

(ARTICLE ORIGINAL)



L'infection au cours du lupus érythémateux systémique

C.KADDOURI^{1, 2,3}, K.ECHCHILALI^{1, 2,3}, M.MOUDATIR^{1, 2,3}, H.ELKABLI^{1, 2,3}

¹ *Department de médecine interne, Centre hospitalier universitaire IBN ROCHD, Casablanca, Maroc*

² *Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc*

³ *Laboratoire d'Immunologie Clinique d'Inflammation et Allergie (LICIA), Casablanca, Maroc*

Résumé

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune protéiforme et spontanément grave. L'infection est l'une des principales complications, responsable de mortalité et de morbidité importante au cours du lupus érythémateux systémique. L'objectif de ce travail est d'étudier les complications infectieuses chez les patients lupiques. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 128 patients atteints d'un LES sur une période de janvier 2020 à décembre 2025. Trente et un patients soit 24,1 % des patients hospitalisés pour LES durant cette période ont présenté chacun au moins un épisode infectieux. La moyenne d'âge des patients était de 38,2 ans. L'infection a été révélatrice du LES chez 3 patients soit 9,6% des cas. Les infections urinaires étaient les plus fréquentes (38,4%) suivies des infections pleuropulmonaires (23%). Parmi les infections à germes documentés, les infections bactériennes étaient les plus fréquemment observées représentant 60% de l'ensemble des infections à germe identifié. Sept patients sont décédés dont quatre patients dans les suites d'une infection. Un suivi de près est nécessaire chez les patients lupiques, Des mesures préventives comme l'usage rationnel des corticoïdes et des immunosuppresseurs aux doses minimales efficaces pendant la durée la plus courte possible ainsi que la vaccination et la chimioprophylaxie pourraient minimiser ce risque infectieux chez les patients à plus haut risque.

Mots-clés : Lupus ; Infection ; Tuberculose ; Opportunistes ; Corticoïdes ; Immunosuppresseurs ; Complément ; Vaccination

1. Introduction :

Le Lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune chronique impliquant plusieurs systèmes d'organes. Les patients atteints de LES sont très sensibles aux infections en raison des effets combinés de leur traitement immunosuppresseur et des anomalies du système immunitaire que la maladie provoque elle-même. Ces infections sont des complications fréquentes au cours du LES et constituent une des principales causes de morbidité et de mortalité de la maladie. Elles sont responsables de 11 à 23 % des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55 % des décès. Elles sont le plus souvent de localisation urinaire et pleuropulmonaire, et peuvent avoir des évolutions graves sur un terrain de LES, avec plusieurs infections rapportées comme plus fréquentes, de forme plus sévère, et avec des atteintes plus étendues, notamment la tuberculose. Certaines infections peuvent même mimer une poussée de la maladie et constituer ainsi un défi diagnostique pour le clinicien nécessitant le recours à des examens approfondis. Le but de notre étude est de déterminer la fréquence et les particularités épidémiologiques, cliniques, microbiologiques, évolutives et les éléments prédictifs de survenue des infections au cours du LES pour pouvoir proposer des mesures préventives et améliorer le suivi de ces patients atteints de LES.

* Auteur correspondant: Chayma KADDOURI

2. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique réalisée au service de Médecine interne du CHU Ibn Roch de Casablanca, s'étalant une période de 5 ans allant de janvier 2020 à décembre 2025. Sur un total de 128 patients lupiques; 31 patients ont présenté chacun au moins un épisode infectieux.

Le diagnostic de LES a été retenu pour chaque patient en présence de :

- ✓ D'au moins quatre critères SLICC, dont au moins un critère clinique et un critère immunologique (anticorps antinucléaires (AAN), anticorps antiDNA, anticorps anti-Sm, anticorps antiphospholipides, complément sérique bas, test de Coombs direct)

Et/ou

- ✓ Une néphropathie lupique prouvée par biopsie rénale avec AAN ou anticorps anti-DNA positifs.
- ✓ Un épisode infectieux est retenu devant un contexte clinique évocateur et des cultures positives. En cas de forte suspicion d'infection sans germe isolé, l'épisode infectieux est retenu devant l'association de données cliniques, biologiques et radiologiques évocatrices et par une bonne évolution sous traitement antibiotique.

On a exclu les patients :

- ✓ Ne répondant pas aux critères ci-dessus
- ✓ Dont les données cliniques et/ou biologiques étaient incomplètes.

