

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1
Faculté de Médecine



جامعة سعد دحلب البليدة - 1
كلية الطب

Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie

Intitulé :

PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LES
CONNECTIVITES, EXEMPLE : LUPUS
ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE.

Présenté et soutenu publiquement le 13 – 07 – 2022

Par :

DJENIDI HAFSA LINA

REZZOUG KHADIDJA WISSAL

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Dr CHERGUELAINÉ .K	Maitre assistant en immunologie
Examineur :	DERMOUCHE .I	Assistante en immunologie
Examineur :	SALAH .K	Assistante en immunologie
Encadreur :	Pr BOUDJELLA .M.L	Professeur en immunologie
Co- encadreur :	Pr BENAZIZ .O	Professeur en pharmacie galénique

Année universitaire 2021 – 2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1
Faculté de Médecine



جامعة سعد دحلب البليدة - 1
كلية الطب

Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie

Intitulé :

PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LES
CONNECTIVITES, EXEMPLE : LUPUS
ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE.

Présenté et soutenu publiquement le 13 – 07- 2022

Par :

DJENIDI HAFSA LINA

REZZOUG KHADIDJA WISSAL

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Dr CHERGUELAINÉ .K	Maitre assistant en immunologie
Examineur :	DERMOUCHE .I	Assistante en immunologie
Examineur :	SALAH .K	Assistante en immunologie
Encadreur :	Pr BOUDJELLA .M.L	Professeur en immunologie
Co- encadreur :	Pr BENAZIZ .O	Professeur en pharmacie galénique

Année universitaire 2021 – 2022

REMERCIEMENT

Nous tenons de remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la force, la santé et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudee à notre Encadreur de mémoire, monsieur le professeur *LOTFI BOUDJELLA*. On le remercie d'avoir nous encadré, orienté, aidé et conseillé.

Ainsi que notre co-encadreur, madame la professeur *BENAZIZ OUARDA*, On la remercie pour ses précieuses aides informations.

Nos remerciements vont également au président de jury le Docteur *KHALED CHERGLAIN* de nous avoir honoré en présidant ce jury.

Docteurs *DERMOUCH IMENE* et *SALAH KHADIDJA* sont vivement remerciées d'avoir examiné ce travail, et faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique.

On remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Université de Saad Dahleb Blida-1 et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

MERCI !

Dédicace :

Je dédie ce projet :

A ALLAH LE TOUT PUISSANT,

Le grand et Le Miséricordieux, de m'avoir donné la sante, la force, le courage et la chance d'arriver à ce niveau.

A ma chère mère FATNA ACHOUR,

A mon cher père AHMED DJENIDI,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Votre présence à mon côté a toujours été ma source de force.

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A mes chers frères, IDRIS, AYOUB, YAZID et MOHAMED.

A mes chères sœurs, ASMA, KAOUTHAR, AFAFE et ISRAA.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse dieu, nous garder, à jamais, unis et entourés de tendresse, joie et prospérité

A ma chère amie et sœur, KHADIDJA,

Qui m'a accompagné dans les moments les plus difficiles et les plus heureux.

A mes chères amies, HADJER, IMENE, MANEL, FATIMA, NOUR EL-HOUDA, MAROUA, SARA, HOUDA, NOURA, LOBNA.

Qui m'ont toujours encouragé.

A ma chère grand-mère, Qui je souhaite une bonne santé.

À mes chers oncles et tantes et leurs chaleureuses familles

À mes chers cousins et cousines

Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A tous mes autres ami(e)s,

A toute ma famille,

MERCI !

Hafsa Lina

A ALLAH

*Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidée dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*

Que je dédie :

*A mes très chers parents,
REZZOUG MOHAMED TAHER et **SLIMANI FATNA**,
Pour leur encouragement, patience, amour et soutien tout au long de
mon parcours.
Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai
toujours pour vous.
J'ai tous fait pour vous rendre fière, et si je suis là en ce moment c'est
grâce à vos prières.*

*Puisse Dieu vous accorder longue vie pleine de santé et
de bonheur.*

*A mes chères sœurs : **WALAA**, et **BALSAM** Je sais que je vous ai
dérangés tous les deux dans ma carrière universitaire. Merci d'avoir
été à mes côtés dans mes jours difficiles.*

*A mes chers frères : **HAMID** et **YACINE** pour encourage et
leurs soutien.*

*A mon binôme et meilleur ami **HAFSA DJENIDI** on a eu du mal
mais ça y est on a fini on l'a fait.*

*A mes chers amies : **Nabila, Imane, Manal, Hadjer, Bouchra,
Chaïma, Souad, Zineb, Meriem***

A la fin, je voudrais remercier tous ceux qui m'aident dans mon cursus d'études même avec un bon mot.

Khadija Wissal

Plan

INTRODUCTION

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE.

I.1 Définition.....	4
I.2 Epidémiologie.....	4
I.3. Facteurs de risque.....	6
I.3.1 Facteurs environnementaux.....	6
I.3.2 Facteurs hormonaux.....	10
I.3.3 Facteurs génétiques.....	11
I.4 Physiopathologie.....	13
I.4.1 Rupture de tolérance.....	13
I.4.2 L'implication de l'immunité innée.....	14
I.4.3 L'implication de l'immunité adaptative.....	15

CHAPITRE II : DIAGNOSTIC ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

II.1 Diagnostic.....	19
II.1.1 Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic.....	22
II.1.1.1 Les facteurs antinucléaires (FAN).....	22
II.1.1.2 Anticorps anti-ADN double brin (ou natif) d'isotype G.....	23
II.1.1.3 Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA).....	23
II.1.1.4 Anticorps anti-phospholipide.....	24

II.1.1.5 Dosage du complément CH50 et ses fractions C3, C4.....	24
II.1.1.6 Autres examens biologiques.....	24
II.2 Clinique.....	26
II.2.1 Signes généraux.....	26
II.2.2 Manifestations cutanées.....	26
II.2.3 Manifestations rhumatologiques.....	28
II.2.4 Manifestations rénales.....	30
II.2.5 Manifestations neurologiques.....	30
II.2.6 Manifestations hématologiques.....	31
II.2.7 Manifestations respiratoires.....	32
II.2.8 Manifestations cardiaques.....	33
II.2.9 Manifestations vasculaires.....	33
II.2.10 Manifestations ophtalmologiques.....	33

CHAPITRE III : TRAITEMENT

III.1 Les règle hygiéno-diététiques.....	35
III.1.1 L'obésité.....	35
III.1.2 Les régimes.....	35
III.2 Traitement médicamenteuse.....	38
III.2.1 La corticothérapie.....	38
III.2.2 Les anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	39
III.2.3 Les antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine et chloroquine.....	39
III.2.4 Les immunosuppresseurs.....	40

III.2.5 la biothérapie.....	48
-----------------------------	----

ETUDE PRATIQUE

Objectif de l'étude.....	60
I. Type et lieu d'étude.....	61
II. Patients et méthodes.....	61
II.1 Population de l'étude.....	61
II.2 Critères d'inclusion.....	61
II.3 Critères d'exclusion.....	61
II.4 Recueil des données.....	61
II.5 Matériels et méthodes.....	61
II.6 Analyse statistique.....	63
III. Résultats.....	64
III.1 Etude épidémiologique.....	65
III.2 Les antécédents.....	66
III.3 les singes cliniques.....	67
III.4 Les règles hygiéno-diététiques.....	69
III.5 Traitement.....	69
IV. Discussion.....	72

Conclusion

REFERENCE

ANNEXE

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dysfonctionnement immunitaire dans le LES.....	18
Figure 2 : Hétérogénéité clinique du LES.....	34
Figure 3 : Acteur de la pathogénie du lupus et cibles thérapeutiques explorées ou en cours d'exploration dans le lupus systémique.....	48
Figure 4 : Mécanismes d'action du Rituximab.....	49
Figure 5 : La répartition de la population d'étude selon le sexe (N=76).....	65
Figure 6 : La répartition de la population d'étude selon le régime alimentaire suivi (N=76).....	69
Figure 7 : La répartition des patients selon le traitement (N=76).....	70
Figure 8 : La répartition des patients selon l'efficacité du traitement (N=76).....	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : incidence et prévalence de LES dans quelques pays.....	5
Tableau 2 : Les médicaments inducteurs de lupus.....	8
Tableau 3 : Principaux gènes associés au lupus d’après Rasmussen et al.....	12
Tableau 4 : Critères de classification du LES selon EULAR/ACR 2019.....	19
Tableau 5 : Résumés sur les médicaments utilisés dans le LES. (Originale).....	56
Tableau 6 : La répartition de la population d’étude selon l’âge (N=76).....	65
Tableau 7 : La répartition des patients selon l’ancienneté de la maladie (N=76).....	66
Tableau 8 : La répartition de la population d’étude selon les antécédents personnels (N=76).....	66
Tableau 9 : La répartition de la population d’étude selon les antécédents familiaux (N=76).....	67
Tableau 10 : Nombre des patients selon les manifestations cliniques (N=76).....	68
Tableau 11 : L’amélioration des différents traitements (N=76).....	71
Tableau 12 : Pourcentage des cas selon la thérapeutique administrée dans les différentes séries.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AAN : Anticorps anti-nucléaires.

APL : Anticorps antiphospholipides.

ACR : American College of Rheumatology.

APS : Anti-Paludéens de Synthèse.

AMM : Autorisation de la mise sur la marche.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdienne.

AZA : Azathioprine.

ADCC : La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

ATCD : Antécédents.

BCR : Récepteur des lymphocytes B.

B19 : parvovirus.

BAFF : B cell Activating Factor.

BCMA : B-cell maturation antigen.

CTLA-4 : Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique.

CMV : cytomégalovirus.

CD : cellule dendritique.

CDp : Cellule dendritique plasmacytoïde.

CRP : C Réactive Protéin.

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément.

CYC : Cyclophosphamide.

CPA : cellule présentatrice de l'antigène.

CTC : corticoïdes.

CQ : Chloroquine.

ECR : Essais clinique randomisé.

EI : effet indésirable.

EIG : effet indésirable grave.

EBV : Virus d'Epstein-Barr.

ENA : Extractable Nuclear Antigens.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

FAN : facteurs antinucléaires.

FDA : Food and Drug Administration.

HTA : hypertension pulmonaire.

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

HCQ : Hydroxychloroquine.

IFI : immunofluorescence indirect.

IMC : indice de masse corporelle.

IFN : interféron.

IS : Immunosuppresseur.

IgG : Immunoglobuline de type G.

LES : lupus érythémateux systémique.

Ly B : Lymphocyte B.

Ly T : Lymphocyte T.

LEC : lupus érythémateux cutané.

LEMP : La leucoencéphalopathie multifocale progressive.

MAC : complexe d'attaque membranaire.

MTX : Méthotrexate.

MMF : Mycophénolate Mofétil.

MMP : Acide mycophénolique.

NK : Natural killer.

NETs : neutrophil extracellulaire traps.

NIH : National Institutes of Health.

PR : polyarthrite rhumatoïde.

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins.

RIT : Rituximab.

SAPL : syndrome des antiphospholipides.

SNC : système nerveux central.

TACI : Transmembrane activator and calcium modulator.

UCB : l'Union Chimique Belge.

VGM : Volume globulaire moyen.

VZV : Virus de la Varicelle et du Zona.

INTRODUCTION

Introduction :

Les connectives sont des maladies auto-immunes non spécifique d'organe caractérisent par un large éventail de caractéristiques cliniques et une atteinte multi-systémique [1]. Ils ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu conjonctif et du collagène de l'organisme [2].

Le lupus érythémateux systémique (LES) est la maladie la plus représentative des connectivites, leur prévalence dans la population générale est variée de 15 à 60 cas par 100 000 personnes [3] avec une prédominance féminine (ratio 9:1) [4], c'est une maladie ubiquitaire mais il est plus fréquent chez les Afro-Américains, les Hispaniques et les Asiatiques. La race noire est particulièrement touchée avec une sévérité clinique plus importante [5].

La physiopathologie du LES résultant de l'association de facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux (tels que les infections virales). En effet, la première crise survient généralement à l'issue d'un évènement particulier (stress, exposition au soleil, grossesse, infections virales, prise de médicaments...) [6].

Le LES est une maladie chronique très variable d'un patient à un autre, se caractérise par des atteintes pluritissulaires polymorphes, erratiques et mal systématisées. Les trois manifestations cliniques les plus fréquentes sont articulaires, cutanées et rénales. Chacune de ces atteintes à des caractéristiques qui permettent de la rattacher à la maladie lupique. La présence de certains anticorps antinucléaires et une diminution du complément dans le sérum permettent de confirmer le diagnostic [7].

Même s'il existe des formes bénignes, le LES doit être considéré par le clinicien comme étant une maladie d'emblée gravissime jusqu'à preuve de contraire avec une recherche systématique des atteintes pronostiques qui mis en jeu le pronostic vital du patient. Ce pronostic est en effet dominé par les infections ainsi que les complications spécifiques en l'occurrence rénales, neurologiques et iatrogènes [8].

Il n'y a pas de traitement qui permette de guérir le lupus. Cela étant, plusieurs médicaments sont utilisés dans le but de prévenir les complications et de traiter les principaux symptômes de la maladie. Le but principal du traitement est de réduire l'inflammation, responsable de la plupart des symptômes du LES, et d'obtenir la rémission [9]. Ce traitement repose sur les traitements symptomatiques (aspirine, antihypertenseurs, hypolipémiants, anticoagulants), les

médications à action lente (antimalariques de synthèse, méthotrexate...), les corticoïdes dont le dosage est adapté à la gravité des manifestations cliniques et les immunosuppresseurs [3].

Néanmoins, les nouvelles données sur le développement des lymphocytes B et les avancées dans la production des traitements qui ciblent les processus biologiques (les biothérapies) ouvrent des perspectives nouvelles sur le traitement des maladies auto-immunes [10].

L'objectif de notre travail est d'étudier les dossiers d'un groupe des patients souffrant de LES à travers une étude rétrospective descriptive afin de préciser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Et principalement pour déterminer la place de l'immunothérapie dans la prise en charge du LES.

Chapitre I : Rappel bibliographique sur lupus érythémateux systémique.

I.1. Définition :

I.1.1. Le lupus érythémateux systémique :

Le LES est une maladie inflammatoire chronique pouvant affecter de nombreux organes et notamment la peau, les reins, les articulations, les poumons et le système nerveux. Les manifestations de cette maladie sont extrêmement variées [11].

Le terme «systémique» signifie que la maladie atteint plusieurs organes. Le mot «lupus» (loup en latin) fait référence à l'aspect caractéristique, en forme de masque, de l'atteinte du visage. Enfin, «érythémateux» (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutanée [11].

I.2. Epidémiologie :

Le LES est une maladie mondiale associée à un risque accru de décès prématuré. Le nombre de personnes atteintes de LES, l'âge d'apparition et le risque de mortalité varient considérablement d'un pays à l'autre. Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence, la prévalence, la mortalité et la morbidité proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord ; moins de données sont disponibles pour l'Afrique, l'Amérique du Sud, l'Asie et l'Australie [12].

I.2.1. incidence et prévalence:

Les taux d'incidence (nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) aux États-Unis varient de 2 à 7,6 pour 100 000 et la prévalence (nombre total de cas pour 100 000 habitants) varie encore plus largement de 19 à 159 pour 100 000 selon les méthodes de détermination des cas, la normalisation selon l'âge et l'origine raciale et ethnique de la population [13].

De même, les chiffres pour l'Europe montrent des variations considérables avec des taux d'incidence annuels entre 1 et 4,9 pour 100 000 et une prévalence allant de 28 à 97 pour 100 000 [13].

L'augmentation de l'incidence serait en relation avec une modification des facteurs environnementaux susceptibles de déclencher la maladie lupique. Et l'augmentation de la prévalence peut être expliquée par le dépistage précoce grâce à la sérologie et par l'amélioration des conditions du traitement de la maladie lupique et de ces complications (infectieuses notamment) ce qui permet une survie prolongée [13].

Tableau 1 : incidence et prévalence de LES dans quelques pays [13].

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

NA : not available. *The majority of the study population are black people of African-Caribbean origin. ‡ Chinese origin. § Indigenous Australians.

I.2.2. Age de début :

L'âge de début correspond à l'âge d'apparition du premier signe imputable à la maladie lupique, même si ce signe reste initialement isolé et insuffisant à lui seul pour porter un diagnostic précis [14].

La maladie se rencontre à tout âge, avec un maximum de fréquence entre 10 et 40 ans [14]. Étant donné que la maladie est moins fréquente chez les enfants (avant la puberté), de nombreuses études ne rapportent que des données provenant de populations adultes [13].

I.2.3. Influence du sexe : [14]

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine : 66 à 96%, soit en moyenne 8 à 9 femmes pour 1 à 2 hommes. Cette prédominance est marquée notamment en période d'activité ovarienne (entre la puberté et la ménopause).

Dans les tranches d'âge extrême, l'incidence masculine augmente significativement dans certaines séries avec une tendance à l'installation de l'égalité chez les personnes âgés.

I.2.4. Populations les plus touchées : [13]

Le LES est plus fréquent chez les personnes d'origine africaine, en particulier celles qui ont migré vers l'Amérique du Nord ou l'Europe, ont une incidence et une prévalence plus élevées de LES que celles d'origine blanche d'Europe du Nord. Ces personnes ont également tendance à développer la maladie à un plus jeune âge, ont un risque plus élevé de l'atteinte rénale et des complications rénales graves (insuffisance rénale terminale).

Dans une étude menée en Géorgie, aux États-Unis, les femmes noires avaient des taux de prévalence plus élevés que les femmes blanches (196,2 pour 100 000 contre 59 pour 100 000, respectivement). Il existe une forte incidence de LES chez les Noirs d'origine afro-caribéenne, les Amérindiens (y compris les autochtones de l'Alaska), et les Australiens autochtones. Bien qu'il ait été signalé que les populations de personnes d'origine chinoise présentaient une prévalence accrue de LES. Des taux régionaux plus faibles ont été signalés en Corée.

I.3. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie, notamment des facteurs environnementaux, un terrain génétique prédisposé et des facteurs hormonaux.

I.3.1 Facteurs environnementaux :

I.3.1.1. Infections : [14]

Les infections virales et bactériennes sont fréquentes dans le LES et restent une source importante de morbidité et de mortalité. Il a été suggéré qu'ils pourraient déclencher le LES. De plus, des titres élevés d'anticorps dirigés contre divers micro-organismes ont été mis en évidence. Les observations cliniques indiquent que les réponses antivirales et antibactériennes sont souvent accompagnées d'une auto-réactivité. Les anticorps anti-ADN jouent un rôle important dans les lésions tissulaires et l'antigène microbien peut stimuler leur production.

Le mimétisme moléculaire d'agents microbiens spécifiques, en particulier le virus d'Epstein-Barr (EBV), peut être impliqué dans l'induction du LES. Divers modèles bactériens ont récemment été rapportés par Zandman-Goddard et al. Expliquant la réactivité croisée entre les antigènes bactériens et la génération d'auto-anticorps spécifiques. L'EBV favorise la prolifération des LB après infection et de certaines protéines de l'EBV, telles que l'antigène nucléaire EBNA-1 et EBNA-2, partagent des homologies de séquence avec les auto-antigènes LES, les anticorps dirigés contre l'EBV peut provoquer une réaction croisée avec les auto-antigènes et déclencher le LES; il y a eu des rapports récents de certaines personnes développant un LES immédiatement après une mononucléose infectieuse induite par l'EBV, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle l'infection par l'EBV peut déclencher au moins certains cas de LES.

L'EBV n'est pas seulement impliqué dans le mimétisme moléculaire, mais aussi dans l'infection latente des LB, l'inhibition de l'apoptose et la rupture de la tolérance. Son infection latente des cellules B fournit une source de provocation antigénique constante à l'hôte, et elle code pour des homologues de protéines humaines qui inhibent l'apoptose et ont une activité IL-10. Il est également connu que les infections à parvovirus B19 et à cytomégalovirus (CMV) induisent un certain nombre d'anomalies auto-immunes ressemblant à celles trouvées dans le LES.

Enfin, les infections virales et bactériennes peuvent agir comme déclencheurs environnementaux du développement ou de l'exacerbation du LES chez des individus génétiquement prédéterminés.

I.3.1.2. L'exposition aux rayons ultra violets : [15]

La lumière ultraviolette (UV), en particulier UV-A1 et UV-B, peut induire des poussées de la maladie chez les patients atteints de LES et déclencher l'apparition de la maladie. De plus, la capacité de la lumière UV à induire des poussées de LES semble être dépendante de la dose. Il est évident que les UV-B induisent l'apoptose des kératinocytes et d'autres cellules dermiques, et un tel progrès libère une grande quantité d'auto-antigènes et de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation, déclenchant une inflammation systémique auto-immune. À faibles doses d'UV-B, un déclenchement de l'apoptose a été induite dans les kératinocytes, tandis qu'à des doses modérées et élevées, une fragmentation de l'ADN, une augmentation de l'expression de l'IL-1 α et une nécrose des kératinocytes ont été observées.

De plus, une étude in vitro a révélé qu'au lieu de la translocation des antigènes immunogènes Ku, Sm et ADN sur la membrane cellulaire, il a été démontré que les UV-B à forte dose conduisent à la libération de ces auto-antigènes dans le cytoplasme.

