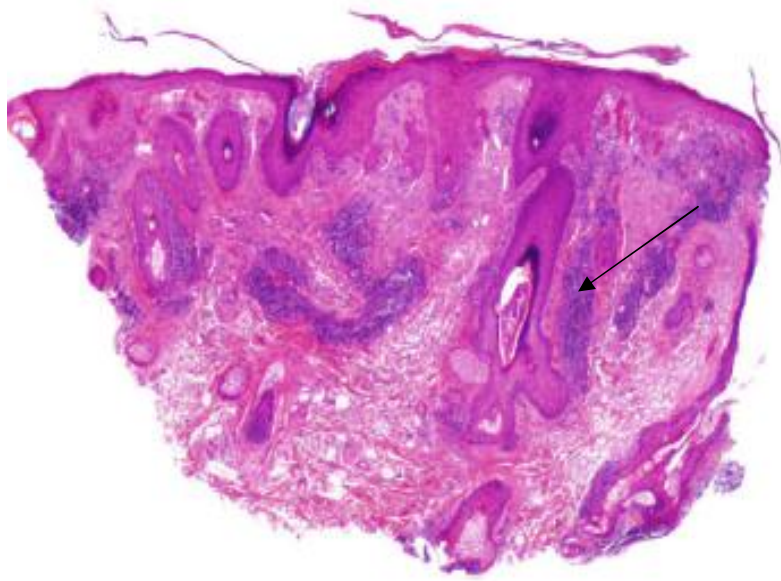


Figure 27: lupus érythémateux discoïde. [58]

Infiltrats inflammatoires péri annexiels.

Cet infiltrat s'étend aussi au niveau de la couche basale de l'épiderme folliculaire et inter folliculaire. [58]

Deux signes sont caractéristiques du lupus discoïde sont: l'incontinence pigmentaire (figure 3 et 5) et la vacuolisation de la basale (figure 3).

IL y'a aussi une dyskératose importante avec des bouchons folliculaires. (Figure 28)

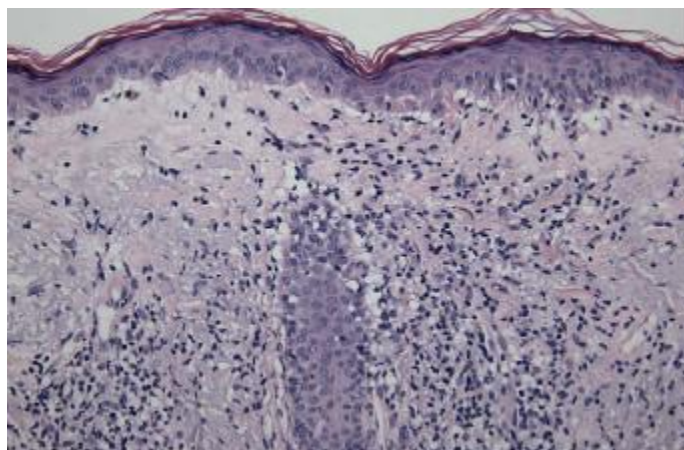


Figure 28: LE discoïde. [58]

L'épiderme est le siège d'une atrophie et acanthosis variables, ceci étant un autre signe caractérisant le lupus discoïde.

L'acanthosis prononcée reflète souvent l'évolution des lésions du LE discoïde et peut donc simuler les cellules squameuses du carcinome [59] Ces tels cas de lupus discoïde sont nommés: LE discoïde hypertrophique. (Figure 29)

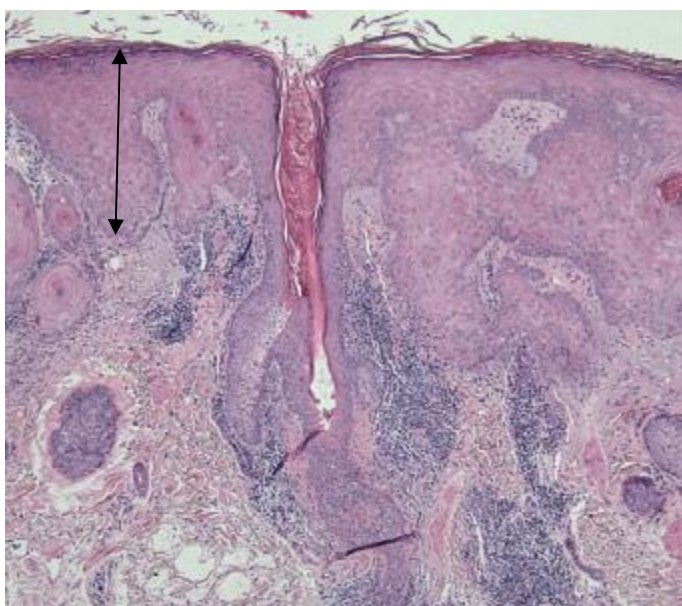


Figure 29: LE discoïde hypertrophique. [59]

IL y'a un épaissement de la membrane basale qui est initialement composé par un doublement fibrillaire de la lamina visible uniquement par des colorations spéciales, puis progressivement prend une forme large homogène éosinophile appréciable à la lumière microscopique usuelle.

Le dépôt de mucine est généralement présent dans le LE discoïde.

Dans certains cas, on peut retrouver une hyperplasie lymphoïde floride et la distinction d'une lésion de lymphocytome cutané nodulaire secondaire à une drogue ou au piqure d'insecte devient difficile.

Néanmoins, le dépôt dermique de mucine est un signe important pour différencier.

Avec le temps, l'infiltrat inflammatoire disparaît et une fibrose avec parfois une atrophie dermique s'y installent.

Des fois, les lésions du lupus discoïde manifestent une inflammation en péri folliculaire et en péri vasculaire sans être accompagnés d'une dermatite de l'interface inter folliculaire;

Pour ce cas on utilise le terme de lupus discoïde folliculotrope.

Dans le lupus discoïde folliculotrope, la majorité des malades ne présentent pas de signes extra cutanés et les sérologies ainsi que la bande lupiques sont généralement négatives.

