



HAL
open science

Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant

Marine Desjonqueres

► **To cite this version:**

Marine Desjonqueres. Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01734176

HAL Id: hal-01734176

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734176>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marine DESJONQUERES

le 20 octobre 2005

**Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et
pancréatiques du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.**

Examineurs de la thèse :

M. VIDAILHET	Professeur	Président
M. MONIN	Professeur	Juge
M. WAHL	Professeur	Juge
M. MORALI	Praticien hospitalier	Directeur
Mme. LEMELLE	Praticien hospitalier	Juge





THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marine DESJONQUERES

le 20 octobre 2005

**Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et
pancréatiques du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant.**

Examineurs de la thèse :

M. VIDAILHET	Professeur	Président
M. MONIN	Professeur	Juge
M. WAHL	Professeur	Juge
M. MORALI	Praticien hospitalier	Directeur
Mme. LEMELLE	Praticien hospitalier	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND –
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. VIDAILHET

Professeur émérite de Pédiatrie

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous avons pu apprécier, durant notre internat, la passion que vous accordez
à la pédiatrie, passion que vous avez su nous transmettre.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect
et de notre sincère admiration.*

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur P. MONIN

Professeur de Pédiatrie

Nous vous sommes reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Au cours de notre internat nous avons pu apprécier votre disponibilité et votre souci des internes.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur D. WAHL

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Développement

Nous vous sommes reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous nous avez répondu.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur A. MORALI

Praticien Hospitalier en pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous inspirer le sujet de cette thèse et d'en accepter la direction.

Nous avons pu apprécier, durant notre internat, et plus particulièrement lors de notre semestre en consultation, la qualité de votre enseignement théorique et clinique, votre dévouement aux patients comme aux étudiants.

Nous vous remercions de nous avoir soutenu et aidé à réaliser le DIU d'hépatogastro-entérologie pédiatrique et d'avoir suscité notre intérêt pour cette discipline.

Nous vous sommes reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet et de votre disponibilité. Vous nous avez guidé avec compétence et rigueur pour la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur I. LEMELLE

Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous vous sommes reconnaissante de votre aide apportée à l'initiation de notre thèse.

Vous avez manifesté un vif intérêt pour ce sujet et c'est toujours avec disponibilité et compréhension que vous nous avez reçu et aidé.

Ce sujet nous a permis d'approfondir un sujet de Rhumatologie Pédiatrique, et nous vous sommes reconnaissante de votre soutien pour notre engagement prochain dans cette discipline.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance respectueuse.

A MonAymeric,

Pour ta compréhension, ta patience, ton aide, ton soutien et tes encouragements.
Pour tout le bonheur passé et à venir.
Pour cette nouvelle et belle vie qui s'offre à nous !
Avec tout mon Amour...

A la mémoire de mon père,

A Maman,

Pour toute la confiance que tu as toujours su m'accorder, pour le soutien et l'intérêt
que tu as pu m'apporter.
Avec tout mon amour.

A mes sœurs : Daphny, Berthine et ma Quitt,

Et à mon Bof !
Pour votre soutien et toutes ces belles années passées plus ou moins loin de vous.
Pour toutes les joies à venir,
Avec toute mon affection.

A mes amis,

Aux fidèles rouennais,
A tous mes amis nancéens qui m'ont permis d'apprécier pleinement ces 4 années
nancéennes,
Merci d'être toujours là au bon moment, vous êtes bien sûr tous les bienvenus à Lyon !

A la famille d'Aymeric

Pour votre soutien et pour l'accueil chaleureux que vous me réservez,
Avec toute mon affection.

A mes co-internes, aux médecins, infirmières, auxiliaires et secrétaires de l'Hôpital d'Enfants.

A ma future équipe de Lyon.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Recue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

PLAN et SOMMAIRE



INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE LUPUS 18

I/ DEFINITIONS DU LUPUS 18

1/ LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE

2/ LE LUPUS INDUIT

3/ LE LUPUS NEONATAL

II/EPIDEMIOLOGIE 22

III/GENETIQUE 23

IV/ PHYSIOPATHOLOGIE 27

V/ DIAGNOSTIC DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINE 29

1/ LES CRITERES DE L'American Rheumatology Association (ARA)

2/ LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

3/ LES MARQUEURS DE L'AUTOIMMUNITE

VI/ EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE 40

VII/ TRAITEMENTS 42

DEUXIEME PARTIE : LES MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES, HEPATIQUES ET PANCREATIQUE DU LUPUS 45

I/ LES MANIFESTATIONS DU TRACTUS DIGESTIF 46

II/ LES MANIFESTATIONS HEPATIQUES 54

III/ LES MANIFESTATIONS PANCREATIQUES 60

TROISIEME PARTIE : NOTRE ETUDE 65

I/ POPULATION ET METHODE 65

II/ RESULTATS 67

II/ DESCRIPTION DE NOS CAS CLINIQUES 73

III/ ANALYSE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION 92

PROPOSITION D'UNE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE103

CONCLUSION.....110

ANNEXES 111

BIBLIOGRAPHIE

LISTING DES ABREVIATIONS

ACE	angiotensine converting enzyme
ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique
ARA	american rheumatology association
ASCA	Anticorps anti-saccharomyces cervisiae
BAVc	bloc auriculo-ventriculaire complet
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	cytomegalovirus
CRP	Protéine C réactive
EBV	Ebstein barr virus
FAN	facteur anti-nucléaire
Ig	immunoglobuline
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
HAI	hépatite auto-immune
LB	lymphocyte B
LED	lupus érythémateux disséminé
LKM	Anti-microsome du foie et du rein
LN	lupus néonatal
LT	lymphocyte T
OMS	Organisation Mondiale de la santé
RCH	recto-colite hémorragique
SAM	syndrome d'activation macrophagique
TCR	Récepteur des cellules T
TGO	transaminase glutamique oxaloacétique
6 TGN	6 thioguanine nucléotide
TGP	transaminase glutamique pyruvique
SLEDAI	Systemic lupus erythematosus index
SLICC	Systemic lupus erythematosus international collaborating clinics
VS	Vitesse de sédimentation



INTRODUCTION



Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie systémique auto-immune d'étiologie inconnue. Il touche essentiellement les femmes à l'âge adulte et est rare chez l'enfant puisque seuls 10 à 17% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans [1-8].

Le LED de l'enfant a une présentation clinique proche de celle du LED de l'adulte ; cependant le diagnostic de LED à l'âge pédiatrique n'est pas toujours aisé et la prise en charge avec un traitement lourd chez un être en pleine croissance pose certains problèmes spécifiques.

Les présentations cliniques d'un LED à début pédiatrique semblent plus sévères qu'un LED commençant à l'âge adulte en raison d'une atteinte viscérale et tissulaire plus fréquente, en particulier rénale, neurologique et hématologique [9,10].

Le LED est défini par l'association de manifestations cliniques variées et par la présence quasi constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau cellulaire. Ces manifestations cliniques et biologiques incluent les glomérulonéphrites, les rashes cutanés, les anémies hémolytiques, les thrombocytopénies, les atteintes muqueuses, les atteintes du système nerveux central et les atteintes digestives. Nous étudierons plus particulièrement les manifestations digestives du LED, qui sont certes rares et souvent méconnues mais dont la diversité et les implications pronostiques et thérapeutiques majorent la gravité de l'affection.

Cette thèse comprendra trois parties, la première sera consacrée à des rappels concernant la maladie lupique : ses définitions, l'épidémiologie, la physiopathologie, l'évolution naturelle de la maladie, et nous insisterons sur les présentations cliniques de type gastro-intestinal, hépatique et pancréatique.

La deuxième partie est une étude des cas de LED, suivis par le Docteur I. Lemelle du service du Professeur Bordigoni à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, qui présentent des manifestations gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques ; tout d'abord nous étudierons ces cas à l'intérieur de l'ensemble de la population lupique puis nous étudierons chacun des cas isolément.

La troisième partie sera une discussion sur notre étude de la population nancéenne avec une analyse de la littérature.

Enfin nous tenterons de formuler des recommandations pour la prise en charge d'un enfant atteint de LED, pour dépister les manifestations digestives et améliorer leur pronostic.

PREMIERE PARTIE : CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE LUPUS

- 1 / définitions
- 2/ épidémiologie
- 3/ génétique
- 4/ physiopathologie
- 5/ diagnostic du LED
- 6/ évolution naturelle de la maladie
- 7/ traitements

I/DEFINITIONS

I-1/LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

Le LED est défini par des manifestations cliniques extrêmement variées en rapport avec l'atteinte de nombreux organes et la présence dans le sérum d'anticorps dirigés contre différents composants du noyau des cellules.

Les critères de classification de la maladie lupique actuellement retenus ont été établis et corrigés en 1982 par l'American Rheumatic Association (ARA) d'après l'étude de 177 dossiers de patients adultes provenant de 18 centres Nord-américains et appariés à 162 témoins dont deux tiers atteints de polyarthrite rhumatoïde. A partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées, 11 critères ont été définis (tableau 1) et l'association d'au moins quatre critères est nécessaire pour inclure un patient dans une série de malades lupiques [11]. Cette classification a été remise à jour en 1997 [12]. Les critères de l'ARA sont des critères de classification, qui permettent d'étudier des groupes homogènes et non des critères de diagnostic. Ils n'ont été **validés chez l'enfant** que dans une seule étude qui trouve une sensibilité et une spécificité de 96 et 100% respectivement [13].

I-2/ LE LUPUS INDUIT

Cette forme de lupus est rarement observée et quasi absente en pédiatrie, il s'agit de lupus secondaires à **l'administration prolongée de certains médicaments** dont la liste est indiquée dans le tableau 2. La liste est longue mais un nombre restreint de substances ont une implication prépondérante : isoniazides, D-pénicillamine, phénothiazines, certains anticonvulsivants et bêtabloquants et les cyclines. Les oestro-progestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont parfois responsables de poussées de type lupique ou de manifestations thrombotiques, mais ne semblent pas créer d'authentiques lupus.

Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané ; la prédominance féminine y est beaucoup moins marquée.

Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuro pulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles, ce qui explique la relative **bénignité des lupus induits**. Le taux élevé des anticorps antinucléaires contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie. Les anticorps anti-histones sont caractéristiques du lupus induit mais ne sont pas spécifiques du syndrome.

Le seul arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les symptômes en quelques semaines (2 à 6 semaines) mais les anticorps antinucléaires peuvent rester positifs pendant 6 à 12 mois. Les drogues impliquées ne semblent pas aggraver un lupus préexistant [14-16].

I-3/ LE LUPUS NEONATAL

Une forme clinique qui est plus du domaine de la néonatalogie mais qui ne nous concerne pas dans cet exposé est le lupus érythémateux néonatal (LN). Il s'agit d'un syndrome pouvant se manifester par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) sur un cœur indemne de cardiopathie malformative. Ce tableau clinique est associé à la présence chez les mères (ou le fœtus) d'anticorps anti SSA/Ro ou moins fréquemment d'anti-SSB/La. Les atteintes cutanées sont tardives et transitoires alors que le bloc auriculo-ventriculaire complet (BAVc) est précoce et définitif.

Ce syndrome rare est lié au passage transplacentaire d'anticorps anti-SSA ou moins fréquemment anti-SSB d'origine maternelle. Son incidence est d'environ 1/13 000 naissances, il est associé à une mortalité élevée (30% des cas) et à une morbidité (nécessité de stimulateur cardiaque) dans 63% des cas [17,18].

Le terme de lupus n'est pas tout à fait correct puisque, excepté dans de rares cas, le nouveau-né ne présente pas de LED à proprement parlé, mais seulement des manifestations cliniques secondaires à une exposition pendant la grossesse aux auto-anticorps anti-SSA et SSB maternels. Chez le nouveau né, les manifestations cliniques sont transitoires, sauf l'atteinte de la conduction cardiaque qui est définitive. D'autre part une minorité de mères ont un lupus vrai, les autres présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren, une connectivite mal classée ou étant totalement asymptomatiques [19].

Les manifestations cliniques sont les suivantes :

Le lupus néonatal cardiaque : le BAVc de découverte en général néonatal (entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée). Le BAVc peut être associé à une myocardite fœtale pouvant elle-même entraîner une anasarque fœtale et être responsable d'un décès in utero. Alors que, classiquement, les BAVc ne sont pas associés à d'importantes malformations cardiaques, il existe cependant des anomalies structurelles, la plus fréquente étant une communication inter auriculaire. La pathogénie du LN et notamment du BAVc a connu quelques précisions ces dernières années, à propos de la pathogénicité des anticorps anti-SSA/Ro et quant au mécanisme de fibrose du nœud auriculo-ventriculaire.

Des modèles expérimentaux ont montré que la fixation des anticorps anti-SSA/Ro sur le muscle cardiaque était associée à des altérations du potentiel d'action transmembranaire entraînant une inhibition de la repolarisation. Ce mécanisme implique une inhibition des canaux calciques [20-22]. Quant à la fibrose du nœud auriculo-ventriculaire, elle serait expliquée par la transformation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes capables d'induire une fibrose ; cette transformation semble être liée à la production de TGF β sécrété par les macrophages [23,24].

Le lupus néonatal cutané : les manifestations cutanées surviennent en moyenne à 6 semaines de vie avec une éruption qui peut être présente dès la naissance ou ne survenir plus tard qu'à 5 mois de vie. Les lésions consistent en des macules ou des papules érythémateuses arrondies, parfois recouvertes de fines squames. Le visage (notamment la région périorbitaire) est souvent touché mais l'éruption peut être située sur tous le corps y compris dans le cuir chevelu. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Une photosensibilité des lésions est retrouvée et les

lésions apparaissent d'autant plus précocement que l'enfant est exposé au soleil ou à des séances de photothérapie.

Le lupus néonatal hépatique : l'atteinte hépatique peut être spécifique ou secondaire à une insuffisance cardiaque. Trois types de lésions sont décrites : les 2 premières sans gravité comportent d'une part une élévation de la bilirubine conjuguée, éventuellement associée à une cytolysse hépatique et apparaissent dans les premières semaines de vie, d'autre part une cytolysse hépatique modérée et isolée survenant aux environs de 2 à 3 mois ; le pronostic est excellent avec une régression spontanée de ces 2 atteintes. La dernière atteinte est beaucoup plus rare et grave, il s'agit d'une insuffisance hépatique sévère apparaissant in utero ou dès la période néonatale ; elle est rapidement fatale et l'histologie hépatique révèle une hémochromatose néonatale.

Le lupus néonatal hématologique : les anomalies hématologiques décrites peuvent toucher les trois lignées et comprennent une anémie hémolytique à Coombs positif, une neutropénie et une thrombopénie. La résolution de ces anomalies est parallèle à la disparition des anticorps d'origine maternelle.

La prédisposition aux maladies auto-immunes existe avec quelques cas d'enfants qui développent ultérieurement une connectivite ; il existerait une augmentation du risque de maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe chez les enfants ayant eu une manifestation de lupus néonatal [25]. Notons qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de lupus systémique chez ces enfants.

II/ EPIDEMIOLOGIE

Le LED à début pédiatrique est considéré comme une **maladie rare**. Le diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 15 à 20% des cas et dans la majorité des cas après l'âge de 10 ans.

Le **sex- ratio** garçon/fille semble moins bas que chez l'adulte et varie considérablement d'une étude à l'autre de 1/5 à 1/18 ; il est plus faible avant la puberté qu'après [1-8].

Dans un groupe de 59 malades de 5 à 16 ans, le rapport filles/garçons, était de 6/4 avant 9 ans, de 24/7 entre 10 et 14 ans, et de 18/0 entre 15 et 16 ans [26], cette augmentation du sex-ratio pourrait être due au rôle clé joué par les facteurs hormonaux dans la prépondérance féminine.

En France la seule enquête épidémiologique concerne le lupus pédiatrique observé en région parisienne [27], elle fait état d'une incidence de 0,22 cas pour 10^5 enfants (0,36 chez les filles et 0,08 chez les garçons. Au Canada, l'incidence du LED juvénile a été estimée à 0,3 pour 10^5 enfants dans le registre canadien des maladies rhumatismales de l'enfant [28].

La fréquence de la maladie **varie en fonction des ethnies**, avec une fréquence plus grande chez les noirs et les asiatiques que chez les blancs caucasiens : la maladie est 2 à 5 fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux Etats Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez les sujets blancs [29]. Elle est 3 fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême Orient que chez les européens [30,31].

La fréquence des **lupus familiaux** varie de 4 à 12% selon les séries [32]. Elle est plus élevée, atteignant 30% dans les familles où le propositus atteint de LED est de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 25 à 58%, mais le phénotype du lupus est discordant dans 30 à 50% des cas. Ces études soulignent donc le rôle de l'inné (**facteur génétique**) associé au rôle de l'acquis (**facteur d'environnement**).

III/ GENETIQUE

Le LED est une maladie génétique complexe, avec une transmission selon un mode complexe ou polygénique, dans laquelle plusieurs gènes et facteurs environnementaux sont impliqués. Comparativement à la prévalence du LED dans la population générale, les frères et sœurs de sujets atteints ont un risque relatif de développer un LED 15 fois supérieur [33].

Par ailleurs, des études de jumeaux dont l'un avait un LED ont montré un risque 10 fois plus élevé pour le second jumeau de développer la maladie lorsqu'il s'agit de jumeaux homozygotes que pour des jumeaux dizygotes [34]. Cependant même pour des jumeaux homozygotes, le taux de concordance n'est que de 24% (comparativement à 2% chez les dizygotes) ce qui confirme le poids de facteurs environnementaux.

De nombreux travaux sur la souris ont permis une approche un peu plus fine sur l'implication de certains gènes ou régions codantes dans l'expression de la maladie lupique. Ainsi les gènes présents dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont pu être impliqués dans la pathogénie du LED. Les gènes augmentant la susceptibilité d'apparition d'un LED appartiennent à 3 catégories : la première : il s'agit de gène de contrôle de l'auto-immunité en réponse à certains auto antigènes particuliers. La seconde concerne les gènes contrôlant le seuil d'activation des lymphocytes T et B. La troisième représente les gènes influençant l'expression de la maladie inflammatoire dans des organes particuliers.

III-1/ Lupus érythémateux et gènes liés au CMH

LED et allèle HLA de classe II : de nombreuses études d'association cherchant à mettre en évidence des allèles ou haplotypes HLA de prédisposition pour le lupus ont été réalisées. La région HLA est située sur le chromosome 6q21.31. Concernant les allèles de classes II du CMH, si HLA DR3 et HLA DR2 sont significativement associées au LED chez les sujets caucasiens (indépendamment de déficit associé en complément) le risque relatif conféré par ces allèles est faible puisque estimé entre 1,8 à 3,2 selon les études [35]. Dans la population afro-américaine, seul HLA DR2 (DRB1*1503) semble significativement associé au LED. Une association préférentielle aux antigènes DR2 DQw1 a été suggérée chez les patients porteurs d'une néphropathie lupique, mais les différents allèles de classe II sont au mieux corrélés au profil d'auto anticorps retrouvés [36].

LED et déficit en complément : certains déficits héréditaires en protéines de la voie classique du complément sont presque constamment associés avec le développement du LED. Même si ces cas sont extrêmement rares, ils sont importants pour la compréhension de la pathogénie du lupus. Il existe une hiérarchie dans la susceptibilité de développer un lupus et la sévérité de l'affection en fonction de la position de la protéine déficiente sur la voie classique d'activation du complément; la prévalence la plus élevée et la plus sévère du lupus est associée avec un déficit en C1q, C1r et C1s ou C4 (les fréquences respectives de lupus étant 92,57 et 75%) [37].

LED et TNF α : le gène TNF α est localisé au sein du CMH dans la région des gènes dits de classe III, certaines équipes ont montrés son association avec le LED.

III-2/ LED et gènes candidats non liés au CMH

LED et gène zêta : le gène zêta codant pour les sous unités du TCR est un gène candidat, de par sa fonction de transduction du signal médiée par les lymphocytes T et sa localisation dans la région 1q22 (à proximité des régions d'intérêt).

LED et Fas et Fas ligand : le gène Fas produit un récepteur à la surface de la cellule régulant le développement de l'apoptose des lymphocytes et autres cellules. L'existence même et la nature éventuelle des perturbations des mécanismes d'apoptose au cours du LED restent des sujets à controverse [38] ; à ce jour il n'y a pas d'arguments pour une implication directe des gènes Fas et Fas ligand dans la susceptibilité génétique du LED.

III-3/ LED et gènes ou régions candidates liées au chromosome 1

LED et région de susceptibilité 1q41-42 : quelques études poussent à penser que la région 1q41-42 contient un ou plusieurs gènes de prédisposition majeure pour le lupus, au moins dans certains groupes ethniques [38-40]. Par exemple, le gène PARP est un excellent gène candidat. PARP est une enzyme nucléaire qui médie une transformation des protéines. L'activité enzymatique est fortement induite par la présence de débris d'ADN et a un rôle dans la réparation de l'ADN, la prolifération, la réponse à un stress, l'apoptose et la stabilité génomique.

LED et autres régions chromosomiques : de manière intéressante certaines des régions chromosomiques potentiellement impliquées dans la survenue du LED comportent des gènes impliqués dans d'autres maladies inflammatoires, telle la région 16q13 où est le **gène NOD2-CARD15** (Caspase Recruitment Domain 15) dont certains polymorphismes sont associés aux formes familiales de la maladies de Crohn [41].

Une étude récente de 2002 portant sur 2500 individus à montrer qu'un polymorphisme du **gène PDCD1** est associé à une susceptibilité à développer un LED [42,43].

PDCD1 (ou PD-1) est un immuno-récepteur inhibiteur jouant un rôle clé dans la tolérance périphérique des cellules LB et LT, il s'agit d'un gène candidat localisé en 2q37. Le risque de développer un LED est de 2,6 chez les européens et de 3,5 chez les mexicains.

Une association significative a été mise en évidence entre le LED et le polymorphisme de l'enzyme de conversion (**ACE**). L'ACE localisée en 17q23 est une enzyme importante dans la régulation de la pression artérielle et la balance électrolytique en transformant l'angiotensine I en angiotensine II laquelle intervient dans le système rénine angiotensine. Les résultats sont discordants mais le polymorphisme de l'intron 16 du gène ACE serait associé au lupus et même aux glomérulonéphrites lupiques [43,44].

En conclusion, au sein des maladies auto-immunes, le lupus tient une place de choix qui justifie les nombreuses études génétiques en cours : le taux de concordance entre jumeaux et agrégation intrafamiliale suggèrent une prédisposition génétique certaine. L'hétérogénéité clinique de la maladie lupique reflète probablement une hétérogénéité génétique grande, par ailleurs le taux de concordance de 24% entre les jumeaux monozygotes démontre aussi clairement le rôle des facteurs environnementaux.

III-4/ Les facteurs environnementaux

Quelques études tentent d'explorer les facteurs environnementaux pouvant participer à la genèse du LED :

La faible prévalence du LED dans une population noire rurale de l'Afrique de l'Ouest comparée à la prévalence élevée de 1/250 femmes afro-américaines suggère le rôle de facteurs protecteurs de l'environnement en Afrique. Des hypothèses ont été soulevées sur le rôle protecteur des maladies infectieuses et notamment du paludisme [45].

Les facteurs alimentaires ont été mis en évidence chez l'animal, ainsi chez une espèce de macaque l'alimentation à base de racine d'alfafa serait responsable du développement de maladie mimant un lupus, la L-canavanine serait incriminée [46,47].

Les infections virales ont été incriminées dans la pathogénie de maladies auto-immunes telle que le diabète ou le lupus, une association entre le lupus chez l'adulte jeune et l'enfant et l'infection à EBV a été rapportée [48].

Pour résumer, même si la responsabilité des facteurs environnementaux dans le développement du lupus chez l'homme paraît claire, aucun agent environnemental responsable n'a pu être identifié.

Par ailleurs l'implication de **facteurs endocriniens** est soulevée par le fait que cette pathologie touche préférentiellement les jeunes femmes en âge de procréer, et que la prédominance féminine soit moins prononcée aux âges extrêmes [49].

IV / PHYSIOPATHOLOGIE

Dans le paragraphe précédent nous avons mis en évidence le fait que sont associés à la fois les gènes et l'environnement dans la pathogénie du lupus. En revanche nous n'avons pas abordé les mécanismes responsables du développement de la maladie.

Il existe 2 problèmes majeurs dans la physiopathologie des maladies lupiques, celui de l'induction des auto-anticorps et celui des mécanismes pathogènes mis en jeu par ces auto-anticorps.

1/ Induction des auto-anticorps et développement de l'auto-immunité

Sur un fond d'**activation polyclonale** des lymphocytes B (LB), caractéristique commune des maladies lupiques humaines et expérimentales, la production des auto-anticorps par les LB se fait en réponse à un stimulus antigénique. Les anticorps anti-ADN présentent les caractéristiques d'une réponse immune **déclenchée par un antigène**, commutation de classes, expansion clonale et mutations somatiques.

Les **interactions de reconnaissance LB et LT** (lymphocyte T) sont essentielles pour la production d'auto-anticorps, les auto-anticorps anti ADN sont produits en réponse au nucléosome, le lymphocyte T jouant le rôle de présentation d'antigène.

A côté de leur rôle dans la production des auto-anticorps les LB semblent jouer un rôle déterminant dans la rupture de la tolérance périphérique T et dans l'expansion des cellules T auto réactives.

2/ Développement des lésions

Le développement des lésions cellulaires ou tissulaires peut faire appel à plusieurs mécanismes. Il est admis que les auto-anticorps jouent un rôle pathogène au cours des maladies lupiques soit directement soit par l'intermédiaire de la formation de complexes immuns.

Les auto-anticorps peuvent être responsables de la lyse de cellules cibles ; c'est le cas des anticorps anti-globules rouges ou anti-plaquettes responsables d'anémies hémolytiques ou de thrombopénies; la lyse fait intervenir l'activation du système du complément, soit par mise en jeu du complexe lytique C5-C9, soit par des mécanismes d'opsonisation. Un mécanisme de cytotoxicité, dépendante d'anticorps faisant intervenir des cellules portant des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines, peut également être mis en jeu (mais son importance pathogénique au cours des maladies lupiques n'est pas connue). D'autre part les anticorps antiphospholipides pourraient jouer un rôle pathogène dans le développement des lésions

vasculaires et des autres manifestations pathologiques associées au syndrome des anticorps antiphospholipides.

Un faisceau d'observations cliniques et expérimentales a permis de suspecter le rôle pathogène des anticorps anti-ADN et de faire l'hypothèse que cet effet s'exerce par le dépôt glomérulaire de **complexes immuns circulants**. Le dépôt glomérulaire des auto-anticorps peut se faire soit par un mécanisme de formation locale de complexes immuns, soit du fait de dépôts de complexes circulants.

Un autre mécanisme pathogène potentiel mettant en jeu l'endocytose et la pénétration nucléaire des auto-anticorps ou de complexes nucléosome-antinuéosome a été avancé, l'importance pathogénique de l'internalisation des auto-anticorps ou des complexes n'est pas connue.

A coté de ces mécanismes physiopathologiques concernant la régulation de l'activation lymphocytaire et de la production d'auto-anticorps, un autre axe de recherche concerne l'hypothèse d'un **défait de fonctionnement des macrophages dans le LED** ; une élimination trop lente ou insuffisante des cellules ayant subi le processus d'apoptose ou de leur débris pourrait entraîner :

- la persistance prolongée d'antigènes nucléaires (auto antigènes) exposés à la surface de ces cellules,
- leur prise en charge par des cellules dendritiques avec production de cytokines pro-inflammatoires,
- et la stimulation d'une réponse lymphocytaire auto-immune.

Un défaut d'élimination par les macrophages de complexes immuns formés entre les auto-antigènes et des auto-anticorps aurait également un rôle délétère.

[37,50,51]

V/ DIAGNOSTIC DE LUPUS ERYTHEMATHEUX DISSEMINÉ

V-1/ CLASSIFICATION DE L'American Rheumatology Association (ARA)

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde et ce d'autant que leur spécificité est de 95% à 98% et que leur sensibilité ne dépasse pas 70%.