En conclusion, les expositions aux UV-B à doses intermédiaires et élevées favorisent l'apoptose et la nécrose pro-inflammatoires, accompagnées de la libération d'auto-antigènes et d'une quantité énorme de cytokines pro-inflammatoires, qui déclenchent une réponse inflammatoire.

I.3.1.3. Les médicaments :

La prise de certains médicaments peut induire de novo des manifestations cliniques et biologiques de lupus, avec toutefois une différence fondamentale constituée par l'absence d'anticorps anti-ADN natif à titre élevé et la présence d'anticorps anti-histones à taux élevés. On parle alors de lupus induit par médicament et peut disparaître à l'arrêt du traitement [16].

Les principaux médicaments impliqués appartiennent à 10 classes thérapeutiques : anti-arythmiques, antihypertenseurs, antipsychotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines et biothérapies [16].

Tableau 2 : Les médicaments inducteurs de lupus [17].

Antiarythmiques	Quinine Quinidine Disopyramide
Antihypertenseurs	Méthyl dopa Bétabloquants Enalapril Clonidine Minoxidil Prazosine
Psychotropes	Chlorpromazine
Anticonvulsifs	Phénytoïne Carbamazépine Primidone Ethosuximide
Antithyroïdiens	Propylthiouracile

Antibiotiques	Acide nalidixique Isoniazide Nitrofurantoïne Minocycline Griséofulvine Rifampycine Rifabutine
Anti-inflammatoires et Immunomodulateurs	Pénicillamine Sulfasalazine Mésalazine Olsalazine Anti-TNF α Interleukine 2 Interféron α Interféron γ
Diurétiques	Hydrochlorothiazide
Divers	Smvastatine L-Dopa Déferiprone – Dextran ferreux

Concernant les estroprogestatifs, des études récentes suggèrent l'absence de retentissement sur l'activité de la maladie, mais se pose toujours le problème du risque thrombotique artériel et/ou veineux chez ces patientes, surtout en présence d'anticorps antiphospholipides [16].

Le risque théorique d'induire un lupus par le biais de la vaccination existe, et peu d'études sont disponibles quant à l'innocuité des vaccins dans une population de patients lupiques. Les plus larges études ont été faites avec le vaccin antigrippal et ont démontré l'absence d'impact évident sur l'activité de la maladie [16].

Parmi les autres facteurs environnementaux, l'exposition répétée à la silice, aux solvants et à certains agents potentiellement dangereux (pesticides, organochlorés) peut constituer un facteur de risque de lupus [16].

I.3.1.4. Solvants et polluants atmosphériques : [14]

L'exposition environnementale à divers solvants peut se produire par le biais d'approvisionnements en eau contaminés, tandis que d'autres composés organiques volatils (par exemple, le benzène, le formaldéhyde) générés par les industries et la circulation peuvent être considérés comme des polluants atmosphériques.

Deux études communautaires ont examiné le lupus ou les symptômes du lupus en relation avec diverses formes de polluants :

- Kilburn et Warshaw ont signalé une prévalence plus élevée d'anticorps antinucléaires et de symptômes autodéclarés liés au LES à Tucson, en Arizona, où l'approvisionnement en eau était contaminé par du trichloroéthylène, d'autres solvants et des métaux lourds, que dans un groupe témoin à Phoenix, en Arizona ;
- Kardestuncer et Frumkin ont rapporté une prévalence élevée de LES dans une petite communauté afro-américaine en Géorgie et ont émis l'hypothèse que les polluants environnementaux dérivés de l'industrie contribuaient à la maladie.

I.3.1.5. Le tabac : [15]

De nombreuses substances toxiques qui activent les macrophages alvéolaires, induisent l'activité de la myéloperoxydase et la production de radicaux libres se retrouve dans la fumée de tabac. Bien que quelques études cas-témoins aient montré que le tabagisme antérieur et actuel était associé au risque de LES et de lupus discoïde, et que le tabagisme actuel semblait être un facteur de risque de LES plus important que le tabagisme antérieur, une méta-analyse de deux cohortes et sept études prévalentes ont trouvé une association très faible pour le développement du LES chez les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs.

Il n'y a pas d'augmentation du risque du LES en tant qu'anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

I.3.2. Facteurs hormonaux :

Le LES est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes et affecte les femmes en particulier entre la puberté et la ménopause. [12]

En général, les œstrogènes sont des activateurs de l'auto-immunité humorale et stimulent la réponse des lymphocytes T qui caractérise le lupus, avec une production accrue de cytokines IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. [18]

Dans les modèles de lupus murin, l'œstradiol altère la tolérance des cellules B par :

- favorise la survie et l'activation des cellules B auto-réactives,
- augmente la localisation des cellules B dans le compartiment de la zone marginale
- modifie l'expression des gènes pour empêcher l'apoptose médiée par les récepteurs des cellules B [18].

On a la prolactine qui a des effets reflètent les œstrogènes dans le système immunitaire. Par exemple, une augmentation des œstrogènes ou de la prolactine peut rompre la tolérance des LB réactifs à l'ADN de haute affinité. La prolactine favorise spécifiquement la survie des LB folliculaires autoréactifs dépendant des LT [19].

L'utilisation de contraceptifs oraux dans l'étude sur la santé des infirmières était associée à un risque légèrement accru de développer un LES (risque relatif de 1,9 par rapport à ceux qui n'avaient jamais utilisé) [20]. Le risque associé aux contraceptifs oraux n'augmentait pas avec la durée de leur utilisation, mais était plutôt plus élevé dans les années suivant immédiatement leur utilisation [18].

I.3.3. Facteurs génétiques : [16]

Une forte agrégation familiale est observée dans la pathologie lupique puisque 10 à 12% des patients ont un apparenté du premier degré atteint. Les différences constatées entre les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes confirment le rôle important des gènes dans le développement de la maladie lupique. En effet, ces taux sont estimés entre 24 et 69 % chez les jumeaux monozygotes, alors qu'ils ne sont que de 2 à 9 % chez les jumeaux dizygotes.

Certaines mutations s'avèrent être associées au développement d'un lupus. On retrouve ces mutations dans les gènes codant :

- pour des protéines impliquées dans la voie classique du complément, notamment les fractions C1q, C2 et C4 ;
- pour l'endonucléase sérique DNase1 ;
- pour l'exonucléase Trex1. La mutation est responsable du développement de l'encéphalopathie familiale d'Aicardi-Goutières, mais a aussi été identifiée dans des lupus engelures familiaux et chez des patients atteints de LES ;
- pour la phosphatase acide tartrate-résistante protéine.

Six études de criblage génomique ont aussi été réalisées, permettant d'identifier de nouvelles associations génétiques. Les principaux gènes identifiés sont détaillés dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Principaux gènes associés au lupus d'après Rasmussen et al. [16]

	Gène	Race
Gènes du complexe majeur d'histocompatibilité	HLA-DR2 et DR3	EU, AS
	Composants du complément C1q, C4A & B et C2	EU, AS
Gènes impliqués dans la fonction des cellules dendritiques et la voie des interférons de type 1	STAT1, STAT4	EU, AS, HI
	IRAK1, MECP2	EU, AS, HI
	TNFAIP3	EU, AS
	TNIP1	EU, AA, AS, HI
	IRF5	EU, AA, AS, HI
	KIAA1542/PHRF1	EU, AA,
Gènes impliqués dans la clairance des complexes immuns et l'immunité innée	FcGR2A-FcGR3A	EU, AA, AS
	FcGR3B	EU, AS
	CRP	EU, AA
	ITGAM-ITGAX	EU, AS, HI
	TREX1*	EU
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes T et leur signaling	PTPN22	EU
	TNFSF4 (OX40L)	EU, AS, HI
	RASGRP3*	AS
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes B et leur signaling	BANK1	EU, AA, AS, HI
	PRDM1, ATG5	EU, AS
	IKZF1	AS
	BLK	EU, AA, AS, HI
	LYN	EU

	IL10	EU
	ETS1	AS
Non caractérisés	NMNAT2	EU
	HIC2-UBE2L3	EU, AS
	PXK	EU
	UHRF1BP1	EU, AS
	JAZF1	EU
	XKR6	EU, AS
	LRRC18-WDFY4	AS
	SLC15A4	AS
	PP2CA	EU, AS, HI

I.4. Physiopathologie :

La physiopathologie du lupus représente une véritable toile où chaque acteur joue un rôle complémentaire, mais une meilleure compréhension de l'impact des systèmes immunitaires inné et adaptatif permet certainement de mieux comprendre la maladie [17].

I.4.1. La rupture de tolérance :

Le LES se caractérise par une perte de tolérance vis-à-vis d'antigènes du soi, avec la production d'auto-anticorps (en particulier des anticorps antinucléaires dont des anticorps anti-ADN) à l'origine des lésions tissulaires inflammatoires [21].

Cette réaction auto-immune est entretenue par différentes boucles d'amplification dont les mécanismes mettent en jeu à la fois des cibles cellulaires (lymphocytes B, lymphocytes T, cellules dendritiques) et des cibles moléculaires (des cytokines telles que les interférons α et β , la protéine BAFF/BlyS, les protéines impliquées dans la signalisation cellulaire, les protéines d'adhésion cellulaire, les molécules de co-stimulation...) [21].

Néanmoins, les mécanismes conduisant à la rupture de tolérance contre ces auto-antigènes ne sont pas établis [22].

I.4.2. Implication de l'immunité innée:

L'immunité innée joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie au travers de l'activation du réseau des cellules dendritiques et de la production incontrôlée de quantité anormalement élevée d'IFN- α [23].

I.4.2.1. La cellule apoptotique : [24]

En condition physiologique, les cellules en apoptose sont éliminées immédiatement par les macrophages tissulaires et les corps apoptotiques restent invisibles pour le système immunitaire, ne déclenchant pas d'inflammation mais au contraire une réponse immunologique tolérogène. Cette clairance est régulée par de nombreux ligands et récepteurs à l'interface entre les macrophages et la cellule en apoptose.

Une apoptose anormale ou excessive ou une clairance défectueuse des corps apoptotiques par les macrophages induisent, d'une part, l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL8) par les macrophages et les cellules dendritiques et, d'autre part, l'augmentation de la présentation par les cellules dendritiques d'auto-Ag apoptotiques avec l'activation de LB et T auto-réactifs.

Les Ag majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-Ac antinucléaires peuvent être dirigées contre :

- la chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et antinucléosome.
- certaines antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

I.4.2.2. La cellule dendritique : [24]

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des LT.

Dans le LES, les monocytes acquièrent, de façon anormale, des fonctions de CD activées et matures. Ils exercent une pression activatrice constante sur les LT et la présentation excessive d'auto-Ag peut alors induire l'activation de LT autoréactifs. L'activation et la différenciation des monocytes dans le LES est secondaire à la surexpression d'IFN α . Elle est également

facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9. Les CD participent également à l'activation des LB.

Une sous-population de CD, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'interféron de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN α dans le lupus.

Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés dans le LES : la coactivation du récepteur Fc γ IIA et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple.

Il est intéressant de noter que, sous la dépendance du 17- β oestradiol, les CDp sécrètent plus d'IFN α chez les femmes que chez les hommes.

I.4.2.3. Les polynucléaires neutrophiles : [16]

Les polynucléaires neutrophiles, sous l'influence de l'IFN α , relâchent des particules appelées NETs (Neutrophil Extracellular Traps) formées d'un fragment membranaire et riche en ADN et de protéines de la famille des cathélicidines telle la protéine LL37. Les polynucléaires relâchent leurs NETs qui vont se fixer sur les CDp et soutiennent la production d'IFN α

Par ailleurs, les NETs peuvent aussi stimuler les LB autoréactifs spécifiques de LL37 ou du ADN, stimulant alors la production des auto-anticorps anti-LL37 et anti-ADN.

Il existe donc un cercle auto-entretenu IFN α \rightarrow NETs \rightarrow IFN α entre polynucléaires neutrophiles et CDp.

I.4.2.4. Les plaquettes : [16]

Les plaquettes sont activées par les complexes immuns formés d'anticorps anti-ADN et anti-RNP. Elles expriment alors le CD154 (CD40L) qui permet la fixation des plaquettes activées sur les monocytes et les CDp via le récepteur CD40. Cela aboutit encore à une production majorée d'IFN α .

I.4.3. Implication de l'immunité adaptative :

I.4.3.1. Le rôle central des lymphocytes B : [25]

L'anomalie caractéristique des cellules B dans le LES est la perte de tolérance cellulaire, conduisant à la production d'une variété d'auto-anticorps dirigés contre les complexes nucléaires, l'ADN et les composants du nucléosome. Ces défauts des LB peuvent être intrinsèques et se manifester par une diminution du seuil d'activation des LB ou une augmentation de la survie cellulaire.

Les récepteurs de type Toll (TLR7 et TLR9) à la surface des cellules B et des CD peuvent être activés par l'ADN et l'ARN endogènes contenus dans les complexes immuns, conduisant à l'activation cellulaire et à la production de cytokines inflammatoires et d'interférons de type I.

De plus, les LB dans le LES peuvent médier les réponses auto-immunes par un certain nombre de mécanismes indépendants des anticorps, tels que la présentation d'auto-antigènes aux LT qui contribuent à leur activation et à leur polarisation, ainsi que la production de cytokines et de chimiokines qui réduit l'activité des LT régulateurs et améliore recrutement des CD.

Les défauts qualitatifs et quantitatifs des LB ont été bien décrits chez les patients atteints de LES. Il s'agit notamment de la signalisation intracellulaire médiée par le récepteur des cellules B (BCR) en raison de défauts dans la régulation des protéines et de l'influx de calcium, de l'expression accrue de la molécule co-stimulatrice et de la signalisation aberrante via les récepteurs immunitaires innés.

Le répertoire BCR dans ces cellules B est caractérisé par une sélection anormale, une hypermutation somatique exagérée et une modification des récepteurs, qui est liée à l'auto-réactivité et au seuil inférieur d'activation cellulaire. Des preuves récentes suggèrent que les cellules B régulatrices sont fonctionnellement altérées chez les patients atteints de LES.

Depuis que les LB jouent un rôle central dans la physiopathologie du LES, l'élimination des clones de LB mémoires et/ou autoréactifs, la restauration de la tolérance immunitaire aux auto-antigènes, l'amélioration de l'activité régulatrice sur les LB et la reconstitution d'un répertoire de LB normaux sont des approches logiques pour viser une guérison ultime de la maladie.

I.4.3.2. Le rôle central des lymphocytes T : [12]

Les lymphocytes T sont des contributeurs importants à la pathogenèse du LES. Des déficiences ou des altérations de la signalisation des LT, de la production de cytokines, de la prolifération et des fonctions régulatrices ont été documentées chez des patients atteints de LES. Bien que les expériences in vitro soutiennent la capacité de l'IL-21, du facteur d'activation des cellules B (BAFF, également connu sous le nom de BLyS ou TNRSF13B) et des ligands TLR à médier la production d'anticorps par les cellules B, Les LT CD4+ sont reconnus comme les moteurs les plus efficaces de la différenciation des LB

Les LT dérivés de patients atteints de LES expriment facilement le ligand CD40 (CD40L) après activation et maintiennent l'expression de cette importante molécule costimulatrice plus longtemps que les LT dérivés de témoins sains, ce qui conduit à une aide accrue pour l'activation et la différenciation des LB.

La base moléculaire de l'activation altérée des LT chez les patients atteints de LES est complexe. L'expression altérée des composants de la signalisation du récepteur Fc pourrait avoir un rôle, par exemple, la substitution de la chaîne du récepteur des lymphocytes T- ζ (TCR ζ) par la chaîne γ commune (TCR γ). Une signalisation calcique intracellulaire augmentée et une hyperpolarisation des mitochondries ont été observées en présence de TCR γ par rapport à TCR ζ , qui peut sensibiliser les cellules T à la nécrose. La correction de ce défaut peut normaliser la signalisation des LT.

Les cellules T dérivées de patients atteints de LES étudiés *ex vivo* montrent une hypométhylation des séquences d'ADN riches en CG et des promoteurs des gènes régulés par l'IFN. Des modifications épigénétiques pourraient ainsi contribuer au phénotype SLE, car la déméthylation de l'ADN des cellules T de souris et humaines entraîne des réponses prolifératives des cellules T à des interactions généralement inférieures au seuil avec des macrophages autologues. L'expression accrue de l'antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA1) est le facteur le plus probablement responsable des interactions productives entre les macrophages et les LT qui entraînent une prolifération accrue des LT.

La lymphocytopenie généralisée est une caractéristique typique du LES, mais l'expansion de populations spécifiques de LT a été décrite. La population de cellules auxiliaires folliculaires T, qui favorisent la différenciation des cellules B productrices d'auto-anticorps, est élargie dans le LES. Comme les cellules auxiliaires folliculaires T peuvent être essentielles pour la différenciation des cellules B productrices d'auto-anticorps pathogènes, elles représentent une cible thérapeutique importante. L'expansion d'une population de cellules CD8+ avec un phénotype mémoire est associée à un mauvais pronostic du LES, peut-être en raison de leur rôle dans la médiation des lésions tissulaires.

Les cellules T régulatrices (T reg), capables de supprimer les réponses immunitaires, et les cellules T helper 17 (TH17), qui favorisent l'inflammation par la production d'IL-17, ont été intensivement étudiées ces dernières années. Certaines études ont montré un épuisement relatif du nombre de cellules Treg, un nombre accru de cellules TH17 et des niveaux accrus d'IL-17 dans le LES.

Les conséquences fonctionnelles de ces altérations dans le LES humain ne sont toujours pas claires.

La diminution de la production d'IL-2 est une caractéristique des LT dérivés de patients atteints de LES et des LT d'individus sans LES qui portent également l'haplotype MHC 8.1. Bien que le déficit en IL-2 ait été initialement lié aux mauvaises réponses prolifératives des LT LES stimulés par des LT autologues, des LT allogéniques ou un antigène soluble, la reconnaissance de l'importance de l'IL-2 pour le maintien des cellules Treg suggère un autre mécanisme par lequel une déficience la production d'IL-2 pourrait contribuer à l'activation du système immunitaire et à l'auto-immunité

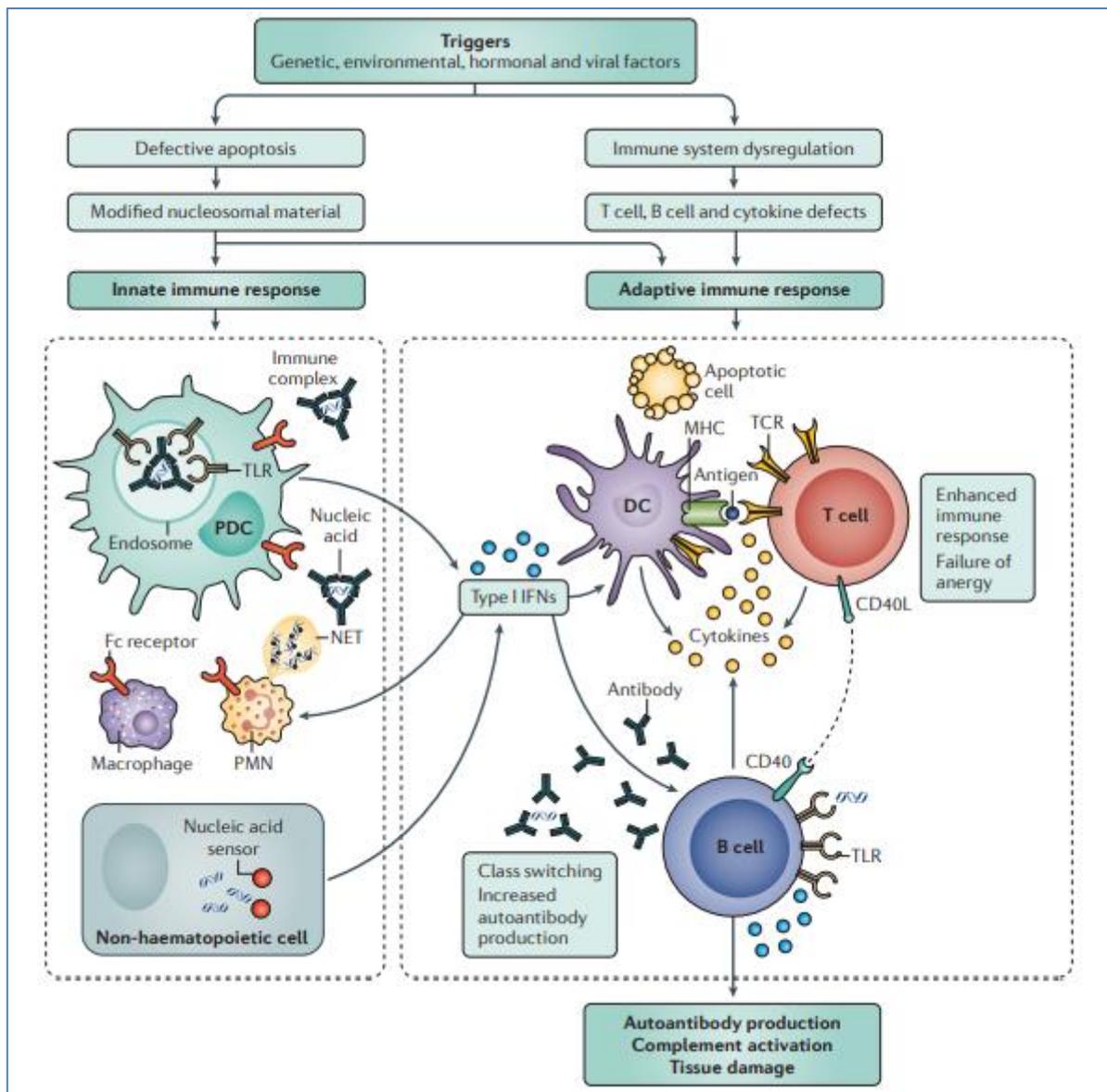


Figure 1 : Dysfonctionnement immunitaire dans le LES [12].