Ces tels cas, peuvent être difficiles à distinguer de l'infiltrat cutané lymphocytaire de Jessner et parfois de la réaction d'hypersensibilité retardée.

Cependant, la présence de dépôts de mucine dermiques, l'absence d'éosinophilie tissulaire et la destruction épithéliale folliculaire caractérisent le LE discoïde folliculotrope.

Sur les biopsies de nos malades révélant le lupus discoïde, l'épiderme était le siège par ordre de fréquence d'atrophie, de vacuolisation de la basale, de dyskératose à prédominance orthokératosique, d'incontinence pigmentaire et de bouchons cornés.

Le derme était le siège d'infiltrats inflammatoires de type lympho-plasmocytaire prédominant répartis surtout en péri annexiel. Par ailleurs, l'oedème et l'élastose n'étaient présents que sur une seule biopsie.

Tableau 13 : Critères histopathologiques des types du LE (D'après Margo et Al [58])

Lupus érythémateux systémique:
<ul style="list-style-type: none"> -Dermatite de l'interface pauci inflammatoire. -Atrophie épidermique légère ou absente. -Membrane basale d'épaisseur normale. -Important oedème dermique papillaire. -Dépôts de mucine au niveau du derme réticulaire.
Lupus érythémateux subaigu:
<ul style="list-style-type: none"> -Importante exocytose supra basilaire des lymphocytes. -Importante atrophie épidermique. -Infiltrat mononuclée au niveau du derme superficiel léger à absent. -Les bouchons folliculaires et l'épaississement de la membrane basale sont absents ou minimes.
Lupus érythémateux discoïde:
<ul style="list-style-type: none"> -Dermatite de l'interface riche en lymphocytes. -Moins d'atrophie épidermique que dans le LE subaigu avec parfois un acanthosis. -Epaississement important de la membrane basale. -Importante dyskératose folliculaire. -Infiltrats dense péri vasculaire au niveau du derme superficiel et profond. -Importante dégénérescence folliculaire. -Fibrose dermique.

D) Formes particulières du lupus cutané:

1) Le lupus tumidus. [60-61-62-63]

La dénomination du lupus tumidus a été utilisée pour désigner les cas de lupus discoïde où on a des dépôts de mucine mésoenchymateux. (Figure 30)

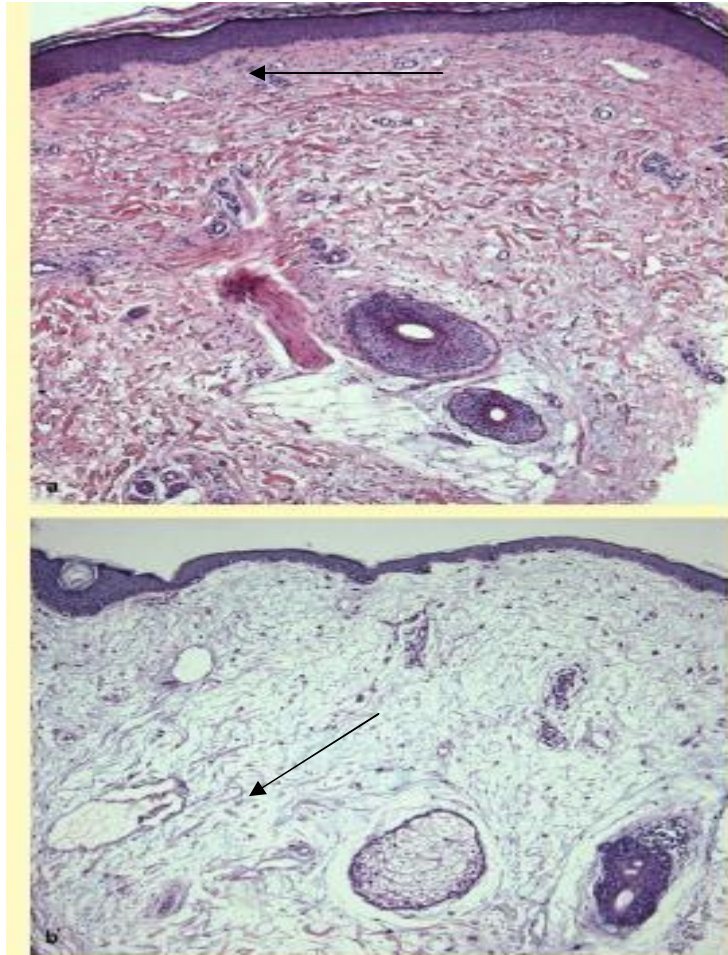


Figure 30: LE discoïde type tumidus. [60]

- a) Dermatite lymphocytaire de l'interface légère ou absente.
- b) Dépôts importants de mucine dermique (alcian blue -PAS stain).

Le diagnostic différentiel du LE tumidus peut se faire avec l'éruption polymorphe lumineuse (PLE), qui présente au premier plan un oedème du derme papillaire avec l'absence de dépôts de mucine. [60-61-62-63]

2) Le lupus érythémateux à type d'engelures. [64]

Dans le LE type engelures, les biopsies sont remarquables par une dermatite d'interface vacuolaire et atrophie épithéliale variable.

Une importante réaction lymphocytaire vasculaire est présente et implique les veinules dermiques.

IL y'a un dépôt de fibrine mural et luminal dans les vaisseaux réticulaires quasi constant et distinctif de ce lupus.