Les données socio-démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques et évolutives ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie. Pour chaque infection nous avons relevé : le délai de sa survenue, son siège, le germe responsable si documenté, le traitement anti-infectieux utilisé (famille, classe, voie d'administration, posologie et durée) et son évolution.

Le traitement des données a été effectué sur le logiciel Excel 2016. La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2016, celle des graphiques sur le logiciel Excel 2016. Les résultats ont été exprimés en pourcentages, en moyennes ou en médianes en fonction des variables étudiés. L'analyse statistique de notre étude a été réalisée grâce au logiciel SPSS20 Les tests statistiques ont été considérés comme significatifs pour une valeur $p < 0.05$.

3. Résultats :

Parmi les 128 cas de LES hospitalisés 39 épisodes infectieux ont été recensés chez 31 patients au cours de leur suivi, soit une prévalence d'infection de 24,1%, avec une nette prédominance féminine, le sexe ratio femme/homme était de 6,75. La moyenne d'âge des patients infectés était de 38,2 ans. Avec des extrêmes allant de 15 à 67 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 20 à 40 ans L'âge moyen au diagnostic du LES était de 36,02 ans avec des extrêmes allant de 13 à 59 ans.

L'incidence globale de l'infection était de 6,1 infections pour 100 patients-années, avec un délai médian de survenue d'infection qui était de 9,5 mois. Le délai médian de survenue d'infection était de 9,5 mois (avec des extrêmes allant de 0 à 264 mois). L'infection a été révélatrice du LES chez 3 patients soit 9,6% des cas. Elle est survenue dans les 12 mois suivant le diagnostic de LES chez 16 de nos patients soit 51,6% des cas. (Figure 1)

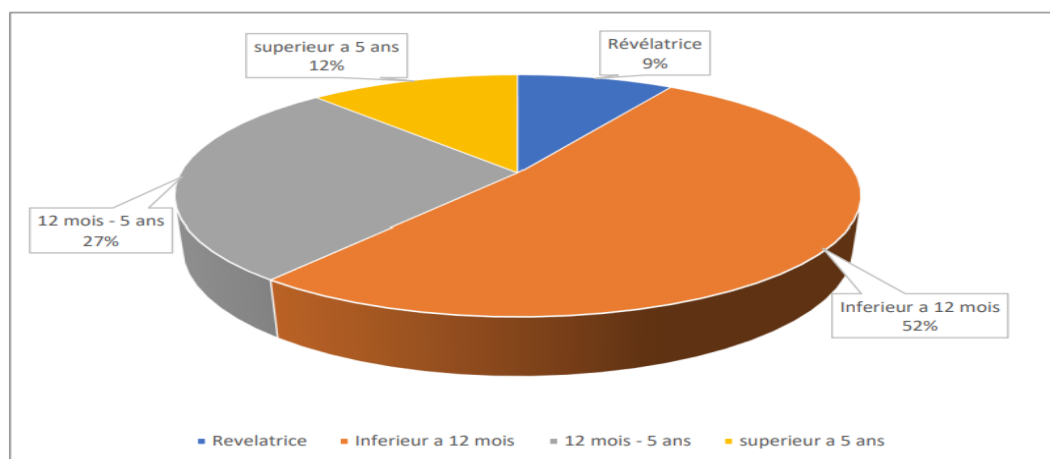


Figure 1 : Délai de survenue des infections

La principale localisation des infections était urinaire, dans 15 cas (38,46%), suivie par les infections pleuropulmonaires dans 9 cas (23%) et digestives dans 4 cas (10,25%). Trois infections étaient systémiques 7,6% des cas : une à point de départ pulmonaire, une à point de départ urinaire et une à point de départ indéterminé. Trois infections étaient cutanées soit 7,6% des cas. On a noté un cas pour chacun des sites suivants : une infection oculaire, une méningite tuberculeuse et une infection endocardique. (Figure 2)