Chapitre II : Diagnostic et manifestations cliniques.

II.1 Diagnostic :

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les manifestations cliniques et biologiques ont permis d'établir des critères conçus pour la classification des patients. Néanmoins ces critères sont souvent utilisés pour le diagnostic [22].

La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92% [25].

Tableau 4 : Critères de classification du LES selon EULAR/ACR 2019 [26]

Critères	Définition
Anticorps antinucléaires (ANA)	Anticorps antinucléaires (ANA) à un titre $\geq 1:80$ sur les cellules HEp-2 ou un test positif équivalent au moins une fois. Un test par immunofluorescence sur cellules HEp-2 ou un dosage immunologique de dépistage des ANA en phase solide avec des performances au moins équivalentes est fortement recommandé.
Fièvre	Température $>38,3^\circ$ Celsius.
Leucopénie	Nombre de globules blancs $< 4000/\text{mm}^3$.
Thrombocytopénie	Numération plaquettaire $< 100\ 000/\text{mm}^3$.
Hémolyse auto-immune	Preuve d'hémolyse, telle que réticulocytose, faible taux d'haptoglobine, bilirubine indirecte élevée, LDH élevée et test de Coomb positif (antiglobuline directe).
Délire	Caractérisé par (1) un changement dans la conscience ou le niveau d'éveil avec une capacité réduite à se concentrer, et (2) le développement des symptômes pendant des heures jusqu'à <2 jours, et (3) une fluctuation des symptômes tout au long de la journée, et (4) soit (4a) aigu /modification subaiguë de la cognition (par exemple, déficit de mémoire ou désorientation), ou (4b) modification du comportement, de l'humeur ou de l'affect (par exemple, agitation, inversion du cycle veille/sommeil).
Psychose	Caractérisé par (1) des idées délirantes et/ou des hallucinations sans

	perspicacité et (2) l'absence de délire.
Seizure	Crise généralisée primaire ou crise partielle/focale.
Alopécie non cicatricielle	Alopécie non cicatricielle constatée par un clinicien*
Ulcères buccaux	Ulcères buccaux observés par un clinicien*
Lupus subaigu cutané ou discoïde	<p>Lupus érythémateux cutané subaigu observé par un clinicien* : Éruption cutanée annulaire ou papulosquameuse (psoriasiforme), généralement photodistribuée.</p> <p>Lupus érythémateux discoïde observé par un clinicien* : Lésions cutanées érythémateuses-violacées avec modifications secondaires de cicatrices atrophiques, dyspigmentation, souvent hyperkératose/bouchage folliculaire (cuir chevelu), conduisant à une alopécie cicatricielle sur le cuir chevelu. Si une biopsie cutanée est réalisée, des modifications typiques doivent être notées.</p> <p>Lupus cutané subaigu : dermatite vacuolaire d'interface consistant en un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire, souvent avec mucine dermique notée.</p> <p>Lupus discoïde : dermatite vacuolaire interface constituée d'un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire et/ou périappendiculaire.</p> <p>Dans le cuir chevelu, des bouchons de kératine folliculaire peuvent être observés. Dans les lésions anciennes, un dépôt de mucine et un épaissement de la membrane basale peuvent être notés.</p>
Lupus cutané aigu	<p>Éruption malaire ou éruption maculopapuleuse généralisée observée par un clinicien*.</p> <p>Si une biopsie cutanée est réalisée, des modifications typiques doivent être présentes (Lupus cutané aigu : dermatite vacuolaire d'interface consistant en un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire, souvent avec mucine dermique notée.</p> <p>Un infiltrat neutrophile périvasculaire peut être présent au début de l'évolution.</p>
Épanchement pleural ou péricardique	Preuve d'imagerie (telle que l'échographie, la radiographie, la tomodensitométrie, l'IRM) d'un épanchement pleural ou péricardique, ou les deux.

Péricardite aiguë	≥ 2 de (1) douleur thoracique péricardique (généralement aiguë, aggravée à l'inspiration, améliorée en se penchant vers l'avant), (2) frottement péricardique, (3) électrocardiogramme avec nouveau sus-décalage ST généralisé ou dépression PR, (4) nouveau ou aggravé épanchement sur l'imagerie (telle que l'échographie, la radiographie, la tomodensitométrie, l'IRM).
Participation conjointe	SOIT (1) synovite impliquant 2 articulations ou plus caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU (2) sensibilité dans 2 articulations ou plus et au moins 30 minutes de raideur matinale.
Néphrite lupique de classe II ou V sur biopsie rénale selon la classification ISN/RPS 2003.	<p>Classe II : Néphrite lupique proliférative mésangiale : Hypercellularité purement mésangiale de tout degré ou expansion de la matrice mésangiale en microscopie optique, avec dépôt immun mésangial. Quelques dépôts isolés sous-épithéliaux ou sous-endothéliaux peuvent être visibles en immunofluorescence ou en microscopie électronique, mais pas en microscopie optique.</p> <p>Classe V : Néphrite lupique membraneuse : Dépôts immuns sous-épithéliaux globaux ou segmentaires ou leurs séquelles morphologiques par microscopie optique et par immunofluorescence ou microscopie électronique, avec ou sans altérations mésangiales.</p>
Néphrite lupique de classe III ou IV sur biopsie rénale selon ISN/RPS 2003.	<p>Classe III : néphrite lupique focale : glomérulonéphrite endo- ou extracapillaire focale, segmentaire ou globale, active ou inactive, impliquant < 50 % de tous les glomérules, généralement avec des dépôts immuns sous-endothéliaux focaux, avec ou sans altérations mésangiales.</p> <p>Classe IV : néphrite lupique diffuse : glomérulonéphrite endo- ou extracapillaire diffuse, segmentaire ou globale, active ou inactive, impliquant ≥ 50 % de tous les glomérules, généralement avec des dépôts immuns sous-endothéliaux diffus, avec ou sans altérations mésangiales. Cette classe comprend les cas avec des dépôts diffus de boucle de fil mais avec peu ou pas de prolifération glomérulaire.</p>
Anticorps anti-phospholipides positifs	Anticorps anti-cardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à titre moyen ou élevé (> 40 APL, GPL ou MPL, ou > le 99e centile) ou anticorps anti-β2GP1 positifs (IgA, IgG ou IgM) ou anticoagulant lupique positif .

C3 bas OU C4 bas	C3 OU C4 sous la limite inférieure de la normale.
C3 bas ET C4 bas	à la fois C3 ET C4 en dessous de leurs limites inférieures de la normale.
Anticorps anti-ADNdb OU Anticorps anti-Smith (Sm).	Anticorps anti-ADNdb dans un dosage immunologique avec une spécificité démontrée ≥ 90 % pour le LED par rapport aux contrôles pertinents de la maladie OU des anticorps anti-Smith (Sm).

* Cela peut inclure un examen physique ou l'examen d'une photographie.

ISN/RPS Société internationale de néphrologie/Société de pathologie rénale

II.1.1. Examens biologiques permettant d'étayer le diagnostic :

II.1.1.1. Les facteurs antinucléaires (FAN) ou anticorps anti-nucléaires AAN : [27]

Les FAN sont généralement dépistés par IFI sur cellules Hep2. Leur présence à titre élevé est pratiquement constante au cours du LES, mais elle est peu spécifique, car également retrouvée dans d'autres connectivites, certaines hépatopathies et hémopathies, voire chez certains sujets sains. Au cours du LES, divers aspects de fluorescence sont possibles :

- homogène : le plus fréquent.
- périphérique : rare, mais plus spécifique ;
- moucheté : lié à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites ;
- nucléolaire : rare dans le LES, plus fréquent dans la sclérodermie.

La présence de FAN ne constituant qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leur spécificité.

- une consommation du complément activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du CH50 et des fractions C3 et C4, liée statistiquement aux atteintes rénales graves ;
- un déficit constitutionnel de l'une des fractions du complément

II.1.1.2. Anticorps anti-ADN double brin (ou natif) d'isotype G : [25]

Leur recherche est moins souvent positive que celle des AAN, mais ils sont beaucoup plus spécifiques.

Ils sont recherchés par différentes techniques (par ordre de spécificité décroissante) :

- Test radio-immunologique (test de Farr), examen de référence mais peu réalisé (réservé aux laboratoires pouvant utiliser les radio-isotopes),
- Immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* (réservé aux laboratoires spécialisés, peu réalisé car peu sensible),
- Méthodes immuno-enzymatiques quantitatives. Ces tests ont dans l'ensemble de bonnes performances analytiques mais le risque de faux positifs existe.

Devant un tableau clinique évocateur de LS, la présence d'un titre significatif d'AAN associée à la positivité des anticorps anti-ADN natif permet de retenir le diagnostic. Et l'absence d'anticorps anti-ADN natif n'exclut pas le diagnostic

II.1.1.3. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) : [25]

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-extractible nuclear antigens [ENA]) sont détectés par immunoprécipitation, Elisa ou Blot.

Schématiquement, les panels d'anti-ENA doivent comprendre au minimum les anticorps suivants:

- Anticorps anti-Sm peu fréquents mais hautement spécifiques du LS ;
- Anticorps anti-Ro/SSA, et anti-La/SSB, dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou du LS, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal ;
- Anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) rencontrés également dans le syndrome de Sharp.

L'absence d'anticorps anti-ENA n'exclut pas le diagnostic de LS.

D'autres anticorps peuvent être retrouvés au cours du lupus mais ne sont pas à rechercher de façon systématique (anti-protéines P ribosomales, anti-ku, anti-nucléosomes, anti-C1q). Leur présence peut contribuer au diagnostic en cas de suspicion de LS avec recherche négative d'anticorps anti-ADN natif.

II.1.1.4. Anticorps anti-phospholipide : [25]

Fréquents lors du LS, même en l'absence d'événement thrombotique et/ou obstétrical.

Le groupe des anticorps antiphospholipides (APL) comprend des marqueurs conventionnels, c'est à-dire qu'ils entrent dans la définition du SAPL:

- Anti-coagulant circulant de type lupique (décelable par l'allongement d'un temps de la coagulation dépendant des phospholipides, non corrigé en présence de plasma normal et corrigé en présence d'un excès de phospholipides),
- Anticorps anti-cardiolipide d'isotype IgG et IgM (technique immunoenzymatique),
- Anticorps anti- β 2glycoprotéine 1 (β -2GPI) d'isotype IgG et IgM (technique immunoenzymatique).

Les marqueurs « non conventionnels » sont : anticorps anticardiolipine et anti- β 2glycoprotéine 1 d'isotype IgA, les anticorps anti-Phosphatidyléthanolamine d'isotype IgG et IgM, les antiprothrombines d'isotype IgG et IgM. La recherche de ces derniers doit être réservée à des situations particulières (SAPL dits séronégatifs ou phénotypes cliniques particuliers) et leur réalisation à des laboratoires spécialisés.

Il est important de rappeler que les auto-anticorps ne font pas le diagnostic de LS qui est évoqué d'abord sur des symptômes cliniques compatibles avec le diagnostic.

II.1.1.5. Dosage du complément CH50 et ses fractions C3, C4 : [28]

L'hypocomplémentémie, fréquente, peut relever de deux mécanismes :

- une consommation du complément activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du CH50 et des fractions C3 et C4, liée statistiquement aux atteintes rénales graves ;
- un déficit constitutionnel de l'une des fractions du complément.

II.1.1.6. Autres examens biologiques : [25]

C Réactive Protéine (souvent subnormale sauf en cas d'infection, d'atteinte des séreuses ou de syndrome d'activation macrophagique), vitesse de sédimentation, fibrinogène, électrophorèse des protéines sériques, créatinine sérique, protéinurie.

Hémogramme avec compte des réticulocytes à la recherche :

- D'une leucopénie modérée, d'une lymphopénie, et parfois d'une neutropénie,
- D'une anémie, notamment hémolytique parfois révélatrice,
- D'une thrombopénie qui peut précéder le LS ;

II.2. Clinique :

Le lupus est une maladie auto-immune au cours de laquelle le système immunitaire s'attaque à nos propres tissus. Il peut donc agresser de nombreux organes comme la peau, les muscles et les articulations, le cœur, les poumons, les reins, le système nerveux, les vaisseaux sanguins et les cellules sanguines. Ceci explique donc la diversité des symptômes [29]

II.2.1. Signes généraux : [30]

II.2.1.1. La fatigue : est l'un des symptômes les plus courants et peut être observée chez presque tous les patients (80 % à 100 %). Cela n'est pas corrélé à l'activité de la maladie elle-même, mais semble être associé à d'autres facteurs tels que la dépression, le stress, l'anémie, le tabagisme, le manque d'activité physique, les troubles du sommeil et la fibromyalgie associée.

II.2.1.2. La fièvre : peut être trouvée chez plus de 50 % des patients atteints de LES ; il peut s'agir d'une manifestation du LES en soi ou d'un symptôme lié à une infection induite par le LES ou à une réaction médicamenteuse indésirable au LES.

II.2.1.3. Changements de poids : la perte de poids est généralement observée avant le diagnostic de LES, alors que la prise de poids semble être liée aux corticostéroïdes ; les effets secondaires sont : une augmentation de l'appétit et des niveaux de liquide liés au déséquilibre des électrolytes et de l'albumine liés aux niveaux de liquide.

II.2.2. Manifestations cutanées :

Les lésions cutanées sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire, ce qui explique leur localisation caractéristique dans les zones photo-exposées (visage, décolleté, mains). [18]

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre, elles peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre. On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite. [13]

Les nombreuses manifestations cutané-muqueuses observées ont une grande valeur diagnostique et parfois pronostique. Elles sont fréquentes (80%) et révélatrices dans 25% des cas. Elles peuvent précéder les autres manifestations de plusieurs années. [13]

Les différents types de lupus cutanés peuvent être associés chez un même malade et tous les types de lupus cutanés peuvent être présents dans le lupus érythémateux aigu disséminé, avec une fréquence d'association très variable selon les cas. [13]

II.2.2.1. Lésions lupiques : [9]

On distingue, avec Gilliam et al. , trois types de lésions cutanées lupiques :

II.2.2.1.1. le lupus cutané aigu avec érythème malaire (verspertilio) :

Cet érythème des pommettes s'étend volontiers au décolleté, il prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Cette éruption peut siéger à d'autres zones cutanées, dos des doigts notamment, avec un aspect érythémato-papulo-squameux épargnant les régions articulaires. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux. Plus rarement il s'agit de lésions bulleuses.

II.2.2.1.2. le lupus chronique :

Dominé par les lésions de lupus discoïde, plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulosquameux, plus rarement prenant un aspect hypertrophique.

Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopecie définitive, voire aux membres. On y rattache les lésions de lupus profonds : dermohypodermite nodulaire, ou panniculite, siégeant aux points de pression, pouvant s'ulcérer, en particulier après une biopsie et le lupus-engelure ;

II.2.2.1.3. le lupus cutané subaigu :

Sert de lien entre les manifestations dermatologiques précédentes et peut prendre deux aspects : un aspect papulo-squameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique.

Une photosensibilité cutanée, en particulier chez les sujets de race blanche, est retrouvée chez 10 à 50 % des malades. Elle serait plus fréquente en cas de lésions de lupus cutané subaigu ou de lupus chronique.

II.2.2.2 Lésions de vascularite : [9]

Elles sont un indice précieux d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents : érythème et œdème périunguéal, à la sertissure des ongles, à la pulpe des doigts,

aux éminences thénar et hypothénar. Il peut s'agir également de purpura ou de pétéchies, de télangiectasies, d'une livedo réticulaire, d'urticaire, plus rarement de nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde, voire d'ulcération de jambe ou de gangrène distale.

II.2.2.3. Lésions des muqueuses et des phanères : [9]

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus actif, en particulier les ulcérations du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales. Il peut s'agir plus rarement de lésions discoïdes ou de perforations de la cloison nasale. L'alopecie peut être soit diffuse, en rapport avec l'évolutivité de la maladie, soit circonscrite en plaques, parfois cicatricielle des lésions de lupus discoïde guéri.

Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèches doivent faire rechercher un syndrome des antiphospholipides associé.

II.2.3. Manifestations rhumatologiques : [9]

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux, et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur 10.

II.2.3.1. Arthralgies et arthrites :

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, et résistent volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent de myalgies. Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 80 % des malades au moment du diagnostic.

Leur évolution est soit aiguë, volontiers fluxionnaire, soit subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires, rappelant des nodules rhumatoïdes. Elles sont parfois chroniques, réalisant trois aspects principaux : soit une synovite non destructrice et non déformante (5 % des malades vus en rhumatologie), soit une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5 % des cas), sans destruction radiologique, soit plus rarement forme déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde (appelées parfois «rhupus»).

On définit également des formes chroniques avec œdèmes volumineux des extrémités réalisant un tableau analogue à celui du rhumatisme œdémateux du sujet âgé.

II.2.3.2. Ostéonécroses aseptiques :

Leur fréquence clinique moyenne est de 10 à 15 %, mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'imageries par résonance magnétique (IRM) systématiques a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux (44 %) survenant dès le premier mois de corticothérapie. Leur date de découverte clinique est variable, en moyenne 2 ans après le début reconnu du lupus.

Les os les plus souvent touchés sont par ordre de fréquence décroissante : l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale, mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe.

La bilatéralité est fréquente, ainsi que les atteintes multiples. La symptomatologie est identique à celle des formes idiopathiques. Le rôle favorisant des fortes doses de corticoïdes est souligné par tous les auteurs (40 mg de prednisone par jour chez 93 % des malades de Zizic et al.). Pour certains auteurs, intervient également la dose cumulative des six premiers mois de traitement.

D'exceptionnelles ostéonécroses ont été rapportées chez des lupiques n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes. On a incriminé sans preuve l'existence d'une vascularite des vaisseaux épiphysaires. Une thrombose pourrait être favorisée par la présence d'anticorps antiphospholipides. Leur caractère multiple et souvent massif, en particulier au genou, peut rendre compte de leur mauvaise tolérance fonctionnelle, conduisant à une arthroplastie dont les résultats mécaniques sont, en règle, bons.

II.2.3.3. Arthrites septiques :

Première cause de mortalité, une infection doit toujours être recherchée devant une mono-arthrite survenant chez un lupique. Elle survient volontiers sur une articulation fragilisée par une synovite ou une nécrose, chez un patient recevant une corticothérapie générale. Le genou est le siège habituel de l'infection qui est due soit à des germes pyogènes, Gram + et Gram -, parfois des salmonelles, soit au bacille de Koch.

II.2.3.4. Manifestations musculaires :

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases

est plus rare, mais dans ce cas, l'évolution peut être indiscernable d'une myosite primitive. Elle est habituellement modérée.

II.2.3.5. Fibromyalgie :

Une symptomatologie douloureuse répondant aux critères de fibromyalgie est observée chez 5 à 12 % des lupus, plus souvent chez les sujets blancs que dans les populations noires américaines ou d'origine mexicaine.

II.2.3.6. Densité minérale osseuse et ostéoporose :

La densité minérale osseuse moyenne des femmes lupiques avant la ménopause est diminuée dans 12 à 25 % des cas, baisse corrélée à la corticothérapie, mais pas à l'activité du lupus.

La fréquence de l'ostéoporose lombaire trabéculaire a été chiffrée à 14 % chez des femmes lupiques asiatiques non ménopausées traitées par corticoïdes, et à 6% dans une population européenne après 10 ans d'évolution.

II.2.4. Manifestations rénales : [31]

L'atteinte rénale survient souvent, mais pas toujours, lors des premières années. La fréquence de cette atteinte rénale est estimée par les paramètres biologiques usuels à 40 % des patients.

Le plus souvent, les manifestations cliniques initiales de cette atteinte rénale sont assez pauvres, et c'est la surveillance systématique des urines, par recherche d'une protéinurie entre et à chaque consultation (bandelette urinaire), qui permet de la révéler.

Rarement certains signes cliniques (asthénie importante, œdème des membres inférieurs, hypertension artérielle) motivent la réalisation d'une bandelette urinaire et d'examen biologiques.

II.2.5. Manifestations neurologiques (lupus neuropsychiatrique) : [27]

Les manifestations neurologiques sont fréquentes, mais extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique : 19 syndromes ont été définis par le collège américain de rhumatologie (12 syndromes neurologiques centraux et sept syndromes neurologiques périphériques). Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue schématiquement:

- crises comitiales (15 %) de tous types, dépourvues de signification péjorative quand elles sont isolées (associées à la présence d'anticorps antiphospholipides). Elles peuvent précéder

les autres manifestations systémiques de plusieurs années, posant alors le problème d'un lupus induit par les anti-comitiaux ;

- manifestations focales dominées par les accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides. En l'absence de traitement, ils comportent un risque majeur de récurrence à court ou à moyen terme ;
- manifestations diffuses : troubles mnésiques et cognitifs fréquents, mais généralement mineurs, troubles de conscience d'importance variable.