Dans le LE type engelures non associée avec LEAD ou autre maladie de système il y'a un oedème papillaire frappant. [64]

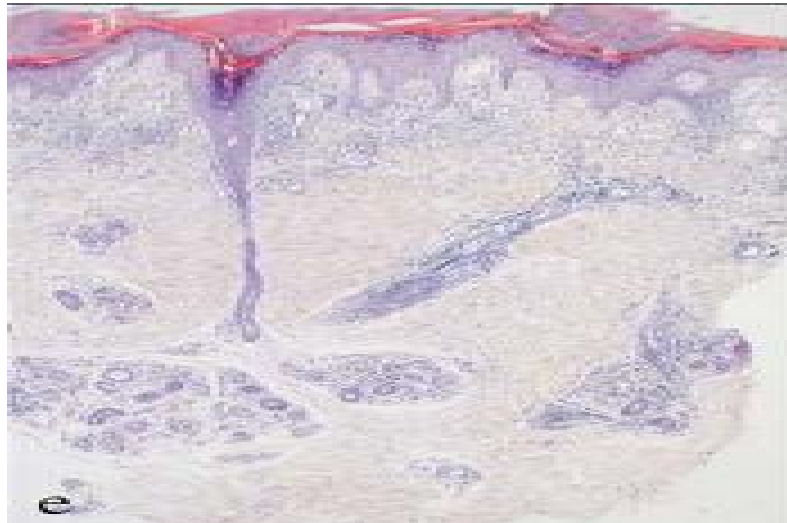


Figure 31: LE type engelures.(64)

3) Le lupus érythémateux profond (Panniculite lupique) [65-66-67-68]

Dans le LE profond, on a un infiltrat fait de lymphocytes, d'histiocytes et les cellules plasmatiques au niveau des lobules graisseux hypodermiques, avec l'interposition d'une zone d'altération nécrobiotique granulaire. (Figure 32)

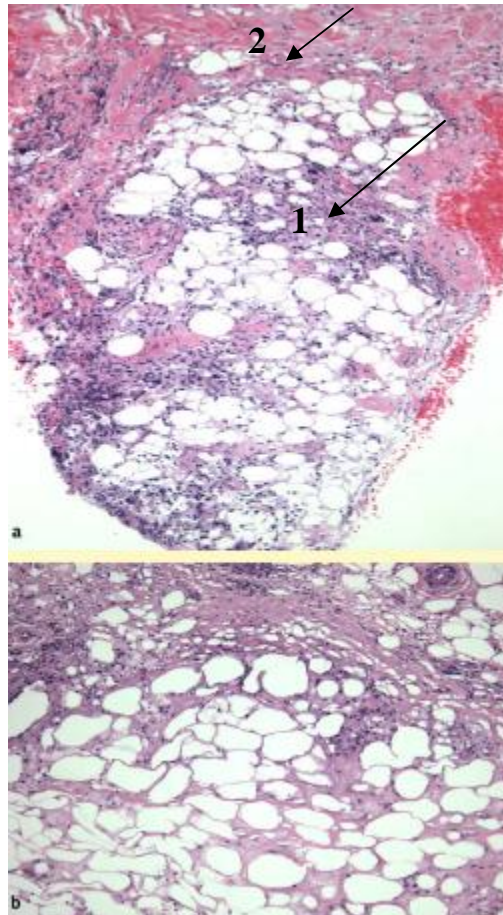


Figure 32: LE profond. [65]

A- (1) Infiltrat lymphocytaire des lobules graisseux hypodermiques + (2) zone de nécrose granulaire éosinophile interstitielle.

b- Lésions au stade terminal: diminution de l'infiltrat

Occasionnellement, les histiocytes dont le cytoplasme contient des débris nucléaires vont s'agglomérer pour constituer des zones d'inflammation granulomateuses au niveau des cloisons. [65]

On peut retrouver une nécrose endothéliale, des dépôts segmentaires de fibrine, des thrombis lumaux occlusifs au niveau des capillaires et des veinules interstitielles et un angiotropisme oblitérant lymphocytaire: ce qui suggère qu'une microangiopathie fait partie intégrante de l'histopathologie. [65-66]

Les aspects histologiques traditionnels du lupus profond tels: l'importante nécrose lobulaire graisseuse, les histiocytes contenant des débris nucléaires, les

dépôts de mucine et la vascularite; sont des signes communs dans SCTCL (Sub Cutaneous T-Cell Lymphoma). [67]

Cependant, dans SCTCL on retrouve: des zones d'infiltrats par les lymphocytes B, formation de centres germinatifs et phagocytose des érythrocytes par les macrophages.

Autre diagnostic différentiel du lupus profond, il s'agit de la panniculite lymphoïde lobulaire atypique.

Dans cette forme les lésions apparaissent similaires à celle du LE profond seulement l'atrophie est un élément important pour différencier, Il y'a un infiltrat de la graisse par les lymphocytes T et il n'y a pas de cellules B .L'étendue de la nécrose graisseuse ainsi que la vascularite présentes dans le LE profond et SCTCL ne sont pas vues, tandis que la phagocytose des érythrocytes peut être la [67-68].

Dans notre étude, sur la seule biopsie ayant révélé le lupus cutané profond, l'épiderme était régulier avec un hypoderme siégeant d'infiltrat lympho-histiocytaire folliculaire à centre germinatif clair en péri vasculaire sans nécrose fibrinoïde ni liponécrose ou signes de vascularite.

4) Le lupus érythémateux bulleux [69-70-71]

La biopsie cutanée montre une "cicatrice" du LES avec un clivage sous épidermique avec un réseau linéaire des leucocytes au niveau de la JDE.

IL existe un infiltrat lymphocytaire en péri vasculaire avec des dépôts de mucine. (Figure 33)

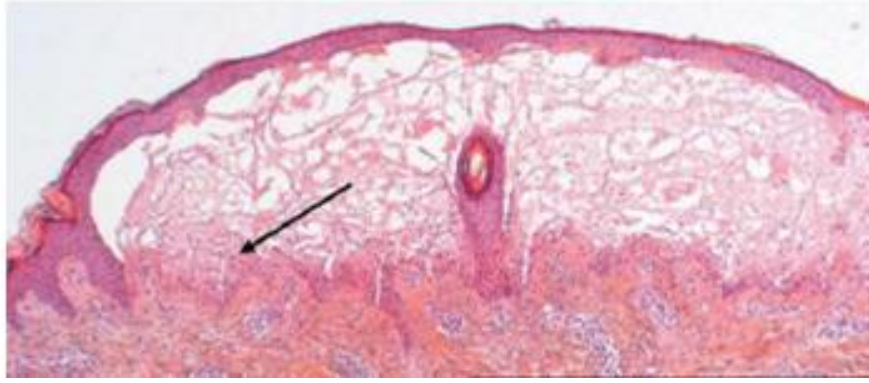


Figure 33: LE bulleux. [69]

Réseau linéaire de PNN au niveau de la JDE.

