

# Premiers cas documentés de Lupus érythémateux systémique au Niger

## First documented cases of systemic lupus erythematosus in Niger

Brah Souleymane, Daou Mamane, Malam Abdou, Mahamane Sani Mahaman Aminou, Adamou Hamadou, Alhousseini Maïga Daouda, Parola Philippe, Akehossi Eric

*Service de Médecine interne - Hôpital National de Niamey - Niger*

### RÉSUMÉ

**Objectif :** Nous décrivons dans cette première série de lupus au Niger, les aspects épidémiologiques, diagnostics, thérapeutiques et évolutifs.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective en service de médecine interne de l'Hôpital National de Niamey sur 10 ans. Les critères de l'ACR avaient servi de critères diagnostics.

**Résultats :** Nous avons recensé seulement 9 cas de lupus soit une fréquence de 0,05% (7 femmes, 2 hommes) avec un âge moyen de 36,7 ans [extrêmes ; (26, 48)]. La fièvre prolongée, le rash malarial, l'arthrite, l'alopecie et le lupus discoïde étaient retrouvés dans respectivement 8 ; 6 ; 5 et 3 cas. Les atteintes hématologiques représentaient 7 cas, les sèrites et les atteintes rénales 4 cas chacune. Tous les patients avaient au moins 4 critères de l'ACR avec une moyenne de 6,11 critères. Les AAN étaient positifs chez 8 patients avec une moyenne de 1/568,68 [extrêmes ; (1/1280–1/160)]. Les molécules les plus utilisées étaient la Prednisone, l'Azathioprine et l'Hydroxychloroquine. Le Mycofénoate Mofétil, le Cyclophosphamide et le Rituximab ont été utilisés chez une patiente. L'évolution a été favorable chez 8 patients et nous avons déploré le décès d'une patiente.

**Conclusion :** Le sous diagnostic serait à la base de la prévalence basse du lupus au Niger. La mise en place de moyens diagnostics nécessaires et la réalisation d'études épidémiologiques permettront d'avoir des données plus représentatives.

### Mots-clés

Lupus, Diagnostic, épidémiologie, Niamey, Niger.

### SUMMARY

**Objective:** We describe in this first series of lupus documented in Niger, the epidemiological, diagnostic, therapeutic and prognostic aspects.

**Method:** This is a prospective study in internal medicine at the National Hospital of Niamey during 10 years. ACR criteria were used as diagnostic criteria.

**Results:** We identified only 9 cases with a frequency of 0.05 % (7 women, 2 men) with a mean age of 36.7 years [range, (26, 48)]. Frequent manifestations were prolonged fever (8 cases), malar rash (6 cases), arthritis (6 cases), alopecia (5 cases), discoid lupus (3 cases), haematological disorders (7 cases), serositis (4 cases) and renal failure (4 cases). All patients had at least 4 ACR criteria with an average of 6.11 criteria. ANA were positive in 8 patients with an average of 1/568, 68 [extremes (1/1280-1/160)]. The most commonly molecules used were Prednisone, Azathioprine and Hydroxychloroquine. The Mycofénoate Mofétil, Cyclophosphamide and Rituximab were used in a single patient. The outcome was favorable in 8 patients and we deplore the death of one patient.

**Conclusion:** Under diagnosis would be the basis of the low prevalence of lupus in Niger. Diagnostic means are necessary for epidemiological studies in order to have more representative data.

### Key- words

Lupus, Diagnostic, epidemiology, Niamey, Niger.

La plus répandue et la plus connue des connectivites, le lupus érythémateux systémique (LES) semble sous diagnostiqué en Afrique. En Afrique subsaharienne, depuis les premiers cas rapportés à Dakar [1], quelques séries hospitalières sont de plus en plus publiées [2 - 6].

Au Niger, aucune étude n'a été publiée et malgré la création du pôle de médecine interne à l'Hôpital National de Niamey (HNN) et la possibilité de réalisation des examens immunologiques dans des délais relativement courts en collaboration avec un laboratoire français, peu de cas sont diagnostiqués. Dans cette première série de lupus documentée au Niger, nous décrivons et discutons les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs chez le nigérien.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus les patients chez qui le diagnostic de lupus a été posé au service de médecine interne de l'HNN entre janvier 2004 et Juillet 2013.