De nombreux syndromes psychiatriques, parfois graves et révélateurs et pouvant comporter un risque suicidaire, ont été rapportés. L'expression psychiatrique la plus typique du neurolupus se manifeste précocement dans l'histoire de la maladie, est parfois révélatrice du lupus, et peut associer syndrome hallucinatoire, syndrome délirant et syndrome confusionnel chez un sujet jeune ayant éventuellement d'autres signes de poussée lupique. Des syndromes catatoniques, des troubles de la personnalité ou obsessionnels compulsifs ont été également décrits.

Les manifestations directement liées au LES doivent être distinguées des complications psychiatriques de la corticothérapie et des états anxiodépressifs de rencontre.

Les symptômes psychotiques comme les hallucinations visuelles ou auditives et les épisodes maniaques sont beaucoup moins fréquents que l'anxiété, l'insomnie ou l'irritabilité.

II.2.6. Manifestations hématologiques : [27]

Manifestations hématologiques Les manifestations hématologiques peuvent concerner les trois lignées :

- une anémie inflammatoire accompagne les poussées marquées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs positif immunoglobuline G (IgG)-complément (5-10 %), souvent corticosensible, est parfois révélatrice. Les autres causes d'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, microangiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique, etc.) sont plus rares ;
- une leucopénie modérée, résultant d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie est fréquente ;

- une thrombopénie périphérique (15 % à 25 %) accompagne parfois les poussées et peut précéder le LES. Souvent latente, parfois responsable d'un simple purpura, rarement d'hémorragies viscérales, cette thrombopénie, liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires, n'est pas toujours corticosensible ;
- les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25 %).

II.2.7. Manifestations respiratoires : [27]

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires), mais les atteintes pleurales dominent. On distingue :

- l'atteinte pleurale avec ou sans épanchement (pleurite « sèche ») c'est la manifestation respiratoire la plus fréquente. Elle peut être asymptomatique ou donner une douleur thoracique, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée. Une pleurésie est observée dans 25 % des cas, uni- ou bilatérale, exsudative et lymphocytaire (devant faire éliminer une embolie pulmonaire et/ou une infection);
- plus rarement, l'hypertension pulmonaire : sa prévalence est estimée entre 2,8 % et 14 % au diagnostic en fonction des séries et des critères diagnostiques. Dans les séries où le diagnostic d'hypertension pulmonaire (HTP) est porté après cathétérisme droit, il s'agit, pour la moitié des cas, d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) alors qu'une cause secondaire est identifiée pour l'autre moitié : postembolique, cause cardiaque gauche. L'HTAP est une complication grave du LES;
- les atteintes pulmonaires parenchymateuses de traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité impose d'écarter une origine infectieuse, notamment tuberculeuse.

II.2.8. Manifestations cardiaques : L'atteinte des 3 tuniques est possible : [17]

- péricardite,
- myocardite,
- valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (endocardite de Libman-Sacks), fortement associée à la présence d'aPL ;

Insuffisance coronarienne rare, résultant de thromboses dans le cadre d'un SAPL et/ou d'une athérosclérose accélérée par la corticothérapie prolongée et/ou par un contrôle insuffisant du LES.

II.2.9. Manifestations vasculaires: il s'agit de : [17]

Phénomène de Raynaud fréquent (35 %), mais rarement compliqué.

Hypertension artérielle souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de forte corticothérapie, voire de microthromboses intrarénales.

Thromboses veineuses, artérielles, ou microvasculaires, parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'anticorps antiphospholipides et spontanément récidivantes dans le cadre d'un SAPL (Annexe 3) :

- atteintes veineuses concernant surtout les veines profondes des membres, mais avec une relative prédominance pour les sièges atypiques (veines sus-hépatiques, surrenaliennes, membres supérieurs, etc.),
- atteintes artérielles affectant principalement les vaisseaux intracrâniens, mais comportant aussi des infarctus viscéraux de gravité variable.

II.2.10. Manifestations ophtalmologiques : On distingue : [27]

- Atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique latente et aspécifique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites
- Association à un syndrome sec oculaire dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren
- Risque de toxicité oculaire des amino-4-quinoléines pratiquement nul quand les règles de prescription et de surveillance sont respectées.

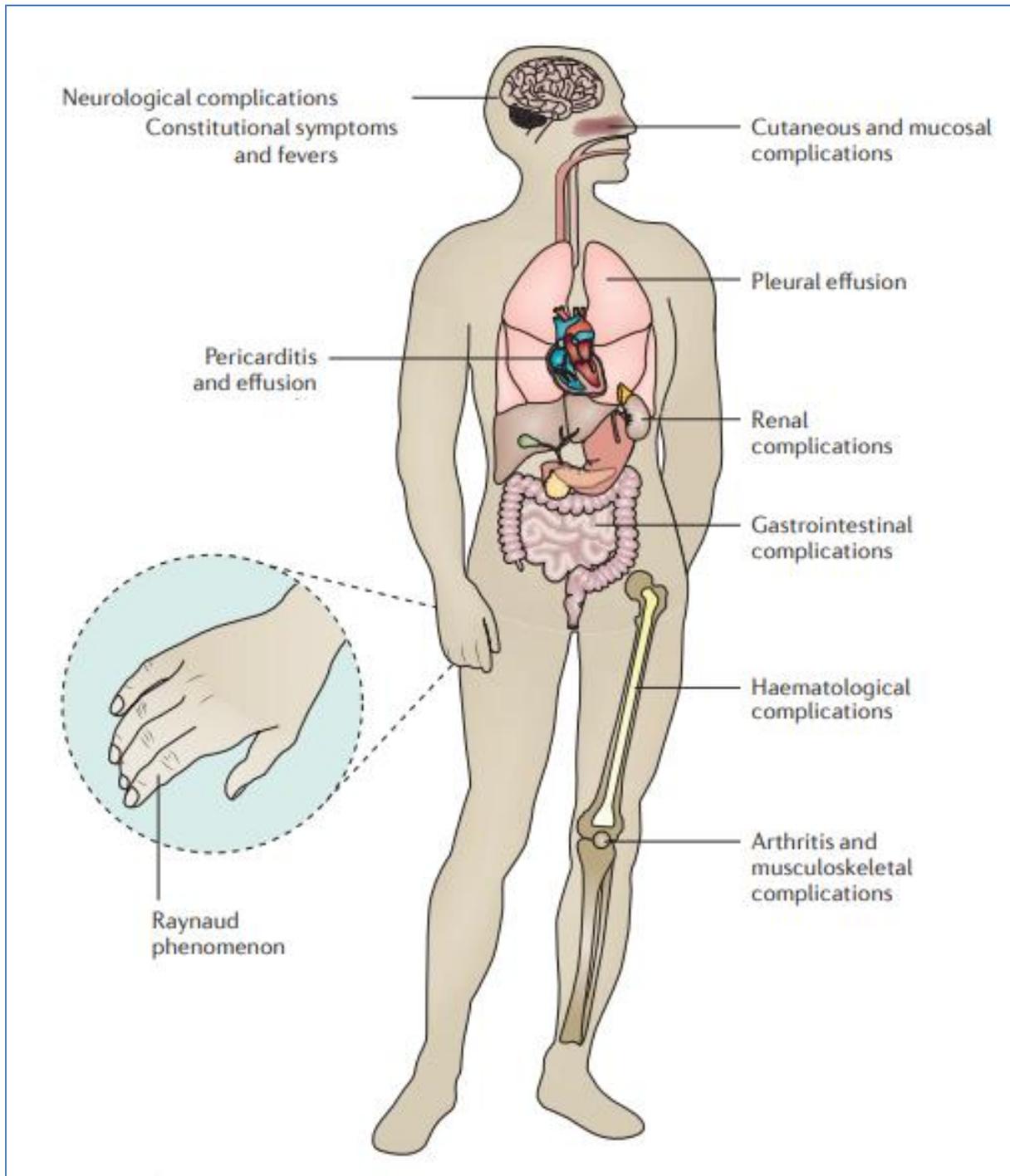


Figure 2 : Hétérogénéité clinique du LES [12].

Chapitre III : Traitement.

III.1. Les règles hygiéno-diététiques :

Le lupus érythémateux systémique peut impacter l'équilibre alimentaire des patients. Il n'existe pas actuellement de protocole de prise en charge diététique spécifique au lupus érythémateux systémique, alors qu'il s'agit d'un sujet d'intérêt pour les patients.

III.1.1. L'obésité : [33]

L'obésité est un facteur de risque très présent dans la population lupique. Ainsi, dans la cohorte Lumina, composée de 364 patients lupiques, 56 % d'entre eux étaient en surpoids (indice de masse corporelle [IMC] > 25 kg/m²) et 28 % présentaient une obésité (IMC > 30 kg/m²).

Une autre étude indique qu'au cours du LES, l'obésité est associée à des capacités fonctionnelles altérées, à un niveau de fatigue plus important, à des douleurs accrues ainsi qu'à des facteurs inflammatoires majorés. Ces travaux montrent qu'il est très intéressant de proposer des mesures diététiques adaptées aux patients lupiques.

III.1.2. Les régimes : [32]

III.1.2.1. Le régime glucidique :

Le régime glucidique n'est pas envisageable car il faudrait réduire l'apport de ces nutriments de 30 à 40 % pour obtenir un effet bénéfique, ce qui n'est bien évidemment pas réalisable.

III.1.2.2. La consommation des lipides :

La consommation des lipides doit être réévaluée afin de prévenir la formation des plaques d'athérome favorisée par la maladie. D'une manière générale, il est recommandé d'éviter les aliments riches en cholestérol comme les charcuteries, le jaune d'œuf, certains crustacés, les fromages gras ou encore les plats préparés.

Il est recommandé de diminuer sa consommation d'acides gras saturés (beurre) et d'opter pour des produits riches en acides gras mono- ou polyinsaturés (margarines enrichies, huiles végétales). Les deux principales familles d'acides gras polyinsaturés sont les acides gras oméga 6, et les acides gras oméga 3. Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur 60 patients lupiques qui recevaient une supplémentation en acides gras oméga 3 à hauteur

de 3 g/ jour pendant 24 semaines. Cette mesure a permis la réduction des poussées mais a eu aussi un effet bénéfique sur les fonctions endothéliales, via la diminution du stress oxydatif et, par conséquent, la réduction du risque cardiovasculaire.

III.1.2.3. Les fibres :

Un apport quotidien en fibres permet de réduire l'absorption des glucides et des lipides, donc les hyperlipidémies. De plus, les fibres améliorent le transit intestinal et augmentent la sensation de satiété. Elles limitent également le passage du cholestérol d'origine alimentaire. Leur rôle protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires n'est plus à démontrer. Elles diminueraient le risque d'événement coronarien de 14 % et la mortalité coronarienne de 27 %.

Leur consommation est fortement recommandée chez les patients lupiques afin de limiter le syndrome métabolique ainsi que les dyslipidémies, très courantes au cours de la maladie. Il est conseillé de consommer 14 g de fibres pour 1 000 calories, tout en buvant suffisamment. Une étude japonaise a démontré qu'il existerait même une relation inverse entre l'absorption de fibre et la sévérité du LES.

Cependant, la consommation de fibres en trop grande quantité entraînerait une diminution de l'absorption de certains minéraux, protéines et vitamines primordiales dans la prise en charge de la maladie.

III.1.3. Les vitamines et oligoéléments :

Les chercheurs se sont intéressés à l'effet de deux des principales vitamines (B et D) mais aussi de certains oligoéléments (calcium et sélénium) sur le LES.

III.1.3.1. Vitamine D :

Une carence en vitamine D est très fréquente chez les patients atteints de LES. Tout d'abord, ils sont peu exposés au soleil. Ou, dans le cas d'une photosensibilité, le risque de carence est multiplié par 3,5 et jusqu'à 5,7 en cas d'utilisation d'une photoprotection. Par ailleurs, une surcharge pondérale constitue un facteur de risque très important de développer un déficit en vitamine D. Enfin, l'hydroxychloroquine, traitement de fond du LES, empêcherait la formation de la vitamine D3 (forme biologiquement active de la vitamine D) à partir de la vitamine D2 (forme biologiquement inactive).

Les récepteurs de la vitamine D3 sont présents à des concentrations significatives au niveau de la membrane de nombreuses cellules immunitaires (lymphocytes T, macrophages notamment), ce qui laisse supposer un rôle immunomodulateur.

Ainsi, une étude réalisée chez l'homme à partir de cellules mononucléées de patients lupiques en poussées exposées à la vitamine D a montré une réduction de la différenciation lymphocytaire B associée à une diminution de la production d'IgG. La formation d'anticorps anti-ADN semblait également décroître. Il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation de la vitamine D dans le LES en prévention des poussées de la maladie. Cependant, les patients présentant le moins de poussées sont le plus souvent non carencés en vitamine D. Il serait donc intéressant de faire du dosage biologique de cette vitamine un marqueur d'activité de la maladie.

Malgré l'absence de données cliniques fiables, il reste néanmoins très intéressant de supplémenter les patients lupiques présentant de nombreuses poussées, à hauteur de 30 ng/ml, bien que ce seuil défini pour l'homéostasie osseuse ne permette peut-être pas d'obtenir l'effet immunorégulateur souhaité.

III.1.3.2. Vitamines B6 et B12 :

Il est recommandé de supplémenter en vitamines B6 et B12, cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine, les patients lupiques développant une hyper-homocystéinémie, souvent associée à l'apparition d'une athéromatose. Les vitamines B auraient également un effet bénéfique au niveau sérique sur des marqueurs inflammatoires (cytokines et protéine C réactive). Il semblerait qu'il existe une corrélation directe entre l'apport de vitamine B6 et une réduction de l'activité lupique. Pour toutes ces raisons, il est recommandé d'augmenter la consommation de céréales, de légumes et de fruits riches en vitamines B.

III.1.3.3. Le calcium :

Afin de limiter le risque d'ostéoporose et de fractures, une supplémentation en vitamine D et en calcium est préconisée. Un régime alimentaire comprenant plus de 1 500 mg/jour de calcium et plus de 20 ng/ml de vitamine D est donc fortement encouragé.

III.1.3.4. Le sélénium :

Le sélénium a fait l'objet de plusieurs études visant à déterminer son influence dans la maladie lupique. Il semblerait que cet antioxydant naturel augmente les propriétés anti-inflammatoires et diminue le taux d'anti corps anti-ADN.

III.2. Traitement médicamenteuse :

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge thérapeutique à plusieurs objectifs : [34]

- a. **À court terme** : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves ;
- b. **À moyen terme** : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récives thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle, préserver la fertilité ;
- c. **À long terme** : limiter les séquelles du LS et les effets délétères des traitements

III.2.1. La corticothérapie :

La corticothérapie est une des pierres angulaires du traitement du LES. Elle permet un meilleur contrôle de l'activité de la maladie et une réduction du risque de séquelles, néanmoins elle expose à des complications iatrogènes [35].

Les corticoïdes exercent un effet anti-inflammatoire important sur différentes fonctions du système immunitaire inné et adaptatif. Ils inhibent la réponse cellulaire T et B ainsi que les fonctions effectrices des monocytes et des polynucléaires neutrophiles. À l'échelle cellulaire, ils inhibent l'activité de NF- κ B. C'est cette dernière fonction qui est reconnue comme responsable des formidables propriétés anti-inflammatoires de cette molécule. Des données plus récentes suggèrent que les corticoïdes pourraient aussi avoir un effet sur la signature interféron (IFN) [36].

Le principe général est de n'utiliser la corticothérapie dans les formes bénignes qu'en cas d'échec des AINS et des antimalariques de synthèse, en évitant de dépasser 15 à 20 mg/j de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, et en sevrant ensuite progressivement. Les prises fractionnées 2 fois par jour sont mieux adaptées aux manifestations articulaires. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg/j de prednisone, parfois précédée d'une utilisation parentérale, sous la forme d'assauts de méthylprednisolone. Ce schéma est

adapté aux formes rénales graves avec néphropathie glomérulaire proliférative, aux atteintes neurologiques graves, aux thrombopénies immunologiques sévères avec un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³ ou aux hémolyses sévères. Les pleurésies et péricardites de faible abondance justifient des doses intermédiaires: le plus souvent, 0,5 mg/kg/j de prednisone [36].

La piètre tolérance à long terme des corticoïdes est connue de longue date dans le LES. C'est notamment le cas sur le plan cardiovasculaire : des doses supérieures à 10 mg/j de prednisone entraînent une augmentation de plus de 7,5 % du cholestérol et de 1 mmHg de la tension artérielle, ainsi qu'une prise de poids de plus de 2 kg. On comprendra donc aisément que les corticoïdes augmentent le risque de mortalité. Ils représentent aussi la principale cause de séquelles évaluées par le score SLICC/ACR, avec notamment une majoration du risque infectieux, d'ostéonécrose, d'ostéoporose, de myopathie, de diabète, mais aussi de fragilité cutanée et de cataracte. Des doses inférieures à 7,5 mg/j ou l'utilisation exclusive de bolus de méthylprednisolone ne semblent en revanche pas associées à un risque de séquelles. Pour toutes ces raisons, éviter une imprégnation cortisonique prolongée constitue le nouvel objectif que se sont imposé plusieurs équipes [36].

III.2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens :

L'aspirine (3 à 4 g/jour) peut être utilisée tout comme les AINS en première ligne des traitements des douleurs articulaires au cours du lupus. La toxicité de ces traitements en limite l'utilisation au long cours, surtout chez les patientes ayant une atteinte rénale sous-jacente. Certaines complications des AINS sont propres à la maladie lupique comme la méningite aseptique [37].

Du fait du risque cardiovasculaire induit par les AINS, leur utilisation doit être limitée dans le temps, quelques semaines par exemple pour passer le cap d'une poussée articulaire modérée. Durant le traitement, il est conseillé de surveiller la pression artérielle et la fonction rénale [38].

III.2.3. Les antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine et chloroquine.

Les antipaludéens et en particulier l'hydroxychloroquine (HCQ) sont devenus la clef de voûte du traitement du LES. La chloroquine (CQ) est principalement utilisée en cas d'intolérance à l'HCQ ou d'inefficacité. L'HCQ et la CQ ont de multiples effets sur le système immunitaire, notamment l'augmentation du pH intralysosomal dans les cellules présentatrices d'antigène et l'inhibition de l'activation des TLR sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Les antipaludéens ont prouvé leur efficacité dans le traitement des atteintes articulaires et cutanées du LES. Leur interruption est associée à une augmentation du risque de poussée. Ils se sont également montrés bénéfiques pour réduire les lésions organiques. L'observance thérapeutique aux antipaludéens est indispensable à une prise en charge efficace des patients atteints de LES. Le dosage de la concentration sérique de l'HCQ est un bon reflet de l'observance thérapeutique. Une faible concentration < 200 ng/mL est communément retrouvée chez les patients non compliants, ce qui permet de distinguer une efficacité du traitement par HCQ de la non-adhésion du patient. Au cours de ces dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés concernant l'optimisation de l'utilisation des antipaludéens tels que la mise en évidence de l'effet délétère du tabac, la validation du seuil de concentration sanguine (> 750 ng/mL) et le choix d'une stratégie optimale en cas d'effets indésirables.

Dans le lupus érythémateux cutané (LEC), en cas d'échec du traitement par HCQ, le passage à la CQ semble efficace dans plus de la moitié des cas. De plus, l'HCQ a montré des effets bénéfiques sur le risque de thrombose et d'infection, améliorant ainsi la prise en charge globale des patients, ces complications représentant une cause majeure de morbidité dans le LES.

La suspicion d'une toxicité rétinienne aux APS constitue une contre-indication définitive à leur reprise en raison du risque irréversible de rétinopathie pouvant se poursuivre voire s'aggraver parfois jusqu'à une dizaine d'années après l'arrêt du traitement [38].

III.2.4. Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont des puissants médicaments destinés à soulager l'inflammation et à supprimer les auto-anticorps nocifs, et leur prescription est fréquente lorsque les corticoïdes ne suffisent pas à contrôler le lupus ou que la cortisone entraîne trop d'effets secondaires [28].

Les principaux immunosuppresseurs utilisés au cours du lupus sont : le methotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide, le ciclosporine, le mycophénolate mofétil et son proche parent l'acide mycophénolique [39].

Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité de la maladie et de la gravité de l'atteinte viscérale [35].

III.2.4.1. Les immunosuppresseurs antimétaboliques :

III.2.4.1.1. Méthotrexate

Le méthotrexate est un agent anti-métabolique inhibant la dihydrofolate réductase jouant un rôle important dans la synthèse des nucléotides pyrimidiques et de la thymidylate. De cette manière, il induit l'apoptose des cellules de l'inflammation. Le méthotrexate réduit également les cytokines pro-inflammatoires [40].

Le méthotrexate a été initialement développé dans les années 1950 en tant que traitement anti-cancéreux. Sa première utilisation à faible dose a été rapportée en 1967 chez des patients atteints de LES, puis dans les années 1970. Un premier essai clinique contrôlé en 1999 a montré que le méthotrexate 15 à 20 mg/semaine pendant 6 mois était efficace pour contrôler l'activité cutanée et articulaire du LES et permettait d'épargner la prednisone [40].