Avec l'évolution des lésions, on peut retrouver au niveau du derme profond une cellularité mixte avec des PNN et des lymphocytes.

Histologiquement, le LE bulleux simule une dermatite herpétiforme et dermatose à IgA linéaire. La différence, dans le lupus bulleux on a de la poussière nucléaire de PNN au niveau du derme profond, dépôts abondants de mucine au niveau du derme réticulaires et l'absence de PNE. [69-70-71]

2/ Apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique du lupus. [6-7]

L'application de la technique d'immunofluorescence directe (IFD) aux biopsies cutanées pour y rechercher des motifs antigéniques cellulaires ou tissulaires a permis d'améliorer le diagnostic des maladies auto-immunes et des vascularites.

Le principe de la technique consiste à déposer un anticorps spécifique de l'antigène recherché sur la lame de biopsie cutanée coupée en congélation. Pour visualiser le complexe antigène + anticorps, on utilise un colorant fluorescent (fluorochrome) qui prend une couleur verte ou rouge à l'examen au microscope équipé d'une lampe UV. Les cinq anticorps utilisés en routine détectent l'IgA, l'IgG, l'IgM, le C3 et le C1q.

a) La bande lupique

▼ Définition

IL s'agit d'un dépôt granuleux en bande au niveau de la JDE dans la substance fondamentale, immédiatement au-dessous de la lame basale, sur le versant dermique, des complexes immuns prenant l'aspect d'une fluorescence en bande d'épaisseur inégale à bords irréguliers qui diffère de l'aspect linéaire fin observé dans les pemphigoïdes.

La bande lupique étant faite d'immunoglobulines et du complément. Elle contient en général plusieurs types d'immunoglobulines, surtout des IgG, parfois des IgM (Fig. 34) ou des IgA, associées à du C3.

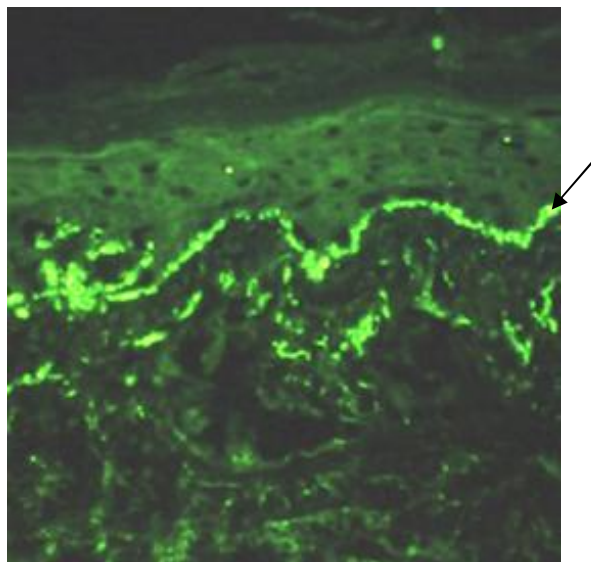


Figure 34: IgM d'un lupus discoïde: fluorescence granuleuse de la jonction dermoépidermique réalisant une bande lupique en peau lésée (IgM). [7]

Ces dépôts ont une valeur diagnostique: ils sont observés dans le lupus érythémateux sur des lésions ni trop récentes ni trop anciennes, parfois en peau saine exposée ou non exposée.

▼ Formes de la bande lupique:

La bande lupique peut se présenter sous trois formes :

- Un dépôt homogène en bande épaisse : vu surtout dans les lésions atrophiques et hyperkératosiques du LEC ;
- Un dépôt linéaire constitué de courts filaments : vu surtout en peau lésée et parfois en peau saine dans le LES ;
- Un dépôt linéaire constitué par la coalescence de granulations très fines formant une bande en pointillé: vu surtout en peau saine exposée et non exposée dans le LES.

▼ Dépôts non significatifs:

Les dépôts non significatifs appelés fausses bandes lupiques ou faux positifs: visage en peau découverte, en peau télangiectasique, parfois en peau normale, réalisant une fluorescence faible avec IgG et autres anticorps négatifs.

▼ Sites biopsiques conseillés:

- La peau lésée et la région scapulaire dans un but diagnostique
- Le tiers supérieur de la face d'extension de l'avant-bras dans un but pronostique (devenu facultatif avec les progrès des tests immunologiques sériques).

▼ Difficultés d'interprétation:

La recherche d'une bande lupique est un test dynamique.

Les résultats varient avec le temps : ils s'atténuent pendant le traitement, disparaissent en plusieurs mois pour réapparaître à l'exacerbation de la maladie.

▼ Valeur pronostique:

Les lupus avec bande lupique positive en peau saine ont un pronostic vital plus sévère que ceux avec bande lupique négative. La corrélation entre la positivité de la bande lupique, le type de dépôts et la gravité de l'atteinte rénale est très inconstante.

b) Les résultats du test de bande lupique en fonction du type de LE.

Tableau 13: La positivité du test de bande lupique en fonction des types de LE selon l'ACR (American Collège of Rheumatology)

	LES		LE subaigu	LED
Peau lésionnelle (%)	+ 90		60	90
Peau saine non exposée (%)	Maladie active	90	30	0-10
	Maladie inactive	30		

Dans le LE profond, la positivité du test de bande lupique est présente dans deux situations: [67]

- Quand les biopsies cutanées montrent des changements concomitants de l'interface.
- Lorsque le LE profond est associé à des signes indicateurs de LE systémique.

Dans notre étude, aucun de nos malades n'a bénéficié d'une étude immuno-histochimique, ceci du fait que l'IFD n'a été de mise au service qu'à partir du mois Juin 2010 ou notre étude s'est achevée.

VII) LES PRINCIPES THERAPEUTIQUES.