L'ARA a donc défini des critères de classification de la maladie lupique (les derniers datent de 1982) [11], à partir des 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. La présence cumulative de 4 critères, sans limitation dans le temps, a une sensibilité et une spécificité de 96% pour le diagnostic de lupus érythémateux disséminé [15,52,53].

Les 11 critères ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques [12]. (Tableau 1).

Ainsi l'item 10 a été modifié en supprimant les cellules LE, test long et délicat à effectuer et de plus peu spécifique. On sait que les anticorps responsables de la formation des cellules LE sont des anticorps dirigés contre l'histone H1.

Le critère « fausse sérologie syphilitique » a été remplacé par présence d'anticorps anti-phospholipides mis en évidence par :

- un taux sérique élevé d'immunoglobuline G (IgG) ou d'IgM anti-cardiolipine par une méthode standardisée ;

- un test standardisé positif pour la présence d'un anticoagulant circulant

- une sérologie syphilitique faussement positive (VDRL+, TPHA-) depuis 6 mois ou plus, confirmée par un test d'immobilisation du *Treponema pallidum* ou un test de fluorescence antitreponémique absorbé.

En raison du caractère cumulatif des critères, le diagnostic de LED pourrait être d'autant plus porté que la durée d'évolution est longue.

Une pondération des critères a été proposée par une équipe de Boston, permettant d'identifier et de classer un nombre supérieur de patients aux dépens de sa spécificité [54]. Cela autorise l'inclusion des sujets ayant une forme incomplète de lupus. Mais on sait, par des études prospectives que ces patients deviennent rarement des lupus complets (3 à 15%) après 3 ans de suivi. Il s'agit donc de connectivite de pronostic favorable [15,55].

Les critères de l'ARA ont été validés pour comparer les signes cliniques d'une longue cohorte de patients atteints de LED avec ceux des autres groupes de patients souffrant de rhumatisme articulaire, sclérodermie, polymyosite. Il s'agit d'une étude statistique établie à partir d'un recrutement rhumatologique et certains critères ont certainement été surévalués aux dépens d'autres. Il ne s'agit donc **pas de critères diagnostiques mais de classification** permettant de former des groupes homogènes de patients.

Ces critères n'ont été validés que dans une seule étude pédiatrique qui trouve une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% [13], alors que les séries pédiatriques diffèrent des séries par la fréquence de certaines manifestations.

V-2/ LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Assez souvent, la maladie se manifeste au début par des signes généraux à type de fièvre avec asthénie associée à des signes cutanés et articulaires. Un tel tableau est évocateur. Dans certains cas, la maladie débute par des manifestations isolées : anémie hémolytique, syndrome néphrotique avec hématurie, protéinurie ou hématurie isolée, urticaire ou angio-oedème, péricardite. C'est la recherche systématique des signes biologiques caractéristiques qui permet de rattacher ces manifestations au LED.

La maladie est en générale **plus sévère à l'âge pédiatrique** que chez l'adulte en raison d'atteintes viscérale et tissulaire plus fréquente, en particulier rénale, neurologique et hématologique.

V-2-a/ les signes généraux

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. **La fièvre** est le signe le plus fréquent, habituellement modérée, à raison de plusieurs pics quotidiens ; elle invite à rechercher des complications infectieuses (locale ou générale, bactérienne ou virale) très fréquentes sur ce terrain.

L'**asthénie**, l'**anorexie** et la **perte de poids** sont pratiquement constantes.

V-2-b/ l'atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanée est fréquente, elle est rapportée dans 50 à 80% des cas au moment du diagnostic, et dans près de 85% des cas au cours de l'évolution de la maladie [56].

Ces **lésions cutanées** incluent par ordre de fréquence : un rash malarique, une photosensibilité, des lésions de vascularite avec nodules ou ulcération, un érythème palmaire et/ou plantaire, un syndrome de Raynaud, un érythème annulaire et moins fréquemment un lupus discoïde.

Une alopecie peut être observée ainsi qu'une atteinte des phanères à type de dépression en cupule, de striation voir d'onycholyse.

L'**atteinte des muqueuses** buccale et nasale varie de l'hyperhémie, l'atteinte pétéchiale du palais osseux aux véritables ulcérations des muqueuses buccale et nasale. Rarement sont décrites des atteintes des muqueuses anales et vaginales.

V-2-c/ l'atteinte de l'appareil locomoteur

La plupart des lupus s'accompagnent d'atteintes musculosquelettiques, les plus fréquentes étant les arthrites, les arthralgies ou les ténosynovites. Aussi les myalgies sont observées chez 20 à 30 % des patients [56].

L'atteinte articulaire est polyarticulaire, et les atteintes les plus fréquentes sont par ordre décroissant : les mains (métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales, carpe), les poignets, les genoux, les chevilles, les coudes et les épaules. Le rachis est en règle épargné. Le plus souvent il s'agit d'une polyarthrite non déformante et non destructrice.

Les complications musculosquelettiques secondaires aux traitements comprennent les ostéonécroses aseptiques, l'ostéoporose (qui peut s'accompagner de fracture ou de tassements vertébraux) et les fractures de croissance. Les myopathies cortisoniques sont rares.

V-2-d/ l'atteinte neuropsychiatrique

Les atteintes du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique peuvent être regroupées sous le terme de lupus érythémateux systémique neuropsychiatrique. Elles représentent 20 à 70 % des lupus ; la grande différence d'incidence entre les études relèvent de la prise en compte ou non des céphalées dans ces manifestations neurologiques [57-61].

En 1999 l' »American College of Rheumatology » classe les atteintes neuropsychiatriques en 19 entités [62,63]. (Tableau 3)

Les céphalées sont les plus fréquentes des manifestations ; une véritable céphalée lupique est résistante au traitement par antalgique standard. La céphalée est fréquemment observée en association avec une atteinte du système nerveux central ou secondaire à une thrombose veineuse cérébrale ; cette dernière en l'absence d'autre atteinte du système nerveux central est le plus souvent associée à un syndrome des antiphospholipides.

Les manifestations à type de **psychoses** sont caractérisées par des hallucinations visuelles ou tactiles. Les idées suicidaires sont fréquentes [58,64]. Les psychoses induites par corticoïdes sont peu fréquentes et doivent être différenciées du neuro-lupus par l'absence d'autre atteinte du SNC comme les céphalées, la confusion, les troubles de la concentration.

L'atteinte cognitive est représentée par les troubles de la concentration et la diminution des performances scolaires. Les troubles confusionnels et les comas peuvent être observés.

Les **accidents vasculaires cérébraux** sont de topographie variée, par atteinte le plus souvent des petits vaisseaux ; le plus souvent ischémiques transitoires ou définitifs (dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides).

Les **mouvements anormaux** comprennent la chorée, l'ataxie cérébelleuse, un syndrome extrapyramidal, un hémiballisme. La chorée est la plus fréquemment responsable et semble plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, les anticorps antiphospholipides sont le plus souvent présents.

En ce qui concerne l'**atteinte du système nerveux périphérique**, nous citerons l'atteinte des paires crâniennes, la névrite optique, la myélite transverse et la neuropathie périphérique.

V-2-e/ l'atteinte pulmonaire

Elle est retrouvée dans 25 à 75 % des cas. Les atteintes pleurales sont des **pleurésies lupiques**, uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, de volume faible ou modéré, parfois cliniquement latentes. Elles doivent être distinguées des épanchements satellites d'une embolie pulmonaire.

Les atteintes pulmonaires proprement dites sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante (toux, dyspnée, hémoptysie, parfois anomalie auscultatoire). Les manifestations aiguës sont surtout le fait d'une **pneumonie lupique spécifique**, parfois liée à une bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée, ou à une **hémorragie intra-alvéolaire**. Une atteinte parenchymateuse avec **fibrose interstitielle diffuse** peut compliquer l'évolution. L'hypertension artérielle pulmonaire a été aussi rapportée.

Les patients traités par des molécules immunosuppressives sont à haut risque de développer des affections opportunistes comme des affections liées à l'*herpes*, le *pneumocystis carinii*, la *légiennelle* ou les affections fongiques.

V-2-f/ l'atteinte cardiaque

La forme la plus fréquente est la **péricardite** avec épanchement péricardique, rarement compliquée de tamponnade. Moins fréquemment sont retrouvées une **myocardite**, une **atteinte valvulaire** et une **atteinte des artères coronaires** secondaires à des lésions de coronarite et/ou d'athérosclérose.

L'endocardite de Libman-Sacks est associée à la présence d'anticorps antiphospholipides et expose à diverses complications : dégradation hémodynamique (surtout insuffisance mitrale ou aortique), greffe oslérienne, thromboses valvulaires source d'embolies artérielles.

Des lésions d'ischémie myocardique ont été mises en évidence.

V-2-g/ l'atteinte hématologique

Elle comporte la survenue de cytopénies auto-immunes et des anomalies acquises de l'hémostase prédisposant aux thromboses.

La plus commune est l'**anémie** avec un test de Coombs positifs dans 30 à 40 % des cas mais moins de 10% sont des anémies hémolytiques.

La **thrombocytopénie** auto-immune est présente dans 26 à 74 % des cas et peut être la présentation initiale dans 15% des LED pédiatriques surtout si elle est associée à des anticorps antinucléaires (la recherche d'anticorps antinucléaire doit être faite chez les patients présentant un purpura thrombopénique idiopathique puisqu'ils présentent un risque de développer un LED). Une thrombopathie est également observée.

Une **leucopénie** est notée dans 20 à 40 % des cas pédiatriques, il s'agit le plus souvent d'une lymphopénie isolée ou associée à une neutropénie. La lymphopénie est un marqueur de l'activité de la maladie et ne requiert aucun traitement en dehors d'une prophylaxie anti-infectieuse si elle se révèle profonde.

Les **anomalies de la coagulation** sont elles même fréquentes dans le LED, la diminution de certains inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont secondaires à la présence d'auto-anticorps. Les anticorps anti-phospholipides interfèrent également avec de nombreux facteurs de la coagulation. Ces patients ont un risque accru de thromboses veineuses profondes, de thromboses veineuses cérébrales et de thromboembolies mais pas de thromboses artérielles.

Le **syndrome des anticorps antiphospholipides** requiert la présence d'au moins un des critères cliniques et un des critères biologiques suivants [65] :

-critères cliniques : survenue d'un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse ou de la microcirculation d'un organe ou tissu ou la survenue d'un ou de plusieurs décès d'un fœtus normal avant la dixième semaine de gestation ou d'une ou plusieurs naissances d'un enfant né prématurément avant 34 semaines dans un contexte d'éclampsie ou d'insuffisance placentaire ou d'au moins trois avortements inexplicables avant la dixième semaine de gestation.

-critères biologiques : présence d'anticorps anti-cardiolipines, de type IgG et/ou IgM, à un titre modéré ou élevé, sur au moins 2 prélèvements, à au moins 6 semaines d'intervalle ou présence d'un anticoagulant de type lupique, détecté selon les recommandations de la société Internationale de Thrombose et d'Hémostase, sur au moins 2 prélèvements, à au moins 6 semaines d'intervalle.

Chez l'enfant le syndrome des anti-phospholipides a été rapporté dès l'âge de 8 mois et est surtout secondaire, associé essentiellement à un LED ou à d'autres maladies inflammatoires et beaucoup plus rarement primaire.

V-2-h/ l'atteinte rénale

Elle est présente dans 30 à 80 % des enfants, chez qui elle semble plus fréquente que chez l'adulte. L'atteinte rénale a classiquement une importance pronostique majeure au cours de la maladie lupique et constitue une cause importante de décès. La néphrite se manifeste dans 90% des cas au cours de la première année suivant le diagnostic de LED.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une classification morphologique des biopsies rénales dans le LED ; cette classification a été révisée en 2003 par la »Society of Nephrology and the Renal Pathology Society « [66] (Tableau 4). La classification histologique va du glomérule normal en microscopie optique (stade I) à la glomérulonéphrite avec sclérose avancée (stade VI).

Le premier symptôme est souvent une protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique. Il n'y a pas de corrélation anatomopathologique absolue et **la réalisation d'une biopsie rénale est indispensable dès qu'il existe des signes rénaux**. L'intérêt de la biopsie précoce réside aussi dans l'indication d'un traitement adapté à l'atteinte histologique. Le pronostic est habituellement favorable dans les classes II et III avec moins de 20 % de glomérules atteints et défavorables dans les autres cas de classe III et IV.

V-2-i/ l'atteinte digestive

Nous reviendrons sur l'ensemble de ces manifestations plus en détail ultérieurement.

V-3 /LES MARQUEURS DE L'AUTOIMMUNITE

Outre les manifestations biologiques non spécifiques que sont les marqueurs de l'inflammation (VS, CRP, anémie inflammatoire, hyper-gammaglobulinémie, α -2-globulines), il existe des marqueurs de l'auto-immunité très évocateurs du LED représentés par les auto-anticorps dirigés contre les histones, les non-histones, l'ARN, le cytoplasme et le noyau cellulaire.

Ces examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du LED, intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont réservés, en dehors des manifestations hématologiques; intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif utile pour le suivi par le clinicien.

A/ DEFINITION

Les auto-anticorps se définissent comme des anticorps dirigés contre des constituants du soi. Les cellules qui produisent ces auto-anticorps à savoir les lymphocytes B auto réactifs, sont généralement éliminées dans la moelle osseuse au cours de l'ontogenèse des lymphocytes B. Ce mécanisme appelé sélection négative n'est pas efficace à 100 % et des auto-anticorps sont retrouvés dans le sérum de tous les individus. Bien qu'il existe des exceptions, ces auto-anticorps dits naturels sont généralement poly spécifiques, de sous classes IgM et d'affinité relativement faible. Lorsque leur concentration et leur affinité augmentent, et lorsqu'ils sont plutôt de sous classe IgG, ils sont souvent le signe d'une maladie auto-immune.

Dans les maladies auto-immunes systémiques comme dans le LED, ces auto-anticorps sont dirigés contre des constituants cellulaires très variés du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. **La plupart de ces auto-anticorps ne sont pas spécifiques du lupus** mais doivent être recherchés, ce d'autant que certains font partie des critères de l'ARA.

B/ LES ANTICORPS ANTINOYAUX

Dans le LED, les constituants du noyau constituent la cible antigénique principale des auto-anticorps :

1/ Les facteurs anti-nucléaires (FAN)

La plupart des patients ayant des FAN n'ont pas de LED mais la plupart des patients atteints de LED ont des FAN, en effet il faut souligner que la présence de FAN est un élément peu spécifique isolément pour le diagnostic de LED : ils sont retrouvés dans le sérum de 0,8 % des

enfants normaux et dans de nombreuses pathologies en dehors du LED [67]. Dépistés par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire, ces FAN sont présents dans 94 à 100 % des LED pédiatriques.

On distingue quatre aspects de fluorescence :

-l'aspect homogène liée à la présence d'anticorps anti-histones et d'anticorps dirigés contre des nucléoprotéines insolubles, qui est le plus souvent observé au cours des LED ;

-la fluorescence périphérique, traduisant la présence d'anticorps anti-ADN ;

-la fluorescence mouchetée correspondant aux anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-SSa, SSb, Sm, RNP) ;

-la fluorescence nucléolaire, reconnaissant une riboprotéine nucléaire, qui est toujours associée à une fluorescence d'un autre type dans le LED.

La spécificité de ce test augmente en fonction des taux, de 35 % pour un taux faible de 1/20 à plus de 95% pour des taux supérieur à 1/1280 [67].

La persistance de FAN à taux élevé peut s'observer au cours de rémission clinique prolongée.

2/ les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (anti-ADN)

Les anticorps anti-ADN reconnaissent l'ADN sous forme native, c'est-à-dire bicaténaire ou sous forme dénaturée (monocaténaire). Seuls les anticorps reconnaissant l'**ADN natif** sont fortement associés au lupus et considérés comme les marqueurs de la maladie selon les critères de l'ARA. Il existe 3 méthodes principales de dosage, dont les résultats sont parfois discordants :

-le test de Farr est la méthode de référence ; il détecte les anticorps de forte affinité et a une très bonne spécificité, sa forte positivité est associée statistiquement à l'existence d'une néphropathie lupique [68,69] ;

-les tests Elisa sont très sensibles mais leur positivité sous traitement n'est pas synonyme d'évolutivité de la maladie. Il s'agit donc d'une bonne méthode de dépistage mais de peu de valeur dans le suivi [68,69] ;

-le test d'immunofluorescence indirecte de *Crithidia luciliae* est une méthode sensible de dépistage [68,69].

Chez l'enfant les anticorps anti-ADN sont trouvés dans 83 à 85 % des cas, mais ils sont également retrouvés dans d'autres maladies systémiques (arthrite chronique juvénile, dermatomyosite, connectivite mixte, sclérodermie systémique).

3/ les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires

Ces anticorps reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits acides ribonucléiques (ARN), les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

Les anticorps anti-Sm : peu sensibles mais extrêmement spécifiques, ils se rencontrent dans 11 à 45 % des LED pédiatriques.

Les anticorps anti-SSa (Ro) : anticorps dirigés contre la particule ribonucléoprotéique Ro (impliquée dans le mécanisme de transcription et d'élongation des ARN) [70], ils sont présents dans le sérum de 14 à 40 % des lupus pédiatriques, et plus fréquemment chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et surtout chez les patients atteints de syndrome de Sjögren.

Les anticorps anti-SSb (La) : ils sont détectés dans 18 à 28 % des patients lupiques et plus souvent (35 à 85 %) chez les patients atteints de syndrome de Sjögren. Les anticorps anti-SSb comme les anti-SSa peuvent passer la barrière placentaire et induire dans environ 1 cas sur 20 un lupus néonatal.

Les anticorps anti-RNP (Ribonucléoprotéine) : ils sont retrouvés dans 11 à 47 % des LED pédiatriques, bien que présents dans le sérum des patients lupiques, ils signent en l'absence d'anticorps anti-ADN une autre maladie auto-immune, la connectivite mixte .

C/ LES AUTRES AUTO-ANTICORPS DE VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Les anticorps anti-ribosomes P : ils s'observent chez 10 à 20 % des patients lupiques et pour certains auteurs, s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, et plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique [71]. Ils peuvent être aussi associés, selon certaines études, à une hépatite lupique.

Les anticorps anti-phospholipides : trois méthodes permettent leur dépistage :

- les tests syphilitiques,
- les tests d'hémostase mettant en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique,
- les méthodes Elisa permettant un dosage direct des anticorps anti-cardiolipine ou éventuellement des anti-cofacteurs telle la β_2 glycoprotéine I ou la prothrombine.

Les trois méthodes sont rarement positives simultanément sur un même sérum. Ces anticorps peuvent disparaître au moment des accidents thrombotiques.

Les facteurs rhumatoïdes : leur présence n'est pas exceptionnelle chez l'enfant où elle est notée dans 5 à 43 % des cas.

D/ LE COMPLEMENT SERIQUE

L'hypocomplémentémie résulte soit d'un déficit congénital, soit d'une consommation par des complexes immuns ou d'une cryoglobuline. La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines ; il se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Une diminution du C3 ou du C4 est présente chez 65 à 91 % des enfants. **L'association d'une hypocomplémentémie et d'un titre élevé d'anticorps anti-ADN natifs a une valeur prédictive positive de 100 % pour le diagnostic de LED.** Une diminution du CH50 ou de ses fractions C1q, C3 ou C4 est habituellement associée à une atteinte rénale grave mais peut également s'observer en dehors de celle-ci

VI / EVOLUTION ET PRONOSTIC

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives, entrecoupées de rémissions de durée et de qualité très variables. Les rémissions spontanées surviennent habituellement dans les formes cutanées ou articulaires, beaucoup plus rarement en cas d'atteinte rénale, neurologique ou cardiaque. A l'origine des poussées ultérieures on recherche un épisode infectieux, une prise médicamenteuse, une exposition aux rayonnements ultraviolets, plus rarement une grossesse.

Trois modalités évolutives peuvent être schématiquement distinguées :

- la persistance d'une maladie chronique active qui semble la plus fréquente,
- une alternance de poussées de LED et de rémissions,
- plus rarement une quiescence prolongée [72].

Divers index ont été proposés afin de chiffrer le degré d'évolutivité à un instant donné et d'aider au suivi et à la décision thérapeutique. Ces index sont donc utiles pour la pratique quotidienne car ils sont reproductibles et permettent de schématiser le profil évolutif d'un patient. L'index d'activité Systemic Lupus Erythematosus Disease Index (SLEDAI) et l'index de chronicité lésionnelle Systemic Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) prenant en compte les principales localisations de la maladie, très utilisés chez l'adulte, ils ont été validés chez l'enfant [73].

Le pronostic est fonction :

-des formes cliniques : il est possible de distinguer les formes dites bénignes, cutanées ou articulaires des formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital.

-des facteurs épidémiologiques : les formes à début infantile ou chez l'adulte jeune seraient des formes plus graves (il en est de même pour les LED ayant débuté après 50 ans)

-du type d'atteinte viscérale : le taux de survie varie en fonction du type d'atteinte rénale, avec l'hypertension artérielle comme pronostic défavorable. Les atteintes du système nerveux central viennent également diminuer le taux de survie.

Le pronostic du LED s'est considérablement amélioré depuis 1960, notamment en raison des diagnostics des formes frustrées et du meilleur maniement des thérapeutiques. En effet les traitements actuels ont permis une **diminution considérable de la mortalité** qui est cependant encore de 15 à 20 % dans les quelques séries pédiatriques [74,75]. Ces traitements ont permis une survie à 5 et 10 ans qui est passée de 20-30 % dans les années soixante à plus de 80 % actuellement [9].

Les principales causes de mortalité sont :

-les complications infectieuses, de loin les plus fréquentes actuellement; les bactéries Gram négatif, les mycoses et les affections opportunistes (*CMV*, *pneumocystose* et *herpes*) sont responsables de la majorité des décès infectieux. Les traitements immunosuppresseurs et la maladie elle-même (par la lymphopénie, l'hypocomplémentémie, l'asplénie fonctionnelle...) contribuent à la fréquence de ces infections.

-l'insuffisance rénale chronique, les complications cérébrales et cérébrovasculaires et les autres localisations lupiques suivent par ordre de fréquence les principales causes de mortalité.

La morbidité reste élevée, liée à la maladie elle-même, mais surtout aux effets secondaires de la corticothérapie: retard statural, atteinte pulmonaire restrictive, séquelle du système locomoteur (ostéonécrose et ostéoporose), cataracte, insuffisance rénale nécessitant un dialyse, hypertension artérielle nécessitant un traitement, atteintes neurologiques sévères, séquelles cardiovasculaires.

VII/ LES TRAITEMENTS

Les différents traitements du LED ont un effet symptomatique et suspensif mais ne guérissent pas.

Ils consistent en l'administration d'anti-inflammatoires, d'antipaludéens de synthèse, de corticothérapie et d'immunosuppresseurs.

Il n'existe pas d'essai randomisé concernant le traitement du LED pédiatrique. Les recommandations sont issues d'études rétrospectives, non contrôlées et surtout extrapolées du traitement de LED de l'adulte. Le traitement doit être discuté au cas par cas avec une équipe spécialisée.

L'aspirine et les AINS : Ils sont indiqués dans les formes mineures avec atteintes cutanées et/ou articulaires. L'aspirine est contre-indiquée en cas de thrombopénie et doit être arrêtée 8 à 10 jours avant une biopsie rénale ou tout autre geste invasif. De fortes doses prédisposent aux risques d'hépatite cytolytique et surtout d'insuffisance rénale. Les AINS doivent être maniés avec prudence en cas d'atteinte rénale et peuvent nécessiter l'adjonction d'un traitement gastroprotecteur en cas de traitement de longue durée (par IPP [inhibiteur de la pompe à protons] ou anti-H2).

Les anti-paludéens : l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) s'adresse aux atteintes cutanées (notamment au lupus discoïde), aux manifestations articulaires et aux signes généraux non contrôlés par les AINS. Une dose d'attaque est proposée en début de traitement (6 à 8 mg/kg/j), à poursuivre jusqu'à la régression complète des symptômes (en moyenne 2 à 3 mois), suivie par une dose d'entretien de 5mg/kg/j qui permet de prévenir les récurrences et les poussées générales de la maladie [76]. En raison du risque potentiel de rétinopathie un bilan ophtalmologique est préconisé avant et pendant le traitement.

La corticothérapie : elle est généralement nécessaire chez l'enfant mais ne doit être utilisée qu'après échec des AINS et des anti-paludéens, dans les formes bénignes ou dans les formes graves à la plus petite dose efficace du fait de leurs effets secondaires. Dans les formes bénignes la dose requise est de 5 à 15 mg/j de prednisone (sans dépasser 0,5 mg/kg/j chez les jeunes enfants) et dans les formes graves les posologies peuvent être augmentées à 1 à 2 mg/kg/j. Des bolus intraveineux de méthylprednisolone peuvent être proposés en cas d'atteintes sévères. Un régime hyposodé et hypocalorique est indispensable pour tenter de

prévenir la prise de poids majeure, fréquemment observée chez les jeunes filles et source de mauvaise compliance.

Les immunosuppresseurs :

- Le cyclophosphamide (Endoxan®) est indiqué en association de bolus de corticoïdes en cas de glomérulonéphrites sévères ; le pronostic rénal est nettement amélioré grâce au traitement précoce. Le traitement a aussi été proposé dans certaines atteintes neurologiques (non thrombotiques), hématologiques ou pulmonaires.
- Le méthotrexate à faible dose (5 à 15 mg/semaine) a permis la diminution des doses de corticoïdes dans une étude [77].
- L'azathioprine (Imurel®) (2 à 2,5 mg/kg/j) peut être utilisée en association avec la corticothérapie dans le traitement initial des glomérulonéphrites sévères ou en relais du cyclophosphamide. La toxicité est de 2 types : dose dépendante conduisant à des leucopénies et à des cytolyses hépatiques ; et immunologique à l'origine de pancréatite. Une surveillance du taux sérique peut être nécessaire par le dosage de son métabolite le 6TGN.
- L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été récemment proposée à des adultes et des enfants ayant un LED sévère avec un bon résultat à cours terme [78].

Les anticorps monoclonaux :

- Un anticorps monoclonal anti CD20 : le rituximab (Mabthera®), l'observation de l'efficacité de ce traitement a été suggérée dans une anémie hémolytique réfractaire [79], dans le syndrome des anti-phospholipides [80], dans les thrombopénies [81], dans les lupus sévères réfractaires [82,83].
- Les anticorps monoclonaux anti CD40 ligand est à l'étude ainsi que les anticorps monoclonaux anti-B7 et anti-CD28, anti-CD4, anti-CD3 et anti-CD5 [84].

Une meilleure connaissance de la pathogénie du LED a permis le développement d'immunothérapie plus spécifiques comme l'illustre le rituximab.

Schématiquement cette immuno-intervention rationnelle peut avoir 3 objectifs :

- l'inhibition de l'activation du système immunitaire, en particulier de la synthèse d'auto-anticorps pathogènes,
- l'élimination des auto-anticorps et des complexes immuns pathogènes

- l'inhibition des agressions tissulaires induites par ces auto-anticorps et les complexes immuns.

Ainsi sont à l'études de nombreux anticorps monoclonaux, des tolérages spécifiques des LB, la vaccination peptidique, des inhibiteurs de l'activation du complément, des stratégies d'élimination des auto-anticorps par aphaereses, l'immunomodulation cytokinique...[84].

DEUXIEME PARTIE : LES MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES, HEPATIQUES, ET PANCREATIQUES

I/ Les manifestations du tractus digestif

Les atteintes de la cavité buccale

Les atteintes oesophagiennes

Les atteintes gastrique et duodénale

Les atteintes de l'intestin grêle et du colon

- Les vascularites intestinales
- L'infarctus intestinal
- Les maladies inflammatoires du tube digestif
- La maladie coeliaque
- Les entéropathies exsudatives

II/ Les atteintes hépatiques

Les causes

- toxiques
- infectieuses
- les hépatites lupiques
- les hépatites auto-immunes
- les causes vasculaires
- les autres causes d'atteintes hépatiques

Les signes cliniques et biologiques

III / Les atteintes pancréatiques

Physiopathologie

Les présentations cliniques et signes biologiques

I/ LES MANIFESTATIONS DU TRACTUS DIGESTIFS

Les manifestations digestives sont fréquentes chez les patients atteints de LED.