Au cours d'une étude rétrospective portant sur 43 patients atteints de LEC et traités par méthotrexate à raison de 15 à 25 mg par semaine, 98 % des patients ont montré une amélioration des lésions cutanées en particulier dans les formes discoïdes et subaiguës. Les récentes recommandations Européennes pour la prise en charge du LEC encouragent l'utilisation du méthotrexate en traitement systémique de seconde intention en cas d'échec des antipaludéens. La plupart des données relatives à l'efficacité du MTX sur les manifestations spécifiques du LES concernent les manifestations articulaires et cutanées, c'est pourquoi le méthotrexate est principalement utilisé en présence de symptômes articulaires afin de réduire les douleurs et les gonflements articulaires et dans un but d'épargne cortisonique [40].

Les effets indésirables les plus fréquentes sont la stomatite, les nausées et l'asthénie. Ces dernières se manifestent généralement le jour de la prise de la médication et s'atténuent par la suite. L'usage à long terme de MTX est associé à un risque de toxicité hépatique, pouvant mener ultimement à la cirrhose [39].

Plus rarement, le MTX peut causer une neutropénie ou une anémie macrocytaire, réversible à l'arrêt du traitement. Cette dernière est particulièrement associée à l'usage concomitant de SULFAMETHOXAZOLE/ TRIMETHOPRIM (Bactrim ou Septra). Cette association doit être évitée. De plus, une augmentation isolée du VGM peut prédire une toxicité hématologique éventuelle [41].

Parmi les effets secondaires plus rares, des réactions d'hypersensibilité pulmonaire (idiosyncrasique) peuvent survenir, habituellement dans les premiers mois du traitement. Une maladie pulmonaire préexistante en est un facteur de risque [39].

On note une tératogénicité significative associée à l'utilisation du méthotrexate qui conduit à contre-indiquer ce traitement en cas de grossesse [40].

III.2.4.1.2. L'azathioprine :

L'azathioprine (AZA) est un immunosuppresseur précieux pour le traitement des manifestations multiples du lupus érythémateux disséminé (LED) [42], généralement en association avec des corticostéroïdes. Utiliser pour la première fois dans le traitement du LES en 1967 [40].

Est une prodrogue métabolisée dans le foie en 6-mercaptopurine, puis en acide 6-thioinosinique, composé actif qui va inhiber le métabolisme des purines en intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules prolifératives. Cette molécule entraîne une lymphopénie, et abaisse surtout le nombre des LT CD8+ [43].

L'azathioprine est couramment utilisée comme agent d'épargne des glucocorticoïdes et comme traitement d'entretien à long terme pour un certain nombre de manifestations du LES, notamment le lupus rénal, neuropsychiatrique et hématologique. Mais il est certainement moins efficace sur les manifestations rénales glomérulaires que le cyclophosphamide [40].

De plus, l'utilisation de l'azathioprine était associée à une réduction significative de la mortalité chez les patients atteints de LES et le sous-groupe de néphrite lupique, il prévenant les poussées de la maladie et en réduisant la dose de glucocorticoïdes d'entretien et donc les effets indésirables associés [44].

Les effets secondaires les plus fréquents d'Aza sont de nature infectieuse, hématologique et gastro-intestinale [45].

Les épisodes infectieux sont assez fréquents, et les infections sévères sont observées avec une incidence de 5,6 à 22 %. Il s'agit d'infections bactériennes (pneumopathies...) ou virales (Herpès virus...) [42].

La fréquence des effets secondaires hématologiques est variable. Le paramètre le plus souvent mesuré est la numération leucocytaire, à la recherche d'une leucopénie. La sévérité de celle-ci

n'est que rarement précisée. Selon les essais, elle survient chez 1,4 à 9,6 % des patients. Par ailleurs, il convient de rappeler que l'association à l'allopurinol, qui majore le risque de myélotoxicité constitue une contre-indication absolue [42].

La survenue d'une toxicité hépatique n'est pas systématiquement rapportée. Lorsque c'est le cas, une cytolyse hépatique est observée chez moins de 5 % des patients. D'autres événements sont irrégulièrement rapportés tels l'aménorrhée ou l'alopecie [42].

Il existe des données en faveur d'un excès de risque de cancer, notamment cutané, éventuellement lié à l'utilisation d'Aza. La durée de traitement et la dose cumulée ayant un rôle primordial. Les événements indésirables ayant abouti à l'arrêt du traitement touchent selon l'indication entre 20 et 30 % des patients [42].

L'utilisation de l'AZA au cours de la grossesse est autorisée et ne présente aucun risque tératogène comparativement aux autres traitements immunosuppresseurs administrés dans le LES [40].

III.2.4.1.3. Le mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil est le chef de file des nouveaux immunosuppresseurs utilisé au cours du lupus, développé initialement en prévention du rejet de greffe, il est désormais largement utilisé dans les atteintes graves du lupus ainsi qu'au cours des vascularites systémiques [46].

Le MMF est une prodrogue inactive hydrolysée dans l'intestin en MPA (acide mycophénolique). En tant qu'inhibiteur sélectif non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase, le MPA bloque la synthèse de novo des nucléotides guanosiniques sans être incorporé à l'ADN. C'est pourquoi le MPA a des effets cytostatiques sur les lymphocytes T et B et inhibe la formation d'anticorps. Il empêche l'adhésion intercellulaire des lymphocytes et des monocytes aux cellules endothéliales et peut bloquer le recrutement des leucocytes sur les sites inflammatoires [40].

C'est au cours des néphropathies lupiques graves que le MMF a été le mieux étudié. Plusieurs études contrôlées ont montré qu'il était non seulement une alternative efficace au cyclophosphamide comme traitement d'entretien une fois la glomérulopathie contrôlée, mais également en traitement d'attaque. Ces études ont montré en outre que les effets secondaires

et notamment les complications infectieuses, étaient moins fréquents avec le MMF qu'avec le cyclophosphamide [47].

Des effets secondaires hématologiques à type de cytopénies sont possibles ce qui justifie une surveillance de l'hémogramme. Une intolérance digestive est fréquente en particulier en début de traitement [47].

On note une tératogénéicité significative associée à l'utilisation du MMF qui conduit à contre-indiquer ce traitement durant la grossesse [40].

III.2.4.2. Les agents alkylants :

III.2.4.2.1. Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive, métabolisée par le cytochrome P450 et aboutissant à la formation d'un métabolite actif, la moutarde phosphoramidate, et d'un métabolite inactif, l'acroléine. La moutarde phosphoramidate agit comme agent alkylant et réagit avec les purines pour former des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles de l'ADN, inhibant ainsi les réponses des lymphocytes T et B [40].

Il reste un traitement de référence dans les complications sévères du lupus notamment rénales ou neuro psychiatriques [47]. Son efficacité dans le LES a été rapportée pour la première fois en 1954 par Dubois [40].

Selon Le protocole national de Diagnostic et de Soins (PNDS) du Lupus Systémique plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés: [25]

- Schéma type EURO- LUPUS : 500 mg de CYC par voie IV toutes les 2 semaines pendant 3 mois (6 injections)
- Schéma type NIH court : CYC par voie IV de 0,5 à 0,8 g/m² de surface corporelle (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) toutes les 4 semaines pendant 6 mois.

La forme orale du Cyclophosphamide n'est plus qu'exceptionnellement utilisée (formes réfractaires) du fait de sa toxicité (fortes doses cumulées) [25].

Le cyclophosphamide est un médicament qui réduit fortement l'immunité du patient et induit des effets secondaires qu'il convient de surveiller étroitement grâce à des examens de laboratoire [48].

Un traitement à long terme comporte un risque de l'induction d'une stérilité qui survient après une dose cumulée de cyclophosphamide variable selon l'âge de la patiente. Le risque de lymphome et de cancer solide est aussi lié à la dose cumulative, ce risque est faible pour une dose cumulée inférieure à 15 g [49].

Le risque infectieux du cyclophosphamide est très élevé, notamment s'il est associé à d'autres agents interférant avec le système immunitaire tels que des corticostéroïdes à haute dose [43]. Il s'agit d'infections bactériennes classiques, mais surtout d'infections opportunistes virales, parasitaires ou fongiques. Il existe un risque de pneumocystose pulmonaire et de toxoplasmose viscérale [45].

Le risque de toxicité hématologique justifie aussi la surveillance stricte de l'hémogramme avec une adaptation des doses en fonction du nadir de polynucléaires après la perfusion [45].

On note une tératogénéicité significative associée à l'utilisation du cyclophosphamide qui conduit à contre-indiquer ce traitement durant la grossesse, et des concentrations non négligeables sont présentes dans le lait maternel donc contre-indiquent l'allaitement [40].

III.2.4.3. Inhibiteurs de la calcineurine :

III.2.4.3.1. Ciclosporine A :

Il s'agissait du premier immunosuppresseur permettant une immunorégulation sélective des lymphocytes T sans toxicité excessive [40].

L'activité immunosuppressive de la ciclosporine dépend de sa liaison avec la cyclophylène, une protéine intracellulaire qui conduit au blocage des lymphocytes T auxiliaires et à la suppression de la production de l'IL-2 (et de son récepteur) et de l'IFN- γ [40].

Les premières données rapportées dans le LES datent de 1981, et font état d'une efficacité importante s'accompagnant toutefois d'effets indésirables significatifs. L'essai contrôlé multicentrique du BILAG a mis en évidence l'effet d'épargne cortisonique de la ciclosporine A mais cet effet n'était pas supérieur à celui de l'AZA. La ciclosporine A s'est avérée aussi efficace que le CYC au cours de l'essai CYCLOFA-LUNE comme traitement séquentiel d'induction et d'entretien chez les patients atteints de néphrite lupique proliférative mais ne souffrant d'aucune insuffisance rénale [40].

La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). L'hyperlipidémie et l'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents [50].

III.2.4.3.2. Tacrolimus :

Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur lié à la protéine intracellulaire FKBP-12, ce complexe ainsi formé inhibe la calcineurine. Il inhibe le facteur de transcription NF- κ B bloquant ainsi la production des cytokines pro-inflammatoires [40].

Sa première utilisation dans le LES remonte à 1997, principalement comme traitement additionnel dans la néphrite lupique, avec des résultats intéressants mais grévés par des effets indésirables significatifs tels que l'hypertension [40].

Le tacrolimus s'est montré non inférieur au MMF lorsqu'associé à la prednisolone en traitement d'induction dans la néphrite lupique active. Néanmoins, en traitement d'entretien pendant 5 ans, il a été noté une incidence plus élevée de rechutes rénales et une diminution de la fonction rénale avec le tacrolimus comparativement au traitement par AZA [40].

Les recommandations de l'EULAR/ERA-EDTA pour le traitement de la néphrite lupique adulte et pédiatrique encouragent l'utilisation du tacrolimus comme alternative thérapeutique en cas d'atteinte rénale réfractaire au cours du LES [40].

Des études récentes, menées au Japon et en Chine, ont souligné les bénéfiques potentiels du tacrolimus en traitement de substitution ou comme traitement associé au CYC ou au MMF [40].

Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine bien que peut-être moins prononcés. Le tacrolimus n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie [50].

III.2.4.4. Les médicaments immunomodulateurs (IMID)

III.2.4.4.1. Thalidomide et Lenalidomide :

Le thalidomide possède des propriétés immunosuppressives et anti-angiogéniques. Il inhibe la production du TNF- α par les monocytes et module l'expression d'autres cytokines [40].

Le thalidomide est employé depuis 1982 pour traiter les formes réfractaires de LEC. Son efficacité dans le LEC est clairement établie, avec un taux global de réponse de 90 % mais un taux d'interruption pour effets indésirables de 24 %, incluant l'augmentation marquée du risque de thrombose et de neuropathie périphérique [40].

Néanmoins, sa prescription est limitée par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves comme les neuropathies périphériques ou les événements thromboemboliques [51].

Le lénalidomide est un analogue du thalidomide. Ce médicament possède des propriétés immunomodulatrices, anti-angiogéniques et anti-inflammatoires, en inhibant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes [40].

Au cours d'une étude rétrospective, 88 % des patients étaient répondeurs sans survenue ou aggravation de neuropathie périphérique. Tout comme le thalidomide, l'efficacité du lénalidomide est uniquement suspensive et la posologie doit être diminuée jusqu'à la dose minimale efficace. Le lénalidomide semble n'avoir aucun effet sur le titre des anticorps anti-ADN ou le taux du complément et un risque de rechute rénale a été signalé dans une petite étude ouverte [40].

Les effets secondaires attendus sont les neutropénies et les symptômes digestifs [52].

Une tératogénéicité significative a été associée à l'utilisation du Thalidomide et du Lénalidomide ce qui conduit à contre-indiquer ces traitements chez la femme enceinte [40].

III.2.5. La biothérapie :

Des thérapies biologiques contre des cibles moléculaires spécifiques qui jouent un rôle dans la pathogenèse du lupus ont été développées, parmi lesquelles des traitements ciblés sur les cellules B comme le rituximab (anti CD20) ou l'epratuzumab (anti-CD22), une thérapie ciblée par BlyS comme le belimumab, un traitement ciblé par blocage des cytokines comme l'anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1 recombinant humain) ou le sifalimumab (inhibition de l'interféron alpha), et enfin, l'inhibition de l'activation des LT comme l'abatacept (protéine de fusion de CTLA-4 et de la partie Fc de l'IgG1 humaine) [53].

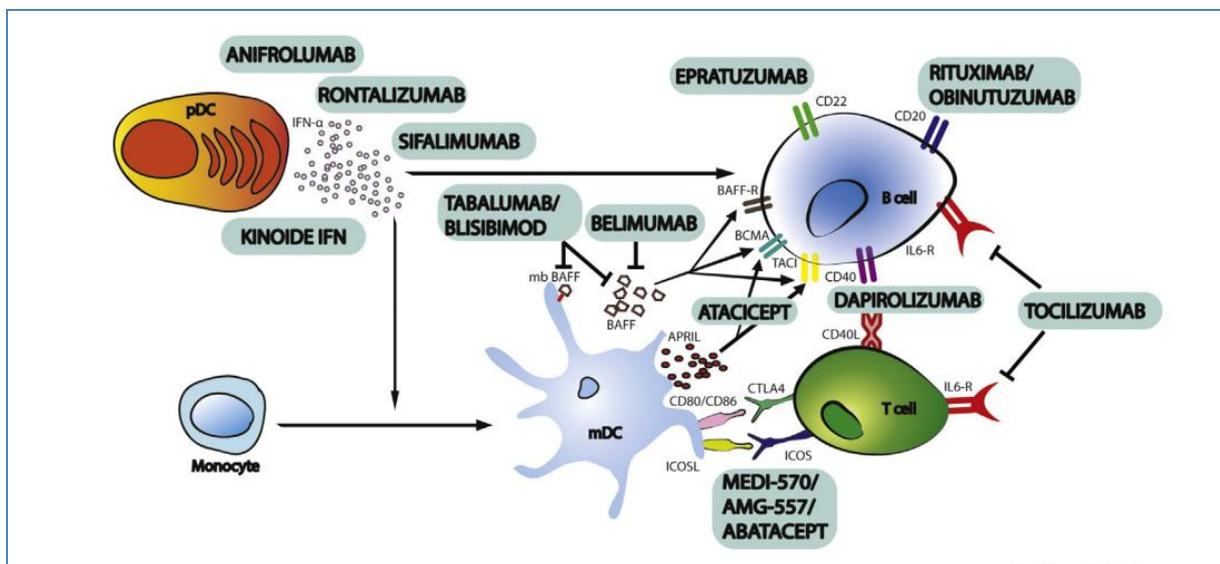


Figure 3. Acteur de la pathogénie du lupus et cibles thérapeutiques explorées ou en cours d'exploration dans le lupus systémique [54].

III.2.5.1. Les Acn dirigés contre les lymphocytes B :

Les objectifs de l'inhibition des LB comprennent l'inhibition non seulement de la réponse humorale à l'auto- ou à l'alloantigène, mais également de la fonction CPA et des interactions des LB/T qui conduisent à une activation et à une prolifération efficaces des LT [55].

Les thérapies cellulaires B peuvent être envisagées dans le contexte des agents qui inhibent la maturation et la différenciation de la cellule B au repos tout au long de son développement en une cellule plasmatique productrice d'anticorps hautement active.

III.2.5.1.1. L'Acm anti-CD20 : Rituximab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se dirige spécifiquement contre la molécule CD20 à la surface des cellules B [49].

Les LB matures et les précurseurs des LB du stade pré-B au stade des LB mémoire sont épuisés par ce composé, en épargnant les cellules pro-B des cellules souches et les plasmocytes différenciés en phase terminale qui n'expriment pas le CD20 [49].

La partie Fc du rituximab est responsable de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et médiée par le complément (CDC), ainsi que de l'apoptose des LB CD20+ [49].

- L'ADCC fait intervenir les récepteurs FC gamma et en particulier le FC gamma RIIIA des cellules NK cytotoxiques pour libérer la granzyme B et les granules de la perforine induisant la mort cellulaire [56].
- la cytotoxicité dépendante du complément est médiée par la voie classique du système du complément. Le complexe C1 se lie aux cellules opsonisées par le rituximab et déclenche la cascade du complément qui se traduit par l'insertion du complexe d'attaque membranaire (MAC) dans la membrane cellulaire cible, compromettant ainsi la membrane et déclenchant la lyse cellulaire [50].
- Il a été démontré que la liaison du rituximab au CD20 induisait l'apoptose dans plusieurs lignées de lymphocytes B par le biais de mécanismes dépendants et indépendants de la caspase [57].

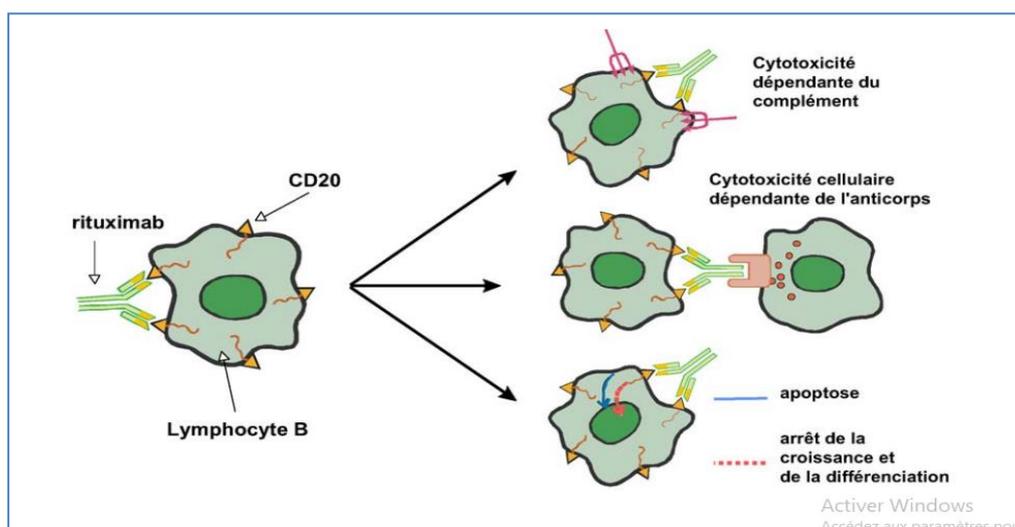


Figure 4. Mécanismes d'action du rituximab [58].

La repopulation des LB, qui survient généralement 6 à 9 mois après l'administration de rituximab, implique principalement un sous-ensemble de LB transitionnels naïfs ou antigéniquement inexpérimentés similaires à ceux après une greffe de moelle osseuse. L'élimination des LB mémoire par le rituximab et la reconstitution d'une population de LB transitionnels naïfs justifient fortement le rôle de cet agent biologique dans le traitement du LES. [49]

Bien que le rituximab n'épuise pas les plasmocytes complètement matures, des cures répétées peuvent entraîner une hypogammaglobulinémie. Cela pourrait être une préoccupation sérieuse chez les patients atteints de LES, qui sont déjà fortement immunodéprimés pour diverses raisons. [49]

Les effets indésirables du Rituximab dans le LES: [49]

Dans l'étude EXPLOERER :

- les taux des événements indésirables graves étaient similaires entre les groupes de patients rituximab et placebo.
- Les réactions à la perfusion (à partir de la troisième perfusion) et la neutropénie étaient numériquement plus fréquentes chez les utilisateurs de rituximab.
- Les taux d'infections graves n'étaient pas significativement plus élevés chez les patients traités par le rituximab.

Dans l'étude LUNAR :

- les taux événements indésirables graves aient été similaires entre les groupes rituximab et placebo.
- la neutropénie, la leucopénie, l'hypotension, les réactions liées à la perfusion, le zona et les infections opportunistes sont survenus à des fréquences plus élevées chez les patients traités par rituximab.

Les données du registre français du rituximab ont révélé que :

- 13 % des patients atteints de LES ont développé des réactions liées à la perfusion du médicament, graves chez 12 % et d'apparition tardive chez 29 % des patients.
- Des réactions de type maladie sérique sont survenues chez 4 % des patients.
- Des infections graves sont survenues chez 9 % des patients qui n'étaient apparemment pas associées à un faible taux d'IgG ou de gamma globuline.