Les variables suivantes ont été étudiées : âge, sexe, signes cliniques et signes paracliniques. Le bilan inflammatoire (NFS, CRP, VS), l'urée et la créatinémie, le bilan hépatique, la protéinurie des 24 heures, l'échographie cardiaque et la radiographie pulmonaire de face étaient réalisés à Niamey. Quant au bilan auto immun (AAN, DNA, SSA, SSB, Sm, U1RNP), il a été réalisé en France par le laboratoire CERBA après envoi des prélèvements par un laboratoire local spécialisé dans le transport des prélèvements biologiques et les résultats ont été rendus par courrier électronique sécurisé par un code en moins de 7 jours. Chez une patiente, ce bilan a été réalisé à Dakar et il s'agissait de la seule patiente qui avait bénéficié d'une biopsie rénale envoyée en France pour lecture. Le dosage du complément (C3, C4, CH50) n'a pas été réalisé. Les critères révisés en 1997 de l'ACR ont été utilisés pour le diagnostic.

## RÉSULTATS

### Aspects épidémiologiques

Nous avons recensé neuf cas de lupus sur 10 ans parmi les 16 524 patients admis en service de médecine interne (fréquence de 0,05%) dont 7 femmes et 2 hommes. L'âge moyen des patients était de 36,7 ans ([extrêmes ; (26, 48)].

### Clinique et paraclinique (tableau 1)

Chez huit patients, nous avons trouvé une fièvre au long cours. Les autres manifestations cliniques retrouvées étaient : le rash malar (6 cas), le lupus discoïde (3 cas), l'alopécie (5 cas), l'aphte buccal (1 cas), l'arthrite non érosive (6 cas), la sérite (4 cas) dont 3 péricardites et 1 pleurésie, les signes neurologiques (3 cas) constitués exclusivement de comitialités, les atteintes hématologiques (7 cas) et les atteintes rénales (4 cas).

Tous les patients avaient un syndrome inflammatoire. Les AAN étaient positifs chez 8 patients avec un titre d'anticorps moyen de 1/568,68 [extrêmes : (1/1280 - 1/160)] et ils n'avaient pas été dosés chez le 9ème patient. Les anti DNA étaient positifs chez 6 patients atteignant 1031 UI chez une femme et 92 UI chez un homme. Les anti Sm et les anti U1RNP étaient élevés à des titres significatifs chez 4 patients. Les atteintes hématologiques étaient réparties en anémie isolée chez 6 patients et en pancytopenie chez la patiente la plus jeune de la série âgée de 26 ans. Concernant les atteintes rénales, la biopsie rénale a été réalisée chez une seule patiente à Dakar et lue en France et avait objectivé une glomérulonéphrite extra membraneuse associée à un syndrome néphrotique. Les 3 autres patients chez qui une protéinurie a été retrouvée étaient tous au stade d'insuffisance rénale (tableau 2). On a retrouvé 3 cas de sérite dont 2 péricardites et une pleurésie (tableau 2)

### Critères de l'ACR (tableau 1)

Tous les patients avaient au moins 4 critères de l'ACR avec une moyenne de 6,11 critères. On retrouvait jusqu'à 8 critères chez 2 patientes.

Le 8ème patient avait une drépanocytose homozygote SS associée à un syndrome Sec et une thrombose veineuse profonde du membre inférieur. Les autres manifestations associées chez les patients sont répertoriées dans le tableau 2.

### Traitement et évolution

Tous les patients avaient bénéficié d'une corticothérapie exclusivement par Prednisone, 4 patients ont en plus été mis sous Azathioprine et 6 patients sous Hydroxychloroquine. La 4ème patiente a été mise sous 3 lignes thérapeutiques à savoir la Prednisone, l'Azathioprine et l'Hydroxychloroquine. La 7ème patiente a bénéficié de 4 lignes : la Prednisone, le Mycophénolate Mofétil, Cyclophosphamide et le Rituximab. L'évolution a été marquée hélas