William Osler, en 1895 [85], fut le premier à attirer l'attention sur le fait que les manifestations gastro-intestinales pouvaient faire partie du tableau de LED.

Anorexie, nausée et vomissement accompagnent habituellement les poussées de la maladie (10 à 50 %), cependant ils peuvent être dus à la maladie elle-même, être secondaires à un phénomène intercurrent (par exemple relatifs à une urée élevée) ou être le fait d'effets indésirables des traitements.

Les atteintes de la cavité buccale :

Les ulcérations buccales sont fréquentes et font partie des critères proposés par l'ARA pour la classification du LED. La prévalence des lésions de la cavité buccale varie de 7 à 52 % des patients atteints de LED en fonction des études. Ces lésions dues au processus même de la maladie ont été grossièrement classées en lésions de type érythémateuse, discoïde ou ulcérée [86]. D'autres facteurs doivent être considérés comme l'association à un syndrome de Sjögren et les altérations du mucus résultant de traitement ou d'infection de la cavité buccale. Les atteintes érythémateuses sont le plus souvent indolores alors que les atteintes discoïdes sont fréquemment douloureuses. Une proportion significative de lésions de la cavité buccale est **asymptomatique** ce qui nécessite un examen soigneux et systématique de la cavité buccale de chaque patient lupique. Les sites les plus atteints sont la muqueuse buccale, le palais dur et le vermillon [86].

Les lésions discoïdes apparaissent comme une zone centrale érythémateuse ponctuée de boutons blancs entourés de stries blanchâtres radiantes et de télangiectasies.

Les lésions érythémateuses sont souvent accompagnées d'un œdème et de pétéchies rougeoyantes sur le palais dur.

Les ulcérations sont superficielles, elles mesurent de 1 à 2 centimètres de diamètre et dans un tiers des cas peuvent s'étendre au pharynx.

Les drogues utilisées dans le traitement du LED peuvent conduire à des atteintes de la cavité buccale. Les corticoïdes pris pendant plusieurs années peuvent entraîner des calcifications du canal radiculaire dentaire et, plus particulièrement chez les enfants et les adolescents, des retards à l'éruption des dents de lait et des dents définitives avec formation de racines courbes [87]. Les corticoïdes ont aussi entraîné des nécroses gingivales aiguës chez quelques patients lupiques [88]. Les hyperplasies gingivales sont bien connues dans les traitements par

ciclosporine, et les mucites dans les traitements par méthotrexate. Les infections sont bien sûr favorisées telles que les candidoses.

Les atteintes oesophagiennes :

La fréquence des symptômes oesophagiens chez l'adulte est très variable (dysphagie dans 1 à 13 % des cas et pyrosis dans 11 à 50 % des cas [89]; dans l'étude multicentrique française menée par l'équipe du docteur Bader Meunier en 2005 [90] les dysphagies sont relevées dans 2,5 % des cas de lupus pédiatrique et les pyrosis dans 0,6 % des cas. Les oesophagites ulcéreuses ont été observées dans 3 à 5 % des patients adultes atteints de lupus, les perforations oesophagiennes sont exceptionnellement observées. La cause de ces manifestations est peu claire, secondaire aux traitements, secondaire à la maladie elle-même ou liée à la combinaison de ces 2 facteurs ? [89]

Au niveau physiopathologique, des études ont tenté d'étudier les anomalies de la manométrie oesophagienne chez des patients présentant des symptômes oesophagiens : une diminution du péristaltisme voir un apéristaltisme ont été relevés ; cependant aucune corrélation n'a été faite entre ces anomalies retrouvées, l'activité de la maladie et le traitement [91]. Des autopsies réalisées chez 26 enfants atteints de LED ont montré une atrophie des fibres musculaires oesophagiennes dans 2 cas [92]. L'équipe de Castrucci avait émis l'hypothèse que des atteintes vasculaires ischémiques du plexus d'Auerbach pourraient entraîner un hypo voir un apéristaltisme [91]. Les causes iatrogéniques sont bien sûr largement évoquées.

Les atteintes gastriques et duodénales :

Chez l'adulte aucune étude ne s'est intéressée directement à l'incidence des ulcères peptiques dans la population lupique. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens associés ou non aux corticoïdes conduit à un haut risque de développer des maladies ulcéreuses. Nous noterons que l'utilisation de corticoïdes à hautes doses peut en outre masquer la symptomatologie précoce d'ulcères perforés.

Chez l'enfant une étude suggère que le LED lui-même peut être à l'origine de gastrite [93]. Dans cette étude 27 enfants atteints de LED et 12 enfants avec une gastro-duodénite chronique ont subi des biopsies duodénales et gastriques. L'infiltrat inflammatoire des patients lupiques contenait une plus grande quantité de fibroblastes jeunes, et l'infiltrat inflammatoire était associé à la progression de la maladie; pendant les poussées de la maladie des dépôts de complexes immuns étaient observés dans les parois artériolaires. Cette notion d'un ulcère induit par le LED lui-même reste à confirmer.

Dans tous les cas les patients bénéficiant d'un traitement de longue durée par AINS nécessitent un traitement gastroprotecteur par inhibiteur de la pompe à protons ou par anti-H2.

Les atteintes de l'intestin grêle et du colon :

Il s'agit surtout de lésions secondaires à l'atteinte des petits vaisseaux lesquelles peuvent être dangereuses du fait de leur évolution vers l'ischémie intestinale ou éventuellement l'infarctus intestinal avec saignement et/ou perforation et péritonite.

Le symptôme le plus fréquent est la douleur abdominale laquelle peut orienter vers de nombreux autres diagnostics. En effet les douleurs abdominales aiguës dans le LED sont un défi diagnostique et un problème thérapeutique. Dans l'étude rétrospective multicentrique française menée par Bader Meunier et coll en 2005 portant sur 159 enfants atteints de LED les douleurs abdominales sont présentes dans 19 % des cas, ces douleurs abdominales relevant de pancréatite (5,7 %), d'inflammation séreuse (8,8 %), de pseudo obstruction résultant d'une myosite intestinale (0,6 %), d'épigastalgies (1,9 %), de pyrosis (0,6 %) et de cholécystite (0,6 %) [90].

Ces douleurs abdominales apparaissent dans 13,8 % des cas comme manifestation initiale du LED chez l'enfant [94].

Au cours du LED les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois pseudo obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfiera d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.

Notons que chez l'enfant il peut tout aussi bien s'agir de troubles fonctionnels intestinaux ou de constipation.

Les investigations ne doivent pas être retardées en cas de douleur abdominale, elles associent des dosages biologiques (biochimie, hématologie avec recherches des anticorps antiphospholipides) et un bilan radiologique lequel montrera les signes attestants d'un pneumopéritoine, d'iléus, de pseudo obstruction... Enfin le recours à une endoscopie digestive peut être envisagé.

Les vascularites intestinales :

Les manifestations les plus fréquentes des vascularites intestinales sont les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements. Les symptômes peuvent aller d'une anorexie, une plénitude gastrique ou une diarrhée à une hémorragie aiguë massive ou une douleur abdominale aiguë. Le clinicien doit être alerté d'une éventuelle perforation digestive par une acidose, une hypotension, une distension abdominale ou des signes radiologiques telle qu'un pneumopéritoine. Beaucoup de ces patients reçoivent des corticoïdes ou des

immunosuppresseurs et tous les signes de péritonite peuvent ne pas être présents ou bien retardés.

En général la vascularite intestinale est toujours associée à une activité de la maladie évidente comme une atteinte cutanée, rénale, cardiovasculaire, nerveuse ou médullaire.

Macroscopiquement il n'y a aucun signe pathognomonique évoquant un LED et l'aspect varie d'un œdème segmentaire à une discrète ulcération, une gangrène ou une perforation [95,96].

Microscopiquement il existe une atteinte de la microcirculation veineuse et artérielle, on peut retrouver une atrophie et une dégénérescence de la média des petites artères, une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire, des thromboses anciennes, des phlébites et des infiltrats de monocytes de la lamina propria. L'immunohistochimie de la media et de l'adventice retrouve des complexes immuns, des dépôts de fibrinogène et de C3 [89].

L'infarctus intestinal :

L'infarctus intestinal est dû à une vascularite sous jacente ou à une hypercoagulabilité secondaire à un syndrome des anti-phospholipides [95,97]. Une étude a montré que dans 51 cas de patients lupiques présentant des signes en faveur d'un abdomen aigu, 3 développaient une thrombose vasculaire abdominale (2 thromboses mésentériques et une thrombose de l'artère hépatique) dans le sous groupe de maladie active. Ces trois patients avaient un taux élevé d'anticorps anticardioline et 2 un anticoagulant lupique. L'examen anatomopathologique des 2 patients décédés révélait des thrombus dans les branches de l'artère mésentérique inférieure sans argument en faveur d'une vascularite [97].

Les maladies inflammatoires du tube digestif :

Elles doivent être évoquées dans un tableau associant une diarrhée chronique, plus ou moins associées à des douleurs abdominales et une perte de poids. Si le tableau est évocateur, des dosages biologiques à la recherche d'ASCA et d'ANCA doivent être réalisés ; la recherche dans les selles de marqueurs de l'inflammation sera faite par le dosage de la calprotectine fécale ; les coprocultures et la virologie des selles élimineront une cause infectieuse à ces diarrhées. Les examens d'imagerie comme l'échographie et le scanner pourront mettre en évidence un épaissement pariétal et/ou une sclérolipomatose. Enfin l'endoscopie digestive haute et basse pourra en fonction des signes macro et microscopiques orienter le diagnostic.

- la rectocolite hémorragique :

Une diarrhée persistante attribuée à une rectocolite hémorragique (RCH) a été rapportée comme étant associée avec un LED. La RCH a été décrite en association avec d'autres maladies auto-immunes. Deux cas ont été rapportés de RCH associée à un LED chez des patients qui avaient développé au préalable un LED et qui développent une colite puis une cholangite sclérosante [98,99].

La difficulté de diagnostic de RCH associée à un LED vient du fait que le traitement de la RCH par Salazopyrine® (sulfasalazine), peut conduire à un lupus induit, la molécule étant reconnue comme inductrice de lupus.

En effet de nombreux cas ont été décrits de lupus secondaire à une RCH traitée par sulfasalazine, la plupart des symptômes de lupus induit étant réversibles après l'arrêt du traitement inducteur.

Cependant dans le cas rapporté par Font en 1988 [99], le diagnostic de RCH fait suite dans le temps au diagnostic de LED, et le diagnostic de RCH s'est fait en dehors d'une poussée lupique. Le traitement par sulfasalazine était bien sûr dans ce contexte postérieur au diagnostic de LED. Plus tard Stevens [98] décrira un autre cas, les signes de LED ont précédé le diagnostic de RCH : la prescription de sulfasalazine a été réalisée dans un tableau digestif alors que le diagnostic de LED n'avait été établi mais rétrospectivement les signes du LED ont précédés la RCH et les caractéristiques du lupus n'étaient pas celle du lupus induit mais bien celles d'un LED.

Dans la série de Sultan, l'incidence de la RCH dans la cohorte de 266 patients lupiques serait de 0,4% [89].

-la maladie de Crohn :

La simultanéité d'un LED et d'une iléite de type Crohn est rare. Il existe quelques cas rapportés dans la littérature de la co-existence de ces 2 maladies. Cependant en l'absence de granulome épithélioïde la distinction entre une colite liée au LED et maladie de Crohn est difficile [100].

Toulemonde [101] rapporte le cas d'une jeune fille de 18 ans ayant un authentique lupus diagnostiqué 4 ans auparavant (la patiente présente 6 critères de l'ARA). Elle présente une diarrhée glairo-sanglante associée à des douleurs abdominales et des manifestations périnéales pour lesquelles une coloscopie a été réalisée ; celle ci confirme le diagnostic de maladie de Crohn avec mise en évidence d'un granulome épithélioïde sur la biopsie colique.

Dans les rares cas rapportés dans la littérature [102,103], la maladie de Crohn précède la survenue du LED.

A l'inverse, dans l'observation que nous venons de décrire ainsi que celle de Buchman [104], la maladie de Crohn survient chez une patiente traitée pour un LED.

La maladie de Crohn s'accompagne le plus souvent de manifestations extra digestives, les manifestations systémiques telle que les atteintes rhumatismales, oculaires ou hépatiques surviennent avec une prévalence élevée; l'aphthose buccale, le pyoderma gangrenosum et l'érythème noueux constituent les principales manifestations cutanées. En revanche aucune manifestation rénale n'a été décrite en dehors des complications liées au traitement ; c'est pourquoi cette observation de Toulemonde est sans équivoque sur la coexistence de ces 2 maladies.

Au niveau physiopathologique ces 2 maladies dysimmunitaires relèvent d'origines multifactorielles avec une intrication de facteurs génétiques et environnementaux ; pour ces 2 maladies une association avec certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II a été rapportée ; les allèles DR2 et DR3 sont par exemple, plus souvent retrouvés chez les patients lupiques ; de même une association avec l'allèle DR2 a surtout été observée au cours de la RCH alors que pour la maladie de Crohn, le lien avec le CMH de classe II est moins fort et il n'a été décrit qu'une augmentation relative de la prévalence des allèles DR1 et DR7 [105]. Par ailleurs comme nous l'avons vu précédemment dans les gènes candidats associés au LED la région 16q13 du chromosome 16 impliqués dans le LED porte le gène NOD2 (CARD15) dont certains polymorphismes sont associés aux formes familiales de la maladie de Crohn [41].

Ainsi, même si certains aspects du profil immunologique sont communs aux 2 maladies, d'autres sont totalement différents. L'association de ces 2 maladies rares suggère un mécanisme physiopathologique commun soulevant l'hypothèse d'un facteur déclenchant identique sur un terrain génétique particulier.

La maladie coeliaque:

La maladie coeliaque est définie par des critères cliniques, immunologiques (présence d'anticorps anti-gliadine, anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase) et anatomopathologique (atrophie villositaire et infiltrat lymphocytaire).

Comme la maladie coeliaque repose sur des bases immunologiques, il ne paraît pas surprenant de voir des associations de la maladie coeliaque avec d'autres maladies auto-immunes. De nombreuses études rapportent l'association d'une maladie coeliaque avec un diabète

insulinodépendant, une thyroïdite, une dermatite herpétiforme, une maladie inflammatoire du tube digestif, un syndrome de Sjögren, une arthrite rhumatoïde, une périartérite noueuse, une maladie d'Addison et une cirrhose biliaire primitive [106,107]. Des cas ont été rapportés dans la littérature de maladie coéliqua chez des patients atteints de LED et des cas de LED diagnostiqués chez des patients coéliquas [108-112].

Comme les groupe HLA DR3 et HLAB8 apparaissent avec une grande fréquence chez les patients atteints de maladie coéliqua et que ces marqueurs sont aussi retrouvés plus fréquemment chez les patients atteints de LED, il semblerait logique que la prévalence de la maladie coéliqua soit plus fréquente chez les patients atteints de LED.

Cependant une étude américaine sur la prévalence des anticorps de la maladie coéliqua chez des patients lupiques ne met pas en évidence de maladie coéliqua dans leur population étudiée et conclut qu'il n'existe pas d'association spécifique LED et maladie coéliqua au delà de la prévalence de la population générale [113].

Les entéropathies exsudatives :

L'hypoalbuminémie dans le LED est communément due à une perte excessive par le rein dans le cadre d'un syndrome néphrotique. Moins fréquemment elle peut être la conséquence d'un défaut de synthèse par une atteinte hépatique ou plus rarement due à une entéropathie exsudative.

L'entéropathie exsudative peut révéler de nombreuses pathologies telles que l'atrophie villositaire, des lymphangiectasies...

L'entéropathie exsudative est un syndrome qui se traduit par une déperdition exagérée dans la lumière du tube digestif de liquide interstitiel, en particulier de protéines. La conséquence de cette perte exagérée de protéines se traduit principalement par une hypoalbuminémie mais aussi par une hypo gamma-globulinémie et une diminution de la céruléoplasmine. Comme technique diagnostique, la mesure de la **clairance de l' α 1antitrypsine** apprécie la fuite intestinale de protéines puisque contrairement aux autres protéines, l' α 1antitrypsine n'est ni digérée ni réabsorbée dans l'intestin. La clairance normale ne doit pas dépasser 10 ml/j (la mesure s'effectue par un dosage sanguin et un recueil des selles sur 3 jours). La mesure de l' α 1antitrypsine dans un échantillon de selles semble encore plus simple pour apprécier la fuite intestinale (mesure normale inférieure à 3,4 mg de selles desséchées)

Quelques cas ont été décrits chez les patients lupiques [114-117], et dans certains cas l'entéropathie exsudative peut être le premier symptôme [118].

Les principales manifestations sont une diarrhée sévère avec une hypoalbuminémie sans protéinurie, des œdèmes diffus, un épanchement pleural, péritonéal ou péricardique réalisant au maximum un tableau d'anasarque. Des formes pauci-symptomatiques survenant lors de la maladie lupique ont aussi été décrites. Une étude de 14 cas a permis d'en dégager les principales caractéristiques : sur le plan clinique il s'agit de jeunes femmes (âge moyen de 28 ans) présentant un tableau caractéristique d'œdèmes et d'hypoalbuminémie sévère. Une diarrhée est présente dans 50 % des cas. Les anomalies biologiques consistent en une élévation (inhabituelle dans les entéropathies exsudatives) du taux de cholestérol sérique dans 70 % des cas, une élévation sélective du taux d' α_2 -globulines dans 43 % des cas, alors que le taux de globulines sériques est normal. Quant à la lymphopénie elle n'est présente que dans 10 % des cas [119].

La fréquence de l'entéropathie exsudative est certainement sous évaluée car elle n'est pas recherchée systématiquement ; il est en effet fréquent de noter une hypoalbuminémie chez des patients atteints de LED en évolution et de le rapporter à une atteinte rénale alors que tous les critères du syndrome néphrotique ne sont pas réunis.

Le mécanisme de l'entéropathie exsudative n'est pas totalement élucidé ; différentes hypothèses sont avancées :

- une **vascularite**, avec nécrose ischémique de l'épithélium au sommet des villosités mettant à nue la lamina propria et les capillaires, est décrite par Weiser [120] ; l'étude en immunofluorescence montre des dépôts de complexes immuns.
- Des **lymphangiectasies** sont mises en évidence dans plusieurs observations [121] ; ces dilatations dues à un état inflammatoire local ou à une augmentation de drainage du fluide interstitiel peuvent entraîner également une perte protéique.
- Une **augmentation de la perméabilité capillaire** aux protéines a été proposée et Wood [122] suggère que l'augmentation de la C3convertase pourrait être la cause de cette augmentation de perméabilité.
- Le rôle d'un **œdème interstitiel** riche en colloïde qui fragiliserait la paroi a été évoqué.
- La **pullulation bactérienne** pourrait engendrer ce phénomène de fuite protéique [123,124].

II/ LES ATTEINTES HEPATIQUES

L'incidence des hépatites aiguës ou chroniques chez les patients atteints de LED est considérée comme faible ; de nombreuses causes autres que le LED lui-même (infectieuses ou toxiques) ont souvent été en cause, cependant le lupus lui-même peut être à l'origine des manifestations hépatiques.

Dans l'étude de Runyon, les anomalies hépatiques sont retrouvées chez 21% des patients adultes suivis pour LED [125], l'atteinte hépatique est caractérisée par des anomalies histologiques ou biologiques; l'atteinte hépatique survient au plus tôt 4 ans avant le diagnostic et au plus tard 5 ans après ; 55 % des patients ont l'atteinte hépatique et le lupus dans la même année. Il observe que les ulcérations muqueuses, les atteintes hématologiques et thyroïdiennes sont plus fréquentes chez les patients ayant une atteinte hépatique prouvée histologiquement, alors que les atteintes articulaires sont plus rares que dans la population exempte de lésions hépatiques. Parmi les causes d'atteintes hépatiques dans cette étude, aucune cause n'est retrouvée dans 24 cas sur les 43 (dont 10 qui n'ont pas eu d'analyse histologique), il n'y a aucune cause virale retrouvée et il y aurait 3 hépatites secondaires à l'aspirine et 1 due à l'ibuprofène.

A/ Les causes d'atteintes hépatiques

1 : les causes toxiques

Les causes toxiques des atteintes hépatiques chez les patients suivis pour un LED sont bien connues.

L'aspirine donnée fréquemment dans le traitement des atteintes articulaires du LED peut entraîner des cytolyses hépatiques, les hépatites sont plus fréquemment rencontrées que dans la population générale et sont dose dépendantes [126-129].

L'ibuprofène peut aussi entraîner, plus fréquemment que dans la population générale des effets secondaires chez les patients lupiques. Un cas a été rapporté d'une découverte de LED à l'occasion d'une hépatite à l'ibuprofène [130] ; l'évolution fut favorable à l'arrêt du traitement et l'anamnèse ainsi que les signes cliniques associés évoquent un mécanisme immunoallergique non dose dépendant. D'autres observations rapportent ces hépatites dues à un traitement par ibuprofène chez les patients lupiques : l'apparition de l'hépatite suit de 6

jours à un mois la prise du médicament mais en cas de réintroduction, le délai n'est que de quelques heures. Il n'y a pas de dépendance vis-à-vis de la dose ingérée; l'hépatite est essentiellement cytolytique et l'évolution peut être fatale si le traitement n'est pas interrompu. L'histologie ne permet pas de la différencier d'une hépatite lupique.

Les immunosuppresseurs tel que l'azathioprine et la cyclophosphamide sont connus pour leur hépatotoxicité mais celle-ci ne semble pas être majorée par le terrain lupique.

Dans tous les cas l'arrêt du médicament conduit à la guérison de l'hépatite.

2 : les causes infectieuses

Les causes virales telles que l'*Ebstein Barr Virus* (EBV), le *Cytomégalo Virus* (CMV), le Virus de l'Hépatite B (HBV), le Virus de l'Hépatite C (HCV), le Virus de l'Hépatite (HAV), le virus *Herpès*, une infection à *Coxsackie*, l'*échovirus* sont retrouvées, les affections virales étant favorisées par l'immunodépression induite par la maladie elle-même et par les thérapeutiques immunodépressives.

3 : l'hépatite lupique

Définition : Pour commencer nous reviendrons sur les définitions afin de distinguer le terme d'« hépatite lupoïde » de l'hépatite lupique. Une grande confusion règne dans les premières observations rapportées.

L'hépatite lupoïde est décrite la première fois par Joske et King en 1955 et l'appellation définitive est donnée par Mackay en 1956. Elle est définie par l'association (a) d'une atteinte hépatique à type d'hépatite chronique active ; (b) l'absence de cause virale active évidente; (c) et par la présence d'anticorps anti-nucléaire ou de cellule du lupus érythémateux (LE). Elle touche le plus souvent les jeunes femmes.

Mackay en 1959 [131] précise que dans l'hépatite lupoïde l'atteinte hépatique est la lésion initiale et la lésion dominante même si elle peut s'accompagner de manifestations systémiques rares (articulaire, cutanée, rénale...). Le pronostic est sévère avec une évolution fatale avec une insuffisance hépatique. L'histologie est caractérisée par une cirrhose multi nodulaire. On note qu'à cette époque les hépatites auto-immunes n'étaient pas individualisées. Quant à **l'hépatite lupique**, employée pour désigner l'atteinte hépatique chez les patients atteints de LED sans cause virale et toxique retrouvée, les atteintes extra hépatiques sont bien sûr toujours présentes et l'histologie est caractérisée par une fibrose, une infiltration portale et

un aspect granulomateux ; l'hépatite lupique est souvent concomitante d'une poussée de la maladie. Plus tard Hall revient sur cette distinction entre l'hépatite chronique active avec des anticorps anti-nucléaires positifs et les atteintes hépatiques dans le lupus [132], la distinction se fait au niveau clinique ; l'atteinte rénale, neurologique, la présence d'anémie hémolytique, de leucopénie, les atteintes cutanées et séreuses sont exceptionnelles dans les hépatites chroniques actives.

L'hépatite lupoïde et l'hépatite lupique doivent donc être considérées comme 2 entités de par leurs signes cliniques et leurs aspects histologiques. Il faut distinguer d'une part les HAI appelées autrefois hépatites lupoïdes et d'autre part l'hépatite lupique.

Les hépatites lupiques sont définies par une atteinte hépatique objectivée par des signes cliniques et biologiques qui surviennent le plus souvent lors d'une poussée lupique en dehors de toute cause toxique ou virale retrouvée.

Leur fréquence est très variable selon les études puisque leur identification n'est pas toujours évidente. Dans une étude rétrospective de 200 patients atteints de LED, Fox retrouve une incidence de 2,5 % d'anomalies hépatiques chez les patients lupiques [133]. Une autre étude retrouve une incidence similaire avec 3 % des patients [134].

Les anticorps anti ribosomes p : Certaines études récentes suggèrent que les hépatites lupiques pourraient être associées ou causées par un anticorps nouvellement découvert qui est unique dans le LED. Cet anticorps anti-ribosome p, décrit la première fois en 1985 [135], est présent dans approximativement 16 % des LED et serait associé aux manifestations neuropsychiatriques du lupus [136]. Koren rapporte l'apparition d'une hépatite chronique active chez des patients lupiques quelques mois après la détection de l'anticorps anti-ribosomes p dans le sérum des patients et émet l'hypothèse d'une éventuelle relation de cause à effet [137]. Hulsey [138] a étudié les patients lupiques avec et sans anticorps anti-ribosome p ; il retrouve une augmentation significative des hépatites lupiques chez les patients anti-ribosome p⁺ alors que les patients avec une hépatite chronique active sans LED étaient tous négatifs pour l'anticorps anti-ribosome p. Frank [134] dans une étude rétrospective retrouve des anticorps anti-ribosomes p chez la totalité des patients présentant une hépatite lupique.

Cet anticorps anti-ribosome p pourrait ainsi être un marqueur qui permettrait de distinguer les hépatites lupiques des hépatites auto-immunes ou autres dysfonctions hépatiques du lupus; il a été montré effectivement que la détection d'anticorps anti-ribosome p était significativement plus élevée chez les patients atteints d'hépatite lupique (68,8 %) que chez les patients atteints d'un LED compliquée d'une HAI (20 %) ou encore d'une HAI (0 %) [139].

Cette association avait été discutée quelques années auparavant par Fox qui dans sa cohorte ne pouvait établir aucun lien entre les 2 puisque aucune manifestation hépatique ne s'accompagnait de présence de ces auto-anticorps.

La physiopathologie serait due à une vascularite [140].

L'hépatite lupique apparaît comme peu fréquente mais représente une des manifestations possibles du LED ; son évolution et son pronostic sont variables, allant des anomalies biochimiques chroniques des fonctions hépatiques à l'hépatite aiguë clinique et à l'insuffisance hépatocellulaire.