Le lupus est une pathologie chronique dont la variabilité et la gravité des manifestations expliquent que le traitement ne soit pas monomorphe.

1) Photoprotection et corticothérapie locale. [72-73-74]

Quel que soit le type de lupus cutané, une protection solaire est indispensable. Ainsi l'utilisation de la photoprotection externe doit être large et systématique sur les zones découvertes dans la vie courante. Pour être bien efficaces, il faut utiliser des crèmes solaires de protection maximale bloquant les UVB et les UVA. Ces crèmes doivent être appliquées toutes les deux heures, voire toutes les trois-quatre heures seulement pour les nouvelles formes longues durées, et après chaque baignade.

La corticothérapie locale (bétaméthasone) est réservée pour des lésions cutanées minimales et limitées de lupus cutané.

Dans notre étude, la photoprotection était prescrite chez tous nos malades atteints de lupus cutané et La corticothérapie locale chez les patients ayant une atteinte cutanée limitée et minimale de lupus, ce qui est en conformité avec les données de la littérature.

2) Antipaludéens de synthèse.

En l'absence d'atteinte viscérale de LEAD justifiant un traitement « lourd » (corticothérapie et parfois immunosuppresseurs), le traitement des lupus cutanés fait appel en première intention aux antipaludéens de synthèse, essentiellement à l'hydroxychloroquine et à la chloroquine aux doses de 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine et de 4 mg/kg/j pour la chloroquine.

L'efficacité n'est pas jugée avant 3 mois de traitement, date à laquelle une amélioration clinique nette est notée dans plus de 80 % des cas [74].

Leur mode d'action dans les lupus cutanés est mal connu, faisant probablement intervenir un effet photoprotecteur, anti-inflammatoire et immunologique [75].

Les effets secondaires sont dominés par l'atteinte oculaire.

Dans notre série Les antipaludéens de synthèse, la chloroquine et l'hydroxychloroquine à des doses respectives de 2-4 mg/kg/j et 3-6 mg/kg/j, ont été prescrits dans 87% des cas après avoir éliminé, systématiquement, une rétinopathie ce qui est en accord avec les données de la littérature.

3) Corticothérapie générale.

La corticothérapie générale n'est pas indiquée dans le traitement de lupus cutané parce que son activité est médiocre sur les lésions cutanées avec une corticodépendance très fréquente [76].

Dans notre étude 3 malades, ayant un LEAD, ont été mis sous corticothérapie générale dont l'indication était, essentiellement, l'existence d'atteintes viscérales de lupus systémique.

4) Autres moyens thérapeutique.

a) Thalidomide.

En France, le médicament utilisé en deuxième intention est le thalidomide à la dose initiale de 100 mg/j. Son efficacité n'a été évaluée que dans des études ouvertes avec une rémission des lésions dans plus de 70 % des cas obtenue en moins de 3 mois. [77-78].

Au Maroc le thalidomide était prescrit également en deuxième intention après échec du traitement par les antipaludéens de synthèse avec une réponse satisfaisante.

Actuellement ce médicament n'est plus commercialisé.

b) Dapsone.

La dapsone à la dose de 100 à 150 mg/j a permis de blanchir certains malades atteints de lupus discoïde ou de LES [79-80].

De faibles doses (inférieures à 100 mg/j) sont souvent suffisantes dans les LES, ce qui permet de diminuer la toxicité, en particulier l'hémolyse et la méthémoglobinémie dose dépendantes.

c) Rétinoïdes.

Les rétinoïdes, en particulier l'acitrétine ou l'isotrétinoïne, à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j, sont une alternative thérapeutique pour les lupus cutanés résistants. Puisqu'ils possèdent une activité anti-inflammatoire, antiproliférative et une capacité de réguler la différenciation des kératinocytes. [81-82]

d) Clofazimine.

La clofazimine (Lamprène) à la dose de 100 mg/j pendant 3 à 6 mois a été employée avec succès dans la série de Arbisier and Moschella 1995 avec une amélioration des lésions cutanées du lupus chez 60% des patients [83-84]. La modulation de la réaction inflammatoire et de l'activité des macrophages est à la base de leur action.

La clofazimine peut induire une coloration brune inesthétique, notamment des lésions séquellaires atrophiques de lupus discoïde [85].

VIII) Evolution et suivie.

La survie des patients avec lupus cutané qui était de moins de 50% à 5ans il y a 40 ans a nettement augmenté ces dernières années atteignant actuellement 93% [86].

L'étude de Cereva et al faite en Europe en 2003 a retrouvé une survie de 92% à 10ans [52], ce taux est moindre aux USA (Abu -Shakra : 85%). [87]

L'évolution à court et moyen terme sous traitement de nos malades, ayant un lupus cutané, était favorable avec une stabilisation chez 35% et rémission partielle chez 48% alors que l'aggravation été observée chez 4%.

CONCLUSION

Prototype des maladies auto-immunes, le lupus érythémateux disséminé ou lupus érythémateux systémique (LES) est une connectivite fréquente et d'expression clinique très variable caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN natif.

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes et variées, tantôt considérées comme spécifiques du fait d'une histologie évocatrice de lupus, ailleurs non spécifiques. Certaines d'entre elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années.

Plusieurs types de manifestations cutanées sont observées au cours des lupus: les lésions lupiques (aigue, subaigue et chronique) caractérisées par une atteinte de la jonction dermoépidermique et les manifestations non lupiques, vasculaires ou non vasculaires, surtout présentes dans les formes systémiques.

Le lupus érythémateux aigu est soit localisé au visage en « loup», soit plus diffus. Le lupus subaigu est annulaire ou psoriasiforme.

Quant au lupus érythémateux chronique, il regroupe le lupus discoïde, localisé ou diffus, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures et la panniculite lupique.

Une biopsie cutanée pour étude histologique standard ainsi que l'application de l'IFD en zone lésionnelle et/ ou en peau non lésionnelle peut être un complément puissant à la fois pour le diagnostic et la classification du lupus cutané, permettant donc de suivre une stratégie thérapeutique logique.