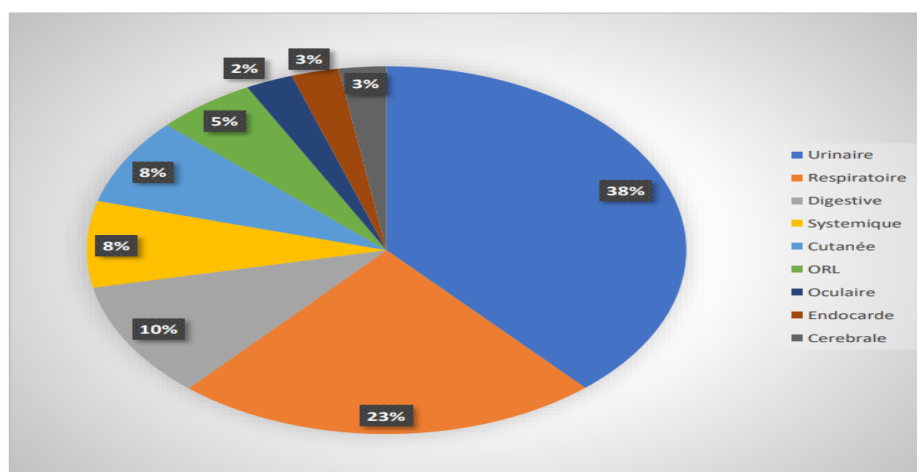


Figure 2 : Répartition des sites infectieux.

La fièvre a été retrouvée chez 14 de nos malades infectés soit 45,16% des cas, leur température médiane était de 38,46 degrés Celsius, le reste des patients infectés (54,83% des cas) étaient apyrétique. Les résultats du bilan infectieux étaient variables chez nos patients. (Tableau I)

Tableau I : Résultats du bilan biologique des patients infectés

Manifestations	Nombre	Pourcentage
Anémie	20	64,51%
Hyperleucocytose	7	22,58%
Leucopénie	4	12,9%
Lymphopénie	17	54,83%
Thrombopénie	9	29%
VS élevée	10	32,25%
CRP élevée	21	67,74%
PCT élevée	5/7	71,45%
Fibrinogène élevé	7	22,58%
Hyperferritinémie	9	29%

Le germe responsable des infections a été identifié dans 25 cas. Il s'agissait d'une bactérie dans 15 cas (60%), d'un champignon dans 6 cas (24%) et d'un virus dans 4 cas (16%), Le tableau I détaille l'ensemble des sites infectieux et leurs germes correspondants. (Tableau II).

Tableau II : Germes infectieux documentés par site

Sites infectieux	Germes infectieux	Nombre D'infections	Total (39)
Urinaire Bactérienne	Escherichia Coli	7	15
	Proteus Mirabilis	2	
	Klebsiella Pneumoniae	1	
	Providencia Stuarti	1	
	Staphylocoque Aureus	1	
	Candida Albicans	2	
	Candida Glabrata	1	
Pleuropulmonaire Bactérienne	Mycobacterium Tuberculosis	2	9
	Non identifié	7	
Cutané	VZV	1	3
Virale	Microsporium canis	1	
Fongique	Non identifié	1	
Systémique	Non identifié	3	3
Endocarde	Non identifié	1	1
Système nerveux Central	Mycobacterium Tuberculosis	1	1
ORL	Non Identifié	2	2
Oculaire	HSV	1	1
Digestive/Hépatique Virale Fongique	VHB	1	4
	VHC	1	
	Candida Albicans	2	

Le dosage du complément n'a été réalisé que chez 16 patients et a révélé une fraction C3 diminuée chez 9 patients soit 56,25% des cas et une fraction C4 diminuée chez 7 patients soit 43,75% des cas. Nous avons calculé le score d'activité de la maladie SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) chez tous nos patients infectés de façon rétrospective au moment de survenue de l'infection. L'activité était légère dans 6,45 % des cas, moyenne dans 42 %, élevée chez 11 patients soit 35,5 % et très élevée dans 16,1% des cas.

Sur le plan thérapeutique ; au moment de l'infection 26 de nos patients soit 83,87% des cas recevaient une corticothérapie orale à une dose journalière moyenne de 43,51mg. Quatre patients soit 12,9% des cas ne recevaient aucun traitement spécifique du LES au moment de l'infection, dont 3 chez qui le diagnostic de LES n'était pas encore retenu au moment de l'infection. Onze patients avaient reçu des bolus de méthylprednisolone pendant 03 jours soit 35,48% des cas. Quinze patients recevaient de l'hydroxychloroquine à raison de 400mg par jour au long cours soit 48,38% des cas. Dix malades recevaient du cyclophosphamide en bolus soit 32,25% des cas, le nombre moyen de bolus cumulés au moment de l'infection était de 5,11 bolus de cyclophosphamide. Huit patients recevaient de l'azathioprine soit 25,8% des cas à raison de 150mg par jour. 1 de nos patients soit 3,22% des cas recevait du mycophenolate mofetil à raison de 2g/jour pendant une durée de 6 mois. 1 patient était sous méthotrexate à raison de 25mg/semaine pour une durée de 5 mois.