L'hypogammaglobulinémie induite par le rituximab peut être une grave préoccupation, donc ne niveau d'immunoglobuline de base doit être vérifié chez tous les patients atteints de LES et surveillé en série pendant le traitement prolongé par le rituximab.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante rare, progressive et généralement mortelle du SNC causée par le virus JC. La FDA signalé 02 cas mortels de LEMP chez des patients atteints de LES traités par rituximab en 2006, une recherche documentaire a révélé 50 autres cas de LEMP dans des maladies rhumatismales, dont le LES était surreprésenté (64 % de tous).

III.2.5.2.. L'obinutuzumab : un anticorps anti-CD20 de dernière génération : [54]

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20, entièrement humanisé, qui se caractérise par une plus forte cytotoxicité anticorps-dépendante que le rituximab. Un essai de phase II (NOBILITY) est actuellement en cours dans la néphrite lupique classe III et IV.

III.2.5.3. L'Ac m anti-CD22 : L'épratuzumab :

L'épratuzumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD22, a également fait l'objet d'études dans le LES. Le CD22 est une sialoglycoprotéine transmembranaire exprimée à la surface des lymphocytes B matures et qui influence leur migration et leur activation [59]. Il est développé à l'origine pour une utilisation en oncologie puis l'Union Chimique Belge (UCB) autoriser leur utilisation dans les maladies auto-immunes telles que le LES [60].

L'épratuzumab agit par un processus d'immunomodulation des LB en renforçant la fonction inhibitrice normale du CD22 sur le BCR avec une déplétion en LB inférieure à 50 %, contrairement à l'CDC et à l'ADCC associés au Rituximab qui ciblent le CD20 et provoquent une déplétion marquée des LB [57].

Les avantages de l'épratuzumab par rapport à un médicament appauvrissant les LB tel que le rituximab pourraient être l'amélioration de la maladie sans effets immunosuppresseurs potentiellement dangereux. Par exemple, le rituximab a été associé à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection mortelle du système nerveux central due au virus JC, bien que cela reste une complication rare et se produise avec d'autres Ac monoclonaux et agents cytotoxiques [57].

Il y a eu un total de 7 essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'épratuzumab dans le LES et 3 études d'extension en ouvert. Dans l'ensemble, ces essais démontrent que

l'épratuzumab est un médicament bien toléré avec des taux d'EI similaires signalés dans les groupes placebo et traitement. Les EI les plus fréquents étaient des infections simples telles que des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures ainsi que des maux de tête, comme rapporté dans la population normale [57].

III.2.5.4. Les inhibiteurs de la cytokine BAFF ou BLYS :

Avant de discuter l'efficacité des inhibiteurs de la cytokine BAFF (B-cell activating factor of TNF family) ou BLYS dans le LES, il est nécessaire de rappeler le rôle de cette cytokine BAFF sur l'homéostasie lymphocytaire B [56].

L'activation du lymphocyte B au cours des maladies auto-immunes pourrait être liée à la sécrétion excessive de BAFF ; celle-ci peut se fixer sur trois récepteurs : le récepteur BAFF (BAFF-R), le transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) et le B-cell maturation antigen (BCMA) [58].

Chez l'homme, en situation physiologique, BAFF favorise la maturation, la survie et l'activation lymphocytaires B, et participe ainsi à la tolérance immunitaire. L'excès de BAFF peut en revanche conduire à une hyperactivation lymphocytaire B en favorisant la génération et la survie de cellules B, notamment autoréactives, qui échappent alors à la sélection négative [61].

III.2.5.5. L'Acm anti-BAFF : le Belimumab :

Le médicament, le Belimumab, qui a été approuvé le 9 mars 2011 par la FDA, est le premier médicament biologique ciblé pour le traitement des patients atteints de LES atteints d'une maladie active à auto-anticorps positifs, qui suivent déjà un traitement standard [62].

Le belimumab est un anticorps monoclonal recombinant IgG1 lambda entièrement humain dirigé contre BLYS. La liaison spécifique du belimumab avec le BLYS soluble empêche l'interaction du BLYS avec ses trois récepteurs et diminue indirectement la survie des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps [57].

Des taux élevés de BLYS ont été mis en évidence chez les malades lupiques et il a été démontré une corrélation entre le taux de BLYS et l'activité de la maladie lupique. Ce traitement n'est pas recommandé à ce jour dans les formes graves de LE, avec atteinte rénale ou neurologique [63].

Le Belimumab s'est avéré bien toléré dans les premiers essais cliniques. Des infections, des arthralgies, des maux de tête, des éruptions cutanées, de la diarrhée et des nausées ont été signalés avec l'utilisation du médicament. Des réactions à la perfusion, telles que de l'urticaire et des douleurs thoraciques, peuvent survenir. Des réactions hématologiques, telles que neutropénie et thrombocytopenie, ont également été rapportées chez certains patients [57].

III.2.5.6. Les voies de costimulation : Les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire T :

Les voies de costimulation participent à l'activation des lymphocytes T autoréactifs. Parmi elles, les voies CD40-CD40L et B7-CD28 semblaient prometteuses pour le traitement du lupus [54].

III.2.5.6.1. La voie CD40/CD40 ligand : [54]

Deux anticorps monoclonaux ciblant le CD40L ont été évalués au cours du lupus : le ruplizumab et le toralizumab.

Le ruplizumab a été testé dans un essai de phase II portant sur les néphrites lupiques. Malgré des résultats biologiques intéressants sur les taux d'anti-ADN, il a dû être interrompu précocement du fait des complications thromboemboliques (2 infarctus du myocarde). Le toralizumab a reproduit des résultats similaires en termes de complications thromboemboliques, clôturant ainsi le développement de ces molécules.

L'apparition de complications thrombotiques induites par le ruplizumab et le toralizumab a conduit à la génération d'un nouvel anticorps monoclonal ciblant le CD40 ligand, le CDP7657. Sa particularité vient de sa structure monovalente pégylée, dépourvue du fragment Fc et donc incapable de se lier au récepteur plaquettaire Fc/RIIa, limitant ainsi le risque d'une hyperagrégabilité plaquettaire. Aucune complication thrombotique n'a été relevée au cours de l'essai de phase I testant le CDP7657 et incluant 28 sujets sains et 17 patients lupiques. Le dapirolizumab, anti-CD40L pégylé, est également en phase I dans le lupus avec un bon profil de tolérance

III.2.5.6.2. La voie de costimulation B7-B28 : abatacept.

L'abatacept est une protéine recombinante humaine composée d'un dimère des domaines extracellulaires du CTLA-4 (cytotoxique T-lymphocyte antigen 4, ou CD152) humain relié par des ponts disulfures et fusionné aux fragments Fc modifiés d'une IgG1 humaine. Les modifications de la région du fragment Fc permettent la fixation aux récepteurs des fragments

Fc (FcγR) sans que cette molécule n'induisse de cytotoxicité par ADCC ou CDC. L'abatacept permet d'inactiver les LT parce qu'il entre en compétition avec CD28 pour la liaison aux molécules B7 exprimées par les cellules présentatrices de l'antigène [57].

Physiologiquement, ces cellules, en réponse à la fixation de CD28 sur B7, envoient un premier signal de costimulation activateur aux LT. Cela induit l'expression de CTLA-4 qui, en se fixant sur B7, vient interrompre cette activation en délivrant un signal inhibiteur.

L'abatacept permet de reproduire physiologiquement ce phénomène inhibiteur physiologique au cours des maladies auto-immunes caractérisées par une activation lymphocytaire excessive [57].

L'abatacept, qui a une AMM dans la PR, n'a pas encore été approuvé pour le traitement du LES, mais il existe plusieurs essais cliniques avec des résultats prometteurs, qui pourraient offrir une nouvelle opportunité aux patients atteints de LES [57].

Dans trois essais cliniques randomisés (ECR) chez des patients atteints de LES, le pourcentage d'événements indésirables était similaire dans les groupes abatacept et placebo [64].

- Dans le premier ECR de Merrill et al : les EI et les EIG sont survenus plus fréquemment dans les groupes traités par l'abatacept [60].
- Dans l'essai ACCESS : les EIG sont survenus avec une fréquence similaire parmi les groupes traités par l'abatacept [60].
- Dans l'ECR rapporté par Furie et al : les EIG étaient similaires dans les trois groupes (dose élevée, faible dose et placebo) [60].
 - Les décès sont survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe placebo.
 - La pneumonie était l'infection grave la plus fréquente, mais son incidence était similaire dans les trois groupes.
 - L'herpès zoster est survenu plus fréquemment dans les groupes à dose élevée et faible.
 - La gastro-entérite est survenue plus fréquemment dans les groupes à forte dose.
 - Les EI péri-perfusion étaient légèrement plus fréquents dans le groupe à dose élevée [60].

III.2.5.7 Les traitements ciblant les interférons de type I : [54]

Les interférons de type I (principalement l'IFN- α et l'IFN- β) sont des cytokines clé de la physiopathologie du lupus systémique, au même titre que le TNF- α dans la polyarthrite rhumatoïde. Différentes stratégies de blocage de cette cytokine ont été donc développées.

Le rontalizumab et le sifalimumab correspondent à des anticorps monoclonaux anti-IFN- α et ne bloquent donc pas les autres IFN de type I. De plus, ils ont une reconnaissance variable des différents sous-types d'IFN- α .

L'anifrolumab, qui correspond à un anticorps monoclonal se fixant au récepteur des interférons de type 1 (IFNAR), bloque la reconnaissance par ce récepteur de tous les IFN de type I (α , β , ϵ , κ et Ω).

Des essais visant à évaluer l'efficacité clinique des biothérapies visant les IFN de type 1 ont inclus des patients atteints de lupus systémique actifs (sans atteinte rénales et neurologiques sévère ou de cytopénie profonde). La gestion des traitements associés était différente suivant les études, avec le plus souvent une poursuite du traitement immunosuppresseur à dose stable, sauf pour le rontalizumab où il était arrêté, et des doses variables de corticoïdes.

La tolérance était considérée comme acceptable dans les 4 essais rapportés. Il semble toutefois que cette stratégie augmente le risque d'infection virale, notamment par le virus de la varicelle et du zona (VZV).

Aucun nouvel essai dans l'indication lupus systémique n'est actuellement référencé sur ClinicalTrials.gov pour le rontalizumab et le sifalimumab. Deux études de phase 3 sont en cours pour l'anifrolumab dans l'indication lupus systémique extra-rénal, et une phase 2 dans la néphrite lupique.

III.2.5.8. Les traitements anticytokine : des résultats décevants : [54]

III.2.5.8.1. Les traitements ciblant le TNF α :

Le rôle du TNF- α dans le physiopathologique lupique est controversé. Il est retrouvé en excès dans le sérum et les lésions rénales des patients lupiques actifs. Néanmoins, l'augmentation des taux d'anticorps antinoyaux avec les traitements bloquant le TNF- α restreint leur utilisation dans cette indication.

Des études pilotées avec l'infliximab, sur de faibles effectifs, ont été publiées montrant l'intérêt éventuel de cette stratégie sur des glomérulonéphrites ou des atteintes articulaires lupiques réfractaires. Ces études ne permettent cependant pas de tirer des conclusions sur l'intérêt de la molécule dans cette indication et il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser les traitements bloquant le TNF- α dans les stratégies usuelles du lupus.

III.2.5.8.2. Les traitements ciblant l'IL6 :

L'interleukine-6 est une cytokine aux actions pro-inflammatoires impliquée dans la différenciation des LB en plasmocytes et des LT en LT effecteurs. Un essai d'escalade de dose de phase I mené avec le tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6, a donné des résultats significatifs en termes de paramètres cliniques, notamment articulaires, et de taux d'anti-DNA.

Des neutropénies et des complications infectieuses ont néanmoins été relevées au cours de l'essai et freiné son développement dans cette indication.

Tableau 5. Résumés sur les médicaments utilisés dans le LES.

Catégorie	Médicament	Effets indésirables
corticoïdes	prednisolone	Risque cardiovasculaire, infectieux, d'ostéonécrose, d'ostéoporose, de myopathie, de diabète, mais aussi de fragilité cutanée et de cataracte.
	méthylprednisolone	
AINS	aspirine	Risque cardiovasculaire
APS	hydroxychloroquine	Toxicité rétinienne
	chloroquine	
Immunosuppresseurs	Methotrexate	La stomatite, les nausées et l'asthénie. Plus rarement, une neutropénie ou une anémie macrocytaire réversible à l'arrêt du traitement et des réactions d'hypersensibilité pulmonaire.
	azathioprine	Les plus fréquents sont de nature infectieuse, hématologique et gastro-intestinale.

		cyclophosphamide	Un risque de stérilité, des infections, de pneumocystose pulmonaire, de toxoplasmose viscérale, de toxicité hématologique, de lymphome et de cancer solide
		MMF	Des effets secondaires hématologiques à type de cytopénies et une intolérance digestive.
		Ciclosporine A	Toxicité vasculaire et rénale. L'hyperlipidémie et l'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents.
		Tacrolimus	Hypertension artérielle, néphrotoxicité, des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés.
		Thalidomide	Des effets indésirables potentiellement graves comme les neuropathies périphériques ou les événements thromboemboliques.
		Lenalidomide	Les effets secondaires attendus sont les neutropénies et les symptômes digestifs.
Biothérapie	anti-CD20	Rituximab	la neutropénie, la leucopénie, l'hypotension, les réactions liées à la perfusion, le zona et les infections opportunistes.
	anti-CD22	Epratuzumab	Des infections simples telles que des infections des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures ainsi que des maux de tête.

	inhibiteur de la cytokine BAFF ou BLyS	Belimumab	Des infections, des arthralgies, des maux de tête, des éruptions cutanées, de la diarrhée et des nausées. Des réactions à la perfusion, telles que de l'urticaire et des douleurs thoraciques, peuvent survenir. Des réactions hématologiques, telles que neutropénie et thrombocytopenie.
	inhibiteurs des voies de costimulation	Ruplizumab et Toralizumab	Des complications thromboemboliques
		Abatacept	La pneumonie, l'herpès zoster, la gastro-entérite et des effets péri-perfusion.
	anti-IFN- α	Rontalizumab et Sifalimumab	Un risque d'infection virale, notamment par le virus de la varicelle et du zona (VZV).
	anti-IFN I (α , β , ϵ , κ et Ω)	Anifrolumab.	
	anti-TNF- α	Infliximab	Il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser les traitements bloquant le TNF- α dans les stratégies usuelles du lupus.
anti-IL6	Tocilizumab	Des neutropénies et des complications infectieuses.	

ETUDE PRATIQUE

Objectif de l'étude :

Objectif principale : déterminer la place de l'immunothérapie dans les connectivites exemple le lupus érythémato-systémique, à travers une étude statistique.

Objectifs secondaires :

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques chez les patients atteints de LES ;
- Décrire les différentes manifestations cliniques au cours du LES ;
- Rapporter les principaux médicaments utilisés au cours du LES dans notre service ;
- Déterminer l'évolution des malades sous traitements.

I. Type et lieu d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptive couvrant la période de janvier 2022 à mai 2022 soit une durée de 5 mois menée au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité hospitalo-universitaire Hassiba Benbouali - CHU Frantz Fanon BLIDA service labo central.

II. Patients et méthodes :

II.1. Population de l'étude :

Cette étude concerne 76 patients atteints de LES qui se sont présentés dans l'unité d'immunologie de l'unité hospitalo-universitaire Hassiba Benbouali - CHU Frantz Fanon BLIDA. Tous les patients ont au minimum quatre critères de ACR pour le diagnostic du LES.

II.2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tout patient qui sont diagnostiqués par le LES selon les critères de l'ACR au niveau de l'unité d'immunologie Hassiba Benbouali.

II.3. Critères d'exclusion :

Ont été exclus tous les patients dont les sérums étaient insuffisants ou non pas étaient trouvés et les patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé ou incomplet.

II.4. Recueil des données :

On a recueilli les informations à partir des données du dossier médical et d'un entretien avec les patients et ceci à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant un questionnaire validé.

[Annexe 1]

Pour chaque patient, l'étude a porté sur l'analyse des caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe), de l'ancienneté de la maladie, des données cliniques, des antécédents personnels et familiaux, des règles hygiéno-diététiques, des traitements utilisées (antipaludéens de synthèse, corticoïdes, immunosuppresseur, biothérapie) et leur efficacité.

II.5. Matériels et méthodes :

II.5.1. Matériels :

II.5.1.1. Appareillage :

- Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.
- Lecteur ELISA type MRX Magellanebioscience.
- Centrifugeuse Jouan type CR3i.

II.5.1.2. Réactifs :

II.5.1.2.1. Réactifs de la technique IFI :

-Dépistage : NOVA Lite HEp-2.

II.5.1.2.2. Réactifs de la technique ELISA :

Dépistage : QUANTA Lite ANA ELISA.

Identification : QUANTA Lite ENA 6 ELISA, QUANTA Lite Histone ELISA, QUANTA Lite ENA profile EIA, QUANTA Lite dsDNA SC ELISA, AESKU ELISA Nucleo-h.

II.5.1.3. Autres :

- Tubes et consommables de prélèvement.
- Micropipettes 5, 10, 100 et 1000 μ L.
- Tubes en plastiques pour la dilution des échantillons.
- Bocal coplin et chambres humides.
- Eau distillée.

II.5.2. Méthodes :

II.5.2.1. Détection d'ANA:

La détection des ANA au niveau du laboratoire d'immunologie Hassiba Benbouali repose sur 2 étapes : dépistage et identification.

Toute recherche d'ANA commence par un dépistage par immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Crithidia luciliae*, puis si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification dont l'objectif est la caractérisation du ou des antigènes cibles reconnus par l'ANA dépisté.

La limite de positivité était une dilution de 1/80 et comporte la recherche des Ac anti-ADN natif et celle des Ac anti-antigènes nucléaires solubles (ENA).

Lorsque les ANA sont positifs, il faut déterminer l'aspect de la fluorescence du noyau (+/- cytoplasmique) et déterminer le titre par dilutions successives du sérum. Les différents aspects de fluorescence étaient observés : L'aspect homogène, moucheté, nucléolaire, centromérique, cytoplasmique.

II.5.2.1.1. Ac anti-ADN natif :

Les Ac anti-ADN natif (ou ADN double brin ou ds DNA) sont spécifiques du lupus (ils font partie des 11 critères diagnostiques, selon l'ACR).

Pour l'identification des Ac anti-ADN natif, on utilise la méthode de dosage de l'IFI sur frottis de *Crithidia luciliae* ou Elisa.

II.5.2.1.2. Ac anti-ENA 6 :

Pour l'identification des Ac anti-ENA, dont les principaux antigènes solubles et cytoplasmiques identifiés sont Sm, RNP, SSA, SSB, Scl70, JO1. La technique utilisée est Elisa.

II.5.2.1.3. Analyse statistique :

Les données ont été cotées, saisies sur le logiciel Excel 2007 et analysées en utilisant le logiciel Word 2007.

RESULTATS

III.1. Etude épidémiologique :

III.1.1. L'âge :

L'âge moyen de ces patients est de 32 ± 8.82 ans avec un âge minimal de 16 ans et maximal de 58 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge. Dans 43.42% des cas, les patients étaient âgés entre 30 et 39 ans.

Tableau 6. La répartition de la population d'étude selon l'âge (N=76).

L'âge	Nombre	Pourcentage
< 20 ans	03	3.94%
20 – 29 ans	27	35.52%
30-39	33	43.42%
40-49	08	10.52%
> 50	05	6.75%

III.1.2. sexe :

Notre série comprend 73 femmes soit 96 % de la population étudiée et 3 hommes soit 4% avec un sexe ratio F : M = 24 : 1.

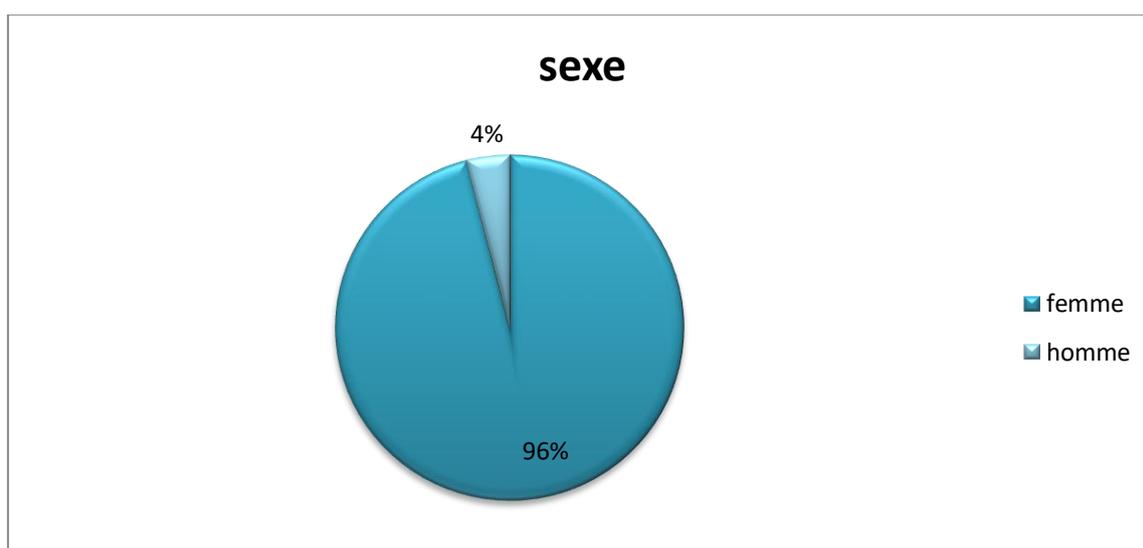


Figure 5. La répartition de la population d'étude selon le sexe (N=76).