Le traitement des lupus cutanés repose sur la protection solaire et les antipaludéens de synthèse. Dans les lupus résistants aux antipaludéens de synthèse, le traitement n'est pas codifié et varie en fonction des pays. Un diagnostic précis est indispensable étant donné les conséquences thérapeutiques totalement opposées.

Nous visons, à travers notre étude rétrospective à propos de 23 observations de patients présentant un lupus cutané, colligées au services de dermatologie et d'anatomie pathologique) du CHU Hassan II de Fès, à établir le profil

épidémiologique, clinique, histologique, thérapeutique et évolutif du lupus cutané et à comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Nos patients étaient âgés en moyenne de 39,78ans avec une prédominance féminine (74%) et un sexe ratio F/H= 2,8/1.

Le lupus cutané dans notre série d'étude était dominé par la forme chronique (82%) avec en premier lieu le lupus discoïde, la forme aiguë représentait 14% alors que la forme subaiguë était relativement rare (4%).

L'histologie standard cutanée du lupus était concordante avec la clinique dans 100% des cas de notre étude, et ça a permis de confirmer le diagnostic tout en excluant les autres pathologies qui posaient problème de diagnostic différentiel avec le lupus cutané.

Sur le plan thérapeutique en dehors de 8 prescriptions de dermocorticoïdes seuls pour des lésions cutanées minimales, les antipaludéens de synthèse (APS) avaient constitué le traitement de première intention chez 20 malades de notre série.

L'évolution sous traitement du lupus cutané dans notre étude était favorable avec une stabilisation chez 35% de nos malades et une rémission partielle chez 48% des cas.

Nous avons mis le point à travers ce travail sur l'intérêt d'une confrontation clinico-histologique pour le diagnostic précis du lupus cutané et sa classification, avant de proposer un traitement adapté.

RESUME

Résumé

Le lupus érythémateux est une maladie hétérogène d'origine auto immune évoluant par poussées. La fréquence de l'atteinte cutanée au cours du lupus systémique varie entre 72% à 85% dans un service de médecine interne .cette fréquence atteint 100% dans un service de dermatologie et elle est inaugurale dans 23%-28% des cas [3].

Le diagnostic du lupus cutané repose sur l'aspect clinique et la confirmation immuno-histologique et celui du lupus systémique est retenu selon les critères de l'American Rheumatology Association (ARA). [5]

Notre travail consistait en une étude rétrospective a propos de 23 observations, colligées au service de dermatologie et celui de d'anatomopathologie du CHU II de Fès.

IL avait pour objectifs d'analyser :

- L'épidémiologie du lupus cutané.
- Les formes cliniques prédominantes du lupus cutané et leurs diagnostics différentiels.
- Les aspects anatomo-pathologiques du lupus cutané et leurs diagnostics différentiels.
- L'apport de l'immunofluorescence cutanée directe au diagnostic dermatologique du lupus.
- Les aspects thérapeutiques et évolutifs du Lupus.
- Enfin, comparer nos résultats à ceux de la littérature.

Le lupus cutané dans notre série était réparti comme tel: 19 cas de lupus érythémateux chronique, 3 cas de lupus érythémateux aigu et seulement 1 cas de lupus érythémateux subaigu.

Notre étude confirme la prédominance du lupus cutané chez la femme jeune, et met le point sur l'intérêt de la confrontation clinico-histologique dans le

diagnostic précis du lupus cutané et sa classification ce qui permettra ainsi de suivre une stratégie thérapeutiques logique.

Abstract

Lupus erythematosus is a heterogeneous disease auto immune evolved in pus. The frequency of skin manifestation in systemic lupus varies between 72% to 85% in a department of internal medicine.

This frequency reached 100% in a department of dermatology and is opening in 23% -28% of cases. [3]. The diagnosis of cutaneous lupus is based on the clinical and immuno-histological confirmation and that

of systemic lupus is chosen according to the criteria of the American Rheumatology Association (ARA). [5]

Our work was a retrospective study about 23 observations, collected in the department of dermatology and anatomical pathology of the

University Hospital of Fès. Our objectives were to analyze:

- The epidemiology of cutaneous lupus.
- The predominant clinical forms with their differentials diagnosis.
- The histological appearance of cutaneous lupus and their differentials diagnosis.
- The contribution of direct immunofluorescence in the dermatological diagnosis of lupus.
- The therapeutic and evolutive aspects.
- To compare our results with those of the literature.

The cutaneous lupus was distributed in our study as such :

- 19 cases of chronic lupus erythematosus.
- 3 cases of acute lupus erythematosus.
- 1 case of subacute lupus erythematosus.

Our study confirms the prevalence of cutaneous lupus in young women. also, it provides an update on the interest of the clinical and histological confrontation in the diagnosis and the classification of cutaneous lupus thus allowing to follow a logical therapeutic strategy.

ملخص

الذئبة الحمراء أو الذئب الحمامي هو عبارة عن مرض مناعي مزمن ، ينشأ عن اختلال في المناعة الذاتية، ويتميز تطور هذا المرض بتعاقب فترات الركود و النشاط.

تتراوح نسبة إصابة الجلد بهذا المرض (الذئبة الجلدية) بين 72% و 85% بقسم الطب الباطني، بينما تصل هذه النسبة إلى 100% بقسم الجلد و يمكن للمظاهر الجلدية أن تكشف عن الذئبة الحمراء في 23 % - 28 % من الحالات. يتم تشخيص الذئبة الحمراء الجلدية انطلاقاً من المظهر الإكلينيكي و الفحص الهيستولوجي المناعي ، أما تشخيص الذئبة الحمراء الجهازية فمرتبط بمعايير الرابطة الأمريكية للروماتيزم.