4 : les hépatites auto-immunes

Concernant les **hépatites auto-immunes (HAI)**, elles sont définies par les critères de l'« International Association for the study Autoimmune Hepatitis » et sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps tels que les anticorps anti-microsome (anti-LKM), les anticorps anti-cytosol hépatique, les anticorps anti-muscle lisse et les anti-corps anti-nucléaire. Elles touchent préférentiellement les femmes et peuvent s'accompagner d'atteintes extra hépatiques. L'histologie peut orienter vers une HAI mais il n'existe pas de lésion pathognomonique, l'histologie est caractérisée par une forte activité d'interface, une infiltration lymphoplasmocytaire et une transformation en « rosette » des hépatocytes (signes de régénération cellulaire). Tojo rapporte 5 cas de **syndrome de chevauchement** entre hépatite auto-immunes et LED, leurs arguments diagnostiques se fondent sur les critères histologiques de HAI ; cependant dans seulement 2 de ces cas les auto-anticorps « spécifiques » des HAI sont mis en évidence (anticorps anti-microsomes dans un cas et anticorps anti-muscle lisse dans le deuxième cas) ; les seuls critères histologiques suffisent-ils à les classer d'HAI ? [141]

La différenciation entre HAI avec atteintes extra hépatiques et hépatite lupique est difficile. Ceci est d'autant difficile que les terminologies ne sont pas très claires et évoluent en fonction du temps et des auteurs. Les HAI étant désignées antérieurement comme hépatites lupoïdes et présentent comme l'hépatite lupique des désordres auto-immuns avec polyarthralgies, hypergammaglobulinémie et anticorps anti-nucléaires. L'aspect histologique peut être un facteur discriminatif puisque dans l'HAI prédominant : la nécrose périportale associée à une activité lobulaire et des hépatocytes en rosette ou un infiltrat lymphocytaire ; alors que dans l'hépatite lupique l'inflammation est préférentiellement lobulaire et occasionnellement

(péri) portale avec un infiltrat lymphoïde pauvre [53]. Cliniquement ces 2 entités peuvent être distinguées puisque l'éruption malaire, l'épanchement pleural, les aphtes, la leucopénie, la protéinurie et l'hypocomplémentémie indique clairement un LED.

Kooy [142] rapporte un cas d'hépatite au cours d'un LED et souligne cette difficulté de distinguer les 2 entités : hépatite lupique et HAI, il estime que le score proposé pour le diagnostic de HAI n'est pas adapté pour les patients dans ces contextes de LED ou d'autres maladies auto-immunes et doit être manié avec précaution.

Un tableau de Hall, complété par van Hoek met en évidence les différences entre l'hépatite lupique et L'HAI (tableau 5) [140].

Comme nous l'avons cité précédemment, certains auteurs s'accordent à penser que les anticorps anti-ribosomes p seraient plus spécifiques de l'hépatite lupique puisqu'ils ne sont jamais présents dans les HAI [138].

La distinction entre ces 2 entités présente un intérêt essentiellement pronostique puisque le pronostic de l'HAI est beaucoup plus défavorable que ne l'est celui de l'hépatite lupique.

5 : les causes vasculaires

Les anomalies hépatiques peuvent être dues à des phénomènes thrombotiques associés ou non à des anticoagulants circulants.

Le syndrome de Budd-Chiari : les thromboses veineuses avec ou sans occlusion ou compression de la veine cave inférieure peuvent conduire à un syndrome de Budd-Chiari. Ce syndrome est une des manifestations sévères fréquente dans le LED ; il se présente par un tableau aigu d'ascite et d'hépatomégalie avec une touche d'insuffisance hépatique. Les complications varient de l'insuffisance hépatocellulaire au développement d'une cirrhose avec ses complications. Le syndrome de Budd-Chiari observé chez les patients lupiques est le plus souvent associé à des anticorps anti-phospholipides.

La maladie veino-occlusive : elle résulte de lésions oblitérantes siégeant sur les veines centro ou supra-lobulaires en intra-hépatique. Elle est caractérisée cliniquement par une ascite et une hépatomégalie. Indistinguable cliniquement du syndrome de Budd-Chiari ; le diagnostic se fait par l'histologie. Les causes sont identiques à celles du syndrome de Budd-Chiari, et l'utilisation de certaines drogues telles que l'azathioprine ou la cyclophosphamide ont été incriminées. L'évolution est variable, certaines vers une guérison spontanée et d'autres vers une maladie veino-occlusive chronique et exceptionnellement vers une hépatite fulminante [143].

Les cas décrits de ces 2 complications vasculaires sont exclusivement le fait de patients adultes.

6 : les autres atteintes hépatiques dans le LED

L'hyperplasie nodulaire régénérative a été décrite en association avec un LED ; les nodules de régénération sont formés sans fibrose ni cirrhose. Les bilans biologiques hépatiques sont souvent normaux ; on peut cependant retrouver une hypertension portale avec varices oesophagiennes.

La cirrhose biliaire primitive combinée au LED a été rapportée plusieurs fois.

B/ Les symptômes d'appel

Au niveau clinique : **l'hépatomégalie** est retrouvée dans 30 à 50 % des cas chez les adultes présentant une atteinte hépatique [125,144] ; dans une étude pédiatrique 3,1 % d'hépatomégalies sont retrouvées dans la cohorte d'enfants lupiques [90].

Les splénomégalies sont présentes chez 6 % des patients lupiques avec atteinte hépatique [125] ;

Un ictère est présent dans 24 % de la série de Runyon [125].

Les nausées, vomissements et altération de l'état général sont présents dans 24 % dans la série de Runyon de patients lupiques avec atteinte hépatique.

Au niveau biologique : **l'élévation des enzymes hépatiques** dans 23,5 % d'une série adulte [145] et dans 11,9 % des cas dans la série pédiatrique ; cette différence vient certainement des étiologies propres au vieillissement des individus, ajoutant aux causes de cytolysse hépatique la consommation d'alcool et la surcharge lipidique hépatique.

III/ LES ATTEINTES PANCREATIQUES

Les pancréatites au cours du LED sont exceptionnelles mais doivent être évoquées devant toute douleur abdominale chez un patient lupique.

La fréquence de cette complication est faible : dans les cohortes adultes elles sont retrouvées dans 3 à 4 % [146,147]. Dans la dernière étude française pédiatrique [94] elles sont retrouvées dans 5,7 % des LED ; 3,8 % des patients présentent une pancréatite aigüe comme manifestation initiale du LED, une autre série pédiatrique en retrouve 2,5 % dans les manifestations initiales du LED [148].

A/ Caractéristiques clinico-biologiques

Cliniquement : dans la littérature les signes associent une douleur abdominale aigüe (45 % des cas), une distension abdominale et/ou une abolition des bruits hydroaériques (86 %), de la fièvre (75 %), des nausées ou des vomissements (67 %) [149].

Au niveau biologique, l'hyper-amylasémie est un argument diagnostique à condition que le tableau clinique soit typique et qu'il n'y ait pas d'atteinte d'autres organes sécrétant de l'amylase (glandes salivaires par exemple) ; l'étude de la lipase ou de la trypsine immunoréactive sont plus spécifiques et plus sensibles.

L'échographie et le scanner abdominal sont des aides précieuses au diagnostic dans ces douleurs abdominales souvent peut franches, ils mettent en évidence une augmentation de volume de la glande et une diminution de sa densité, des coulées de nécrose peuvent être observées.

B/ Les causes des pancréatites

La pathogénie des pancréatites est mal connue et surtout plurifactorielle, la vascularite, les phénomènes thrombotiques dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides et la responsabilité de certaines drogues semblent jouer un rôle. Des hypothèses ont été soulevées quant à des mécanismes faisant intervenir l'activation du complément et/ou des réactions auto-immunes induites par des anticorps anti-pancréatiques parmi les autres.

La série de Lê Thi Huong Du [150] dans laquelle les pancréatites représentent 1 % (5/500), une cause a été rapportées aux corticoïdes et à une infection intercurrente, une autre à une lithiase biliaire, une à un mécanisme thrombotique avec présence d'anticorps anti-

phospholipides. Il met en exergue la difficulté de préciser les causes des pancréatites et constate que c'est plus l'exclusion des autres facteurs étiologiques possibles et l'amélioration de la symptomatologie avec le traitement anti-inflammatoire qui permet indirectement de retenir la responsabilité du lupus [150].

1/ Les causes toxiques

La plupart des pancréatites chez les patients lupiques sont retrouvées chez des patients connus pour leur LED, qui présentent des atteintes diverses et qui sont traités par corticoïdes, diurétiques ou traitement immunosuppresseur, chacun de ses traitement pouvant être incriminé dans la cause de la pancréatite [151].

Les corticoïdes ont été considérés comme une des causes possibles de pancréatites ; cependant leur rôle a certainement été surestimé dans les séries anciennes au détriment du rôle possible du lupus lui même. En effet, l'absence de corrélation entre la dose, la durée du traitement et la mise en route des corticoïdes d'une part et la survenue d'une pancréatite d'autre part, laisse planer un doute sur une éventuelle relation causale. D'autre part les arguments contre les pancréatites induites par corticoïde sont : le caractère rare des pancréatites induites par les corticoïdes chez les patients non lupiques, le nombre croissant de cas rapportés de pancréatite comme manifestation initiale du LED, les autopsies retrouvant des lésions vasculaires du pancréas et l'amélioration des pancréatites aiguës traitées par corticoïde [151,152].

En l'absence de LED une étude [153] a mis en évidence le défaut d'imputabilité des corticoïdes dans l'apparition des pancréatites aiguës ; sur des modèles animaux comme dans des cas cliniques l'examen histologique ou l'anamnèse précise contrecarraient le diagnostic initial de pancréatite induite par les corticoïdes. D'autre part ni les examens histologiques ni l'étude des sécrétions pancréatiques ne pouvaient évoquer une pathogénie induite par les corticoïdes. Et pour finir, aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose, la durée de la corticothérapie et la survenue de la pancréatite.

En ce qui concerne les patients atteints de LED, une étude rétrospective concernant 10 cas de pancréatites dans un contexte de LED, n'a retrouvé aucune association quant à l'étiologie des pancréatites et la prescription de corticoïdes ; de plus l'efficacité des corticoïdes dans le traitement des pancréatites conduit à dire que les corticoïdes ne sont pas responsables de l'apparition des pancréatites [152]. Plus récemment Derk dans une étude rétrospective aura la même conclusion puisque sur 25 pancréatites aiguës, 32% n'étaient pas traitées par

corticoïdes et que dans 82 % de leur cas, les corticoïdes ont été laissés à la même dose voir augmentés avec cependant une amélioration clinique ; cette étude semble également réfuter la causalité des corticoïdes dans la genèse des pancréatites aiguës [154].

2/ Le syndrome des antiphospholipides

Un certain nombre de cas de pancréatites chez des patients présentant un syndrome des antiphospholipides a vite fait de conduire à la conclusion de la responsabilité des anticorps antiphospholipides dans la genèse des pancréatites par des phénomènes de microthrombi dans les vaisseaux du pancréas [155,157] ; cependant l'examen anatomopathologique n'est pas toujours réalisé ou bien ne retrouve pas de vascularite et ne permet donc pas de conclure avec certitude.

Pour Petri, il n'existe que peu, s'il en existe, d'évidence pour une association entre syndrome des antiphospholipides et pancréatites. Même si les anticorps anti-phospholipides favorisent la formation de thrombi, des artériographies ante-mortem seraient nécessaires pour visualiser ces thrombi ou la vasculopathie. L'examen post-mortem du pancréas de patients décédés de syndrome de coagulopathie-vasculopathie sont problématiques puisque : si le thrombus est retrouvé il peut être dû à de multiples mécanismes comme l'hypotension, l'hypoxie, une CIVD, un purpura thrombotique thrombocytopénique, plutôt qu'au syndrome des antiphospholipides lui-même [158].

3/ Les causes propres au LED

Même si les pancréatites sont rares dans le LED, elles sont plus fréquentes que dans la population générale ; ces données associées aux exemples précités sur la difficulté d'établir une cause précise à une pancréatite suggèrent l'intervention de mécanismes propres à la maladie. Une étude prospective de Couper [159] met en avant le taux élevé de Trypsine Immuno-Réactive (TIR) ($62,3 \pm 20,4 \mu\text{g/l}$) chez 43 % des enfants et adolescents présentant un LED, ces patients ayant tendance à développer des scores plus sévères de la maladie. La TIR élevée lors du diagnostic revient à la normale après traitement dans 35 % des cas. Aucune relation n'a pu être établie entre le taux de TIR et la corticothérapie. Aucune corrélation n'a pu être faite entre TIR et douleurs abdominales ou amylasémie. Ceci amène à penser que les anomalies de la fonction pancréatique sont communes dans le LED, le plus souvent asymptomatiques et peuvent être persistantes, ce qui est probablement liée à la progression de

la maladie elle-même. Les pancréatites seraient donc plus dues au processus même de la maladie plutôt qu'à n'importe quelle drogue [159].

4/ Les autres causes de pancréatites aiguës

Dans la série adulte de Ramos [160], parmi les causes de pancréatites chez les patients lupiques, les causes identifiées comme mécaniques sont les plus fréquentes ; dans 45% des cas sont retrouvées des lithiases du cholédoque, des obstructions et des pancréatites secondaires à une cholangiographie rétrograde. Ces causes ne sont pas extrapolables à l'enfant.

Comme autres causes de pancréatites nous pourrions retenir l'hypovolémie et les infections ; un cas a été décrit de pancréatite associée à une infection à CMV chez une patiente traitée pour un LED par corticoïde [161].

.

C/ Les présentations cliniques des pancréatites

Bien que les pancréatites aiguës soient rares chez les patients présentant un LED et leurs présentations cliniques peu spécifiques, le diagnostic de pancréatite doit être évoqué chez tout patient lupique présentant des douleurs abdominales en raison du taux de mortalité élevé. Le diagnostic sera évoqué devant l'association d'une douleur abdominale associée à une augmentation de l'amylase (et surtout de la lipase et même de la trypsinémie).

Le mode de **présentation clinique** associe souvent des vomissements, des douleurs abdominales et des nausées, auxquelles peuvent s'ajouter une fièvre, une distension abdominale ou une disparition de bruits hydro-aériques intestinaux.

En revanche elles peuvent être **asymptomatiques** et seul le dosage régulier des enzymes pancréatiques pourra évoquer le diagnostic. Les formes asymptomatiques semblent plus fréquentes que les pancréatites cliniques ; une étude retrouve même une hyperamylasémie dans 30,5 % des LED asymptomatiques suggérant que les pancréatites asymptomatiques sont fréquentes dans le LED [162].

Un certain nombre de cas rapportés retrouve les pancréatites comme **manifestation initiale** du LED [163,164].

En revanche elle peuvent survenir **au cours de la maladie lupique**, dès lors il faudra identifier l'étiologie : toxique, infectieuse, mécanique ou idiopathique (qui suggère une atteinte liée directement au LED). Nous noterons que le plus souvent les pancréatites idiopathiques surviennent dans un contexte de poussée lupique [149,154,160].

Nous n'avons évoquer dans cette partie que les pancréatites aiguës cependant il existe des formes de **pancréatite chronique** liées au lupus. Deux cas de pancréatites chroniques dans le cadre de LED ont été décrits dans la littérature, il s'agit de 2 femmes jeunes (respectivement 24 et 34 ans) qui ne présentaient aucun facteurs de risque de développer un pancréatite chronique (pas de consommation d'alcool, absence d'antécédents familiaux de pancréatite chronique, pas d'hypertriglycémie, pas d'hypercalcémie chronique, absence d'autres facteurs prédisposants). Du fait de l'absence d'étiologie retrouvée pour chacun de ces cas, ces pancréatites chroniques idiopathiques peuvent être associées au lupus. Les mécanismes pouvant conduire à une pancréatite chronique dans le LED ne sont qu'hypothétiques, une vascularite des vaisseaux pancréatiques causant des pancréatites cliniques ou infracliniques pourrait entraîner une atteinte parenchymateuse chronique aboutissant à la pancréatite chronique [165].

Les complications des pancréatites sont rares, un cas de pseudo kyste a été décrit chez l'enfant [166], chez l'adulte Reynolds ne retrouve qu'un cas de pseudo kyste, un cas d'épanchement pleural et un malade décédé d'une atteinte multiviscérale.

TROISIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I/ POPULATION ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur la population d'enfant suivis à l'Hôpital d'Enfants de Nancy pour lupus érythémateux disséminé présentant des manifestations gastro-intestinales, hépatiques et/ou pancréatiques.

Notre population lupique est constituée de **17 enfants** (une patiente ayant été exclue du fait d'un déménagement ayant interrompu la prise en charge à Nancy).

Le suivi des patients est réalisé en consultation pour la plus anciennes depuis 1988 et pour l'ensemble jusqu'à ce jour.

L'ensemble de la population est de sexe féminin.

L'âge moyen de diagnostic est de 12,5 ans ($\pm 3,1$) avec une médiane de 12,7 ans (5,7 ans à 16,5 ans).

Concernant leur origine, la plupart sont caucasiens de nationalité française, nous retrouvons une patiente d'origine hongroise, une d'origine marocaine et une d'origine asiatique.

Nous avons effectué un recueil de données sur l'ensemble de notre population puis nous nous sommes attardés sur les cas qui présentaient des manifestations entrant dans le cadre de notre sujet.

En ce qui concerne le recueil de données nous avons relevé :

- l'âge du diagnostic
- l'existence ou non d'une atteinte rénale (définie par une protéinurie ou une hématurie significative, ayant bénéficié ou non d'une biopsie rénale)
- l'existence ou non d'une atteinte hématologique
 - o thrombopénie $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$
 - o anémie hémolytique
 - o leucopénie $\leq 4\ 000/\text{mm}^3$
 - o anticoagulant circulant de type lupique
 - o anticorps anti-cardiolipine
- l'existence ou non d'une atteinte cutanée (érythème facial en aile de papillon, lupus discoïde, photosensibilité et/ou syndrome de Raynaud)
- l'existence ou non d'un syndrome sec
- l'existence ou non d'ulcération buccale

- l'existence ou non d'une atteinte neurologique (céphalée, convulsion et/ou psychose)
- l'existence ou non d'une atteinte cardiaque (péricardite ou autre)
- l'existence ou non d'une atteinte pulmonaire (épanchement pleural ou autre)
- l'existence ou non d'une atteinte articulaire
- l'existence ou non d'une atteinte digestive, hépatique ou pancréatite
 - o douleurs abdominales, nausées, vomissement, diarrhée, hémorragie digestive, ascite, péritonite, dysphagie
 - o une pancréatite (amylase et/ou lipase $\geq 2N$)
 - o une hépatite (TGO, TGP $\geq 2N$)
 - o une entéropathie exsudative (objectivée par la clairance de l'alpha-1-antitrypsine).

Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du test de Fisher pour les comparaisons de populations et du test de Kruskal Wallis pour la comparaison des âges.

II/ NOS RESULTATS

Nous avons choisi de présenter nos résultats de la façon suivante :

-tout d'abord nous étudierons les caractéristiques de l'ensemble de notre population lupique (n=17)

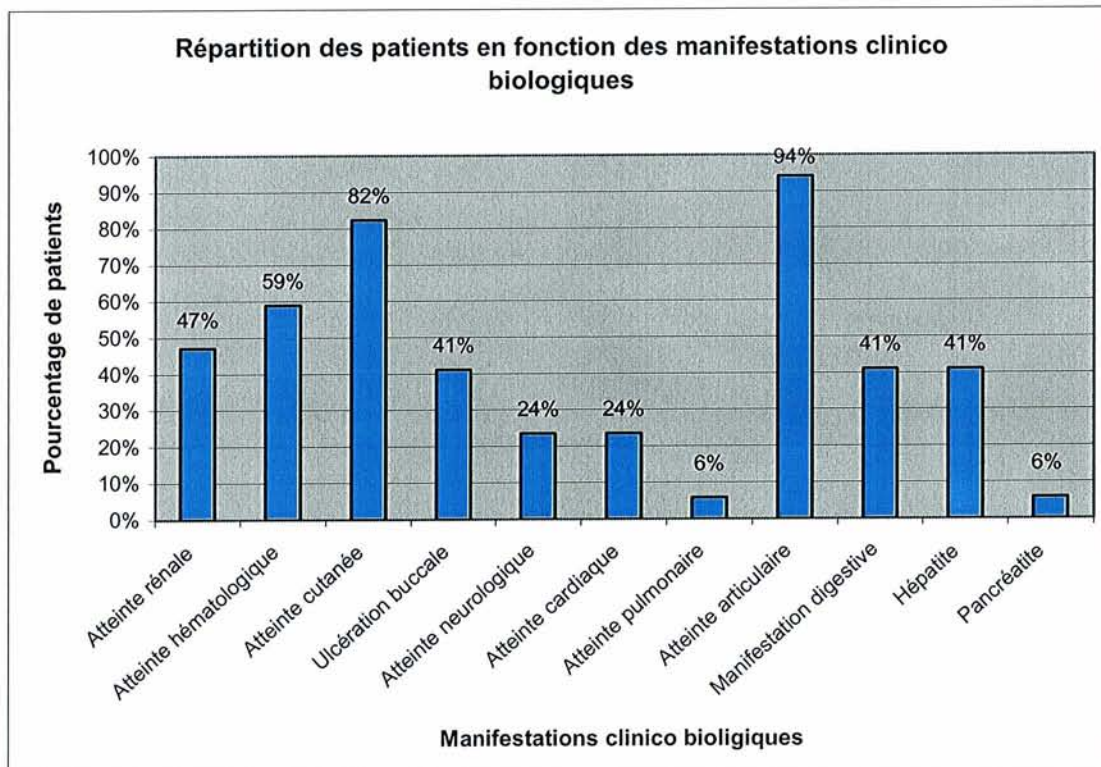
-puis nous nous intéresserons à deux sous populations identifiées comme

- sous population présentant des manifestations digestives
- sous population sans manifestations digestives

-enfin nous nous attarderons sur les observations du sous groupe présentant des manifestations digestives (gastro-intestinales, hépatiques et pancréatites) que nous détaillerons.

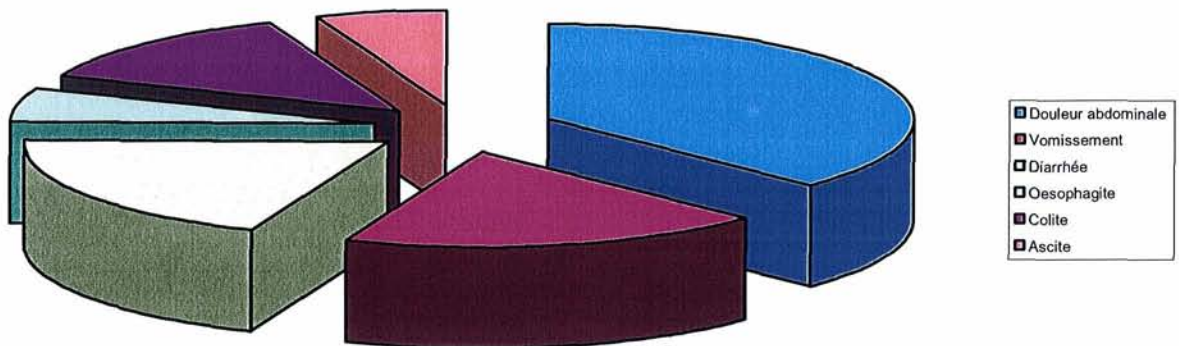
Les résultats sur l'ensemble de la population sont les suivants:

- 82% de manifestations cutanées (n=14)
- 41% d'ulcérations buccales (n=7)
- 6% de syndrome sec (n=1)
- 94 % de manifestations articulaires (n=16)
- 47% de manifestations rénales (n=8)
- 59% de manifestations hématologiques ((18% d'anémies hémolytiques (n=3), 35% de thrombopénies (n=6), 18% de neutropénie (n=3))
- 24% de manifestations cardiaques à type de péricardite (n=4)
- 6% de manifestation pulmonaire à type d'épanchement pleural (n=1)
- 24% de manifestations neurologiques à type de céphalée (n=4)
- **41% de manifestations gastro-intestinales (n=7)**
- **41% de cytolyses hépatiques (n=7)**
- **6% de pancréatites (n=1)**
- 18% d'anticoagulants circulants de type lupique (n=3)
- 41% d'anticorps anti-cardiolipines (n=7) -
- aucune manifestation de type convulsion ni psychose, ni entéropathie exsudative, ni péritonite, ni hémorragie digestive. (Tableau) (Graphe 1)



Parmi les manifestations gastro-intestinales nous retrouvons (en sachant qu'il peut exister plusieurs troubles pour un même patients) : (graphe 2)

- 35% de douleurs abdominales (n=6/17)
- 18% de troubles du transit à type de diarrhée (n=3),
- 18% de vomissements (n=3),
- 6% d'oesophagites (n=1),
- 12% de colite (n=2),
- 6% d'ascite (n=1).



A noter que les diagnostics de colites et d'oesophagite ont été fait sur des arguments endoscopiques.

Si nous regroupons les manifestations gastro-intestinales, c'est-à-dire les patients qui présentent une ou plusieurs manifestations digestives (à type de douleurs abdominales, vomissement, nausée, diarrhée, dysphagie, oesophagite, colite et ascite) nous obtenons un taux de **41%**. Si nous regroupons en plus de ces manifestations gastro-intestinales les patients présentant un hépatite ou une pancréatite nous avons un taux de **58,8%** de patients relevant du domaine de l'hépto-gastro-entérologie (selon les critères préalablement définis).

Parmi cette population de 17 patients nous avons réalisé 2 sous-groupes en prenant des critères plus stricts:

- un sous groupe D+ : avec manifestations gastro-intestinales, hépatiques ou pancréatiques significatives : soit n=8 ;

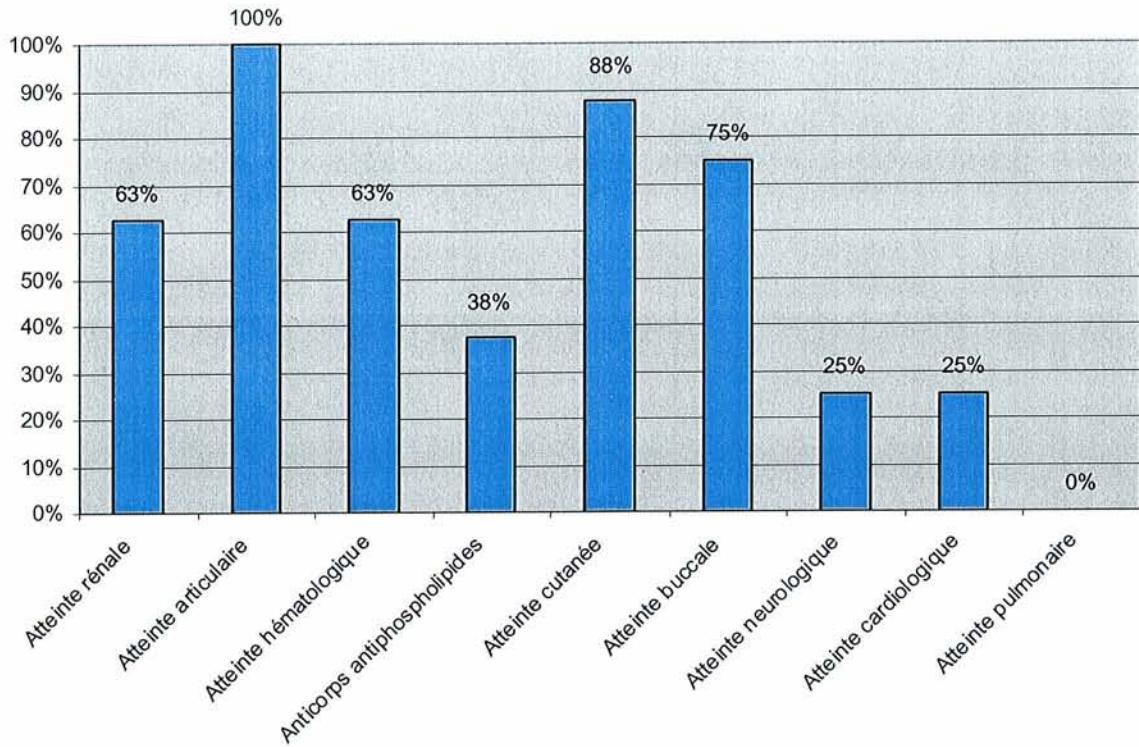
- et un sous groupe D- : constitué par le reste des patients soit n=7.

Dans le sous groupe D+ nous retenons, 100% d'atteintes articulaires, 88% d'atteintes cutanées, 75% d'ulcérations buccales, 63 % d'atteintes rénales, 38% de leucopénies et 25% d'atteintes neurologiques et de péricardites.