III.1.3. L'ancienneté de la maladie :

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 4 tranches de l'ancienneté de la maladie. La plupart des patients étaient atteints par le LES dans une durée de moins de 10 ans.

Tableau 7. Nombre des patients selon l'ancienneté de la maladie (N=76).

Durée	Nombre	Pourcentage
< 10 ans	52	68.42%
10- 20 ans	19	25%
21 – 30 ans	04	5.26%
> 30 ans	1	1.31%

III.2. Les antécédents :

III.2.1. Antécédents personnels :

Dans notre série, 38 patients soit 50% de la population recrutée avaient des antécédents personnels.

Tableau 8. La répartition de la population d'étude selon les antécédents personnels (N=76).

Antécédents personnels	Nombre des patients
Hypertension artérielle	8
Diabète	4
Angines à répétition	16
Perturbation hormonale	7
Tuberculose	3
maladie coeliaque	3

III.2.2. Antécédents familiaux :

Chez 64 patients soit 84.21% de la population recrutée avaient des antécédents familiaux, parmi les quelles on a 5 cas de lupus familial à été retrouver qui représente 6.58% de la série étudiée.

Tableau 9. La répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux (N=76).

Antécédents familiaux	Nombre des patients
Hypertension artériel	29
Diabète	10
Arthralgie et/ou arthrite	16
LES	5
Syndrome de Hashimoto	1
Polyarthrite rhumatoïde	1
Maladie de Bechet	1
Asthme	1

III.3. Les signes cliniques :

La fatigue chronique inexplicée représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série, elle est présente chez 76.32% des cas. La chute des cheveux est notée chez 61.84% des cas. Les arthralgies ou les arthrites concernent 59.21% de nos patients. La myasthénie est présente chez 50% des cas. L'amaigrissement et l'anémie hémolytique sont retrouvés dans 46.05% des cas. La fièvre est notée chez 40.79% des cas. Des éruptions cutanées et des ulcères buccaux dans 35.53% des cas et 34.21% de nos patients présentent une douleur thoracique.

Les autres manifestations cliniques sont : photosensibilité chez 28.95%, céphalée chez 27.63%, toux et problèmes respiratoires chez 26.32%, troubles de la vision chez 21.05%, insuffisance rénal chez 15.79% et syndrome de Raynaud chez 1.32% des cas.

Tableau 10. Nombre des patients selon les manifestations cliniques (N=76).

Les signes cliniques	Nombre des patients
Fatigue chronique inexpliquée	58
Arthralgie/ Arthrite	45
Chute des cheveux	47
Myasthénie	38
Anémie hémolytique ; amaigrissement	35
Fièvre	31
Des éruptions cutanées ; des ulcères buccaux	27
Douleur thoracique	26
Photosensibilité	22
Céphalée	21
Une toux et des problèmes respiratoires	20
Troubles de la vision	16
Insuffisance rénal	12
Syndrome de Raynaud	1

III.4. Les règles hygiéno-diététiques :

51.31% des patients suivent un régime pauvre en sel, en tant que 6.58% suivent un régime limité en glucides et 3.95% sont sous un régime sans gluten.

Pourtant, 44.73% des malades apportent des compléments alimentaires (vitamine D + calcium).

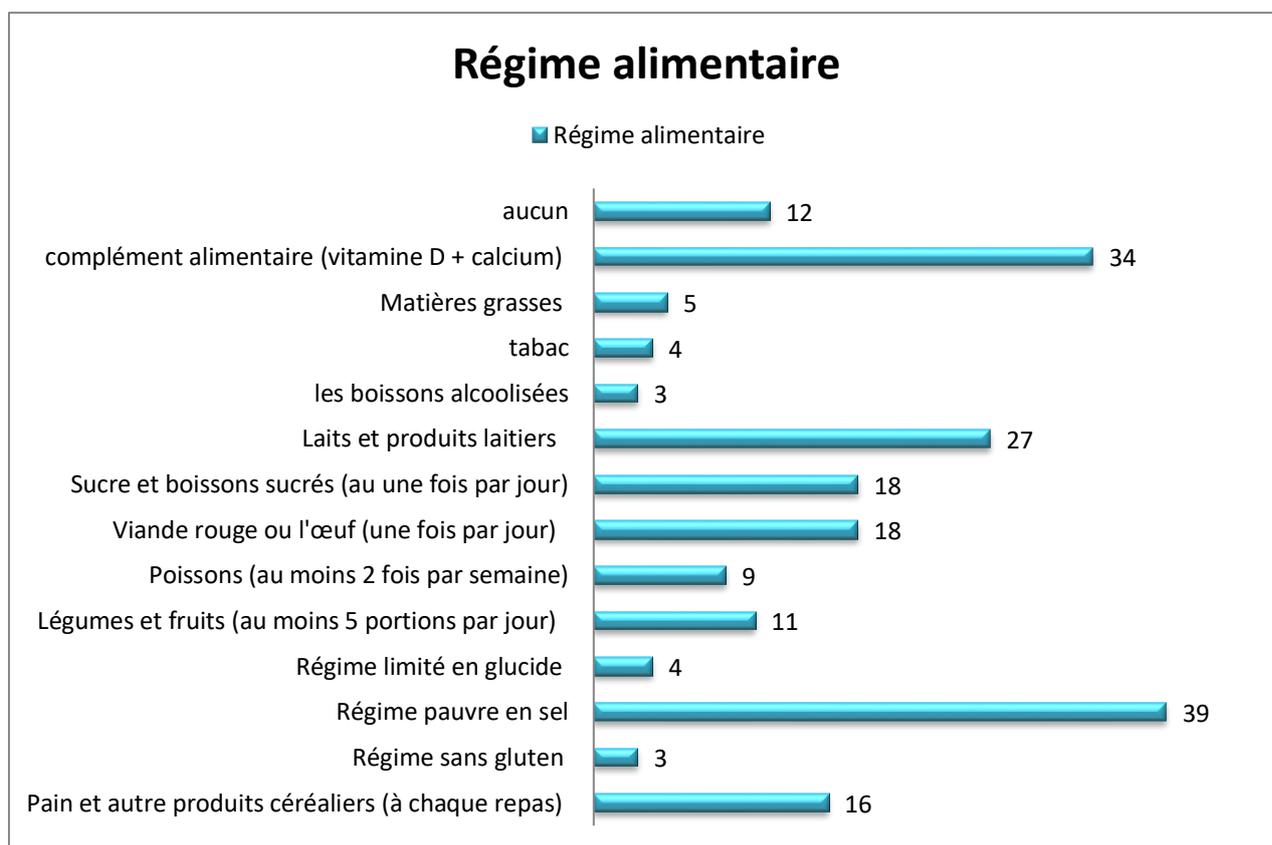


Figure 6. La répartition de la population d'étude selon le régime alimentaire suivi (N=76).

III.5. Traitement :

Le traitement de LES dans notre série, avait fait appel des antipaludéens de synthèse dont les 88.15 % des cas sont traités par l'hydroxychloroquine et 3.94 % des cas traités par la chloroquine.

La corticothérapie est utilisée chez 72.37 % des patients, en tant que les AINS sont utilisés dans les 22.37 % des cas.

Le traitement immunosuppresseur à été administré chez 36.84 % des malades (n=28), dont les 35.71% des cas (n=10) ayant reçu du cyclophosphamide et 36.14 % des cas ayant l'azathioprine, alors que le mycophénolate mofétil (MMF) à été prescrit chez 25% de nos patients et le méthotrexate dans 7.14% des patients.

Une prescription de la biothérapie à été notée chez 5 patients. Le Rituximab à été administré chez 6.58% des patients.

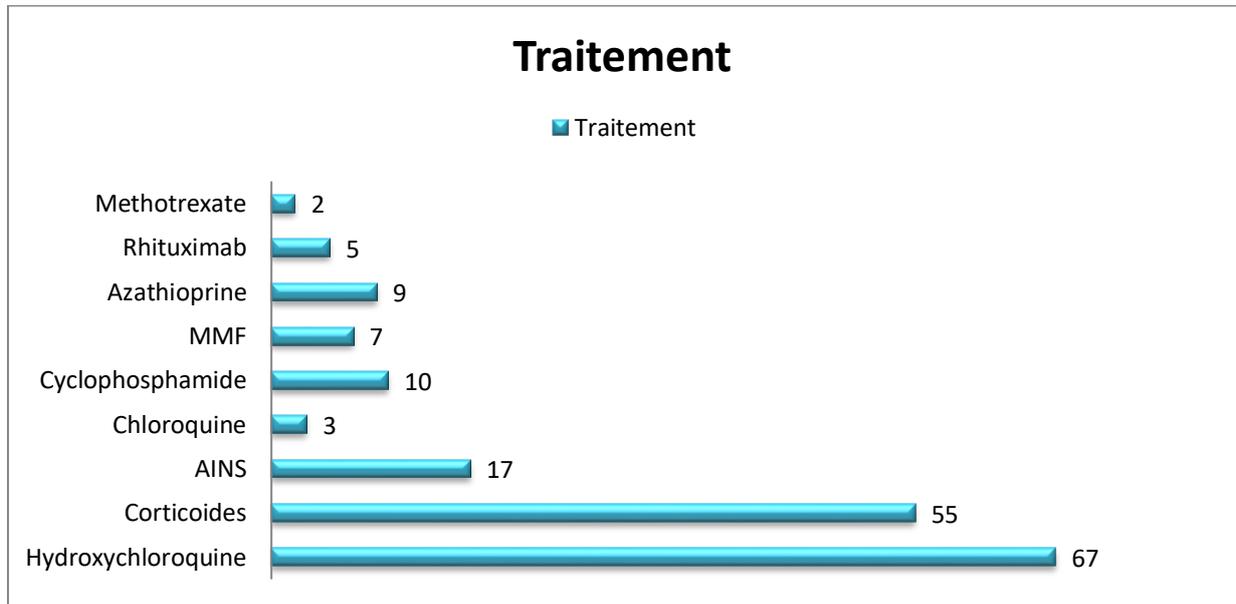


Figure 7. La répartition des patients selon le traitement (N=76).

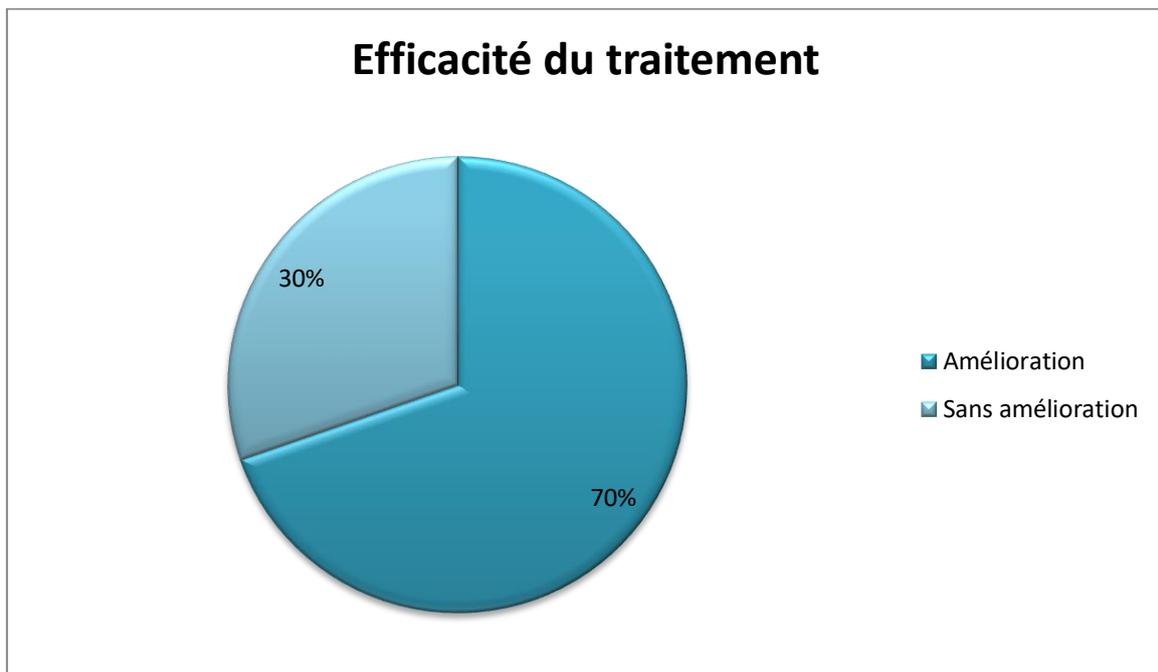


Figure 8. La répartition des patients selon l'efficacité du traitement (N=76).

Dans notre série le traitement entraîné une amélioration avec régression des signes chez 54 malades soit 71.05%.

23 patients ayant reçu une association thérapeutique d'antipaludéen avec le corticoïde, dont les 19 des cas présentent une amélioration.

Tableau 11. L'amélioration des différents traitements (N=76).

	Amélioration		Sans Amélioration	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
AP (N=16)	13	17.10%	3	3.95 %
CTC (N=5)	3	3.95 %	2	2.63 %
AP + CTC (N=23)	19	25 %	4	5.26 %
AP + IS (N=3)	2	2.63 %	1	1.32 %
AP + CTC + IS (N=12)	8	10.52 %	4	5.26 %
AP + CTC + AINS (N=6)	4	5.26 %	2	2.63 %
AP + CTC + AINS + IS (N=3)	2	2.63 %	1	1.32 %
CTC + AINS (N=1)	/	/	1	1.32 %
CTC + AINS + IS (N=2)	1	1.32 %	1	1.32 %
AP + CTC + AINS + bio (N=1)	1	1.32 %	/	/
AP + CTC + 2 IS + bio (N=2)	/	/	2	2.63 %
AP + CTC + AINS + IS + bio (N=1)	1	1.32 %	/	/
AP + AINS + bio (N=1)	/	/	1	1.32 %

DISCUSSION

La moyenne d'âge de nos patients était de **32.42 ± 8.82 ans** avec des extrêmes d'âge allant de **16 ans à 58 ans**. Ce constat est semblable à celui retrouvé à Tunisie [65] qui était de 32.5 ans. Les résultats de l'étude menée à La Réunion [66] s'approchent également de notre résultat qui était de 33.2 ans. En Mali [67] une étude rapporte une moyenne d'âge plus élevée de 41,87 ans.

Le LES est une pathologie à nette prédominance féminine. Dans notre série les femmes représentent **96.05%** de l'ensemble de la population étudiée, avec un sexe ratio femme/homme de **24**. Nos chiffres sont proches à deux études menées à l'Inde [68] et à La Réunion [66], avec respectivement 96.23% (F/H de 25) et 94% (F/H de 16) de femmes. D'autres études ont montré des taux plus bas par rapport aux nôtres dont les femmes représentaient 78% à Mali [67] et 79% à Tunisie [65].

A propos des ATCD familiaux, dans notre série il y'a **6.57%** des patients avaient des ATCD de lupus. De même d'autres anomalies familiales ou personnelles secondaires à un désordre immunologique (diabète, thyroïde de Hashimoto, PR, maladie de Behcet) ont été associées, ce qui suggère l'intervention des facteurs héréditaires. Notre valeur est proche à celui retrouvé à La Réunion [66] avec un chiffre de 4%. D'autre étude est montrée une valeur plus élevée de 27,4% dans la population koweïtienne [69].

L'expression clinique du LES est polymorphe, touchant de façon variable de nombreux organes. Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes dans notre série notées chez **59.21%**. Une valeur précoce est retrouvée en Algérie à Telmcen [70] de 48.8%. Par ailleurs une étude mène à La Réunion [66] montrée une valeur plus élevée 89%.

La myalgie est présente de **50%** des cas dans notre étude, elle est semblables de Puerto Rico [71] avec une valeur de 49%, au contraire une étude en Algérie [70] rapporte une valeur plus bas de 19.8%.

Les manifestations générales étaient présentes chez **42.37%** de nos patients, et étaient représentées par une fatigue chronique inexpliquée, amaigrissement, fièvre, céphalée et troubles de la vision. Ce résultat est proche à celui retrouvé à Tunisie [72] qui présente une valeur de **53,6 %**. Cependant, la fréquence obtenue dans notre série est supérieure à celle rapporté au Mali [73] et au Sénégal [74] qui avaient obtenu respectivement 14.57% et 12%. Mais elle est inférieure à l'étude retrouvée dans La Réunion [66] avec une valeur de 77%.

Concernant les manifestations dermatologiques on notait une valeur de **31.80%**, de type Chute des cheveux, des éruptions cutanées, ulcères buccaux, photosensibilité, Syndrome de Raynaud. Une étude mène à Tunisie [75] montre une valeur de 34.20% semblable à notre étude. Une valeur plus basse retrouve à Mali [73] de 17,22% et une valeur plus élevée retrouve à La Réunion [66].

Nous avons trouvé une anémie chez **46.05%** de nos patients ces résultat est similaire à celui de Mali [67] avec une valeur de 51.5%. Mais inférieur à celui retrouvé au Sénégal [74] qui était de 80% et supérieur à celui retrouve Tunisie [72] qui était de 14.3%.

L'atteint rénale est notée chez **15.79%** de nos malades ce qui est en semblable avec le résultat de l'étude faite en Algérie [76] qui a 13.9%. Dans l'étude réalisée à l'Inde [68] l'atteinte rénale est présente chez 69.81%. A La Réunion [66] l'attient rénale est présente chez 12% des cas.

L'atteinte respiratoire est notée chez **30.26%** de nos malades ce qui est en accord avec les résultats de l'étude faite à Tunisie [77] et proche à une étude menée à La Réunion [66]. Mais inférieur à d'autre étude menée au Maroc [78] qui était de 90.62%.

Les APS ont été utilisés chez 70 des patients soit **92.10%**. Ce résultat est superposable à celui retrouvé au Mali [67] et à La Réunion [66] qui sont de 87.9% et 98% respectivement.

La corticothérapie à été utilisée chez **72.37%** de nos patients, résultat similaire à celui de La Réunion [66] avec 75%.

Les immunosuppresseurs ont été utilisés chez 28 des patients soit **36.84%** des patients résultat similaire à celui de La Réunion [66] et Mali [67] qui sont 37% et 33.3% respectivement.

Tableau 12. Pourcentage des cas selon la thérapeutique administrée dans les différentes séries

	Mali	La Réunion	Notre étude
Cyclophosphamide	24.2%	23%	13.16%
Méthotrexate	6.06%	28%	2.63%
Azathioprine	6.06%	28%	11.84%
Mycophénolate mofétil	0%	24%	9.11%

Les AINS ont été utilisés chez **22.37%** de nos patients. Ce résultat est proche de celui de Mali [67] et La Réunion [66] qui avons trouvés une fréquence de 24.24% et 19% respectivement.

La biothérapie à été prescrit dans notre série chez 5 patients soit **6.58%**, il s'agit de la Rituximab, tout comme dans notre étude dans La Réunion [66] on trouve un résultat de 8%.

CONCLUSION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique la plus représentative des connectivites très variable d'un patient à un autre, se caractérise par des atteintes pluritissulaires polymorphes, erratiques et mal systématisées.

Cette étude rétrospective descriptive à porté sur 76 patients lupiques et à révélé les caractéristiques suivantes :

Sur le plan épidémiologique, notre série a attesté de l'habituelle prédominance féminine avec une sex-ratio femme/homme parmi les plus élevés. La fréquence du début de la maladie à la troisième décade de la vie a également été retrouvée.

Sur le plan clinique, l'atteinte articulaire est la plus fréquente dans notre série comme dans d'autres séries de la littérature. Parmi les manifestations dermatologiques, la photosensibilité, les éruptions cutanées et les ulcérations buccales étaient peu fréquents par rapport à la chute de cheveux. La fréquence de la myalgie est particulièrement élevée par rapport les autres séries.

Sur le plan thérapeutique, selon notre étude les antipaludéens de synthèse et les corticoïdes occupent une place très importante dans le traitement du LES, l'association de ces deux traitement est le plus courant utilisée. En outre l'utilisation des immunosuppresseurs et des thérapies biologiques restant limitées pour les cas graves de LES ou les patients qui ne répondent pas aux médicaments précédents ou en cas de cotre indication. L'évolution est favorable chez la plupart de nos patients.

RESUME

RESUME :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. L'objectif de notre étude est de déterminer le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique au cours du LES.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'étalant sur une période de 05 mois concernant 76 patients lupiques ayant présenté au moins quatre critères diagnostiques de l'ACR colligés au niveau du CHU de Frantz Fanon unité d'immunologie de l'unité hospitalo-universitaire Hassiba Benbouali BLIDA.