يمثل هذا العمل دراسة استيعادية حول 23 مريضاً تم إحصاؤهم في قسمي طب الجلد و التشريح المرضي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. أهداف هذه الدراسة:

- رصد معطيات وبائية للذئبة الحمراء الجلدية.
 - تحليل الأشكال السريرية الأكثر انتشاراً للذئبة الحمراء الجلدية و تشخيصاتها المغايرة.
 - وصف مظاهر التشريح المرضي للحمراء الجلدية و تشخيصاتها المغايرة.
 - رصد ما أضافته تقنية التآلق المناعي المباشر للتشخيص الجلدي لهذا المرض.
 - أخذ فكرة عن علاج و تطور هذا المرض.
 - إجراء مقارنة بين نتائج هذه الدراسة و النتائج الأدبية المتوفرة.
- خلال هذه الدراسة، قمنا بإحصاء ما يلي:

19 حالة ذئبة حمراء مزمنة.

3 حالات ذئبة حمراء حادة.

1 حالة ذئبة حمراء واحدة دون الحادة.

وقد أكدت هذه الدراسة هيمنة مرض الذئبة الحمراء الجلدي لدى الإناث في سن مبكر، كما أكدت ضرورة مقارنة كLINيكية هيستولوجية وذلك من أجل تشخيص دقيق للذئبة الجلدية وكذا وضع تصنيف لها مما يمكن من اتباع منهجية علاجية منطقية.

BIBLIOGRAPHIE

1- Annals of the Rheumatic Diseases; 51: 1292-1294 : 1992

2- Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M

Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol

4:449-465 (2003)

3- Dubois EL, Tuffanelli DL

Clinical manifestations of SLE. Computer analysis of 520 cases. J Am Med Assoc

190:104-111(1964)

4- Sontheimer RD, Provost TT.

Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In : Wallace DJ, Hahn BH eds.

Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia : Lea and Febiger, : 569-623 1997

5- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al.

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

Arthritis Rheum ; 25 : 1271-1277 : 1982

6: Morrison LH. When to request immunofluorescence: practical

hints. Semin Cutan Med Surg 1999;18:36—42.

7: Kanitakis J, Vassileva S, Woodley D. Diagnostic Immunohistochemistry of the Skin. London:

Chapman & Hall Medical; 1998, 230pp. Ann Pathol 1992;12:276—83

8: Koeppel MC, Sayag J. Immunopathologie cutanée. Encycl

Med Chir. (Paris-France), Dermatologie, 12 222 A10, 2-1989, 16 p.

9-Structure de la peau. Ann Dermatol Venereol; 132:855-48. 2005

10-la peau: structure et physiologie; Alexandre Mélissopoulos, éditions médicales

internationales Allée de la croix Bossée F 94234 Cachan cedex.

11- textbook of dermatology , Rook/Wilkinson/Ebling sixth edition p 37- 111

12-Alarcon-Riquelme ME.

The genetics of systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*;25(Suppl):46-8. 2005

13-LehmanP.

Experimental reproduction of skin lesions in lupus

erythematosusbyUVAandUVBradiations. *JAmAcad Dermatol* 1990 ; 22 : 181-187.

14-Norris DA.

Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*; 100 (suppl) : 58S-68S. 1993

15-Norris DA.

Bennion SD, David-Bajar K. Pathomechanisms of cutaneous lupus erythematosus.

In : Wallace DJ, Hahn BH eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia : Lea and Febiger : 549-567 : 1997

16-Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al.

SLE-a disease of clearance deficiency ? *Rheumatology (Oxford)*;44:1101-7. 2005.

17-Tsokos GC, Liossis SN.

Lymphocytes, cytokines, inflammation and immune trafficking. *Curr Opin*

Rheumatol ; 10 : 417-425. 1998

18-Cervera et al.

Systemic lupus erythematosus: clinical and imunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 72:113-124. 2003

19-Font et al.

Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 50:702-705. 1991

20-ginzler et al.

A multicenter study of outcomes in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 25:601–611. 1982

21-Piette JC, Michel M, Tournier-Lasserre E.

Update on the genetics of systemic lupus. *Rev Med Interne*;21(Suppl 4):451s–5s. 2000

22-Familial lupus erythematosus:

clinical and immunological features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)* 80:153–158

23-Johns Hopkins :

Department of Dermatology, University School of Medicine, Baltimore . *N Engl J Med*;350:1111–7. 2004

24-Iconographie du service de dermatologie CHU hassan II de fés.

25-Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M

Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 4:449–465. (2003)

26-Watanabe T, Tsuchida T :

Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. *Dermatology* 190:277–283. (1995)

27-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)* 72:113–124. (2003)

28-Kuhn A, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P :

Seltene kutane Manifestationsformen des Lupus erythematoses. Hautarzt 51:818–825. (2000)

29-Norden D, Weinberg JM: Bilateral periorbital edema in systemic lupus

erythematosus. J Rheumatol 20:2158–2160. (1993)

30-Patel P, Werth V:

Cutaneous lupus erythematosus: a review. Dermatol Clin 20:373–385. (2002)

31-Braverman IM:

Connective tissue (rheumatic) diseases. In: Braverman IM (ed) Skin signs of systemic diseases. WB Saunders, Philadelphia, pp 255–377. (1981)

32-Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri:

The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus – the Italian experience. Lupus 9:417–423. (2000)

33-David-Bajar KM, Bennion SD, DeSpain JD, Golitz LE, Lee LA

Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. J Invest Dermatol 99:251–257. (1992)

34-Sontheimer RD :

Clinical significance of subacute cutaneous lupus erythematosus skin lesions. J Dermatol 12:205–212. (1985)

35-Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M Serologic and HLA associations in

subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. Ann Intern Med 97:664–671. (1982)

36-Sontheimer RD:

Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade perspective. Med Clin North Am ; 73 : 1073-1090. 1989

37-Sontheimer RD, Stastny P, Gilliam JN:

Human histocompatibility antigens associations in subacute cutaneous lupus erythematosus. J Clin Invest ; 67 :312-316. 1981

38-Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M:

Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 4:449-465. (2003)

39-Annegret Kuhn, Richard Sontheimer, Thomas Ruzicka :

Cutaneous Lupus Erythematosus.