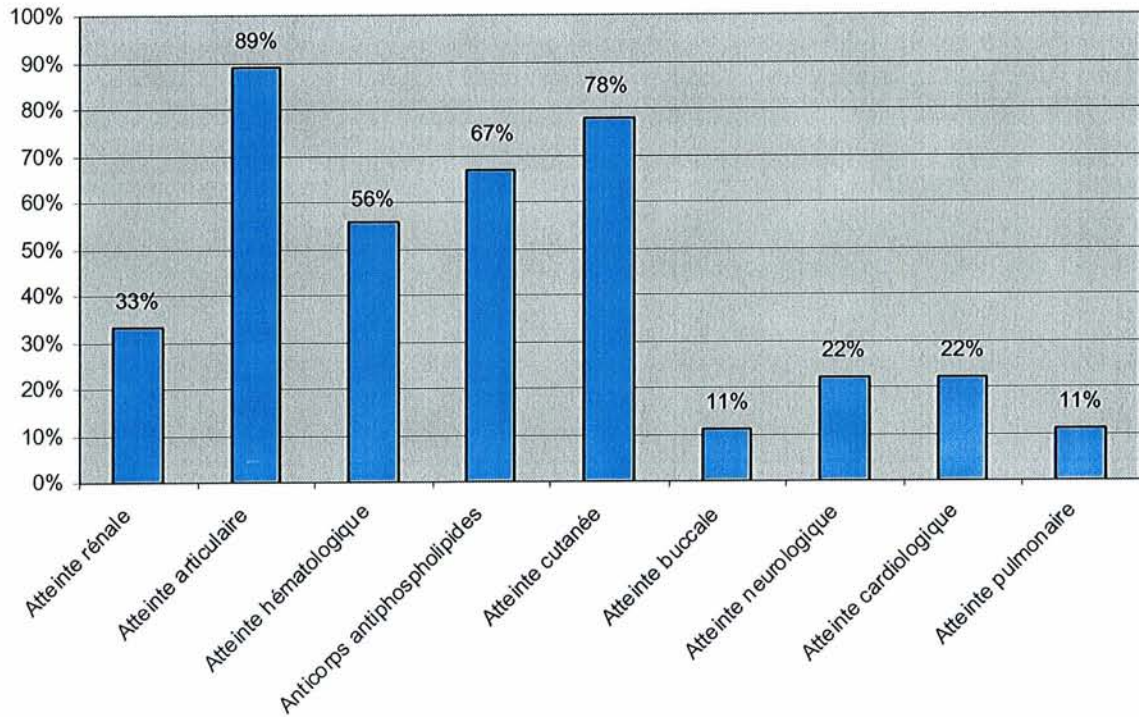
Dans le sous groupe D -, nous retenons, 89% d'atteintes articulaires, 78% d'atteintes cutanées, 33% d'atteintes rénales, 22% d'atteintes neurologiques et 11% d'ulcérations buccales ; nous n'observons ni leucopénie ni ulcérations buccales ni péricardite. (cf schémas ci dessous).

	Groupe D+ (n=8)	Groupe D- (n=7)
Atteintes articulaires	100%	89%
Atteintes cutanées	88%	78%
Ulcérations buccales	75%	0%
Atteintes rénales	63%	33%
Leucopénies	38%	0%
Atteintes neurologiques	25%	22%
Péricardite	25%	0%

caractéristiques de la sous population des LED avec manifestations digestives



caractéristiques de la sous populations LED sans manifestations digestives



Nous avons étudié plus en détails 8 cas cliniques qui présentent des manifestations gastro-intestinales, hépatiques ou pancréatiques.

Ces 8 cas sont décrits ultérieurement, il s'agit de

- 3 cytolyses hépatiques
- 1 cytolysse hépatique associée à une colite
- 1 cytolysse hépatique associée à une colite et une oesophagite
- 1 pancréatite
- 1 diarrhée chronique
- et 1 hépatite dont l'origine lupique est incertaine

Ceci nous conduit à un taux de **47%** de manifestations gastro-intestinales, hépatique ou pancréatique ayant une réelle incidence sur la prise en charge de la maladie lupique. Ce chiffre est proche de celui des manifestations rénales dans notre série, même si l'évolution n'est pas toujours aussi sévère que celles des manifestations rénales, l'importance de ce taux justifie le fait de s'y attarder et de proposer un dépistage systématique.

III/ NOS CAS CLINIQUES

Nous avons détaillé 8 observations parmi les 17 patients suivis à l'Hôpital d'Enfants de Nancy pour LED; ces 8 observations sont au vif du sujet de ce travail puisque chacune présente des manifestations gastro-intestinales, hépatiques et/ou pancréatiques dans le cadre de leur maladie lupique.

Pour chacun des patients nous avons fait un résumé de leur anamnèse, de l'évolution de la maladie lupique en mettant l'accent sur les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et/ou pancréatiques.

Nous terminons chacune des observations par une phrase de synthèse concernant leur maladie et leur présentation.

Volontairement nous ne réalisons aucun commentaire, nous détaillerons dans la partie suivante des commentaires pour chacune d'elles grâce aux connaissances puisées dans la littérature et à l'évolution nous permettant d'avoir un certain recul sur les diagnostics et prises en charge.

CAS CLINIQUE N°1 : Anaïs R

Enfant Anaïs R, née le 18/06/1991

Anamnèse :

En Août 2004, à l'âge de 13 ans, est apparu un érythème du visage dans un contexte d'exposition solaire non protégée, secondairement apparaissent une asthénie, des arthralgies et un érythème cutané en aile de papillon.

Le bilan retrouvait :

- des anticorps anti-ADN natif (54 kUI/l pour une normale à 5)
- des anticorps anti-nucléaires (1/2080), à fluorescence homogène
- des anticorps anti-histones
- des anticorps anti-phospholipides, sans anticoagulants circulants
- des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles type ANCAp
- une hypocomplémentémie C3, C4
- une atteinte hématologique avec thrombopénie et leucopénie
- une VS élevée
- ni atteinte rénale, cardiologique ou pulmonaire
- une cytolysse hépatique (TGO, TGP 2 fois la normale), l'échographie abdominale était sans particularité en dehors d'une hépatomégalie.
- le bilan ophtalmologique retrouve un syndrome sec

Evolution :

En septembre 2004: persistance des lésions cutanées du visage

Apparition de lésions furonculeuses sur les membres inférieurs

Majoration de la cytolysse hépatique: TGO, TGP 6 fois la normale

Anticorps anti ADN, antinucléaire toujours très positifs

Introduction d'un traitement par corticoïde 1 mg/kg/j associé à un antibiotique à visée cutanée (Josacine®)

En octobre 2004 : Evolution satisfaisante sur le plan cutané

Normalisation du bilan hépatique

Décroissance des corticoïdes amorcée.

En décembre 2004 : stabilité clinique

Réapparition de la cytolysse hépatique: TGO, TGP 2 fois la normale

Anticorps anti-nucléaires et d'anti-ADN toujours positifs

Maintien de la corticothérapie à 0,5 mg/kg/j

En janvier 2005 : stabilité clinique

Normalisation du bilan hépatique

Anticorps anti-ADN et anti-nucléaire toujours très positif

Décroissance des corticoïdes poursuivie

En mars 2005: hospitalisation dans un contexte de purpura thrombopénique d'évolution favorable après un bolus de Solumédrol® intra-veineux (900mg)

Le bilan hépatique est normal

Corticothérapie à 0,5 mg/kg/j à la sortie d'hospitalisation.

En avril 2005 : stabilité clinico-biologique

Passage sous Plaquenil® à raison de 2 comprimés par jour.

Au total: LED avec manifestations cutanées prédominante au visage, arthralgie, thrombopénie et cytolysé hépatique fluctuante.

CAS CLINIQUE N°2 : Elodie A.

Enfant Elodie A, née le 5/12/1988

Anamnèse :

En Mars 2003: Elodie, âgée de 14 ans présente un tableau d'altération de l'état général, dans un contexte subfébrile avec diarrhée sanglante et dénutrition.

Le bilan digestif réalisé évoquait **une colite inflammatoire avec atteinte hépatique dans un contexte de connectivite** en effet :

-la fibroscopie oesogastroduodénale et colique montrait une atteinte inflammatoire avec oesophagite, atteinte diffuse du grêle, une rectite, ni érosion ni atrophie villositaire ni granulome épithélioïde.

-le scanner abdominal: conclut à un aspect de colite pseudomembraneuse avec épaissement pariétal du grêle, du duodénum et de l'estomac. Avec présence d'une ascite et de sclérolipomatose.

-une cholangio-IRM retrouve un tableau de polysérite avec hépatosplénomégalie et épaissement de l'ensemble des parois digestives

-une biopsie hépatique retrouve une hépatite pouvant entrer dans le cadre d'une hépatite auto-immune.

-la recherche d'anticorps anti-muscle lisse et anti-mitochondrie est négative.

Par ailleurs il existe **une atteinte rénale** avec une protéinurie à 220 mg/kg/j, une **atteinte ophtalmologique** avec une kératite ponctuée superficielle bilatérale associé à un syndrome sec, **une atteinte ORL** avec parotidite bilatérale avec sialadénite chronique minime retrouvée à la biopsie salivaire (l'ensemble évoquant un syndrome de Gougerot Sjögren).

Le bilan immunologique retrouve :

- des anticorps anti-nucléaires (1/1024)
- des anticorps anti-ADN à faible taux
- des anticorps anti-RO positifs
- l'absence d'anticorps anti-phospholipides

Il existe un syndrome inflammatoire biologique.

Un traitement par large antibiothérapie (par Vancomycine®, Claforan® et Amiklin®) et corticoïdes à la dose de 2 mg/kg/j associé à une nutrition parentérale avait permis une évolution satisfaisante.

Evolution :

Elle est marquée par une atteinte buccale avec empreinte des dents sur les joues, une atteinte articulaire avec empatement des genoux et des chevilles et une atteinte cutanée à type de masque lupique en octobre 2003.

En octobre 2003: Elodie est à nouveau hospitalisée dans un contexte de **poussée digestive** et rénale avec diarrhée, douleurs abdominales et vomissement. L'échographie abdominale confirme la récurrence de pan colite avec ascite. La protéinurie était alors de l'ordre de 30 mg/kg/j. Les anticorps anti-nucléaires étaient fortement positifs, des **ANCAp** très positifs et les autres marqueurs de l'auto-immunité étaient non significatifs. La biopsie rénale retrouvait une glomérulonéphrite de classe 2b. La symptomatologie s'est améliorée après 3 bolus de Solumédrol® (500 mg/m²). Le traitement de sortie associait des corticoïdes à la dose de 1,5mg/kg/j et de l'Imurel® à la dose de 1mg/kg/j.

En décembre 2003: normalisation clinique, persistance d'une protéinurie à 16,5 mg/kg/j associée à une hématurie. Par ailleurs il existe une lymphopénie à 548/mm³. Au niveau thérapeutique la corticothérapie est diminuée et l'Imurel® augmenté à 1,8 mg/kg/j.

En mars 2004: au niveau clinique: amélioration de l'état général majoration des lésions du visage avec alopécie, laquelle peut être due à la maladie ou être secondaire au traitement par Imurel®. Au niveau biologique, la lymphopénie est stable, on observe une réascension des anticorps anti-nucléaires.

En septembre 2004: stabilisation clinique, persistance de la lymphopénie et persistance des anticorps anti-nucléaires à des taux croissants. Au niveau thérapeutique, diminution des corticoïdes et de l'Imurel® et prescription de Bactrim® à visée préventive du *Pneumocystis Carinii* compte tenu de la lymphopénie inférieure à 500/ mm³.

En mars 2005: stabilité clinique permettant une décroissance progressive de la corticothérapie. Au niveau biologique, persistance de la lymphopénie et du taux élevé d'anticorps anti-nucléaires.

Au total : Lupus associé à un syndrome de Sjögren, comportant une pancolite, une hépatite, un syndrome sec, une atteinte rénale et une sérite.

CAS CLINIQUE N°3 : Mélodie A.

Mélodie A. née le 2/08/1989, enfant adoptée, d'origine caucasienne.

Anamnèse :

En mai 2004 : Mélodie âgée de 14 ans et 8 mois, présente des douleurs articulaires des mains avec une leuco-neutropénie au bilan biologique.

En juillet 2004 : apparition d'un érythème squameux après exposition solaire.

En octobre 2004 : au niveau clinique elle présente un érythème diffus du visage, avec quelques épisodes fébriles intermittents et des courbatures.

Le bilan biologique retrouve :

- des anticorps anti-nucléaires (1/1280)
- des anticorps anti-ADN (supérieur à 300 UI/ml)
- une hypocomplémentémie totale
- une neutropénie, une thrombopénie peu significative

Il existe une atteinte rénale avec une hématurie isolée.

En novembre 2004 : le 11/11 : elle présente des vomissements intermittents concomitants à l'introduction du Voltarène®, le Voltarène® est donc arrêté le 12/11.

Il s'ensuit la persistance des **vomissements**, associée à des douleurs abdominales, sans troubles du transit et associée à une altération de l'état général avec asthénie entraînant un absentéisme scolaire, perte d'appétit et un amaigrissement de 5,5 kg en 15 jours.

Le 16/11 : des lésions érythémateuses siègent au niveau du visage, des membres inférieurs, de la muqueuse du palais. Il existe un abdomen sensible à la palpation de l'hypochondre gauche. Le bilan biologique retrouve une leucopénie, et une **cytolyse hépatique** avec des TGO et TGP à plus de 10 fois la normale (TGO=17N et TGP =12N) et des anticorps anti-nucléaires positifs à 1/23 000.

Une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j est débutée.

En décembre 2004 : Nette amélioration clinique

Le bilan biologique retrouve une amélioration de la cytolyse hépatique avec des TGO à 2,5 N et des TGP à 6N. Les anticorps anti-nucléaires restent très positifs (1/4096), des anticorps anti-ADN positifs à 1/256 et un CH50 abaissé. Il n'existe plus d'atteinte hépatique.

Une décroissance des corticoïdes est en cours.

En mars 2005 : Examen clinique sans particularité en dehors d'une prise de poids importante et d'une chute de cheveux accélérée.

Au niveau biologique : les TGO et TGP se sont normalisées, il existe une lymphopénie et les anticorps anti-nucléaires sont toujours très positifs à 1/512 000, les anticorps anti-ADN sont positifs à 1/128

Au total : Lupus associé à des manifestations cutanées, articulaires et une hépatite.

CAS CLINIQUE N°4 : Aurélie B.

Aurélie B. née le 02/05/1989

Anamnèse :

En janvier 2000, à l'âge de 11 ans Aurélie présente une altération de l'état général associée à des gonalgies et des douleurs des chevilles.

Le bilan retrouvait :

- des anticorps anti-nucléaires (1/16 000), d'aspect homogène
- des anticorps anti-ADN natif
- une hypocomplémentémie C3, C4, CH50
- une VS augmentée à 20/50
- ni atteinte rénale, pulmonaire et cardiaque.

Une corticothérapie est débutée à 1 mg/kg/j

Evolution :

En juin 2003 alors que la corticothérapie avait été diminuée, aurélie présente une rechute cutanée pour laquelle la corticothérapie a été augmentée et le Plaquenil® introduit à la dose de 400 mg, une **cytolysse hépatique** est retrouvée à respectivement 1,5 N et 1,9 N pour les TGO et les TGP; cette cytolysse est attribuée au Plaquenil® lequel est interrompu. La reprise du Plaquenil® s'accompagne toujours d'une cytolysse hépatique et il est décidé d'interrompre le traitement jusqu'à normalisation du bilan hépatique.

En septembre 2003 : nouvelle **poussée** lupique avec asthénie, masque lupique, atteinte articulaire modérée, atteinte muqueuse (aphtes), atteinte rénale à type de protéinurie isolée et atteinte cardiaque (discret épanchement péricardique). Le **bilan hépatique est normal**. Le traitement par corticoïde seul à faible dose est optimisé par un bolus de corticoïde.

En novembre 2003 la poussée lupique est jugulée, le Plaquenil® est réintroduit.

Concernant la **cytolysse hépatique elle fluctue** de la normale à 3N.

En juin 2004 : Aurélie est hospitalisée pour **douleurs abdominales récurrentes avec quelques épisodes diarrhéiques et épisode de pics fébriles**. Le bilan retrouve :

- pas de cytolysse hépatique
- des anticorps anti-nucléaires très augmentés (1/4096)
- des anticorps ant-saccharomyces cervisiae (ASCA) **positifs**
- un syndrome biologique inflammatoire

-au niveau de selles : coproculture et virologie négative, **calprotectine fécale** (marqueur de l'inflammation du tube digestif) peu augmentée (100 pour une normale inférieure à 50µg/g de selles)

-l'échographie retrouve un **épaississement de la jonction iléocæcale**.

-le scanner retrouve un épaississement des anses grêle et un épaississement du bas fond caecal.

-l'endoscopie et les biopsies digestives concluent à une **colite chronique aspécifique** et à un aspect érythémateux gastrique.

L'évolution est satisfaisante sous corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j

En août 2004 : des gonalgies apparaissent avec l'amorçage de la décroissance des corticoïdes, motivant la prise de Voltarène®, dans les 6 jours suivants apparaît une cytolyse hépatique à 2N. La cytolyse hépatique est régressive avec l'arrêt du Voltarène®.

En octobre 2004 : réapparition des **douleurs abdominales avec diarrhée**, il n'existe pas de perte de poids (il existe même une surcharge pondérale importante depuis la mise en place de la corticothérapie avec de nombreux écarts de régime). Le bilan biologique retrouve un syndrome inflammatoire, des anticorps antinucléaires positifs à 1/512, une augmentation des TGO à 2N. Les ASCA sont positifs. La calprotectine fécale est augmentée à 202µg/g de selles. L'échographie abdominale est ininterprétable en raison du panicule adipeux, le scanner abdominal ne retrouve pas d'épaississement des parois intestinales. Aurélie refuse la réalisation d'une nouvelle endoscopie.

La poursuite de la décroissance des corticoïdes est entreprise associée à l'introduction de l'Imurel® à la dose de 0,75 mg/kg/j. Le Plaquenil est arrêté.

La symptomatologie digestive s'est améliorée avec l'introduction de l'Imurel®, il n'existe pas d'autre doléance en dehors de gonalgies récurrentes.

Au total : LED avec manifestations cutanées, articulaires, 1 épisode de péricardite, une atteinte rénale à type de protéinurie régressive, une cytolysé hépatique modérée fluctuante et une colite inflammatoire non spécifique.

CAS CLINIQUE N°5 : Mathilde S.

Mathilde S. née le 17/05/1993

Anamnèse :

En janvier 1999, à l'âge de 5 ans et demi Mathilde présente au décours d'une angine traitée par antibiotiques, une éruption cutanée du visage en masque associée à des douleurs articulaires localisées aux genoux et aux mains dans un contexte de fièvre intermittente, un traitement par Nureflex® permet de soulager la symptomatologie articulaire.

En mars 1999, Mathilde présente toujours une éruption maculaire en masque du visage, une fièvre à 40° récurrente, une chéilite avec aphtes des lèvres supérieure et inférieure, il n'existe ni arthrite ni altération de l'état général.

Le bilan réalisé retrouve :

- un syndrome inflammatoire avec une VS à 100/132
- une anémie microcytaire à 7,2 g/dl
- une thrombopénie à 122 000/ mm³
- une lymphopénie à 699/mm³
- des anticorps anti-nucléaires très fortement positifs (1/32 000), homogènes
- des anticorps anti-ADN natifs positifs (1/256)
- des anticorps anti-Ro positifs
- une hypocomplémentémie
- des anticorps anti-phospholipides
- des complexes immuns circulants augmentés à 3N
- un Coombs direct positif avec les IgG
- des anticorps anti-plaquettes

Une corticothérapie à 1mg/kg/j est débutée.

Evolution :

En juin 1999 : après une amélioration clinique suite à l'introduction des corticoïdes, Mathilde présente au cours de la décroissance des corticoïdes une nouvelle poussée articulaire et cutanée pour laquelle le Plaquenil® est introduit. Apparaît secondairement une protéinurie à 40 mg/kg/j .

En septembre 1999 : nouvelle poussée lupique avec tableau de polyarthrite, d'atteinte hématologique à type de leuconéutropénie et de lymphopénie et majoration de la protéinurie avec syndrome néphrotique. La biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite extra membraneuse avec épaissement mésangial, de grade Vb.

Au niveau thérapeutique, la corticothérapie est augmentée à 2 mg/kg/j avec arrêt du Plaquenil®. Un traitement par Bactrim® est instauré en prévention des infections à *pneumocystis carinii* compte tenu de la lymphopénie.

En juin 2000 : nouvelle poussée lupique avec manifestations polyarticulaire, cutanée, muqueuse (aphtes buccaux), altération de l'état général associée à un syndrome fébrile. Une infection urinaire à *Escherichia Coli* est retrouvée. Des épisodes de diarrhée sont rapportés et l'examen retrouve une douleur épigastrique. Les lésions cutanées paraissent surinfectées.

Le bilan retrouve :

- une anémie à 8,2g/dl, avec carence martiale
- une augmentation des TGO à 2N
- l'échographie abdominale retrouve un épanchement intra abdominal modéré, péricapulaire.

En septembre 2001 : alors que le traitement comportait des corticoïdes et du Plaquenil®, hospitalisation pour :

-ethmoïdite confirmée par le scanner, associée à une septicémie à pneumocoque et une pleuropneumopathie gauche, traitée par Claforan® et Targocid®

-poussée lupique secondaire avec manifestations cutanée, articulaire, rénale associées à une pleuropéricardite.

-syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à la septicémie à pneumocoque avec :

- cytolyse hépatique 4-5N
- hypertriglycéridémie
- coagulopathie de consommation
- hyponatrémie de dilution
- pancytopénie

Il existe alors une hyperamylasémie modérée (128 pour une normal inférieure à 95)

Le traitement associera 2 bolus de corticoïdes les 23 et 26 septembre ainsi qu'un élargissement de l'antibiothérapie (Fortum®, Vancomycine®, Rifadine®).

Le myélogramme réalisé le 28 septembre sera peu informatif et ne retrouve pas de SAM.

L'évolution est marquée par une normalisation progressive sur le plan clinique, hématologique, hydroélectrolytique, rénal et cardiopulmonaire.

Cependant dès le 29 septembre la cytolyse hépatique se majore ainsi que l'augmentation des enzymes pancréatiques jusqu'à des taux de lipase le 1/10 à 634 pour une normale entre 0 et 60, et des douleurs abdominales intenses.

L'imputabilité des corticoïdes est retenue pour cette **pancréatite**, l'alimentation orale est arrêtée et une nutrition parentérale est instaurée qui conduisent à la guérison de la pancréatite. Une corticothérapie à la dose de 2 mg/kg/j est poursuivie associée à du Plaquenil® et du Voltarène®.

Le 4/10 l'échographie cardiaque met en évidence une endocardite tricuspidiennne probablement favorisée par la voie veineuse centrale.

En janvier 2005 : alors que l'état clinique était stable depuis la dernière hospitalisation avec néanmoins des auto-anticorps qui restaient très positifs et un fond de douleurs articulaires; Mathilde présente une nouvelle poussée articulaire et cutanée avec des polyarthralgies, une baisse de l'appétit associée à une dysphagie et un érythème du visage.

Le bilan biologique est stable, l'hypocomplémentémie est présente, les anticorps anti-nucléaires et les anti-ADN sont toujours très positifs.

En février 2005 : hospitalisation pour nouvel épisode de septicémie à pneumocoque avec choc septique et arrêt cardiorespiratoire.

Une recherche d'un déficit immunitaire pouvant en partie expliquer ces 2 septicémies est en cours. Il a été retrouvé un déficit en C2 de type I sous la forme hétérozygote.

Au total : LED avec manifestations cutanées, articulaires, hématologiques, cardiaques et rénales ; sont à noter : 2 épisodes de septicémie à pneumocoque dont l'un ayant occasionné un SAM et un épisode de pancréatite aiguë supposée secondaire au bolus de corticoïdes.

CAS N°6 : Myriam V.

Myriam V. née le 12/06/1989, d'origine asiatique.

Anamnèse :

En octobre 2001, à l'âge de 12 ans, l'enfant est vu en consultation en raison de lésions cutanées du visage apparues depuis 3 mois.

L'examen clinique retrouve une apyrexie, une hypotrophie staturopondérale à -2DS, des lésions érythémateuses en masque du visage, des lésions aphthoïdes du palais, une atteinte modérée du genou droit.

Le bilan retrouvait :

- des anticorps anti-nucléaires (1/8 000)
- des anticorps anti-ADN natifs (1/1024)
- une lymphopénie à $718/\text{mm}^3$
- absence d'atteinte rénale, cardiaque, ophtalmologique.
- une **cytolyse hépatique** à 2N

Une corticothérapie est débutée à la dose de 2 mg/kg/j associée à une prophylaxie des infections opportunistes par Bactrim®.

Evolution :

En novembre 2001 : l'amélioration clinique est nette sous traitement permettant l'amorçage de la décroissance de la corticothérapie.

La cytolyse est toujours présente avec des TGO à 1,3N et des TGP à 3,5N ; les anticorps anti-nucléaires restent très positifs. Un mois plus tard les enzymes hépatiques se sont normalisées.

En septembre 2004 : alors qu'aucune doléance n'a été relevée depuis novembre 2001 permettant la décroissance des corticoïdes, surviennent des **céphalées** associées à des périodes subfébriles, des sensations de vertige, un épisode de malaise sans perte de connaissance avec amnésie. Par ailleurs on notera une épistaxis spontanée, des douleurs articulaires des poignets des genoux et des chevilles, et des douleurs abdominales sans vomissement ni diarrhée.

Le bilan retrouvait :

- un syndrome inflammatoire avec une VS à 42/77
- des anticorps anti-nucléaires à 1/128 000
- des anticorps anti-ADN (1/256)
- des anticorps anti-phospholipides
- une lymphopénie à $855/\text{mm}^3$
- une fonction hépatique normale

-un EEG ralenti

-une angio-IRM sans arguments en faveur d'un accident vasculaire cérébral

Il s'agit probablement d'une poussée lupique avec manifestation neurologique sans caractère vasculaire objectivé, qui conduit à l'augmentation des corticoïdes et à l'introduction du Plaquenil®. Les douleurs abdominales n'ont pas été explorées mais ont été régressives.

Au total : LED à manifestations cutanéomuqueuses, articulaires neurologiques et hématologiques ; avec une cytolyse hépatique initiale régressive.

CAS N°7 : Erzsebet A.

Erzsebet A. née le 28/12/1986 d'origine hongroise ;

Les antécédents familiaux sont marqués par une maladie de Crohn avec cholangite sclérosante chez le père et une maladie de Crohn chez la sœur.

Anamnèse :

En novembre 2002, à l'âge de 12 ans elle présente une poly-arthrite douloureuse inflammatoire affectant les doigts, les poignets et les genoux, dans un contexte non fébrile.

Le bilan retrouvait :

- un syndrome inflammatoire biologique
- une neutropénie à $1\ 988/\text{mm}^3$ et une lymphopénie à $500/\text{mm}^3$
- des anticorps anti-nucléaires élevés à 1/32 000 d'aspect réticulé
- des anticorps anti-ADN à 1/512
- ni atteinte rénale, ni atteinte cardiaque, ni atteinte pulmonaire
- une discrète splénomégalie à l'échographie abdominale

Une corticothérapie est débutée à la dose de 1 mg/kg/j

Evolution :

En décembre 2002 elle présente des **céphalées** diffuses quotidiennes cédant sous antalgiques simples, avec un examen neurologique normal, une pression artérielle normale, le bilan retrouvait :

- un syndrome inflammatoire biologique
- des anticorps anti-nucléaires à 1/8000
- des anticorps anti-ADN à 1/512
- une cytolyse hépatique avec des TGO à 1,5 N et des TGP à 3,5 N
- une IRM cérébrale normale
- le bilan ophtalmologique est sans particularité

En février 2003 : introduction du Plaquenil® en raison de la persistance des manifestations congestives des mains lors de la décroissance des corticoïdes.

Les céphalées persistent, le bilan hépatique s'est normalisé.

En novembre 2003 : Erzebeth présente des **épisodes diarrhéiques**, 1 à 2 fois par semaine, non sanglantes, associées à des nausées sans vomissement. Il existe un **amaigrissement** de 13 kg en 4 mois. Le bilan biologique est sans particularité et l'évolution est spontanément favorable.