Tableau 1: Répartition des patients selon les critères de l'ACR révisés

N°	Sexe	Age	AAN	DNA	SSA	SSB	Sm	U1RNP	Clinique / Paraclinique	Critères
1	F	32	1280	19	240	16	120	240	Vespertilio, Arthrite, Hématologiques	6
2	F	26	640	18	23	2	54	112	Discoïde, Alopécie, Sérite, Arthrite, Hématologiques, protéinurie	8
3	F	40	1280	15	240	6	120	240	Vespertilio, Alopécie, Sérite, Neurologiques, Aphte, Arthrite,	8
4	F	40	640	15	-	-	-	-	Vespertilio, Alopécie, Hématologiques	4
5	M	42	320	92	240	320	120	20	Discoïde, Alopécie, Sérite, Protéinurie	7
6	F	38	640	1031	240	18	2	3	Discoïde, Sérite, Neurologiques, Arthrite, Hématologiques	7
7	F	48	160	-	67	2	-	-	Protéinurie, Hématologiques, Arthrite, Neurologiques Alopécie, Vespertilio	7
8	M	35	160	Négatif	Positif	2	2	Négatif	Vespertilio, Hématologiques, Arthrite	4
9	F	30	0	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé	Vespertilio, Arthrite, Hématologiques, Protéinurie	4

**Tableau 2** : Répartition des sérîtes, cytopénies, atteintes rénales et autres manifestations associées.

N°	Sexe	Age	Sérîte	Cytopénie	Atteinte rénale	Autres manifestations
1	F	32		Anémie		Myosite
2	F	26	Péricardite	Pancytopenie	Insuffisance rénale IV	Thrombose veineuse profonde
3	F	40	Péricardite	Anémie	-	-
4	F	40	-	-	-	Infertilité
5	M	42	Pleurésie		Insuffisance rénale III	Hypertension artérielle
6	F	38	Péricardite	Anémie		-
7	F	48	-	Anémie	Glomérulonéphrite extra membraneuse avec syndrome néphrotique	Embolie pulmonaire
8	M	35	-	Anémie	-	Drépanocytose homozygote SS, syndrome Sec, Thrombose veineuse profonde du membre inférieur
9	F	30		Anémie	Insuffisance rénale II	-

par le décès de la plus jeune patiente âgée de 26 ans dans un tableau de sepsis sévère avec une insuffisance rénale terminale et pancytopenie. Les 7 autres patients avaient évolué favorablement avec stabilité des cas d'atteintes rénales.

## DISCUSSION

Notre recrutement était exclusivement hospitalier et limité au service de médecine interne de l'HNN. On notait une fréquence faible avec 9 cas de lupus sur 10 ans (0,05% des patients hospitalisés) soit moins de 1 cas par an. Nous pensons certainement que des cas nous ont échappé tels les lupus cutanés vus en dermatologie et les néphropathies en néphrologie. Une collaboration entre les services avec ouverture d'un registre nous permettra d'avoir des données hospitalières plus fiables. Les études publiées en Afrique subsaharienne insistent sur le sous diagnostic de cette pathologie, contrastant avec les données internationales qui montrent la susceptibilité génétique et donc la fréquence dans la population noire afro-caraïbéo-américaine [7, 6]. Comme la nôtre, la majorité des études publiées étaient des séries hospitalières et ne permettaient pas d'évaluer la prévalence du lupus dans la population africaine [2, 3, 5]. Dans un recrutement en médecine interne sur 9 ans à Libreville, les auteurs avaient rapporté plus de lupus que nous (37 cas) mais la fréquence reste faible avec 0,14% [2]. Rappelons que la prévalence en Europe est de 15 à 50 cas/100 000 habitants [3]. Cette hypothèse du sous diagnostic par le manque de moyens diagnostics aussi bien humain que technique et l'absence d'études épidémiologiques à l'échelle de la population globale reste la plus soutenue. En plus de cette hypothèse, nous nous sommes posé la question de savoir si le lupus n'était vraiment pas rare en Afrique à cause des mauvaises conditions d'hygiène et que les cas qui sont de plus en plus rapportés actuellement sont dus à l'amélioration du niveau de vie et des conditions d'hygiène dans le cadre de la théorie de l'hygiène [9 – 12]. On connaissait la théorie de la responsabilité des agents infectieux dans la pathogénie du lupus due à la réactivité croisée entre le micro-organisme pathogène et les antigènes du soi (mimétisme moléculaire) [9, 13, 14] avec le rôle important de certains virus comme l'Epstein Barr Virus et le parvovirus B19 [15, 16]. A l'opposé de cette hypothèse, la théorie de l'hygiène soutient le rôle protecteur des facteurs infectieux contre les maladies auto immunes. La fréquence des

maladies auto immune dans les pays développés serait liée à l'amélioration du niveau socio-économique [9, 10, 12]. Sonja P rapporte les cas de 2 patientes souffrant d'un lupus actif avec des auto anticorps ayant présentées des tableaux infectieux sévères (hospitalisées en réanimation) et qui étaient guéries de leur lupus avec négativation des auto anticorps sur plusieurs années de suivi [17]. Il s'agit d'une réflexion que nous proposons en plus de la théorie du sous diagnostic qui est jusque-là une des raisons principales de la prévalence faible du lupus dans nos pays.