La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 32.42 ± 8.82 ans avec un sexe ratio femme/homme de 24.33. Les manifestations les plus fréquentes dans notre série sont articulaires de **59.21%**, myasthénie de **50%** avec des manifestations généraux de **42.37%**

Le traitement à base des antipaludéens de synthèse a été utilisé chez 92.11% des nos patients, les corticoïdes chez 72.37%, les immunosuppresseurs chez 36.84%, les AINS chez 22.37% et la biothérapie chez 6.58% des patients. L'évolution est favorable chez 54 des nos patients soit 70%. Parmi les quelles, 19 (25%) ayant reçu l'association d'antipaludéen de synthèse avec un corticoïde.

ABSTRACT :

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory and autoimmune disease with a large clinical polymorphism and characterized by the production of a wide variety of autoantibodies, some of which have a direct pathogenic role. The objective of our study is to determine the epidemiological, clinical and therapeutic profile during SLE.

This is a descriptive retrospective study carried out over a period of 05 months concerning 76 lupus patients who presented at least four diagnostic criteria of the ACR collected in the CHU of Frantz Fanon immunology unit of Hassiba Benbouali BLIDA.

The average age of the patients in our study is 32.42 ± 8.82 years with a female/male sex ratio of 24.33. The most frequent manifestations in our series are articular in 59.21%, myasthenia in 50% with general manifestations in 42.37%.

Treatment based on synthetic antimalarials was used in 92.11% of our patients, corticosteroids in 72.37%, immunosuppressants in 36.84%, NSAIDs in 22.37% and biotherapy in 6.58% of patients. The evolution is favorable in 54 of our patients or 70%. Among them, 19 (25%) having received the combination of synthetic antimalarial with a corticosteroid.

ملخص :

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض التهابي مزمن ومرض مناعي ذاتي تتعدد أشكاله الكليникаية بشكل كبير ويتميز بإنتاج مجموعة متنوعة من الأجسام المضادة الذاتية ، بعضها له دور مباشر في إحداث الأمراض. الهدف من دراستنا هو تحديد المظهر الوبائي والسريري والعلاجي لدى مرضى الذئبة الحمراء.

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي قمنا بها على مدى فترة 5 أشهر على 76 مريضاً بمرض الذئبة بعد أن أظهرنا على الأقل أربعة معايير تصنيف المرض من ACR (الكلية الأمريكية للأمراض الروماتيزم) تم جمعهم على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي فرانتز فانون بالبلدية وحدة الأمراض المناعية حسيبة بن بو علي.

يبلغ متوسط عمر المرضى في دراستنا 32.42 ± 8.82 سنة مع نسبة جنس بين الإناث والذكور 24.33. الأعراض الأكثر شيوعاً في مجموعتنا هي الأعراض المفصلية بنسبة 59.21%، وهن عضلي في 50% من الأشخاص بالإضافة إلى أعراض عامة لدى 42.37%.

تم استخدام العلاج القائم على مضادات الملاريا الاصطناعية في 92.11% من مرضانا ، والكورتيكوستيرويدات في 72.37% ، ومثبطات المناعة في 36.84% ، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية في 22.37% و العلاج الحيوي في 6.58% من المرضى. نلاحظ تحسن الحالة الصحية لدى 54 من المرضى، أي 70% منهم، 19 شخص (25%) تلقوا علاج تم الجمع فيه بين مضادات الملاريا الاصطناعية و الكورتيكوستيرويد.

REFERENCE

REFERENCES :

1. Luca Iaccarino, Mariele Gatto, Silvano Bettio, Francesco Caso, Mariaelisa Rampudda, Margherita Zen, Anna Ghirardello, Leonardo Punzi, Andrea Doria - Overlap connective tissue disease syndromes - Autoimmunity Reviews 12 (2013) 363–373 - page 2.

Doi:10.1016/j.autrev.2012.06.004

2. Dr Jean-Pierre Rageau Médecin généraliste – article : Qu'est-ce que la connectivite ? – site : passeportsante - 05 mai 2021.

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=connectivite>.

3. Meyer O - Lupus érythémateux systémique - EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32 – page 1, 3, 4, 5, 6, 7 - **Doi:10.1016/j.emcrho.2004.08.005**

4. David P D’Cruz, Munther A Khamashta, Graham R V Hughes - Systemic lupus erythematosus – 2007- 369(9561), 0–596. – page587 – **Doi:10.1016/s0140-6736(07)60279-7**

5. Zev Sthoeger, Amir Sharabi et Edna Mozes - Novel approaches to the development of targeted therapeutic agents for systemic lupus erythematosus - 2014 – Journal of Autoimmunity, 54, 60–71 - page 1 - **Doi:10.1016/j.jaut.2014.06.002**

6. Pr. Laurent Sailler, Jean-Charles Guery, Dr. Laurent Chiche - Diagnostic, traitement et prise en charge du lupus : les avancées de la recherche et du développement – Vendredi 24 et samedi 25 février 2017 - page 3.

7. Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française - Item 117 : Diagnostic des connectivites – 2010/2011 - page 4.

8. M. Jallouli, M. Frigui, S. Marzouka, I. Mâaloul, N. Kaddour, Z. Bahloul - Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patients - La Revue de médecine interne 29 (2008) 626–631 – page

9. A l’occasion de la journée mondiale des maladies rares diagnostic, traitement et prise en charge du lupus : les avancées de la recherche et du développement - page 7.

10. Pr Alexander So - Les biothérapies dans le lupus érythémateux disséminé et les connectivites : nouvelles thérapeutiques - Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 707-10 - page 707.

11. Le lupus érythémateux systémique - Encyclopédie Orphanet Grand Public – Juillet 2008 – page 1 - www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf.
12. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Ruiz-Irastorza, G., Hughes, G., & van Vollenhoven, RF. (2016). Systemic lupus erythematosus. NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS, 2. - page 2, 3, 4, 5, 6, 9
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
13. Gaëlle Guy-Poulizac - Lupus et grossesse : influence réciproque et recommandations pour le suivi obstétrical - Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. fahal-01733899f – page 30, 33, 34.
14. P. Sarzi-Puttini, Rheumatology Unit, Department of Rheumatology, University Hospital L Sacco, Via GB Grassi 74, 20157 Milano, Italy. - Autoimmunity, November 2005; 38(7): 465–472 – page 465, 466, 467. [Doi:10.1080/08916930500285394](https://doi.org/10.1080/08916930500285394)
15. Anselm Mak and Sen Hee Tay – Review : Environmental Factors, Toxicants and Systemic Lupus Erythematosus – Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 16043-16056 - page 16046,16047, 16048 - [Doi:10.3390/ijms150916043](https://doi.org/10.3390/ijms150916043).
16. C. RICHEZ - Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU, BORDEAUX. - Le dossier : Lupus : actualités - page 1, 2, 3, 4
17. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides - COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie - 2010-2011 – page 10, 21.
18. Karen H. Costenbader , Steffen Gay, Marta E. Alarcón-Riquelme, Luca Iaccarino, Andrea Doria Costenbader et al. - Autoimmunity Reviews : Genes, epigenetic regulation and environmental factors: Which is the most relevant in developing autoimmune diseases ? – page 607 - [Doi:10.1016/j.autrev.2011.10.022](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.022)
19. M Petri - Sex hormones and systemic lupus erythematosus - Lupus (2008) 17, 412–415 – page 413 – [DOI : 10.1177/0961203308090026](https://doi.org/10.1177/0961203308090026)
20. David P D’Cruz, Munther A Khamashta, Graham R V Hughes - Systemic lupus erythematosus - February 17, 2007 - page 589 - [DOI: 10.1016/S0140-6736\(07\)60279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60279-7)

21. Annie-Florence Loyer et Léa Jacquin - A l'occasion de la journée mondiale des maladies rares diagnostic, traitement et prise en charge du lupus : les avancées de la recherche et du développement - février 2017 – page 7, 8.
22. UE 7. Inflammation – Immunopathologie - Chapitre 12 - Item 190 : lupus érythémateux disséminé - 14/09/2018 — page 183, 184. **DOI:9782340-025998 Nephrologie.indb**
23. C. Contin-Bordes et al. / La Revue de médecine interne 30 (2009) 9-13 - page 9 - **[https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(09\)73167-4](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(09)73167-4)**
24. Mathian A, et al. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. Rev Med Interne (2013) – page 2, 3, 4, 5, 6 - **<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>**
25. Chi Chiu MOK - Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus - International Journal of Rheumatic Diseases 2014 - page 1, 2, 3, 6, 7.
26. Aringer et al - 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus - Arthritis Rheumatol. 2019 September ; 71(9): 1400–1412 – Page : 23 - **Doi:10.1002/art.40930.**
27. Professeur Zahir AMOURA - Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique - Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares/ 2017 (mise à jour Février 2020) – page 11, 12, 28, 29, 30, 49.
28. L. Arnaud, Z. Amoura - Lupus érythémateux systémique - EMC : Traité de Médecine Akos - avril 2012 – page 4, 5, 6 - **Doi : 10.1016/S1634-6939(12)49764-2**
29. Le lupus érythémateux systémique - Encyclopédie Orphanet Grand Public – page 6, 9 | Juillet 2008 | **www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf**
30. Giulio Fortuna, Michael T. Brennan - Systemic Lupus Erythematosus Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations, and Management - Dent Clin N Am 57 (2013) 631–655 – page 637 - **<http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.003>**
31. ALD 21 - Guide « Lupus érythémateux systémique » - HAS / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Janvier 2010 – page 18, 20, 21.

32. 73e Congrès français de médecine interne, Lille, 29, 30, 1er juillet 2016 / La Revue de médecine interne 37S (2016) A89–A200 – page 110.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.052>

33. Vincent SAVI, Docteur en pharmacie ; Alexis DESMOULIERE, Professeur des Universités - Conseils au patient atteint d'une maladie lupique - Actualités pharmaceutiques n° 567 - juin 2017 – page 3, 4.

34. GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE - Lupus érythémateux systémique - Protocole national de diagnostic et de soins - ALD 21 - HAS / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Janvier 2010 – page 12.

35. Ben Yahia, A. Bouker , E. Belhadj Ali , A. Atig , A. Guiga , F. Bahri , N. Ghannouchi - Corticothérapie et iatrogénie au cours du LES - La Revue de médecine interne 39 (2018) A118–A252 – page 244. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.259>

36. Christophe Richez - Utilisation optimale des corticoïdes au cours du lupus systémique : Optimal use of steroids in systemic lupus erythematosus - La Lettre du Rhumatologue No414 - septembre 2015 – page 20, 21.

37. M. KHELLAF - Traitement des manifestations articulaires du lupus - Repères pratiques Lupus - LE 20 MARS 2012 - page 1.

38. D. Bessis - Comment je traite une atteinte cutanée lupique réfractaire aux antipaludéens de synthèse - réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie #218_Septembre 2012_Cahier 1 - page 2.

38. E. HACHULLA - Le dossier Lupus : actualités - Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides – page 3.

40. Renaud Feltena, Florence Scher, Jean Sabilia, Francois Chasset, Laurent Arnaud - Les traitements du lupus systémique : retour vers le futur - 16/11/19 - page 2, 3, 4. –

[Doi:10.1016/j.rhum.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.08.005)

41. Mark Hazeltine, M.D., FRCPC ; Jean-Luc Tremblay, M.D., FRCP – Le Rhumatologue - Les agents de rémission de l'arthrite et les biologiques : Ce que tout médecin doit savoir - Mars 2012 no 10 - Association des médecins rhumatologues du Québec – page 2.

42. Croyle L, Hoi A, Morand EF. Lupus Science & Medicine 2015;2:e000105 - page 1-
Doi:10.1136/lupus-2015-000105
43. V. Pestre, L. Mouthon - Immunosuppresseurs : quels risques respiratoires ? - 2010 - Édité par Elsevier Masson SAS – page 132 - **[https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(10\)70016-1](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(10)70016-1)**
44. Chi Chiu Mok - Immunosuppressive agent and survival in SLE - Lupus (2017) – page 5 -
DOI:10.1177/0961203317739129
45. Ladrière M - Indications actuelles de l'azathioprine en néphrologie. Néphrolther (2012) – page 3, 4 - **Doi : 10.1016/j.nephro.2012.08.002**
46. GODEAU, B (2006). Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. , 15(4), 245–252 – page 246, **Doi:10.1016/j.reaurg.2006.07.007**
47. N. LIMAL Service de médecine interne, CHU Henri-Mondor, CRÉTEIL - Revues générales Médecine interne : Nouveautés dans la prise en charge du lupus - réalités en gynécologie-obstétrique # 173_Mai/Juin 2014 - page 17.
48. Traitements Médicamenteux - Version de 2016 - page 2 - <https://www.primo.it/pediatric-rheumatology/FR/intro>
49. J. Sibilía - Les immunomodulateurs dans les maladies systémiques en réanimation médicale : aspects pratiques et perspectives thérapeutiques Immunosuppressive agents in systemic diseases: a critical care perspective - Réanimation 14 (2005) 629–640 - page 631, 632.
50. Y. Lebranchu - médicaments immunosuppresseurs - Réanimation médicale : volume IV, thème XVIII chapitre 204 – 6 mai 2009 - page 1750.
51. T. Tounsi, C. Francès, E. Cesbron, A. Barbaud, L. Arnaud, F. Chasset - Efficacité et tolérance du thalidomide dans le lupus érythémateux cutané : revue systématique et méta-analyse - page 319 - **<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.494>**
52. V. Pallure, C. Girard, D. Bessis - Lupus cutané chronique réfractaire : 3 cas traités par léfnalidomide - page 290 - **<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.463>**

- 53.** Victor R. Pimentel-Quiroz, Manuel F. Ugarte-Gil & Graciela S. Alarcón (2016) Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25:4, 493-499 – page 494.
- 54.** Lazaro E, et al. Biotherapies in systemic lupus erythematosus: New targets. *Joint Bone Spine* (2016) – page 2, 5, 6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.07.004>
- 55.** Dr. Alexander C. Wiseman - Immunosuppressive Medications - *Clin J Am Soc Nephrol* : 2015 – page 3 - [Doi:10.2215/CJN.08570814](https://doi.org/10.2215/CJN.08570814)
- 56.** Timothy M. Pierpont¹, Candice. Limper et Kristy L. Richards - Past, Present, and Future of Rituximab : The world's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy - June 2018 | Volume 8 | Article 163 – page 10.
- 57.** A.R. Rezvani, D.G. Maloney / *Best Practice & Research Clinical Haematology* 24 (2011) 203–216 – page 206.
- 58.** A. Bosly / *Réanimation* 15 (2006) 270–277 – page 271.
- 59.** O. Malaise, C. von Frenckell, B. André, M. G. Malaise - Traitement du lupus érythémateux disséminé par les médicaments biologiques - *Revue Med Suisse* 2013; 9: 1507-11 page 1509.
- 60.** Daniel Geh & Caroline Gordon (2018) : Epratuzumab for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Expert Review of Clinical Immunology* - page 6, 8, 20 - [DOI:10.1080/1744666X.2018.1450141](https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1450141)
- 61.** Benjamin Terrier, Luc Mouthon - Lupus érythémateux systémique Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes - *m/s* n° 1, vol. 29, janvier 2013 – Page 69, 71.
- 62.** Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2:317-9 - page 317, 318, 319.
- 63.** Garval E, et al. Traitement du lupus érythémateux par le bélimumab en pratique courante : étude rétrospective de 15 malades. *Ann Dermatol Venereol* (2017) – page 2.

- 64.** Victor R. Pimentel-Quiroz, Manuel F. Ugarte-Gil & Graciela S. Alarcón (2016) Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25:4, 493-499 - page 493, 496.
- 65.** F. Jaziri, A. Fraj, W. Helali, A. Kefi, M. Malki, M. Elleuch, S. Turki, K. Ben Abdelghani, T. Ben Abdallah - Étude de la mortalité au cours de lupus érythémateux systémique en Tunisie - *La Revue de médecine interne* 39 (2018) A103–A235 – page A105.
- 66.** Gaüzère L, et al. - Caractéristiques du lupus érythémateux systémique à La Réunion : étude rétrospective en population adulte au CHU de Saint-Denis. *Rev Med Interne* (2018) – page 2. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.07.004>
- 67.** Mahamadou Male - Etude des manifestations viscérales au cours du lupus systémique dans le service de médecine interne du CH-ME « Le Luxembourg » - 2019/2020 - page 126, 130, 131, 132, 137.
- 68.** Sanjeeb Kakati a, Runjun Teronpi, Bhupen Barman - Frequency, pattern and determinants of flare in systemic lupus erythematosus: A study from North East India - *The Egyptian Rheumatologist* (2015) 37, S55–S59 – page S56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2015.08.002>
- 69.** Abutiban F, Mokkaddam K, Ameen E, Moussa M, Alsaeid K. Comparison between familial and sporadic systemic lupus erythematosus in Kuwaiti patients. *Lupus* 2009; 18: 86–91.
- 70.** Madouri Djawida, Mansouri Rania, Benhabib Ibtissem, Yamani Sarra - Lupus érythémateux disséminé - *Lupus érythémateux disséminé* – page 124.
- 71.** Vila LM, Mayor AM, Valentin AH, Garcia-Soberal M, Vila S. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999 ; 8 : 279- 86
- 72.** A. Kefi, W. Helali, F. Jaziri, M. El Euch, S. Kammoun, S. Turki, K. Ben Abdelghani, T. Ben Abdallah. Lupus érythémateux systémique masculin : à propos de 21 cas 2019 pages : 172. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.10.256>
- 73.** Soukho A K, Tighankpa N K T, Keïta K, Traoré D, Sy D, Traoré A K - Lupus érythémateux systémique : aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs

dans le service de médecine interne au CHU du Point G (Mali) - RAFMI 2020 ; 7 (12) : 7-15 - page 9

74. M.M. KA, S. DIALLO, A. KANE, B. WADE, M. MBENGUE, B. DIOUF, A. DIALLO, T.M. DIOP - LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE AU SENEGAL - Médecine d'Afrique Noire : 1998, 45 (1) - page 43.

75. T. Larbi, C. Abdelkefi, A. Elouni, K. Bouslema, S. Hamzaoui, S. M'rad - Manifestations dermatologiques du lupus érythémateux systémique 2015 page 96.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.03.063>

76. B. Bahamida , M. Saidani , M. Slimani *, M. Kadoum , K. Foura , M. Benabadji - Atteinte rénale du lupus : étude descriptive à propos de 445 cas - Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 331–378 - page 345.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nephro.2014.07.173>

77. M. Khedher, F. Jaziri, K. Ben Abdelghani, M. Mahfoudhi, M. Elleuch, S. Turki, T. Ben Abdallah - Atteinte pulmonaire au cours du lupus érythémateux systémique : série de 137 cas - La Revue de médecine interne 37S (2016) A89–A200 - page A103 -

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.040>

78. H. Anniche, H. Benjellou, N. Zaghba, N. Yassine - Les manifestations respiratoires du lupus érythémateux disséminé - Affiches scientifiques - page 247 -

<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2019.11.552>

ANNEXE

La date :

N° du patient :

CHU Frantz Fanon BLIDA service labo central

Unité hospitalo-universitaire Hassiba Benbouali – unité d'immunologie « Pr Boujella »

FICHE DE RENSEIGNEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE:

Nom et prénom :

L'âge :

Sexe :

N° de téléphone :

Date d'apparition des signes cliniques :

ATCD personnel :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> HTA | <input type="checkbox"/> Perturbation hormonale |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Tuberculose |
| <input type="checkbox"/> Angines à répétition | <input type="checkbox"/> Autre : |

ATCD familiaux :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> HTA | <input type="checkbox"/> Polyarthrite rhumatoïde |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Maladie de Bechet |
| <input type="checkbox"/> Arthralgie et/ou arthrite | <input type="checkbox"/> Asthme |
| <input type="checkbox"/> LES | <input type="checkbox"/> Autre : |
| <input type="checkbox"/> Syndrome de Hashimoto | |

Les signes cliniques :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Arthralgie/ arthrite | <input type="checkbox"/> Douleur thoracique |
| <input type="checkbox"/> Fatigue chronique inexplicquée | <input type="checkbox"/> Une toux et des problèmes respiratoires |
| <input type="checkbox"/> Chute des cheveux | <input type="checkbox"/> Troubles de la vision |
| <input type="checkbox"/> Myalgie | <input type="checkbox"/> Photosensibilité |
| <input type="checkbox"/> Amaigrissement | <input type="checkbox"/> Insuffisance rénal |
| <input type="checkbox"/> Fièvre | <input type="checkbox"/> Syndrome de Raynaud |
| <input type="checkbox"/> des ulcères buccaux | <input type="checkbox"/> Anémie |
| <input type="checkbox"/> Des éruptions cutanées | <input type="checkbox"/> Autre |

Régime alimentaire :

- Légumes et fruits (au moins 5 portions par jour)
- Poissons (au moins 2 fois par semaine)
- Viande rouge ou l'œuf (une fois par jour)
- Laits et produits laitiers :
- Matières grasses
- Tabac
- Les boissons alcoolisées.
- Sucre et boissons sucrés (au une fois par jour)
- Pain et autre produits céréaliers (à chaque repas)
- Régime sans gluten
- Régime pauvre en sel
- Régime limité en glucide
- Compliments alimentaires (vitamine D + calcium)
- Autre :

Traitement :

- Corticoïdes
- AINS
- Hydroxychloroquine
- Chloroquine
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Cyclophosphamide
- Mycofénoolate Mofétil
- Rituximab
- Infliximab
- Etanercept
- Adalimumab
- Tocilizumab

Autre :