Les céphalées persistent de façon paroxystique avec une IRM de contrôle normale.

En juin 2004 : la maladie paraît stable avec reprise pondérale, ni céphalées ni atteintes articulaires, en revanche apparaissent des lésions érythémateuses du visage probablement photosensibles. Au niveau biologique des **ASCA sont retrouvés positifs** à 2 reprises, sans nouvel épisode de diarrhées, sans épaissement pariétal colique à l'échographie abdominale, ni aspect de sclérolipomatose. La calprotectine fécale et le TNF α fécal ne sont pas augmentés.

En septembre 2004 elle rapporte des épisodes de douleurs abdominales avec quelques épisodes de diarrhées sans amaigrissement ni altération de l'état général. Le scanner abdominal ainsi que l'endoscopie digestive réalisés en novembre ne sont pas en faveur d'une maladie de Crohn (l'histologie retrouve une discrète inflammation gastrique et du grêle sans atrophie villositaire ni granulome épithélioïde).

Au total : LED à manifestations articulaire, hématologique (neutropénie et lymphopénie), et céphalée, présentant des épisodes diarrhéiques dans un contexte d'ASCA positifs et d'antécédents familiaux de maladie de Crohn.

CAS CLINIQUE N°8 : Rachel T.

Rachel T. née le 06/06/1989

Anamnèse :

Rachel présente une acné sévère nécessitant un traitement par Minolis® (tétracycline) par voie orale depuis février 2003.

Par ailleurs elle a été mordue par un cochon d'Inde en avril 2004.

En juin 2004 elle présente une asthénie, une perte de 6 kg, avec un subictère, des douleurs abdominales et sous-costales et quelques douleurs articulaires et la notion d'un aphte. Le bilan biologique retrouve une cytolysé hépatique majeure avec des TGO à 36 N et des TGP à 22 N, l'échographie abdominale est normale.

Le traitement par Minolis® est interrompu.

Evolution :

Fin juin 2004 : on observe une régression de la cytolysé hépatique avec des TGO à 5N et des TGP à 3N, le complément du bilan biologique retrouve :

- un syndrome inflammatoire avec une VS supérieure à 100
- une hyperprotidémie (89g/l), un pic de gammaglobulines à l'électrophorèse des protéines (IgG à 25,5g/l).
- des anticorps anti-ADN natifs (1/160)
- des anticorps anti-nucléaires positifs à 1 /320
- le complément est normal
- un anti-coagulant circulant type anti-phospholipides a été retrouvé
- les anticorps anti-LKM, anti SMA, anti LC1, anti-mitochondrie sont négatifs
- il n'existe pas de signe d'insuffisance hépatocellulaire
- les sérologies : hépatites A, B et C négatives, CMV négatif, EBV : Ig G anti-EBNA positifs, Ig G anti-VCA positifs.

Un traitement par Ursolvan® est débuté.

En octobre 2004 : le bilan retrouve la persistance d'un syndrome inflammatoire avec normalisation de la cytolysé hépatique. Est à noter, un allongement du TCA à 54 pour 36 du à un anticoagulant circulant.

En décembre 2004 : Rachel rapporte une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement ainsi que des douleurs articulaires au niveau des poignets sans arthrite vraie, des cervicalgies et une gêne à l'ouverture de la bouche.

Le bilan ophtalmologique retrouve des séquelles d'uvéite antérieure.

Le bilan rénal retrouve une protéinurie à 10 mg/kg/j associée à une leucocyturie et une glycosurie.

En février 2005 : Cliniquement on remarque une persistance de l'acné et des arthralgies des 2 genoux et de l'articulation métacarpo-phalangienne droite.

Au niveau biologique, réapparition de la cytolysé hépatique avec des TGO à 4N et des TGP à 6N. Les anticorps antinucléaires sont positifs (1/660) et **les anticorps anti-muscles lisses** se positivent.

La biopsie hépatique retrouve des signes en faveur d'une hépatite auto-immune avec fibrose sans cirrhose.

Au niveau thérapeutique est débuté une corticothérapie à 1mg/kg/j est débuté associée à un traitement immunosuppresseur par Imurel® (1 mg/kg/j).

En avril 2005 : Rachel se plaint de gonalgie et de dorsalgie.

L'examen clinique ne retrouve pas d'arthrite, les radiographies dorsales ne retrouvent pas de tassements vertébraux.

La décroissance des corticoïdes est poursuivie et l' Imurel® augmenté à 2 mg/kg/j.

Au total : Hépatite chronique auto-immune avec anticorps anti-nucléaire et anticorps anti-muscle lisse de positivité croissante, associée à des douleurs articulaires pour laquelle le diagnostic d'hépatite lupique avait été soulevé.

Tableau récapitulatif de nos cas cliniques :

	FAN*	Cytolyse hépatique maximale	Amylasémie Lipasémie maximales	Sclérolipomatose ou Epaississement pariétal	Calpro µg/g	Sang dans les selles	Perte de poids	endoscopie
Cas n°1	1/2080	6N						
Cas n°2	1/1024			+		+	-	oesophagite pancolite rectite
Cas n°3	1/1280	17N						
Cas n°4	1/16000	3N		+	202	-	-	colite
Cas n°5	1/32000	5N	10N					
Cas n°6	1/8000	3N						
Cas n°7	1/32000	3N		-	N	-	+	
Cas n°8	1/ 320	6N					+	

* : taux d'anticorps anti-nucléaires maximal au diagnostic.

IV/ DISCUSSION

- Comparaison des chiffres de l'étude de Nancy avec ceux de la littérature

Tout d'abord il semble intéressant de comparer notre population et l'incidence de ses manifestations à celle de la littérature.

Concernant notre population elle est exclusivement féminine, ce qui correspond à la majorité des cas retrouvés dans le cadre du LED.

A propos de la fréquence des manifestations observées, l'équipe de Benseler à Toronto en 2005 comparait les résultats des manifestations cliniques observées dans leur série pédiatrique à ceux d'autres séries pédiatriques de la littérature, nous y avons adjoint nos résultats [56] :

	Série de Toronto	Littérature	Série de Nancy (n=17)
Manifestations cutanées	86%	60-90%	82%
Manifestations articulaires	80%	60-90%	94%
Atteintes rénales	69%	48-100%	47%
Atteintes cardio-vasculaires	17%	25-60%	23%
Atteintes pulmonaires	18%	18-81%	6%
Atteintes gastro-intestinales	24%	24-40%	47%
Manifestations neuropsychiatriques	34%	26-95%	23%

Notre série est donc représentative en terme de répartition des manifestations clinico-biologiques avec une large prédominance pour les manifestations articulaires et cutanées. Cependant les manifestations rénales semblent moins fréquentes que celles relevées dans la littérature ainsi que les atteintes pulmonaires. Aucun élément ne permet d'expliquer cette différence.

Les manifestations gastro-intestinales qui figurent dans ce tableau regroupent les manifestations digestives, hépatiques et pancréatiques et nous avons choisi d'y faire figurer pour notre série uniquement celle ayant une incidence sur la prise en charge.

En revanche si nous incluons uniquement les manifestations gastro-intestinales mais dans leur totalité (c'est à dire les douleurs abdominales, les nausées et vomissements, les

diarrhées, les dysphagies, les oesophagites, les colites et les ascites) nous observons un pourcentage total plus faible de 41%.

Si au contraire nous associons l'ensemble de ces manifestations gastro-intestinales aux manifestations hépatiques et pancréatiques nous observons un taux plus élevé de 58,8%. Ce taux est supérieur à celui de la littérature mais les critères d'inclusions de ses doléances digestives ne sont pas clairs.

Dans une étude rétrospective récente sur une population lupique pédiatrique, les manifestations gastro-intestinales concernent 20% des patients, cependant cette série ne prend en compte que les symptômes objectifs, les cytolyses hépatiques ne figurent pas dans leurs résultats [90].

La répartition des manifestations gastro-intestinales met en évidence une forte proportion de **douleurs abdominales (35%)**; ces douleurs abdominales sont plurifactorielles et l'étiologie n'est pas toujours retrouvée, dans 3 cas sur 5 ces douleurs abdominales sont retrouvées chez nos patientes présentant également des diarrhées :

- pour une d'entre elle (Erzsebet A.) ces douleurs abdominales sont accompagnées de diarrhées récidivantes avec une endoscopie normale et des ASCA positifs.

- pour une autre (Aurélié B.) ces épisodes de douleurs abdominales sont liés à une colite chronique aspécifique mais un épisode de douleur abdominale avait été rattaché à une stase stercorale en début de maladie.

- enfin pour Elodie A. les douleurs abdominales s'inscrivent dans un tableau de colite inflammatoire inclassée.

Dans un cas les douleurs sont en rapport avec une pancréatite (Mathilde S.)

Concernant les 2 autres, une a été attribuée au Voltarène® (diclofénac), et l'arrêt du traitement a amélioré la symptomatologie. Et l'autre a bénéficié d'examen complémentaires ne retrouvant aucune étiologie (échographie abdominale et biologie normales, pas de troubles du transit).

On sait combien les douleurs abdominales récurrentes de l'enfant sont protéiformes et multifactorielles, les troubles fonctionnels intestinaux et la constipation y occupant une large place.

Concernant les **cytolyses hépatiques** nous en observons 41% (n=7) dont 4 qui se sont révélées être de véritables hépatites (soit 23,5%) (par véritables hépatites nous entendons des cytolyses majeures et persistantes). Dans une série pédiatrique de Benseler, les anomalies de la fonction hépatiques ne sont que de l'ordre de 25% [56]. Chez l'adulte

Runyon [125] en retrouve 18% toutes étiologies confondues, la comparaison avec les séries adultes est dans ce cas délicate du fait de facteurs intercurrents lié à l'alcool, l'obésité, la stéatose hépatique... Dans notre série, 7 cytolyses hépatiques ont été observées : 4 isolées et 3 associées (à une pancréatite ou une colite).

Quant aux **pancréatites**, nous en observons une seule (6%), notre chiffre est identique à celui de la série de Bader Meunier, néanmoins les dosages de l'amylasémie et/ou de la lipasémie n'ont pas été faits de façon systématique. Nous reviendrons sur ces cas dans la partie réservée aux commentaires des cas clinique de notre étude

Nous observons dans notre série 2 **colites** inclassées et aucune maladie de Crohn ni RCH.

Une seule **ascite** (6%) a été retrouvée et dans le cas d'une hépatite associée à une pancolite, l'ascite faisait partie du tableau inaugural (cas clinique n°2 : Elodie A).

Dans la littérature l'ascite est habituellement la conséquence d'un syndrome néphrotique sévère, d'une péricardite ou d'une entéropathie exsudative sévère [167,168] ; quelques cas d'ascites volumineuses isolées ont été rapportés [169]. Chez notre patiente l'ascite est concomitante de diarrhées glairosanglantes dans un contexte de pancolite, nous ne disposons pas d'arguments endoscopiques pour évoquer une entéropathie exsudative et la clairance de l' α 1anti-trypsine n'a pas été mesurée. Une protéinurie est aussi présente et majeure, ces 2 phénomènes peuvent être à l'origine de cette ascite.

Dans la série récente de l'équipe de Bader Meunier, 15 ascites ont été relevées soit 7,5% contre 6% dans notre série, malheureusement nous ne disposons pas des détails étiologiques pour chacune d'entre elles.

Si nous comparons à l'intérieur de notre population les différences de présentations cliniques entre le sous-groupe D+ présentant des manifestations digestives et le sous-groupe D- sans manifestation digestive :

Les 2 sous groupes sont comparables en terme d'âge diagnostic.

Nous observons que le sous-groupe D+ présente un taux important **d'ulcérations buccales** (75%) alors qu'il n'en existe pas dans le groupe D-, cette différence est significative ($p < 0,05$) ; l'atteinte des muqueuses buccales pourrait-elle être prédictive du développement des manifestations digestives ?

Il en est de même pour les leucopénies, leurs présences auraient-elles un lien avec l'apparition des manifestations digestives ? Favoriseraient-elles le développement de ces manifestations ?

D'autre part aux vues des pourcentages des 2 groupes il semblerait que les atteintes viscérales soient plus fréquentes dans le sous-groupe D+, et notamment des atteintes rénales 2 fois plus fréquentes. Ces différences ne sont pas significatives toutefois nous pouvons envisager que les manifestations digestives du LED soient donc non seulement un critère de gravité mais qu'elles se présentent aussi dans des contextes de LED plus sévère.

- Commentaires sur chacune des observations

Dans le cas clinique n°1, Anaïs présente une cytolyse hépatique certes modérée (2N) mais faisant partie intégrante du tableau clinique initial.

Aucune cause toxique ne peut être responsable puisqu'elle apparaît et se majore sans thérapeutique. Cette majoration de la cytolyse (6N) qui accompagne la persistance des signes cliniques cutanées et la persistance des anticorps anti-nucléaires suggèrent le diagnostic d'**hépatite lupique**. Ce diagnostic est renforcé par la sensibilité des manifestations à la corticothérapie et à la réascension des enzymes hépatiques lors de la décroissance des corticoïdes toujours dans un contexte d'élévation des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN.

L'échographie quant à elle ne retrouve qu'une simple hépatomégalie concordante avec le diagnostic et éliminant une cause vasculaire rare mais pouvant être évoquée du fait de la présence des anticorps anti-phospholipides.

Comme le soulignaient Mackay et Hall cette hépatite lupique survient lors d'une poussée de la maladie lupique [131,132].

Pour être plus précis il conviendrait de disposer des sérologies hépatitiques pour éliminer une atteinte virale, cependant l'anamnèse et l'évolution ne sont pas en faveur d'une telle cause.

Quant à l'hépatite auto-immune, là encore nous ne disposons pas des anticorps plus spécifiques de cette étiologie; d'autre part si l'on se reporte au tableau de Van Hoek [140] les critères cliniques ne peuvent distinguer cette hépatite lupique d'une HAI (absence d'atteinte rénale, d'ulcération buccale) et les anticorps anti-ribosomes p n'ont pas été recherchés. Cependant comme arguments contre une HAI nous retiendrons la cytolysé modérée, l'atteinte hépatique relativement silencieuse et l'atteinte hématologique qui apparaît secondairement.

Nous ne disposons pas d'histologie pour confirmer notre diagnostic d'hépatite lupique probable.

Le cas n°3 illustre à nouveau une cytolysé hépatique, elle s'inscrit également au cours d'une poussée lupique mais n'est pas silencieuse puisqu'elle s'accompagne de douleurs abdominales, de nausée, de vomissement et d'altération de l'état général.

La cause toxique pourrait être envisagée puisque les manifestations cliniques apparaissent immédiatement après l'introduction du Voltarène® (diclofénac).

Parmi les AINS, l'ibuprofène est connu pour provoqué des hépatites par des phénomènes immuno-allergiques et il a été montré que la population lupique est une population à risque [130,170,171]. L'hépatite à l'ibuprofène suit de 6 jours à 1 mois la prise du médicament mais en cas de réintroduction, le délai n'est plus que de quelques heures. Il n'y a pas de dépendance vis-à-vis de la dose ingérée et l'évolution peut être fatale si le médicament n'est pas arrêté [172,173]. Concernant notre patiente le délai entre les manifestations cliniques et l'introduction paraît compatible cependant à J5 de l'arrêt du traitement les manifestations sont toujours présentes et la cytolysé à plus de 10N (malheureusement nous ne disposons pas de données antérieures concernant les enzymes hépatique). Ce qui peut également mettre en doute l'imputabilité du Voltarène® est le fait que cette cytolysé s'inscrive dans un tableau de poussée cutanéomuqueuse avec atteinte hématologique.

Le diagnostic d'hépatite lupique peut alors être à nouveau évoqué dans ce contexte de poussée lupique avec élévation des anticorps anti-nucléaires et évolution favorable sous corticothérapie. Il pourrait donc s'agir d'une hépatite lupique majorée par la prise de Voltarène®.

Là encore les sérologies virales non pas été réalisées mais le tableau clinique ne se prête pas à l'évocation de ce diagnostic. Quant à l'HAI, ni les anticorps plus spécifiques, ni l'histologie, ni les anticorps anti-ribosome p ne peuvent nous aider, cependant la photosensibilité, l'alopécie qui suivra et l'atteinte hématologique plaident en faveur du LED.

Dans le cas n°6, Myriam présente également une cytolysé hépatique. Celle-ci est concomitante de la poussée initiale et donc exempte de toute thérapeutique. Cette cytolysé est caractérisée par son évolution fluctuante et son caractère modéré (maximum 3,5N).

Cependant Myriam présente également des céphalées, l'origine lupique de cette céphalée n'a pu être mise en évidence cependant la coexistence de ces manifestations neurologiques et hépatiques peut être intéressante à soulever puisque dans les articles étudiant les anticorps

anti-ribosomes p ces derniers sont retrouvés préférentiellement lors de ces manifestations cliniques au cours du LED. Nous ne disposons pas de ce dosage pour argumenter plus en détail.

En conclusion de ces trois observations, nous pouvons estimer que dans cette série nous observons **3 hépatites lupiques présumées sur nos 17 patients soit 17,6%**. Une seule d'entre elle s'est accompagnée de manifestations cliniques. Ce taux est bien supérieur à celui observé dans la littérature ; Fox par exemple dans une série de 200 patients adultes ne retrouve que 2,5% d'hépatite lupique (lesquelles sont diagnostiquées sur des TGO et TGP supérieure à 2N, à au moins 2 reprises, après avoir éliminé une cause virale et/ou toxique). De même Franck en retrouve 3% dans sa série de 253 patients avec les mêmes critères. Nous ne pouvons comparer nos résultats en raison de nos faibles effectifs par rapport à ces 2 grosses séries.

Le cas n°8 est à distinguer des précédents puisque le tableau hépatique est inaugural et qu'il survient dans un contexte de prise médicamenteuse de longue durée (minocycline, tétracycline). Il est intéressant de s'attarder sur ce cas clinique qui a occasionné de nombreuses hypothèses diagnostiques et de nombreuses discussions.

La minocycline appartient à la famille des tétracyclines. Elle est utilisée entre autres pour le traitement de l'acné [174]. La durée de prescription dans cette indication est en générale longue pouvant atteindre des années. Parmi les complications du traitement au long cours par minocycline, on peut retrouver une hépatite aiguë, une hépatite auto-immune et une forme induite de lupus [175,176].

Nous discuterons 3 hypothèses diagnostique : 1/ un lupus induit par la minocycline, 2/ une hépatite auto-immune et 3/ une hépatite d'hypersensibilité induite par la minocycline.

Concernant les **lupus induits**, une série de 5 cas a été rapportée chez des adolescents après un traitement au long cours par minocycline (traitement de 6 semaines à 2 ans avant l'apparition des symptômes)[177]. Parmi ces 5 cas, tous présentaient des symptômes généraux non spécifiques incluant une asthénie (4/5), des arthralgies diffuses (2/5) ou des myalgies (2/5) ; 3 d'entre eux avaient une augmentation des enzymes hépatiques (TGO,TGP) à 10 fois la normales. Au niveau biologique, 4/5 avaient des anticorps anti-nucléaires élevés, 3/5 avaient des anticorps anti-histones et aucun n'avait des anticorps anti-ADN. L'évolution est spontanément favorable chez 4 patients après arrêt de la minocycline et 1 patient (qui présentait une cytolyse hépatique) a nécessité un traitement par corticoïdes pour hâter la

résolution des symptômes. Les manifestations cliniques se sont toutes amendées en 2 à 4 mois. Golstein publie un cas de LED induit par la minocycline avec une présentation d'hépatite aiguë, dont l'évolution est identique [178]. Notre patiente ne peut entrer dans ce cadre puisque :

- Même si le délai entre l'apparition des symptômes et la durée du traitement est compatible (16 mois), ainsi que la régression des symptômes dans le mois suivant l'arrêt de la minocycline, certains éléments de l'évolution et certaines données biologiques ne sont pas compatibles ; ainsi :
- Des anticorps anti-ADN natifs sont présents ;
- Il existe une atteinte ophtalmologique ancienne pouvant évoquer un processus plus ancien ;
- A 6 mois de l'arrêt du traitement apparaissent une altération de l'état général, des arthralgies et une atteinte rénale ;
- Un traitement par corticoïde et azathioprine a été nécessaire à 8 mois de l'arrêt de la minocycline pour stopper l'évolution.

Les **hépatites auto-immunes** ont été décrites, induite par la minocycline et éventuellement associées à un lupus induit. Elles s'inscrivent dans un tableau de fièvre, polyarthralgie, malaise, anorexie et ictère. Ces hépatites auto-immunes relèvent d'un mécanisme d'auto-immunité et l'hépatotoxicité est expliquée par une réaction entre un métabolite de la minocycline et le cytochrome mitochondrial [179]. Au niveau immunologique, les anticorps anti-nucléaires sont positifs, les anticorps anti-ADN sont parfois retrouvés ; les anticorps anti-muscles lisses sont rarement retrouvés et les anticorps anti-LKM et anti-mitochondries sont négatifs. L'histologie hépatique révèle le plus souvent un aspect d'hépatite chronique active [176,180,181]. Concernant notre patiente le profil des perturbations immunologiques est compatible, ainsi que l'histologie hépatique. Le recours à un traitement par corticoïde et azathioprine n'est pas exceptionnel et l'évolution est quelque fois chronique voir fulminante nécessitant le recours à une transplantation hépatique [182].

Les **hépatites d'hypersensibilité** surviennent généralement dans un tableau fébrile, avec parfois un rash maculopapuleux exfoliant et des adénopathies. Biologiquement il y a une hyperleucocytose avec souvent une hyperéosinophilie ; les transaminases sont franchement élevées et il existe parfois des signes d'insuffisance hépatocellulaire. L'évolution est habituellement favorable à l'arrêt du traitement avec régression des anomalies hépatiques sur un mois environ, spontanément ou sous corticothérapie. Rachel ne rentre pas dans ce cas présent.

En conclusion de cette observation : il pourrait s'agir d'une hépatite auto-immune associée à un authentique LED avec atteinte rénale actuellement modérée et absence d'hypocomplémentémie.

A propos de l'observation n°5 : la pancréatite a été attribuée aux corticoïdes or comme nous l'avons suggéré dans notre deuxième partie l'imputabilité des corticoïdes dans la genèse des pancréatites est sujet à controverse.

Steinberg remettaient en cause l'imputabilité des **corticoïdes** dans la pathogénie des pancréatites aiguës dans des modèles animaux et dans des cas rapportés ; il souligne l'absence de preuves tangibles reliant les corticoïdes aux pancréatites et insiste sur le fait que les corticoïdes font partie des traitements efficaces de certaines de ces pancréatites aiguës [153]. Certes ces idées ne font pas l'unanimité et les corticoïdes figurent dans tous les tableaux récapitulatifs des drogues induisant des pancréatites. Dans le cas présent les seuls critères pouvant nous conduire à incriminer les corticoïdes sont : les bolus de corticoïdes qui précèdent l'augmentation exponentielle de l'amylasémie et la guérison avec comme traitement le seul arrêt des corticoïdes associé à la mise au repos du tube digestif.

A propos des drogues induisant les pancréatites [183], figurent aussi les antibiotiques, cependant aucuns de ceux reçus par Mathilde ne semblent responsables de pancréatites aiguës.

Parmi les causes de pancréatites aiguës chez l'enfant, en dehors du LED : les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont les maladies systémiques dans 14%, les traumatismes dans 14% également, les médicaments (12%), les atteintes du tractus biliaire (12%), les infections (8%) et les pancréatites idiopathiques dans 8% des cas [184].

Dans le cas de Mathilde la pancréatite survient dans un contexte de septicémie à pneumocoque, cette infection ne pourrait-elle pas être la cause de cette pancréatite plutôt que les corticoïdes ? L'infection elle-même favorisée par l'immunodépression engendrée par la maladie lupique.

Par ailleurs, dans le cadre même de cette maladie lupique, nous avons vu précédemment que l'hypothèse avait été soulevée que les pancréatites pourraient être secondaires à la maladie elle même avec la responsabilité des antiphospholipides par des phénomènes de microthrombus [155-157]. L'étiologie **vasculaire** peut certes être retenue dans le cas présent de Mathilde qui présente des anticorps anti-phospholipides. Nous pouvons par ailleurs soulever l'hypothèse de phénomènes vasculaires secondaires au syndrome d'activation macrophagique avec coagulopathie de consommation et thrombopénie.

Enfin les pancréatites dans le LED peuvent résulter d'anomalie de la fonction pancréatique par des mécanismes propres à la maladie. Il a été montré comme nous l'avons développé précédemment que l'élévation de la trypsine immunoréactive pourrait en être à l'origine [159].

Au total, aucune étiologie n'est supérieure à l'autre dans cette pancréatite avec la responsabilité qui peut être tout aussi bien celle des médicaments utilisés (corticoïdes) que des phénomènes vasculaires secondaires au SAM ou encore de la maladie elle-même.

A propos des 3 derniers cas cliniques qui suivent nous avons choisi de les regrouper puisque leur caractère commun est celui de **diarrhée** chez des patients lupiques :

Concernant le cas clinique n°2 : Elodie présente une atteinte hépatique et digestive à type de pan-colite. A propos de l'atteinte du tractus digestif, elle se manifeste à 2 reprises par des douleurs abdominales, des diarrhées sanglantes, des vomissements et une perte de poids. Au niveau biologique les ANCAp étaient retrouvés.

Ce tableau pourrait évoquer une **RCH** qui peut accompagner une maladie lupique [89,98,99]. Les ANCAp même s'ils ne sont pas pathognomoniques de la RCH sont retrouvés dans 60 à 75% des RCH de l'adulte et dans 70 à 85% chez l'enfant [185-188]. 1997). La RCH pouvant aussi s'accompagner d'une hépatite auto-immune mais la cholangite sclérosante est plus fréquente. Dans le cas présent, les manifestations sont apparues dans le tableau clinique initial éliminant ainsi un potentiel lupus induit, lequel comme nous l'avons dit précédemment explique pour certains l'association RCH-lupus par les traitements à base de sulfasalazine. L'endoscopie retrouve une rectite qui peut être en faveur, en revanche il existe une atteinte du grêle et malheureusement l'histologie ne permet de conclure à une RCH.

Une maladie de **Crohn** pourrait être évoquée. La maladie de Crohn comme nous l'avons vu précédemment a des similitudes de terrain avec le LED, tant sur l'association avec certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité que sur l'association au gène candidat NOD2 (CARD15) [41,105]. Certaines observations rapportent une authentique maladie de Crohn chez des patientes lupiques, cependant l'examen histologique retrouvait un granulome épithélioïde [101] ce qui n'est pas le cas pour notre patiente (en revanche on sait que le granulome épithélioïde n'est retrouvé que dans 50% des maladies de Crohn). D'autre part la positivité des ANCAp est plus rare dans la maladie de Crohn.

Enfin une **entérite lupique** reste le diagnostic à évoquer. Gladman soulignait la difficulté d'établir un diagnostic précis dans un contexte de diarrhée glairo-sanglante chez les patients lupiques ; si le tableau clinique est évocateur d'une maladie de Crohn, l'histologie, en

l'absence de mise en évidence de granulome épithélioïde, peut aussi bien évoquer une entérite lupique [100]. L'entérite lupique est une vascularite intestinale [95,96] dont les complications sont à redouter : perforation ou infarctus. Elle survient habituellement lors d'une poussée lupique ce qui est le cas dans ce dossier.

Dans le cas clinique n°4, Aurélie B. présente au cours de l'évolution de sa maladie lupique des diarrhées associées à des douleurs abdominales et des pics fébriles. Les examens complémentaires qui ont pu être réalisés peuvent évoquer une maladie de **Crohn** associées à sa maladie lupique ; ces arguments en faveur sont :

- une inflammation du tube digestif objectivée par la calprotectine fécale augmentée, un épaissement de la région iléo-caécale à l'échographie et au scanner et enfin les biopsies digestives concluant à une colite chronique aspécifique.
- des ASCA positifs associés au syndrome inflammatoire biologique.