40-Peters MS, Su WP:

Lupus erythematosus panniculitis. Med Clin North Am 73:1113-1126. (1989)

41-Le Thi Huong D, Frances C. Systemic lupus erythematosus. In :

Grob JJ, Stern RS, Mackie RM, Weinstock WA eds. Epidemiology, causes and prevention of skin diseases. Oxford : Blackwell Science, 1997 : 341-348

42-Rowell NR:

The natural history of lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 9:217-231. (1984)

43-Callen JP:

Chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. Arch Dermatol 118:412-416. (1982)

44-Grigor R, Edmons J, Lewkonja R, Bresnahan B, Hughes GR:

Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. Ann Rheum Dis 37:121-12. (1978)

45-Weinstein C, Miller MH, Lupus and non-lupus cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. Aust NZ J Med 17:501-506. (1987)

46-Yell JA,Mbuagbaw J, Burge SM :

Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 135:355-362. (1996)

47-Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M :

Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. Ann Intern Med 97:664-671. (1982)

48-Grossberg E, Scherschun L, Fivenson DP Lupus profundus: not a benign disease. Lupus 10:514-516. (2001)

49-J.bouhllab-h.chraibi-f.belgnaoui,l.benzekri-k.senouci,M.aitougharouilb.

hassam:

(article) le lupus erythemateux chronique chez 168 patients marocains-service de dermatologie-chu ibnsina de rabat,maroc.(2004)

50-Watanabe T, Tsuchida T.

Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations.

Dermatological, systemic and laboratory findings of 191

51-Sonia Jimenez, Ricard Cervera, Miguel Ingelmo, Josep Font :

systemic lupus erythematosus (1993).

52-cervera et al :

Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period.

A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000

patients.Medicine (Baltimore) 82:299-308 .(2003)

53- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.

54- Furukawa F, Tokura Y, Matsushita K, et al. Selective expansion of T cells expressing V beta 8 and V beta 13 in skin lesions of patients with chronic cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol* 1996; 23: 670-6.

55- Crowson AN, Magro CM, Mihm Jr. MC. Interface dermatitis: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 652-66.

56- Magro CM, Crowson AN. The cutaneous pathology associated with seropositivity for antibodies to Ro: a clinicopathological study of 23 adult patients without subacute cutaneous lupus erythematosus. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 129-37.

57- Crowson AN. Superficial and deep perivascular dermatitis. In: Barnhill R, Crowson AN, Busam K, Granter S, eds. Textbook of dermatopathology. New York: McGraw-Hill, 1998, p. 69-81.

58- Magro CM, Crowson AN, Harrist TJ. The use of antibody to C5b-9 in the subclassification of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1996; 134: 855-62.

59- Pernicelli C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1995; 21: 255-7.

60-] Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1997.

- 61- McKee PH. Pathology of the skin with clinical correlations. London: Lippincott-Gower; 1991.
- 62- Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T, Lehmann P, Megahed M. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* Jun 2003;48(6):901–8.
- 63- Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D, Wechsler J, Cribier B, Thomas P, et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol* Feb 2008;58(2): 217–23 Electronic Publication 2007 Dec 20
- 64- Crowson AN, Magro CM. Idiopathic perniosis and its mimics: A clinical and histological study of 38 cases. *Hum Pathol* 1997; 28: 478–84.
- 65- Sanchez NP, Peters MS, Winkelmann RK. The histopathology of lupus erythematosus profundus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 673–80.
- 66- Izumi AK, Takiguchi P. Lupus erythematosus panniculitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 61–4.
- 67- Magro CM, Schaefer JT, Morrison C, Porcu P. Atypical lymphocytic lobular panniculitis: a clonal subcutaneous T-cell dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 947–54.
- 68- Magro CM, Crowson An, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 235–47.

69- Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, et al.

Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis.
3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1997.

70- Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. J Invest Dermatol Jan 1993;100(1):28S-34S

71- Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, Kirtschig G, Burge SM. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. Br J Dermatol 1995;132:921

72-Hachulla et al :
Revue du Rhumatisme 72 ,537-545.(2005)

73-Stege H, Budde MA, Grether S, Krutmann J :
Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. Photodermatol Photoimmunol Photomed 16:256-259. (2000)

74-Jeffrey P. Callen:
Management of Cutaneous Lupus Erythematosus-Cutaneous Lupus Erythematosus.

75-Walchner M, Messer G, Kind P:
Phototesting and photoprotection in LE. Lupus 1997 ; 6 : 167-174

76-Éric Hachulla , Olivier Moranne b, Frédéric Lioté :
Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives, Revue du Rhumatisme 72 (2005) 537-545.

77-Revuz J :

Actualités du thalidomide. Ann Dermatol Vénéréol ; 117 : 313-32.1990

78-Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, Ames PR, Barwick AR, Khamashta MA et al :

Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. Br J Rheumatol ; 36 : 353-359. 1997

79-Gilliam JN:

The cutaneous signes of lupus erythematosus. Cont Educ Fam Phys ; 6 : 34-70: 1977

80-Sontheimer RD:

Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade perspective. *Med Clin North Am* ; 73 : 1073-1090, 1989.

81-Dieng MT, Revuz J :

Rétinoïdes et lupus érythémateux cutané. *Ann Dermatol Vénéréol* ; 121 : 271-272. 1994.

82-Green SG, Piette WW:

Successful treatment of hypertrophic lupus erythematosus with acitretin. *J Am Acad Dermatol* ; 17 : 364-368. 1987

83-Martnez J, DeMisa RF, Boixeda P, Arrazola JM, Ledo A:

Long-term results of intralesional interferon alpha 2b in discoid lupus erythematosus. *J Dermatol* ; 20 : 444-446. 1993

84-Arbisier JL, Moschella SL :

Clofazimine. A review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 32:241-247. (1995)

85-Kossard D, Doherty E, McColl I, Ryman W.:

Autofluorescence of clofazimine in discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* ; 17 : 867-871. 1987

86-Sonia Jimenez, Ricard Cervera, Miguel Ingelmo, Josep Font : Mortality , cutaneous lupus erythematosus p:55.

87-Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J :

Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 22:1259-1264. (1995)

88-cervera et al :

Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period.

A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000

patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299–308 .(2003)