On note une prédominance féminine parmi nos patients (7 femmes, 2 hommes) avec un âge moyen de 36,77 ans [extrêmes, (26 ; 48)]. La prédominance féminine est de 9 femmes pour 1 homme selon la littérature [18, 19]. A Dakar, Ka MM rapporte une série de 30 observations sur 10 ans qui est constituée exclusivement de femmes avec une moyenne d'âge de 30 ans [extrêmes, (16 ; 73)] [5]. Sur les 37 patients à Libreville, 35 étaient des femmes avec un âge moyen de 31,8 [extrêmes, (13 ; 68)] [2] et dans une autre série dakaroise, l'âge moyen était de 33,9 [extrêmes, (6 ; 72)] [3]. Sur 104 patients rapportés en Tunisie, le sex ratio femme/homme était de 1,97 et l'âge moyen de 42 ans [20]. En Arabie Saoudite, une étude rétrospective sur 27 ans ayant inclus 624 cas de LES montre aussi la prédominance féminine avec un ratio de 9,8/1 et un âge moyen de 34,3 ans [21].

L'atteinte cutanée et phanérienne était retrouvée chez la majorité de nos patients avec 6 cas de rash malaire et 3 cas de lupus discoïde. Des séries comparant la population noire africaine et la population caucasienne rapportent une fréquence plutôt basse des lésions type rash malaire et photosensibilité chez les noirs africains [7, 8]. Dans la série dakaroise, le lupus discoïde est la seconde manifestation clinique [5] et dans la série tunisienne, il est le plus fréquent avec 73% des cas [20]. En Arabie Saoudite, le rash malaire est retrouvé dans 47,9% et le lupus discoïde dans 17,6% [21]. Dans notre série, nous avons retrouvé 4 cas de sérîtes et 4 cas d'atteinte rénale. Ces 2 complications sont plus rencontrées chez les noirs africains que les caucasiens comme l'avaient montré 2 séries rapportées par Eti E [22] et Tikly M [23] où elles étaient respectivement 2 fois et 1,5 fois plus fréquentes. Les travaux d'Amoura Z [24] et de Morrisson [25] avaient montré également les mêmes résultats. Par contre, nous n'avons pas retrouvé de cas de valvulopathie et de myélite qui sont également rapportées comme fréquente dans la race noire [22 – 25]. Comme autres manifestations, nous avons retrouvé une infertilité, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

La recherche d'anti coagulants circulants et d'anticorps anti phospholipides n'avaient pas été réalisées chez ces patients.

Sur le plan immunologique, la fréquence de certains auto anticorps tels que les anti Sm, les anti U1RNP, les anti SSA et les anti SSB dans la population noire africaine est également rapportée [22 – 25]. Chez nos patients, les anti SSA étaient significatifs chez 7 patients, les anti Sm chez 4 patients et les anti U1RNP chez 3 patients. Les anti DNA étaient faiblement positifs sauf chez 2 patients (92 et 1031 UI/L).

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont été mis sous corticoïdes, 6 patients sous Hydroxychloroquine et 5 patients sous Azathioprine. La 7ème patiente qui a une glomérulonéphrite extra membraneuse a bénéficié de Corticoïdes, d'Hydroxychloroquine, de Cyclophosphamide, du Mycophénolate Mofétil et d'une biothérapie à base de Rituximab.

Sur le plan évolutif, nous avons noté une rémission complète des cas de sérîtes et des cytopénies sous traitement, une stabilisation des cas d'insuffisance rénale sauf chez la 2ème patiente âgée de 26 ans qui était hélas décédée. Chez cette patiente, le diagnostic de lupus a été

posé tardivement quand elle a été référée en médecine interne pour hospitalisation dans un contexte de fièvre au long cour, de pancypopénie sévère et d'insuffisance rénale terminale avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/mn.