Le traitement des infections urinaires bactériennes (12 épisodes) était basé sur les données de l'antibiogramme. Neufs infections pleuropulmonaires ont été traitées essentiellement par l'association pénicilline A acide clavulanique dans 3 cas, par les C3G seuls ou en association aux quinolones dans 3 cas et par les quinolones seules dans 1 cas. Les 2 cas de tuberculose pulmonaire ont été traités par quadrithérapie antituberculeuse. Les infections systémiques, au nombre de 3, ont été traitées par divers associations d'antibiotiques couvrant le point de départ de l'infection. Les antifongiques, principalement le fluconazole dans 4 cas, la griséofulvine dans 1 cas, le miconazole dans 1 cas et la terbinafine dans 1 cas ont été utilisés pour traiter 6 infections fongiques, dont 3 urinaires, 2 digestives et une cutanée. Concernant les infections virales, le valaciclovir a été utilisé pour traiter un cas de kératite herpétique, et le tenofovir pour traiter un cas d'hépatite chronique au virus de l'hépatite B. (Tableau III)

Tableau III : Familles d'antibiotiques utilisées

Famille d'antibiotique	Nombre d'utilisation
Céphalosporines de troisième génération	7
Pénicilline A (amoxicilline +/- acide clavulanique)	5
Aminosides	5
Fluoroquinolones	4
Carbapénèmes	4
Antituberculeux	3
Sulfamides	2
Imidazolés	1
Macrolides	1

L'évolution était variable : Un syndrome d'activation macrophagique (SAM) a été noté chez 2 patients présentant des infections pleuropulmonaires avec une évolution fatale dans un cas. Un sepsis à point de départ urinaire s'est compliqué de choc septique nécessitant le transfert en service de réanimation dans lequel le malade est décédé. Deux cas de tuberculose pulmonaire ont eu une évolution fatale. Une seule récurrence d'infection urinaire a été notée avec un germe différent à l'ECBU de contrôle. Le reste des épisodes infectieux ont répondu favorablement au traitement adopté. Le décès est survenu chez un total de 7 patients, soit un taux de mortalité de 10,93 par 1000 patients-années. Le décès était

lié à l'infection chez 4 patients soit 57,14% des décès, ce qui correspond à un taux de mortalité par infection de 6.25 par 1000 patients-années, chez les 3 autres patients décédés sans contexte d'infection, le décès a été attribué à l'activité du LES et était causé par une hémorragie alvéolaire massive dans 2 cas et une CIVD avec état de choc dans 1 cas.

4. Discussion :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation de différents tissus et organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines [1].

La prévalence des infections chez les patients atteints de LES varie dans la littérature de 25 à 78 % [2], elle était de 24,1 % dans notre étude, Elle est comparable à celle observée au Canada (25 %) [3] et en Inde (26,5 %) [4]. Dans deux études prospectives portant sur des malades lupiques suivis pendant une durée moyenne de deux ans, Zonana-Nacach [2] et Bosch [5] notent une prévalence respectivement égale à 32 et 36 %. La fréquence des infections est significativement plus élevée dans la population de patients atteints de LES par rapport à la population générale. L'impact de ces infections au cours du LES est encore plus prononcé dans les pays en voie de développement. En effet dans une étude cas-témoins publiée en 2009 portant sur 110 patients lupiques l'incidence des infections était de 4,4 pour 100 patients-années [6]. Dans une autre étude aux États-Unis s'étendant sur 10 ans, Feldman a retrouvé une incidence de 10,8 infections pour 100 patients-années parmi les patients atteints de LES, et de 23,9 pour 100 patients-années chez les patients atteints de néphrite lupique. [7]. Dans notre série l'incidence des infections était de 6,1 infections pour 100 patients-années.

Dans notre série nous avons colligés 39 épisodes infectieux. La localisation urinaire était de loin la plus fréquente et représentait 38,46% des cas, la localisation pleuropulmonaire était la 2ème en termes de fréquence avec 23% des cas, ces deux sites sont les plus fréquemment rapportés dans la littérature chez les patients atteints de LES. Ces deux sites représentaient 57% des cas dans la série de Luiz et al. et 71% des cas dans la série de Shyam et Malaviya. (tableau IV)