La localisation iléocæcale n'est pas en faveur d'une RCH ; en revanche aucun élément ne permet de distinguer la maladie de Crohn de l'entérite lupique si ce n'est que cette poussée digestive survient sans manifestations cutanées ni articulaires, alors que l'entérite lupique apparaît le plus souvent dans un contexte de poussée lupique.

Dans le cas clinique n°7, les diarrhées sont non sanglantes, avec un amaigrissement mais sans syndrome biologique inflammatoire. La particularité de ce cas clinique relève du fait qu'il existe des antécédents familiaux de maladie de Crohn.

Dans la maladie de Crohn, les antécédents familiaux sont retrouvés dans 10% des cas et les ASCA sont retrouvés dans 60% des cas. Ces 2 éléments peuvent donc nous faire évoquer une maladie de Crohn associée à la maladie lupique chez Erzsebet ; mais ni l'imagerie ni l'endoscopie ni les explorations biologiques et fécales ne confirment ce diagnostic.

Au total de ces trois observations, les diarrhées chroniques chez les patients lupiques peuvent évoquer 3 diagnostics principaux qui sont la RCH, la maladie de Crohn et l'entérite lupique. En dehors de facteurs (cliniques ou biologiques) orientant vers l'un ou l'autres de ces diagnostics, peu d'éléments formels même histologiques permettent de statuer et rendent un diagnostic définitif difficile.

- Discussion sur les pathologies non retrouvées dans notre population :

Les diarrhées au cours d'une maladie lupique doivent faire évoquer des maladies inflammatoires du tube digestif ou bien une entérite lupique comme nous venons de le décrire ; cependant deux autres maladies moins fréquemment observées ont aussi été rapportées comme pouvant être associées au LED, nous ne disposons pas de cas illustrant ces pathologies dans notre série. Il s'agit de l'entéropathie exsudative et de la maladie coeliaque.

L'entéropathie exsudative n'est pas une maladie proprement dite mais un syndrome pouvant évoquer plusieurs maladies ; elle se traduit par une diarrhée, plus ou moins une stéatorrhée, une hypoalbuminémie, une hypoglobulinémie et une lymphopénie associée à une cholestérolémie normale ou basse [119].

Quant à la maladie coeliaque la diarrhée quant elle est présente s'accompagne d'une altération de l'état général, de douleurs abdominale et d'un syndrome de malabsorption. La recherche des auto-anticorps (anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium) associée à la recherche d'une atrophie villositaire sur les biopsies intestinales confirmera le diagnostic.

PROPOSITION D'UNE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Dans notre étude nous avons retrouvé 4 grands types de manifestations : douleurs abdominales, diarrhées, hépatites et pancréatites. Nous proposons une démarche pour chacune d'entre elles.

A propos des hépatites, le dosage des enzymes hépatiques doit être réalisé de façon systématique dans le suivi des malades lupiques. Lorsqu'une cytolyse hépatique est observée, c'est-à-dire des taux de TGO, TGP supérieurs à 2 fois la normale constatés à 2 reprises, la démarche doit être la suivante :

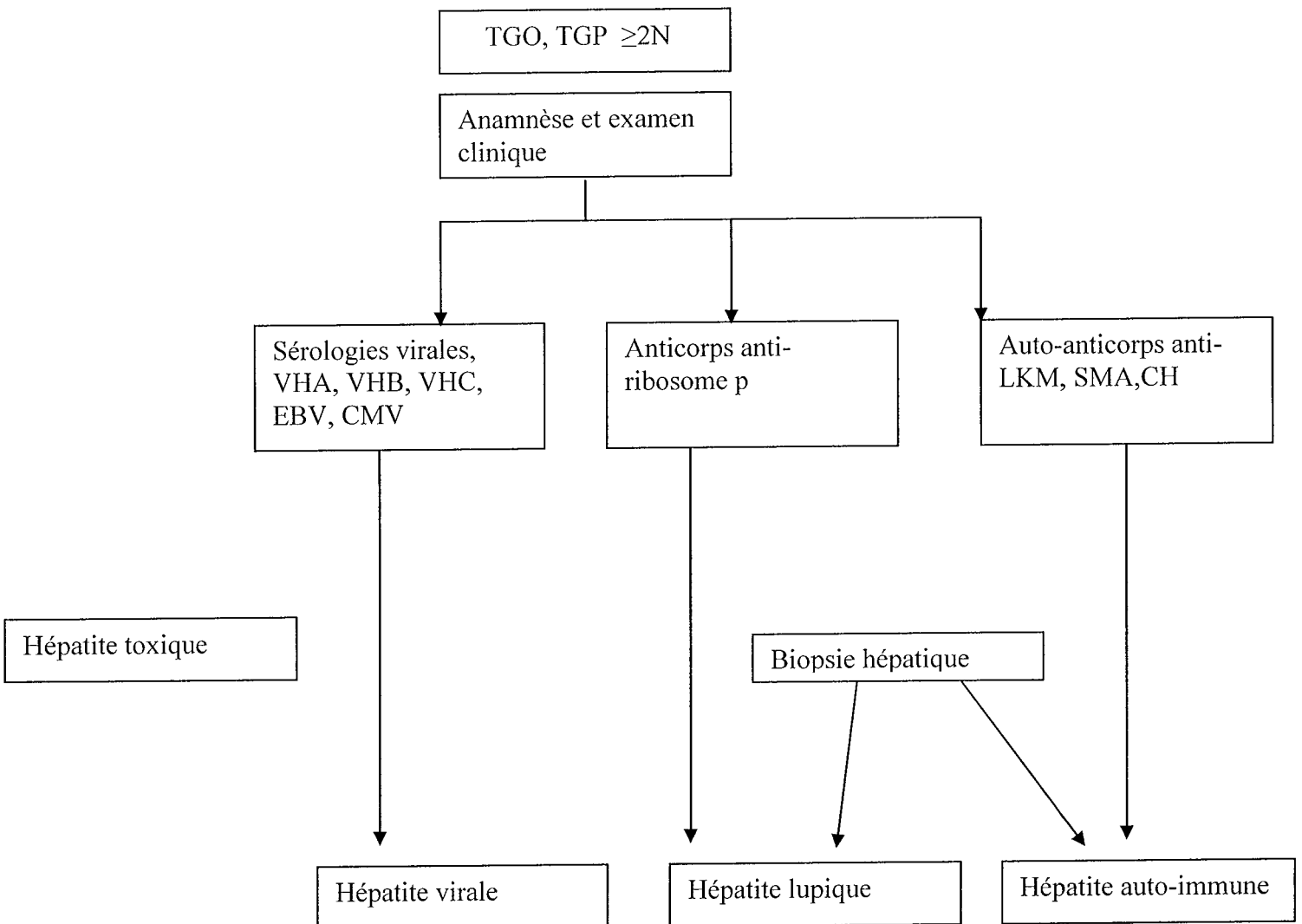
- **existe-t-il une cause toxique ?** L'anamnèse permettra de répondre à cette question et d'orienter la réflexion vers l'imputabilité d'un médicament employé.

- **s'agit-il d'une cause virale ?** La réalisation des sérologies hépatite A, B, C ; CMV et EBV permettra de conclure.

- **s'agit-il d'une hépatite auto-immune ?** Pour répondre à cette question une enquête immunologique doit être réalisée avec dosages des anticorps anti-LKM (microsome de foie et de rein), anti-CH (cytosol hépatique), et anti-SMA (muscle lisse). Une biopsie hépatique à l'aiguille pourra être réalisée à la recherche d'une hépatite d'interface représentée par une infiltration lymphoplasmocytaire de l'espace porte, que franchit la lame bordante se prolongeant vers le tissu acinaire. La biopsie hépatique est réalisée sous anesthésie générale, au bloc opératoire, sous couvert d'une crase satisfaisante et sous écho-guidage.

Si aucune de ces étiologies n'est compatible, le diagnostic **d'hépatite lupique** pourra être posé. La biopsie devra être réalisée, la fibrose, l'infiltration portale et l'aspect granulomateux seront en faveur. La présence d'anticorps anti-ribosome p pourrait confirmer ce diagnostic. Le diagnostic différentiel entre une hépatite auto-immune et une hépatite lupique est souvent difficile et les critères de Hall pourront être une aide au diagnostic.

Schéma récapitulatif de la démarche diagnostique devant une cytolyse hépatique chez un patient lupique :



A propos des pancréatites : le dosage de l'amylase et de la lipase sérique doit être réalisé régulièrement (de façon annuelle), si les taux sont supérieurs à 2 fois la normale de l'une ou/et de l'autre, le diagnostic de pancréatite est posé et une étiologie doit être recherchée.

- **s'agit-il d'une cause toxique ?** Les corticoïdes, certains antibiotiques et d'autres médicaments utilisés pour d'autres indications que le LED, connus pour pouvoir induire des pancréatites doivent être recherchés.

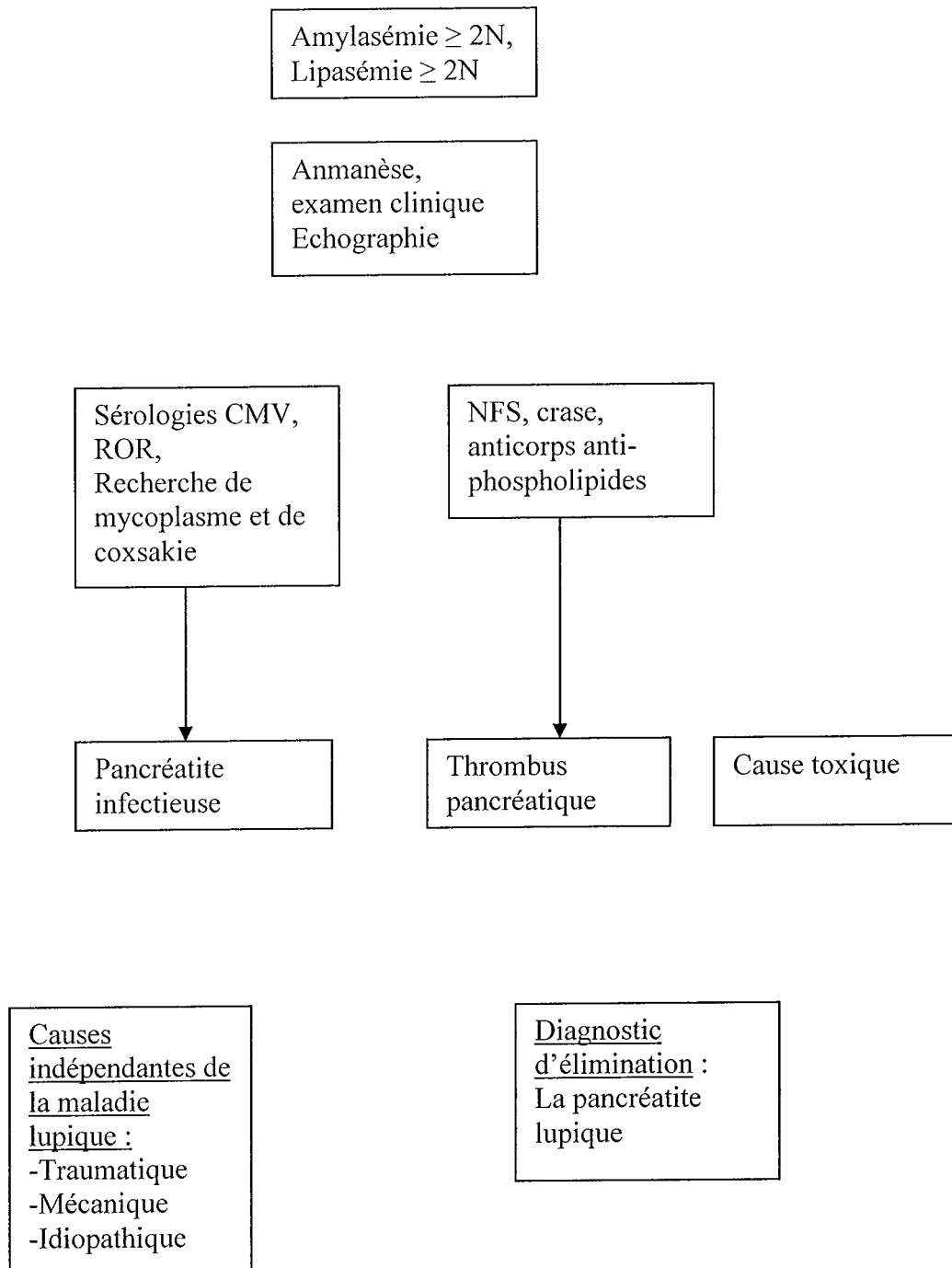
- **existe-t-il un thrombus ?** Seule l'artériographie peut visualiser des thrombus qui pourraient être à l'origine de ces pancréatites de cause vasculaire. En pratique l'artériographie ne sera pas réalisée chez l'enfant ; en revanche la recherche d'une CIVD, d'un purpura thrombocytopénique ou d'un syndrome des anti-phospholipides pourra étayer les hypothèses diagnostiques.

- **survient-elle dans un contexte infectieux ?** Le contexte infectieux peut être franc en revanche la recherche de CMV, *coxsakie*, mycoplasme, rubéole, oreillon, rougeole devrait être faite systématiquement.

- **s'agit-il d'une pancréatite lupique ?** Le diagnostic de pancréatite lupique reste un diagnostic d'élimination.

Par ailleurs toutes les causes de pancréatites chez l'enfant indépendamment du LED doivent être recherchées : causes traumatiques, mécaniques (lithiases, malformations). L'échographie pancréatique tient ici une place de choix.

Schéma récapitulatif de la démarche diagnostique en cas de pancréatite chez un patient lupique :



A propos des diarrhées chroniques : une diarrhée chronique est définie par plus de 4 selles par jours depuis plus de 15 jours. La consistance des selles sera intéressante à relever lors de l'interrogatoire, et le dosage du sodium fécal devra être réalisé afin de distinguer les diarrhées sécrétoires.

- **existe-t-il une cause infectieuse ?** La virologie des selles et les coprocultures nous permettront de répondre à la question.

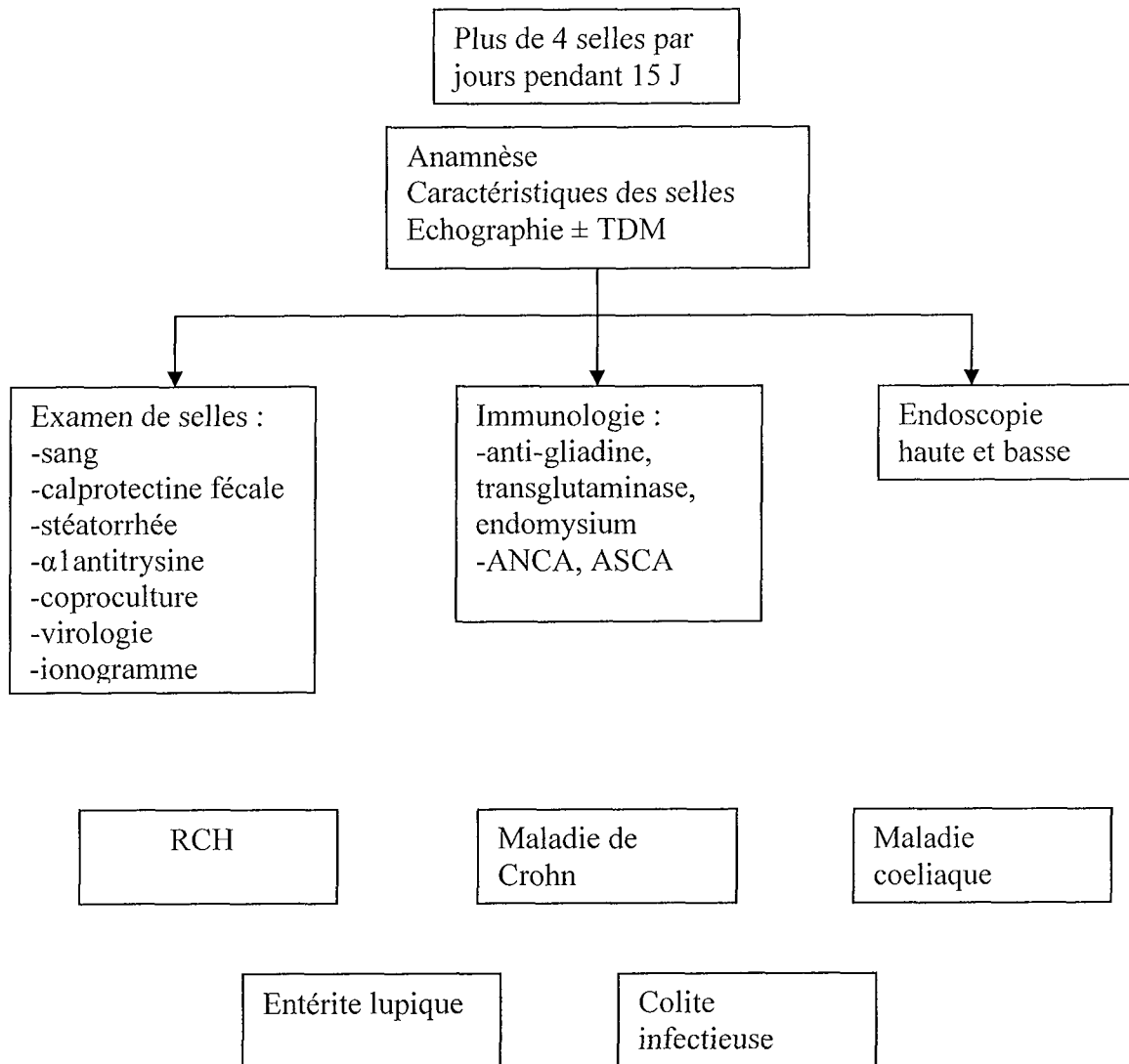
- **s'agit-il d'une maladie inflammatoire intestinale chronique ?** Par ce terme nous englobons RCH et Crohn que les éléments cliniques, biologiques et endoscopiques nous permettront de distinguer. Le dosage de la calprotectine fécale est intéressant dans ce cas : un taux supérieur à 200µg/g de selles signe le caractère inflammatoire. L'imagerie (échographie et scanner) pourront mettre en évidence un épaissement pariétal et/ou une sclérolipomatose. Nous devons aussi distinguer aussi dans ce contexte un lupus induit par les thérapeutiques employées dans les traitements de ces 2 pathologies si elles précèdent le diagnostic de lupus.

- **s'agit-il d'une maladie coeliaque ?** Le diagnostic sera établi sur des arguments immunologiques (anticorps anti-gliadine, endomysium et transglutaminase) et endoscopiques (atrophie villositaire).

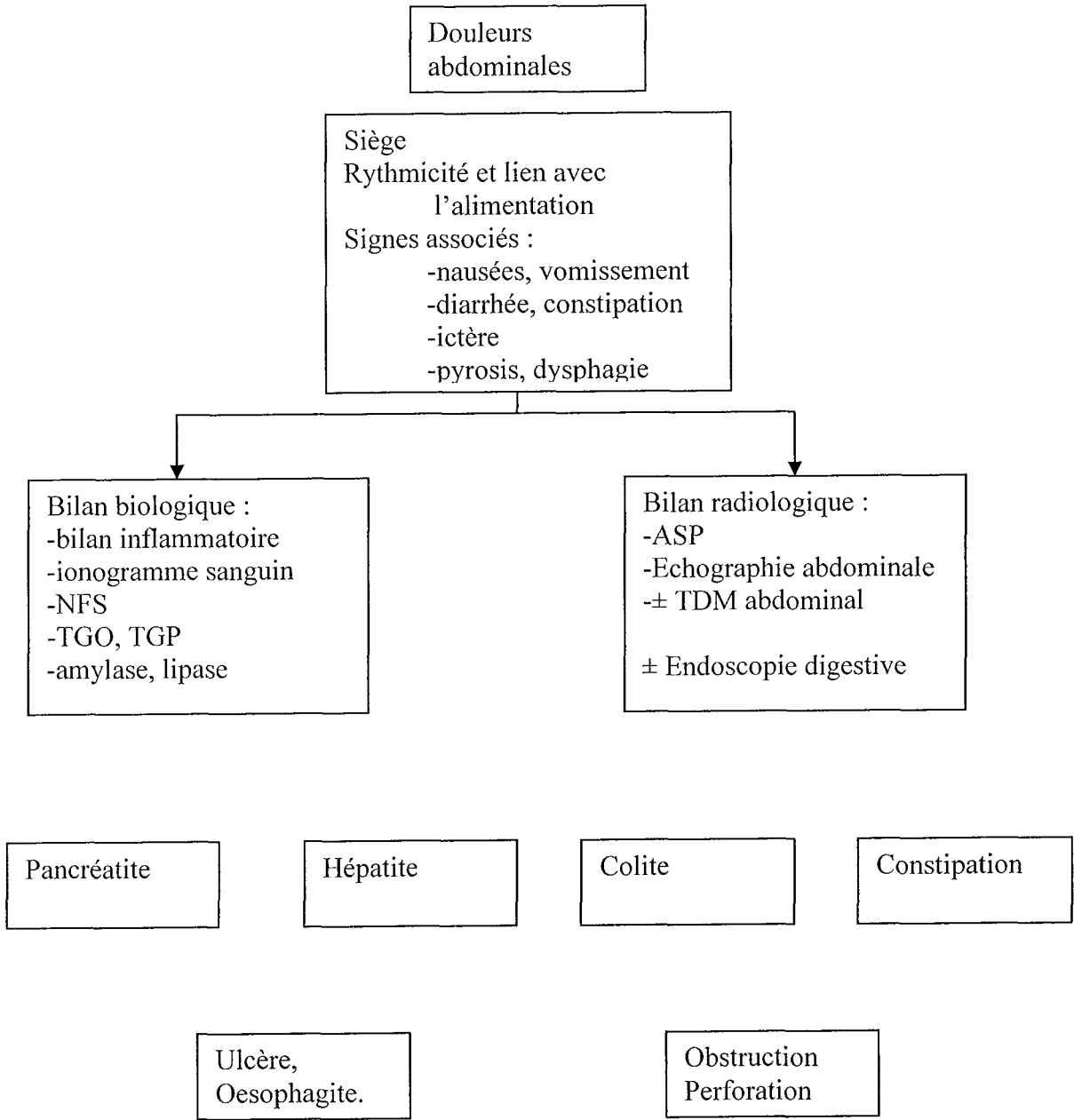
- **existe-t-il une entéropathie exsudative ?** Des arguments biologiques sanguins (hypoalbuminémie, hypocholestérolémie et lymphopénie) et fécaux (dosage de l' α 1-antitrypsine, stéatorrhée) viendront confirmer ou infirmer cette fuite protéique.

- enfin **l'entérite lupique** sera envisagée en diagnostic d'élimination avec des arguments endoscopiques en faveur.

Shéma récapitulatif de la démarche diagnostique devant une diarrhée chronique :



A propos des douleurs abdominales : nous l'avons vu les douleurs abdominales sont fréquentes chez les patients lupiques et leurs causes nombreuses. Nous proposerons ici un schéma faisant figurer les principales étiologies :



CONCLUSION

Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et pancréatites chez les patients lupiques sont autant d'atteintes viscérales compliquant le LED. Elles sont fréquentes et variées et peuvent occasionner des complications graves ce qui implique une analyse précise des symptômes.

La première difficulté rencontrée par ces manifestations est celle de la méconnaissance. En effet autant les manifestations rénales sont codifiées, faisant partie du score de l'ARA, autant les manifestations digestives sont peu dépistées et la multiplicité de leurs présentations rend la démarche diagnostique plus complexe.

La deuxième difficulté rencontrée est celle de la diversité de leurs étiologies. De nombreux facteurs sont impliqués, aussi bien toxique qu'infectieux, phénomènes intercurrents de la maladie ; que liés à la pathologie elle-même. Concernant les colites, hépatites ou pancréatites secondaires à l'auto-immunité même du LED, la pathogénie n'est pas toujours clairement établie et les diagnostics nécessitent souvent l'élimination de nombreuses causes avant d'attribuer le lien de cause à effet au processus même de la maladie lupique.

Ce travail a permis de confirmer la part importante de ces manifestations au cours du LED et de proposer une démarche diagnostique afin d'en faciliter le dépistage et la prise en charge, de proposer des thérapeutiques adéquates et de pouvoir réévaluer plus précisément la place de ces troubles digestifs dans le lupus.



ANNEXES

Tableau 1 :

Critères de Classification du lupus systémique de l'American College of Rheumatology :

Le diagnostic est retenu si au moins 4 des 11 critères sont présents.

-
1. **Erythème malaire en aile de papillon** : érythème malaire fixe, plan ou en relief
 2. **Lupus discoïde** : placard érythémateux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires. Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur lésion anciennes
 3. **Photosensibilité** : éruption cutanée résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, à l'interrogatoire du patient ou observée par le clinicien
 4. **Ulcérations buccales ou nasopharyngées**, observées par le clinicien
 5. **Polyarthrite non érosive** : arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisée par la douleur, l'augmentation de volume ou l'épanchement articulaire
 6. **pleurésie et/ou péricardite** : épanchement pleural patent ou histoire convaincante de douleur pleurale, ou frottement pleural entendu par un clinicien ; péricardite documentée sur un ECG ou frottement péricardite ou mise en évidence de l'épanchement.
 7. **Atteinte rénale** : protéinurie $\geq 0,5$ g/24h ou supérieure à 3 croix en l'absence de quantification possible ou cylindres urinaires
 8. **Atteinte neurologique** : psychose ou convulsion en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordres métaboliques (insuffisance rénale, acidose, déséquilibre électrolytique)
 9. **Désordre hématologique** : anémie hémolytique ou leucopénie ($<4000/ \text{mm}^3$) ou lymphopénie ($<1500/\text{mm}^3$) ou thrombopénie ($<100\ 000/\text{mm}^3$) ; constatée à 2 reprises, en dehors de cause médicamenteuse
 10. **Désordre immunologique** : anticorps anti-ADN natifs positif, Anticorps anti-Sm, Anticorps anti-phospholipides (taux élevé d'IgG ou d'IgM anticardioline, anticoagulant circulant de type lupique, sérologie syphilitique dissociée)
 11. **Présence de facteurs anti-nucléaires** en l'absence de médicaments inducteurs
-

Tableau 2 :**Principaux médicaments inducteurs de lupus (par ordre alphabétique)**

<i>Anticomitiaux :</i>	Carbamazépine	Tégrétol®
	Phénoïtoïne	Dihidan®
	Ethosuximide	Zarontin®
	Phénoturide	
	Primidone	Mysoline®
	Thrimétadione	
	Valproate	Dépakine®
<i>B-bloqueurs</i>		
<i>Cytokine</i>	Interféron α	Roféron®
	Interféron γ	
	Interleukine 2	
<i>Hydralazine</i>		Aprésoline®
<i>Isoniazide</i>		Rimifon®
<i>Infliximab</i>		Rémicade®
<i>Méthyl-dopa</i>		Aldomet®
<i>Pénicillamine et analogues</i>		
<i>Phénothiazines</i>		
<i>Procaïnamide</i>		Pronestyl®
<i>Quinidiniques</i>		
<i>Sulfasalazine</i>		Salazopyrine®
<i>Tétacycline (Minocycline)</i>		Minolys®
<i>Propylthiouracile</i>		

Tableau 3 :

Atteintes neuropsychiatriques du LED selon la nomenclature de *l'American College of Rheumatology 1999.*

Atteintes du SNC	Méningite aseptique Accidents vasculaires cérébraux Syndrome de démyélinisation Céphalées Céphalées isolées Mouvements anormaux Myélopathie Confusion aiguë Anxiété Dysfonctions cognitives Troubles de l'humeur, dépression Psychose
Atteintes du SNp	Syndrome de Guillain Barré Neuropathie Atteintes des paires crâniennes Myasténie Atteintes des plexus Neuropathies périphériques

Tableau 4

Classification des glomérulopathies lupiques, *International Society of Nephrology/Renal Society 2003*

Classe	Histologie
I	glomérulonéphrite mésangiale minimale
II	glomérulonéphrite mésangiale proliférative
III	glomérulonéphrite focale A : lésions actives, glomérulonéphrite proliférative focale A/C : lésions chroniques actives, glomérulonéphrite proliférative, sclérosante focale C : lésions chroniques inactive avec cicatrices glomérulaires: glomérulonéphrite sclérosante focale
IV	glomérulonéphrite diffuse IV-S (A) : lésions actives, glomérulonéphrite proliférative diffuse segmentaire IV-G (A) : lésions actives, glomérulonéphrite proliférative diffuse globale IV-S (A/C) : lésions actives chroniques, glomérulonéphrite proliférative, sclérosante, diffuse, segmentaire IV-G (A/C) : lésions actives chroniques, glomérulonéphrite proliférative, sclérosante, diffuse, globale IV-S (C) : lésions chroniques inactives avec cicatrices glomérulaires : glomérulonéphrite sclérosante diffuse segmentaire IV-G (C) : lésions chroniques inactives avec cicatrices glomérulaires : glomérulonéphrite sclérosante diffuse globale
V	glomérulonéphrite membraneuse
VI	glomérulonéphrite sclérosante avancée



Tableau 5

Différences entre le LED et l'HAI

	HAI	LED
Arthrite/arthralgie	+++	+++++
Epanchement pleural	+	+++
Rash facial	+/-	+++
Photosensibilité	+/-	+
Alopécie	-	+
Épilepsie ou psychose	+/-	++
Epanchement péricardique	+/-	+
Ulcérations buccales	+/-	+++++
Syndrome de Raynaud	+/-	++
Atteinte thyroïdienne	++	++
Fièvre	+	++
Hépatomégalie ou splénomégalie	+++	++
Anémie hémolytique	+/-	+
Leucopénie*	+	+++
Thrombopénie*	+	++
Protéinurie/hématurie	+/-	+++
Hypocomplémentémie	+/-	+++
Anti-ADN	+/-	+++++
Anti-LSP/anti-ASGR	+++++	+/-
Anti-nucléaire	++++	+++++
Anti-muscle lisse**	++++	+ / ++
Anti-cardiolipine	++	++
Anti-LKM-1**	+	+/-
Hépatite chronique active périportale	+++++	+
Hépatite lobulaire	++	+++++
Critères de l'ARA	+	+++++
Anti-ribosomes p	+/-	+++++

Anti-LSP: anti-Liver Specific Protein

Anti- ASGR: anti-Asialoglycoprotein Receptor

Conditions retrouvées dans l'HAI et le LED dans 80-100% (+++++), 60-80% (++++), 40-60% (+++), 20-40% (++) , 5-20% (+), 0-5% (+/-)

Van Hoek, modifié et étendu à partir de Hall et ass.