## CONCLUSION

Le LES est une pathologie qui existe en Afrique subsaharienne et au Niger en particulier, mais les séries hospitalières rapportent des prévalences basses. Ces fréquences basses, sont-elles dues au sous diagnostic de la maladie à cause de l'insuffisance de spécialistes et de moyens diagnostics ou existeraient ils d'autres explications associées? La mise en place de moyens diagnostics, de centres de compétences et de registres permettront de réaliser des études épidémiologiques et immunologiques plus poussées sur des africains noirs vivants en Afrique pour avoir des données fiables et plus représentatives.

## Références

- Basset A, Hocquet P, Sow A M, Richir C L. A propos d'un cas de lupus érythémateux disséminé. Bull. Soc. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lgue Frse, 1960;5:172-5.
- Iba Ba J, Nzenze JR, Biteghe B, Missounga L, Bignoumba Ibouili R, Moussavou Kombila JB et coll. Profil clinique, biologique et évolutif du lupus systémique en milieu hospitalier à Libreville. Médecine d'Afrique Noire 2011;5812:551-559
- Fall S, Pouye A, Ndiaye FS, Ndongo S, Leye Y, Dioum A et coll. Présentation initiale du lupus érythémateux systémique au Sénégal. Médecine d'Afrique Noire 2011; 5803:156-160.
- Daboiko JC, Gueret M, Eti E, Ouali B, Ouattara B, Gbane M et coll. Profil clinique et évolutif du lupus érythémateux systémique à Abidjan : à propos de 49 cas colligés au CHU de Cocody. Médecine d'Afrique Noire 2004;5103:143-146.
- Ka M.M, Diallo S, Kane A, Wade B, Mbengue M, Diouf B et coll. Systemic lupus erythematosus and lupus syndrome in Senegal. A retrospective study of 30 patients seen over 10 years. Rev Rhum Eng 1998;65:471–6.
- Taylor H G, Stein M C. Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe. Ann Rheum Dis 1986; 45: 645-8.
- Olivier Meyer. Lupus systémique chez les non-Caucasiens. Rev Rhum 2002;69:801-8.
- Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race specific incidence prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. Ann Rheum Dis 1994;53:675-80.
- Bach J-F. Infections and autoimmunity. J Autoimmun 2005; 25:74-80.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. Science 2002;296:490-4.
- Vercelli D. Mechanisms of the hygiene hypothesis - molecular or otherwise. Curr Opin Immunol 2006;18:733-7.
- Liu AH, Leung DYM. Renaissance of the hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1063-6.
- Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EWS, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Allergies, infections, and family history. J Clin Epidemiol. 2002;55:982-9.
- Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and autoimmunity. Clin Rev Allergy Immunol 2007;32:111 - 8.
- Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, Villars R, Benito M-E, Taylor DK et coll. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen -1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. J Autoimmun 2004;23:127- 40.
- Severin MC, Levy L, Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus and parvovirus B-19: causal coincidence or causative culprit? Clin Rev Allergy Immunol 2003;25:41-8.
- Sonja P, Snezna S-S, Matija T, Yehuda S. The curiously suspicious: Infectious disease may ameliorate an ongoing autoimmune destruction in systemic lupus erythematosus patients. Journal of Autoimmunity 2008;30: 37-41.
- Nossent J. Course and prognostic value of systemic lupus erythematosus disease activity index in black caribbean patients. Semin Arthritis Rheum 1993;23:16-21.
- Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT et coll. Systemic lupus erythematosus : a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. Medicine 1985;64:285-95.
- Mahfoudh A, Khaled A, Chtourou O, Kharfi M, Zeglaoui F, Fazaa B et coll. Chronic lupus erythematosus: 104 Tunisian cases. Tunis Med. 2010;88:742-5.
- Arfaj AS Al, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. Lupus 2009;18: 465–473.
- Eti E, Hayam G, De Bandt M, Tubach F. SLE in black patients from Africa and the French West Indies. Spectrum and race differences. Clin Exp Rheumatol 1998;16:762-3.
- Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Belligan A, Goerge J. Autoantibodies in black South African with systemic lupus erythematosus : spectrum and clinical associations. Clin Rheumatol 1996;15:261-5.
- Amoura Z, Huang Du LT, Cacoub P, Frances C, Piette JC. Systemic lupus erythematosus in patients native to West and Central Africa: comment on the article by Bae et al. Arthritis Rheum 1999;42:1560-1.
- Morrisson RCA, Gear AJ, Kark A, Meyers A, Goldberg B. Differences in systemic lupus erythematosus among 4 racial groups in South Africa. Arthritis Rheum 1990;33:104.