Il existe peu d'études évaluant le rôle diagnostique de différents marqueurs pour détecter l'infection chez les patients atteints de maladies auto-immunes, encore moins chez les patients atteints de LES. Les étiologies de la fièvre au cours du Lupus sont nombreuses et comprennent : l'activité de la maladie lupique, l'infection, la malignité et les réactions médicamenteuses. Ainsi, la fièvre ne peut être attribuée au LES qu'après exclusion des autres causes. Rovin, et al. ont défini la fièvre associée à l'activité du LES avec trois critères : 1) absence d'infection malgré des tests approfondis, 2) présence de symptômes typiques du LES actif accompagnant la fièvre, et 3) L'absence de signes d'infection malgré l'augmentation de l'immunosuppression [8]. Concernant nos patients 45,16% des malades infectés avaient une fièvre contre seulement 12,37% des patients non infectés durant la période de notre étude, la fièvre était significativement associée à la survenue d'infection.

La CRP est un marqueur inflammatoire qui augmente significativement chez les patients atteints de LES avec une infection concomitante, mais n'augmente que légèrement ou pas du tout chez les patients avec une poussée de lupus sans infection, il est important de souligner qu'une augmentation de la CRP peut survenir au cours d'une série lupique, contrairement à d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, il convient de souligner qu'une augmentation de la CRP est possible au cours des séries lupiques [9]. Chez les patients atteints de LES, la CRP à des valeurs supérieures à 6 mg/dl peut être associée à une infection active avec une spécificité de 84 % [128]. La PCT a une valeur diagnostique plus élevée que la CRP dans la détection de la septicémie bactérienne chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 90 % [10]. Elle a donc été jugée plus sensible et spécifique que la CRP dans la détection des infections bactériennes.

Les patients atteints de LES sont intrinsèquement sensibles aux infections, indépendamment de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, de la corticothérapie et la biothérapie. Deux mécanismes expliquent ce risque. Premièrement, les mêmes facteurs génétiques qui pouvant générer un LES, sont aussi responsables de déficits immunitaires primaires. Deuxièmement, l'activité de la maladie entraîne un état de dysfonctionnement immunitaire acquis. De ce fait la relation entre LES et infection reste complexe et multidirectionnelle d'une part le pronostic de la maladie est influencé par la survenue d'infections qui peuvent provoquer une poussée de la maladie conduisant à son aggravation ou la mimer conduisant à des erreurs de prise en charge, et d'autre part l'évolution de certaines infections dans un terrain de LES peut être fatale comparativement aux patients sans LES.

Le risque infectieux, majoré par les traitements, impose le dépistage des foyers infectieux latents avant la mise en route d'un traitement à base de CTC ou d'immunosuppresseurs et la pratique d'un bilan complet devant toute fièvre non clairement liée à une poussée lupique. Les infections doivent être recherchées de façon précoce et assidue. Des mesures

préventives à type de vaccination et de chimio-prophylaxie pourraient minimiser ce risque infectieux chez les patients à plus haut risque.

5. Conclusion :

Au cours du LES, les patients ont un risque accru d'infection et ils sont particulièrement susceptibles de développer des infections urinaires et pleuropulmonaires. Un suivi de près est nécessaire chez les patients lupiques. Des mesures préventives comme l'usage rationnel des corticoïdes et des immunosuppresseurs aux doses minimales efficaces pendant la durée la plus courte possible ainsi que la vaccination et la chimioprophylaxie pourraient minimiser ce risque infectieux chez les patients à plus haut risque.

Conformité aux normes éthiques

Déclaration de conflit d'intérêts

Tous les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts

Déclaration d'approbation éthique

« Le présent travail de recherche ne contient aucune étude réalisée sur des sujets humains ou animaux par aucun des auteurs. »

Références

- [1] D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 369:587-96.
- [2] Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, Sanchez L, Jimenez Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus 2001;10:505-10
- [3] Gladman DD, Hussian F, Ibanez D et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus 2002; 11: 234-239
- [4] Shyam C, Malaviya AN. Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: a clinico-epidemiological study from northern India. Rheumatol Int 1996; 16: 1-3.
- [5] Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. Lupus 2006;15:584-9
- [6] Su Jin Jeong 1, Heekyung Choi, Han Sung Lee, Sang Hoon Han. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. Scand J Infect Dis. 2009;41(4):268-74.
- [7] Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Arthritis Rheumatol. 2015;
- [8] Rovin B, Tang Y, Sun J, et al.: Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. Kidney Int. 2005, 68:747-759. 10.1016/S0085-2538(15)50895-8

- [9] Firooz N, Albert DA, Wallace DJ et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20: 58897.

- [10] Wu JY, Lee SH, Shen CJ et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2012;64:303442.