*les leucopénies et thrombopénies peuvent être retrouvées dans les HAI avec hypersplénisme par hypertension portale.

**on connaît maintenant les 2 grands types d'auto-anticorps des HAI qui s'excluent mutuellement :LKM1 ou SMA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Turcker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-72.
2. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-casals M, Jimenez S, et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998;57:456-9.
3. Rood MJ, ten Cate R, Van Suijlekom-Smit LWA, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28:222-6.
4. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135:500-5.
5. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:287-92.
6. Barron KS, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:348-52.
7. Costallat LTL, Coimbra AMV. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age and disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:603-7.
8. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschenes G, Cochat P, Haddad E, Kone-Paut I, Leblanc T, Prieur AM, Salomon R, Bodemer C, Levy M. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Ped* 2003;10:147-57.
9. Hofer MF. Pediatric aspects of systemic lupus erythematosus. *Med Hyg* 2000;58:496-8.
10. Barron SK, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheum* 1993;36:348-54.
11. 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* 1982;25:1271-7.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
13. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo ECL. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:83-7.
14. Amoura Z, Piette JC. Le lupus érythémateux systémique : aspects cliniques. *Revue : Lupus* 2000;7:547.
15. Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000;131-368.
16. Hess EV, Mongey AB. Drug related lupus. *Bull Rheum Dis* 1991;40(4):1-8.
17. Selander B, Cedergren S, Domaanski H. A case of severe neonatal lupus erythematosus without cardiac or cutaneous involvement. *Acta paediatr* 1998;87:105-7.
18. Cimaz R, Catelli L, Luzanna C, Panzeri P, Meroni P. Neonatal lupus syndromes. *Isr Med Asso J* 2000;2:228-31.
19. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Hong D, Georgin S, Vauthier D, Sebbouh D, Frances C, Villain E, Wechsler B, Piette JC. Neonatal lupus syndrome : review of the literature. *Rev Med Intern* 2003; 24:659-71.

20. Gordon PA, Rosenthal E, Khamasha MA, Hughes GR. Absence of conduction defects in the electrocardiograms of mothers with children with congenital complete heart block. *J Rheumatol* 2001;28:366-9
21. Garcia S, Nascimento JH, Bonfa E, Levy R, Oliviera SF, Tavares AV, et al. Cellular mechanism of the conduction abnormalities induced by serum from anti-Ro/SSA-positive patients in rabbit hearts. *J Clin Invest* 1994;93:718-24.
22. Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, Tseng CE, El-Sherif N, Buyon JP. Serum and immunoglobulin G from mother of child with congenital heart block induce conduction abnormalities and inhibit L-type calcium channels in a rat heart model. *Pediatr Res* 1998;44:11-9.
23. Clancy RM, Askanase AD, Kapur RP, Chiopelas E, Azar N, Miranda-Carus ME et al. Transdifferentiation of cardiac fibroblasts, a fetal factor in anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *J Immunol* 2002;169:2156-63.
24. Buyon JP. Maternal autoantibodies and fetal injury. 66th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. ACR basic symposium, New Orleans, 2002.
25. Martin V, Lee LA, Katholi M, Buyon JP. Long- term followup of children with neonatal lupus and their unaffected siblings. *Arthritis Rheum* 2002;46:2377-83.
26. Marini R, Lavras Costallat LT. Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1999;66:303-9.
27. Levy M, Montes de Oca M, Babron MC. Unfavorable outcomes in disseminated lupus erythematosus in children. Cooperative Study in the Paris region. *Ann Pediatr* 1993;38:434-9.
28. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases:Results from the canadian pediatric rheumatology association disease registry. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.
29. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Theodose C, Garsa AM, Numeric P et al. Lupus systémique en Martinique, enquête épidémiologique. *Rev Med Interne* 2002;23:21-9.
30. Lopez P, Mozo L, Guttierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northern Spanish population:gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003;12:860-5.
31. Mok CC, Lau CS. Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* 2003;12:717-22.
32. Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F, Michel C et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunological features of 125 multiplex families. *Medicine* 2001;80:153-8.
33. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus.1-heritability. *J Rheumatol* 1987;14:913-21.
34. Deapen D et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311-8.
35. Arnett FC. The genetics of human lupus. In: Dubois's lupus erythematosus. Ed. 5. Edited by Wallace DJ and Hahn BH. Baltimore:Williams and Wilkins 1997;77-117.
36. Michel M. Immunogénétique du lupus chez l'homme. *Revue: Lupus* 2000;7:522-8.
37. Robson MG, Walport MJ. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Allergy* 2001;31:678-85.
38. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1985;85:303-6.
39. Drake CG, Rozzo SJ, Hirschfeld HF, Smarnworawong NP, Palmer ED, Kotzin BL. Analysis of the New Zealand black contribution to lupus-like renal disease. Multiple genes that operate in a threshold manner. *J Immunol* 1995;154:2441-7.
40. Tsao BP, et al. Evidence linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;99:725-31.

41. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
42. Prokunina L, et al. A regulatory polymorphism in PDCD 1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002;32:666-9.
43. Tsao BP, et al. The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends in Immunol* 2003;24:595-602.
44. Parsa A, et al. Association of angiotensin-converting enzyme polymorphism with systemic lupus erythematosus and nephritis: analysis of 644 SLE families. *Gene Immun.* 2002;3(suppl 1):42-6.
45. Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* 1968;2:380-2.
46. Bardana EJ, Malinow MR, Houghton DC, et al. Diet-induced systemic lupus erythematosus (SLE) in primates. *Am J Kidney Dis* 1982;1:345-52.
47. Malinow MR, Bardana EJ, Pirofsky B, Craig S, McLaughlin P. Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: role of a nonprotein amino acid. *Science* 1982;216:415-7.
48. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100:3019-26.
49. Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloulz, Majmoudi H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and clinical associations. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:311-7.
50. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *Medical Progress* 1994;330:1871-7.
51. Subra JF, Druet P, Fournie GJ. Physiopathologie des maladies lupiques. *Revue : Lupus* 2000;7:529-36.
52. Lahita RG. Systemic lupus erythematosus. New York:Academic Press,1999;1051p.
53. Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations in: Dubois' lupus erythematosus. 5th ed. Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore 1993:835-50.
54. Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. *Lupus* 2003;12:468-470.
55. Swaak AJ, Van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicenter study under the supervision of the EULAR standing Committee on international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Rheumatol* 2001;40:89-94.
56. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:443-67.
57. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis AK, et al. Clinical and serological spectrum of systemic lupus erythematosus in Greek children. *Clin Rheumatol* 1991;10:264-8.
58. Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, et al. Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995;13:191-7.
59. Platt JL, Burke BA, Fish AJ, et al. Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 1982;2:212-22.
60. Yancey CL, Doughty RA, Althreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1389-95.
61. Loh WF, Hussain JM, Soffiah A, Lim YN. Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia* 2000;55:459-63.

62. The American College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for neuro-psychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
63. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuro-psychiatric lupus syndromes :a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001;45:419-23.
64. Karassa FB, Magliano M, Isenberg DA. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. *An Rheum Dis* 2003;62:58-60.
65. Wilson WA, Gharavi AE, Koike K, Lochshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite anti-phospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
66. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
67. Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997;77:299-304.
68. Bader-Meunier B, Haddad E, Niaudet P, Loirat C, Leblanc T, Amoura Z, Bodemer C, Cochat P, Deschenes G, Kone-Paut I, et al. Guidelines about investigations to be performed at the diagnosis and during the follow-up childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Ped* 2004;11:941-4.
69. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32.
70. Fournel S, Muller S. Les auto-anticorps dans le lupus. *Revue:Lupus* 2000;7:537-46.
71. Johanet C, Andre C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al. Signification clinique et biologique des anticorps antiribosomes. *Rev Med Interne* 2000;21:510-6.
72. Barr SG, Zonana-Nacah A, Madger LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2682-8.
73. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:436-44.
74. Lacks S, White P. Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:941-5.
75. Levy M, Montes de Oca MA, Babron MC. Unfavorable outcomes (end-stage renal failure/death) in childhood onset systemic lupus erythematosus, a multicenter study in Paris and its environs. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(suppl 10):S63-8.
76. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effects of withdrawing hydrochloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-5.
77. Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, Gonzalez-Amaro R. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:731-3.
78. Wulffraat NM, Sanders EAM, Kamphuis SSM, Rijkers GT, Kuis W, Lilien M. Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:728-34.
79. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, Cennamo L, De Stephano P, Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002;116:465-7.
80. Merrill JT. Rituximab in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:381-2.
81. Kneith C, Wilhem M, Tony HP. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2002;206:519-27.
82. Weide R, Heymanns J, Pandorf A, Koppler H. Successful long-term treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab maintenance therapy. *Lupus* 2003;12:779-82.

83. Fra GP, Avanzi GC, Bartoli E. Remission of refractory lupus nephritis with a protocol including rituximab. *Lupus* 2003;12:783-7.
84. Sibia J, Sordet C. Les nouveaux traitements du lupus systémique. *Encyclopédie Orphanet*. Juillet 2004.
85. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med Sci* 1895;110:629-46.
86. Jonsson R, Heyden G, Westberg N, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus-a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984;11:38-42.
87. Mutlu S, Richards A, Maddisson P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1993;21:158-61.
88. Jaworski C, Koudelka B, Roth N, Marshall K. Acute necrotising ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:43-6.
89. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 1999;38:917-32.
90. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, Ranchin B, Loirat C, Piette JC, Pillet P, Quartier P, Salomon R, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *En cours de publication*.
91. Castrucci G, Alimandi L, Fichera A, Altomonte L, Zoli A. Changes in oesophageal motility in patients with systemic lupus erythematosus:an oesophago-manometric study. *Minerva Diet Gastro* 1990;36:3-7.
92. Nadorra R, Nakazato Y, Landing B. Pathologic features of gastrointestinal tract lesions in childhood-onset systemic lupus erythematosus:study of 26 patients, with review of literature. *Pediatr Pathol* 1987;7:245-9.
93. Musaev S, Novikova A, Shershevskaja A, Klimanskaia E, Aksenova I. The morphometric and immunohistochemical characteristics of the gastric and duodenal mucosa in systemic lupus erythematosus. *Biull Eksp Biol Med* 1991;111:203-6.
94. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Duchesnes G, Kone-Paut I, Leblanc T, Loirat C, Niaudet P, Piette JC, Prieur AM et al. Initial presenting of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *Arch Pediatr* 2005;146:648-53.
95. Sasamura H, Nakamoto H, Ryusaki M, Kumagai K, Abe S, Suzuki H et al. Repeated intestinal ulcerations in a patient with systemic lupus erythematosus and high serum antiphospholipid antibody levels. *South Med J* 1991;84:515-7.
96. Grimbacher B, Huber M, Kempis J, Kalden P, Uhl M, Kohler H et al. Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide:a clinical case report and review of literature. *Br J Rheumatol* 1998;37:1023-8.
97. Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM, Fraga A et al. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus:the importance of early laparotomy. *Am J Med* 1997;103:100-5.
98. Stevens HP, Ostlere LS, Rustin MH. Systemic lupus erythematosus in association with ulcerative colitis: related autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 1994;130:385-9.
99. Font J, Bosch X, Ferrer J, Perez-Villa F, Ingelmo M. Systemic lupus erythematosus and ulcerative colitis. [Letter] *Lancet* 1988;1:770.
100. Gladman DD, Ross T, Richardson B, Kulkarni S. Bowel involvement in systemic lupus erythematosus:Crohn's disease or lupus vasculitis? *Arthritis Rheum* 1985;28:466-70.
101. Toulemonde P, Alric L, Vallee F, Selves J, Duffaut M. Systemic lupus erythematosus and Crohn's disease:a rare association. *Rev Med Interne* 2001;22:385-8.

102. Constans J, Bernard PH, Bakhach S, Priou F, Quinton A, Conri C. Maladie de Crohn et lupus érythémateux disséminé, une association rare. *Presse Med* 1993;22:1193.
103. Nishida Y, Murase K, Ashida R, Sasaki O, Ozono Y, Mizuta Y, et al. Familial Crohn's disease with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2599-601.
104. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-42.
105. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of british twins study. *Br Med J* 1996;312:95-6.
106. Rensch MJ, Merenich J, Liebermann M, et al. Gluten-sensitive enteropathy patients with insulin-dependent diabetes melitus. *Ann Intern Med* 1996;124:564-7.
107. Fidler HM, Butler P, Burroughs AK, et al. Co-screening for primary biliary cirrhosis, and coeliac disease, primary biliary cirrhosis, and coeliac disease. A study of relative prevalences. *Gut* 1998;42:120-2.
108. Varkel Y, Braester A, Suprun H, et al. Simultaneous occurrence of systemic lupus erythematosus and coeliac disease-like features. *Postgrad Med J* 1989;65:600-2.
109. Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, Spollen LE, Sharp GC. Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J* 1995;88:673-6.
110. Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1988;148:1583-4.
111. Mukamel M, Rosenbach Y, Zahavi I, Mimouni M, Dinari G. Coeliac disease associated with systemic lupus erythematosus. *Isr J Med Sci* 1994;30:656-8.
112. Mercie P, Viallard JF, Faure I, Moreau JF, Pellegrin JL, Leng B. Association d'une maladie coeliaque à un lupus. *La Presse Médicale* 1999;10:532.
113. Rensch JM, Szyjkowski R, Shaffer RT, Fink S, Kopecky C, Grissmer L, Enzenhauer R, Kadakia S. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1113-5.
114. Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, Sueishi M, Takabayashi K, Koike T et al. Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis* 1991;50:178-81.
115. Sunheimer RL, Fink C, Mortavazi S, Mc Mahon C, Pincus MR. Primary lupus-associated protein-losing enteropathy. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24:239-42.
116. Viallard JF, Fach J, Mercie P, Leng B, Pellegrin JL, Longy-Boursier M. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: three cases and review of the literature. *Ann Med Intern* 1998;149:485-91.
117. Pelletier S, Ekert P, Landi B, Coutellier A, Bletry O, Herson S. Exsudative enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1992;28:259-62.
118. Waldmann TA, Wochner RD, Strober W. The role of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism. Studies with 51 Cr-albumin. *Am J Med* 1969;46:275-85.
119. Douglas A, Perednia DA, Curosh NA. Lupus-associated protein losing enteropathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1806-1810.
120. Weiser MM, Andre GA, Brentjens JR, Evans JT, Reichlin M. Systemic lupus erythematosus and intestinal venulitis. *Gastroenterol* 1981;81:570-9.
121. Chase JG, O'Shea PA, Collins E, Brem AS. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1982;13:1053-5.
122. Wood ML, Foulds IS, French MA. Protein losing enteropathy due to systemic lupus erythematosus. *Gut* 1984;25:1013-5.
123. Martinez-Lacasa JT, Vidaller-Palacin A, Cabellos-Minguez C, Gomez N, Mitjavila F, Moga-Sempere I. Intestinal malabsorption caused by bacterial overgrowth as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:919-20.

124. Weisman MH, McDonald EC, Wilson CB. Studies of the pathogenesis of interstitial cystitis, obstructive uropathy, and intestinal malabsorption in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:875-81.
125. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus:report of 33 histologically-proved cases and reiew of the literature.*Am J Med* 1980;69:187-94.
126. Wolfe JD, Metzger AL, Golstein RC. Aspirin-hepatitis. *Ann Intern Med* 1974;80:74-6.
127. Seaman WE, Ishak KG, Plotz PH. Aspirin-induced hepatotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974;80:1-8.
128. Seaman WE, Plotz PH. Effect of aspirin in liver tests in patients with RA or SLE and in normal volunteers. *Arthritis Rheum* 1976;19:155-60.
129. Freeland GR, Northington RS, Hedrich DA, Walker BR. Hepatic safety of two analgesics used over the counter:ibuprofen and aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:473-9.
130. Vigouroux C, Fitoussi D, Cariou D, Aerts J, Pasquier P. Hepatitis induced by ibuprofen revealing a systemic lupus erythematosus. *Rev Med Interne* 1993;14:856-9.
131. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959;5:65-9.
132. Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK, Markowitz H, Ginsburg WW. How lupoid is lupoid hepatitis? *J Rheumatol* 1986;13:95-8.
133. Fox RA, Reichlin MW, Reichlin M, Isenberg DA. Liver function test abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36 (suppl 10):10.
134. Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis:an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99:465-72.
135. Elkon K, Parnassa A, Foster C. Lupus antibodies target ribosomal P proteins. *J Exp Med* 1985;162:459-71.
136. Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus.*Arthritis Rheum* 1994;37:307-15.
137. Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:1325-8.
138. Hulseley M, Golstein R, Scully L,et al. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus:a case control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopath* 1995;74:252-6.
139. Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y, Takeda I, Kanno T. High frequency of anti-ribosomal P antibodies in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatology Research* 2004;28:137-9.
140. Van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996;48:244-53.
141. Tojo J, Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, Sato Y, Kasukawa R. Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus. *Internal Med* 2004;43:258-62.
142. Kooy A, de Heide LJM, Engelkens HJH, Mulder AH, Van Hagen M, Schalm SW. Hepatitis in a patient with SLE:is it autoimmune hepatitis? *Neth J Med* 1996;48:128-32.
143. Pappas SC, Malone DG, Rabin L, Hoofnagle JH, Jones EA. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1984;27:104-8.
144. Mackay IR. Hepatic disease and systemic lupus erythematosus in: *Systemic Lupus Erythematosus*. 3rd ed. Lahita RG,Ed. Academic Press, San Diego, CA 1999:747-63.
145. Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8:752-9.

146. Petri M. Pancreatitis:a rare manifestation of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Rev* 1992;1.
147. Di Vittorio G, Wees S, Koopman WJ, et al. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus (abst). *Arthritis Rheum* 1982;(suppl)25:S6.
148. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presentig manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J ped* 1999;135:500-505.
149. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus:report of twenty cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:25-32.
150. Le Thi Huong Du, Papo T, Laraki R, Wechsler B, Bletry O, Chapelon C, Cabane J, Godeau P. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. Report of five case. *Rev Med Interne* 1994;15:89-94.
151. Eaker E, Toskes P. Case report: systemic lupus erythematosus presenting initially with acute pancreatitis and review of the literature. *Am J Med Sci* 1989;297:38-41.
152. Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis:a case series. *J Rheumatol* 1998;25:801-6.
153. Steinberg WM, Lewis JH. Steroid-induced pancreatitis:does it really exist? *Gastroenterology* 1981;81:799-808.
154. Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis:a case series. *Clin Rheumatol* 2004;23:147-151.
155. Hebbar M, Gosset D, Hatron PY, Devulder B. Pancréatite aiguë, lupus systémique et syndrome des anticorps antiphospholipides.Deux observations. *Rev Med Interne* 1994;15:146-7.
156. Marino C, Lipstein-Kresch E.Pancreatitis in systemic lupus erythematosus . *Arthritis Rheum* 1984;27:118-9.
157. Wang R, Hsieh H, Lee G, Chuang C, Chen C; Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus.*J Rheumatol* 1992;19:1123-5.
158. Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus:still in search of a mechanism. *J Rheumatol* 1992;19:1014-6.
159. Eberhard A, Couper R, Durie P, Silverman E. Exocrine pancreatic function in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:964-7.
160. Pascual-Ramos P, Duarte-Rojo A, Villa A, Hernandez-Cruz B, Alarcon-Segovia D, Alcocer-Varela J, Robles-Diaz G. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol* 2004;31:707-12.
161. Ikura Y, Matsuo T, Ogami M, Yamazaki S, Okamura M, Yoshikawa J,Ueda M. Cytomegalovirus associated pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus.*J Rheumatol* 2000;27:2715-7.
162. Ranson JH. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:136-42.
163. Fan H, Cheng S, Hua Y, Chu C, Juan C, Lee M, Hung C. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis:a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:212-4.
164. Singh M, Wani S, Murtaza M, Joglekar S, Kasubhai M. Systemic lupus erythematosus presenting with acute fatal pancreatitis as an initial manifestation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2280-1.
165. Borum M, Steinberg W, Steer M, Freeman S, White P. Chronic pancreatitis:a complication of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1993;104:513-5.
166. Al Mayouf SM, Majeed M, Al-Mehaidid A, Alsuhaibani H. Pancreatic pseudocyst in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:264-266.
167. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus:a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;9:237-47.

168. Weiser MM, Andres GA, Brentjens JR, Evans JT, Reichlin M. Systemic lupus erythematosus and intestinal vasculitis. *Gastroenterology* 1981;81:570-9.
169. Andreani T, Poupon R, Darnis F. Ascites as a presenting feature of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:845-7.
170. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Walker AM, Luek L. The role of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *Br Med J* 1992;305:865-8.
171. Sonnenblick M, Abraham A. Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1978;1:619-20.
172. Bravo JF, Jacobsen MP, Mertens BF. Fatty liver and pleural effusion with ibuprofen therapy. *Arch Intern Med* 1980;140:155.
173. Stempel DA, Miller JJ. Lymphopenia and hepatic toxicity with ibuprofen. *J Pediatr* 1977;90:657-8.
174. Moss C, Ferner RE. Tetracycline for acne. *Br Med J* 1996;312:138.
175. Hess EV. Introduction to drug related lupus. *Arthritis Rheum* 1981;24:6-9.
176. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *Br Med J* 1996;312:169-72.
177. Akin E, Miller LC, Tucker LB. Minocycline induced lupus in adolescents. *Pediatrics* 1998;101:926-8
178. Golstein PE, Deviere J, Cremer M. Acute hepatitis and drug-related lupus induced by minocycline treatment. *Am J Gastroenterol* 1997;92:143-6.
179. Herzog D, Hajoui O, Russo P, Alvarez F. Study of immune reactivity of minocycline-induced chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1100-3.
180. Dadamessi I, Leduc I, Duche A, Tiev K, Barbieux D, Sevestre H, Andrejack M, Ducroix JP. Autoimmune hepatitis and lupus syndrome associated with minocycline. *Rev Med Interne* 1999;20:930-3.
181. Piette AM, Ramanoelina J, Gepner P, Larroche C, Bletry O. Systemic reactions induced by minocycline treatment:a report of four patients and a review of the literature. *Rev Med Interne* 1999;20:869-74.
182. Teitelbaum JE, Perez-Atayde AR, Cohen M, Bousvaros A, Jonas MM. Minocycline-related induced autoimmune hepatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1132-6.
183. Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993;153:1185-98.
184. Werlin SL, Kugathasan S, Cowan Frautschy B. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:591-5.
185. Olives JP, Breton A, Hugot JP et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with inflammatory bowel disease:prevalence and diagnostic value. *J pediatr Gastroenterol Utr* 1997;25:142-8.
186. Oudkerk Pol M, Ellerbroek PM, Ridwan BU et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters,medical,and surgical treatment. *Gut*,1993;34:46-50.
187. Proujansky R, Fawcett PT, Gibney KM, et al. Examination of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:193-7.
188. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J pediatr* 1994;125:707-11.



VU

NANCY, le **8 juin 2005**

Le Président de Thèse

Professeur M. VIDAILHET

NANCY, le **30 septembre 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **4 octobre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Le lupus érythémateux disséminé peut se révéler à l'âge pédiatrique dans 10 à 17% des cas ; les présentations cliniques même si elles s'en rapprochent semblent plus sévères que celles observées chez l'adulte. Les manifestations cliniques et biologiques sont variées et bien codifiées pour la plupart. Les manifestations gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques sont quant à elles variées, souvent méconnues et d'étiologies nombreuses.

L'objectif : avec l'aide des données de la littérature, mettre en évidence l'incidence des manifestations gastro-intestinales, des hépatites et des pancréatites dans le LED ; étudier leurs étiologies et proposer une démarche diagnostique afin d'améliorer leur prise en charge.

L'étude : elle porte sur une population de 17 enfants d'un âge moyen au diagnostic de 12,5 ans, atteints de LED et suivis à l'hôpital d'Enfants de Nancy. L'ensemble des manifestations cliniques et biologiques ont été relevées et comparées à celles retrouvées dans la littérature. Huit observations relevant de l'hépatogastroentérologie ont été approfondies : 4 hépatites, 1 pancréatite et 3 diarrhées chroniques. Pour chacune d'entre elles les symptômes et les étiologies ont été discutés.

Les résultats : 41% de manifestations gastro-intestinales ont été relevées ; 23,5% d'hépatites et 6% de pancréatites. Parmi les manifestations gastro-intestinales, il existe une forte incidence des douleurs abdominales (35%) dont les étiologies sont variées.

Concernant les hépatites pour chacune d'entre elles peuvent se discuter les étiologies toxiques, l'éventualité d'une hépatite auto-immune ou d'une hépatite lupique.

L'étiologie de la pancréatite de la série reste discutée : vasculaire, infectieuse, lupique ou induite par les corticoïdes.

Les diarrhées chroniques : il s'agit de colites inclassées pour lesquelles l'histologie n'a permis d'identifier ni RCH ni maladie de Crohn, l'entérite lupique pourrait être à l'origine de ces manifestations.

Conclusion : les manifestations gastro-intestinales, les hépatites et les pancréatites sont autant d'atteintes viscérales pouvant compliquer un LED dont les incidences ne sont pas négligeables. Les étiologies et les mécanismes physiopathologiques sont nombreux ; une démarche diagnostique codifiée pourrait permettre un dépistage plus systématique, des diagnostics plus précis et une thérapeutique adaptée.

TITRE EN ANGLAIS

Gastrointestinal manifestations, hepatitis and acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus in children.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2005

MOTS CLEFS:

Lupus érythémateux disséminé – pédiatrie – manifestations gastro-intestinales – hépatites – pancréatites.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex