

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



جامعة سعد دحلب البليدة-1

كلية الطب

قسم الصيدلة

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

Intitulé :

**DESCRIPTION IMMUNO-CLINIQUE DES PATIENTS
ATTEINTS DE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

Présenté et soutenu par :

Session 2022

-BENHASSINE Chaimaa Sara.

-BELKHIRAT Nour El Houda.

Jury d'évaluation :

- Président du jury : Dr. CHERGUELAINÉ KHALED : maître-assistant en Immunologie.

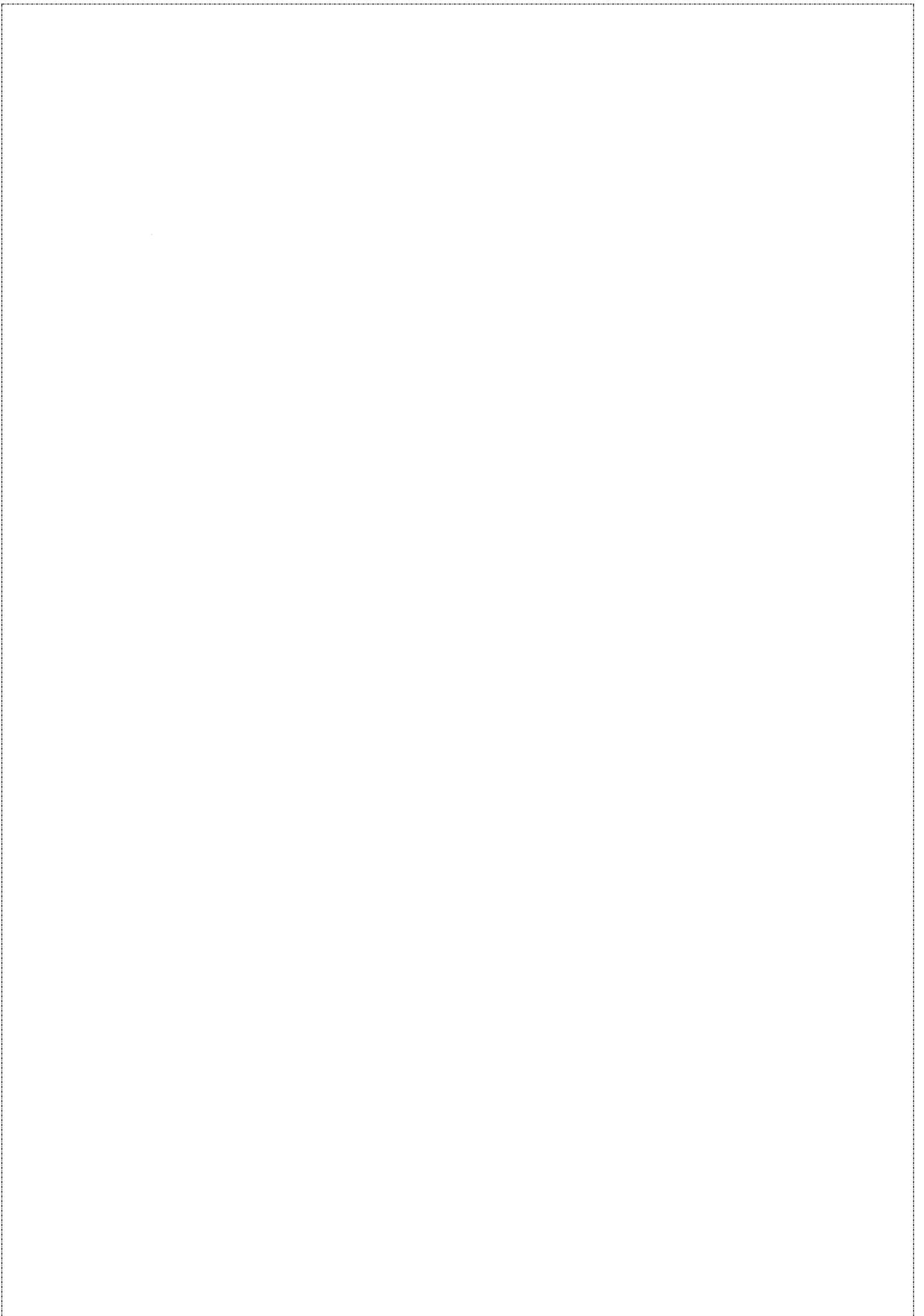
- Examineur : Dr. SALAH KHADIDJA : assistante en Immunologie.

- Examineur : Dr. DERMOCHE IMENE : assistante en Immunologie.

- Promoteur : Pr. BOUDJELLA M.L : professeur en Immunologie.

- Co-promoteur : Pr. BENAZIZ .OUARDA : professeur en Pharmacie galénique

Année universitaire 2021 – 2022



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



جامعة سعد دحلب البليدة-1

كلية الطب

قسم الصيدلة

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

Intitulé :

**DESCRIPTION IMMUNO-CLINIQUE DES PATIENTS
ATTEINTS DE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

Présenté et soutenu par :

Session 2022

-BENHASSINE Chaimaa Sara.

-BELKHIRAT Nour El Houda.

Jury d'évaluation :

- Président du jury : Dr. CHERGUELAINÉ KHALED : maître-assistant en Immunologie.

- Examineur : Dr. SALAH KHADIDJA : assistante en Immunologie.

- Examineur : Dr. DERMOCHE IMENE : assistante en Immunologie.

- Promoteur : Pr. BOUDJELLA M.L : professeur en Immunologie.

- Co-promoteur : Pr. BENAZIZ .OUARDA : professeur en Pharmacie galénique

Année universitaire 2021 – 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la force, la sante, la volonté et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nos remerciements vont aussi à notre encadreur Pr. BOUDJELLA M.L. pour son soutien ainsi le temps qu'il a consacré pour la réalisation de notre mémoire de fin d'études. Ses conseils nous ont été bien utiles, notamment pour la rédaction de ce mémoire.

Nous voudrions adresser toutes nos gratitudee à Dr. CHARGUELAIN et à Pr. BENAZIZ OUARDA. On les remercie d'avoir nous orienté, aidé et conseillé.

Nous remercier Dr. CHADI YUCEF résident en immunologie d'avoir nous orienté, conseillé et aidé pour faire ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté en acceptant d'examiner notre travail et d'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.

Nous présentons nos sincères remerciements au Pr. ABDI et au personnel du laboratoire de l'unité Hassiba BENBOUALI BLIDA.

On voudrait aussi exprimer nos reconnaissances envers nos familles, amis et collègues qui ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre cursus.

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail aux êtres les plus chers à mon cœur ;

*Je dédie ce travail à mon très cher père **BENHASSINE AISSA**. Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.*

*Très chère maman **SAHRAOUI FARIHA**, aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée.*

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa, je t'aime mama et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*A mes sœurs **ASSIA, LINA, NOUHA** qui ont été toujours à mes côtés et n'ont pas cessé de ma conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.*

*Je dédie ce travail à mon fiancé **ADEL** pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert. Je prie Dieu le tout-puissant de préserver notre attachement mutuel et d'exaucer tous nos rêves.*

*Sans oublier mon binôme **NOUR EL HOUDA** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

A toute ma famille et tous mes amis qui m'encouragent et qui m'ont aidé dans ce travail.

Je vous aime tous.

Benhassine Chaimaa Sara

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents, source de vie d'amour et d'affection

A mes chers frères et sœurs, source de joie et bonheur

A toute ma famille, source d'espoir et motivation

A tous mes amis, chère amie avant d'être binôme

A vous cher lecteur

Merci

Belkhirat Nour El Houda

TABLE DES MATIERES :

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION 1

Partie théorique

I. CHAPITRE : GENERALITE SUR L'AUTO-IMMUNITE 3

1. Définition des maladies auto-immune 3

2. Classification des maladies auto-immune 3

II. CHAPITRE : RAPELLE SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE 4

1. Définition 4

2. Historique 5

3. Epidémiologie 5

4. Facteur favorisants 6

4.1. Facteurs génétiques 6

4.2. Facteurs environnementaux 7

4.3. Facteurs endocriniens 7

5. La physiopathologie 8

5.1. L'apoptose 8

5.2. Défauts quantitatifs et qualitatifs de l'apoptose au cours du lupus 9

5.3. Activation du système immunitaire 10

6. Manifestation clinique 11

6.1. Signes généraux 11

6.2. Signes cutanés 12

6.2.1. Lésions lupiques spécifiques 12

6.2.2. Lésions vasculaires 14

6.2.3. Lésions des muqueuses et des phanères 15

6.3. Manifestations Rhumatologiques	16
6.4. Manifestations rénales	16
6.5. Manifestations cardiovasculaires	17
6.6. Manifestations hématologiques	17
6.7. Complications infectieuses.....	18
6.8. Manifestations neuropsychiatriques	18
6.9. Manifestations digestives et hépatiques	19
6.10. Manifestations respiratoires	19
7. Formes particulières du lupus	19
7.1. Lupus Erythémateux chez l'enfant	19
7.2. Lupus et grossesse	20
7.2.1. Le lupus chez la mère	20
7.2.2. Le lupus chez le fœtus	21
7.3. Lupus et syndrome des anticorps anti phospholipides	21
7.4. Lupus induit	22
7.5. Formes associées	23
8. Diagnostic	24
9. Diagnostic différentiel	26
9.1. Infections	26
9.2. Polyarthrite rhumatoïde	26
9.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren	26
10. Pronostic	26
11. Exploration Immunologique	28
11.1. Dépistage des anticorps antinucléaires	28
11.1.1. L'immunofluorescence indirecte	28
11.2. Identification des Auto-anticorps	30
11.2.1. Dosage des anticorps anti-ADN natif	30

11.2.1.1. Test de FARR	30
11.2.1.2. IFI sur <i>Crithidia luciliae</i>	31
11.2.1.3. ELISA	32
11.2.2. Identification des anticorps anti-histones et anti-nucléosomes	33
11.2.3. Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles	33
12. Traitements	34
12.1. Les traitements conventionnels	34
12.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	34
12.1.2. Les anti-malariques de synthèse	34
12.1.3. Les corticostéroïdes	35
12.2. Les immunosuppresseurs	35
12.3. Biothérapie et immunomodulation	36
Objectifs de l'étude	37

Partie pratique

I. CHAPITRE : MATERIEL ET METHODES	39
1. Type et lieu d'étude	39
2. Population étudiée	39
2.1. Critères d'inclusion	39
2.2. Critères d'exclusion	39
2.3. Critères de non inclusion	39
3. Échantillons	39
4. Recueil de données	40
5. Matériel	40
5.1. Appareillage	40
5.2. Réactifs	42
5.3. Autres	42
6. Méthodes	42

6.1. Detection d'AAN	42
6.2. Dépistage et identification d'AAN	43
6.3. Mode opératoire.....	44
6.3.1. ELISA	44
6.3.2. IFI	46
6.4. Detection des anticprps	42
6.5. Dépistage et identification d'AAN	43
6.6. Mode opératoire.....	44
II. CHAPITRE : RESULTATS	52
<input type="checkbox"/> Tous les patients accueillis au laboratoire	52
1. Répartition des patients selon l'âge	52
1.1. Age moyen des patients	52
1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	52
1.3. Répartition des patients selon le sexe	53
1.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	54
<input type="checkbox"/> Patients atteints de lupus	56
1. Répartition des patients lupiques selon l'âge	56
1.1. Age moyen des patients	56
1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	56
1.3. Répartition des patients selon le sexe	57
1.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	58
2. Les caractéristiques cliniques	59
2.1. Les signes généraux	60
2.2. . L'atteinte rhumatologique	60
2.3. L'atteinte hématologique	61
3. Caractéristiques immunologiques	62

3.1. Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires	62
3.2. Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps	66
4. Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série	67
III. CHAPITRE : DISCUSSION	68
IV. CHAPITRE : CONCLUSION	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	
RESUME	

Liste des abréviations :

AAN	Anticorps antinucléaire.
Ac	Anticorps.
ACPA	Anticorps antiprotéines /peptides citrullinées.
ACR	American College of Rheumatology.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ADNase	acide désoxyribonucléique.
ADNdb	Acide désoxyribonucléique double brin.
ADNn	Acide désoxyribonucléique natif.
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Ag	Antigène.
AMM	Autorisation de mise sur le marché.
ANCA	anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.
Anti ADNn	Anti acide désoxyribonucléique natif.
Anti b2 GPI	Anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type I.
Anti CCP	Anti-peptides cycliques citrullinés.
Anti ENA	Anti-Extractable nuclear antigen.
Anti Jo1	Anti-Jo-1 anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase.
Anti RNP	Anti-ribonucléoprotéine.
Anti Sm	Anticorps anti Smith.
Anti SSA	Anti-Sjogren's Syndrome A.
Anti SSB	Anti-Sjogren's Syndrome B.
Anti Scl70	Anti- topoisomérase I.
Anti U1 RNP 70 KD	Anti-famille U1 de ribonucléoprotéines.
APL	Anticorps antiphospholipides.
APRIL	A proliferation-inducing ligand.
AZA	Azathioprine.
BCP	cirrhose biliaire primitive.
CDp	Cellules dendritiques plasmocytoides.
CDm	Cellules dendritiques myéloïdes.
CI	Complexe immun.

CRP	Protéine C réactive.
CYC	Cyclophosphamide.
DO	Densité optique.
EBV	Virus d'Epstein Barr.
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.
FAN	facteurs antinucléaires.
FC	Fragment de region cristallisable.
GN	Glomérulonéphrites.
GR	Globules rouges.
Hep2	Human epithelialcell line type 2.
HRP	HorseRadish Peroxydase.
IFI	immunofluorescence indirecte.
Ig	Immunoglobulines.
IL	Interleukine.
LB	lymphocyte B.
LES	lupus érythémateux systémique.
LT	lymphocyte T.
LTreg	lymphocyte T régulateur.
MAI	Maladie auto immune.
MMF	Mycophenolate Mofetil.
PBR	Ponction biopsie rénale.
PCNA	Antigène nucléaire des cellules en prolifération.
RI	Réponse immunitaire.
RNP	Anti-ribonucléoprotéine.
SAP	protéine associée à la molécule activée par les lymphocytes signaling.
SAPL	Syndrome des antiphospholipides.
SGS	Syndrome Gougerot Sjogren.
TLRs	Recepteurs Toll-Like.
TMB	Tetraméthylbenzidine.
VHC	Virus de l'épatite C.
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine.

Liste des figures :

Figure 1 : Prévalence du Lupus dans le monde en 2019	6
Figure 2 : Représentation schématique des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux impliqués dans la pathogénie des MAI	8
Figure 3 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires	10
Figure 4 : Physiopathologie du lupus systémique	11
Figure 5 : Vespertilio, Erythème en ailes de papillon	12
Figure 6 : Lupus érythémateux cutané subaigu du dos : forme annulaire	13
Figure 7 : Lupus érythémateux cutané discoïde du pavillon de l'oreille	13
Figure 8 : Livédo ramifié	14
Figure 9 : Atrophie blanche	14
Figure 10 : Ulcère de jambes	14
Figure 11 : Gangrène distale digitale	14
Figure 12 : Artérite digitale	15
Figure 13 : Érosions de la muqueuse linguale	15
Figure 14 : Mains de Jaccoud	16
Figure 15 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte	28
Figure 16 : Figure16 : Fluorescence nucléaire homogène	29
Figure 17 : Fluorescence mouchetée	29
Figure 18 : Fluorescence cytoplasmique	29
Figure 19 : Fluorescence nucléolaire	29
Figure 20 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique	31
Figure 21 : Ac anti-DNA positif par IFI sur <i>Crithidia luciliae</i>	32
Figure 22 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA	33

Figure 23 : Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss	40
Figure 24 : Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience	41
Figure 25 : Centrifugeuse Jouan type CR3i	41
Figure 26 : Stratégie de détection d'AAN au niveau du laboratoire d'immunologie Hassiba BENBOUALI	43
Figure 27 : Les étapes du test immuno-enzymatique de type ELISA	44
Figure 28 : Les étapes de la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI)	46
Figure 29 : Les différents aspects de fluorescence observés à l'IFI	47
Figure 30 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	53
Figure 31 : Répartition des patients selon le sexe	54
Figure 32 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	55
Figure 33 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge	56
Figure 34 : Répartition des patients lupique selon le sexe	57
Figure 35 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge et le sexe	58
Figure 36 : Répartition des patients selon les signes cliniques	59
Figure 37 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série	60
Figure 38 : Répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série	61
Figure 39 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série	62
Figure 40 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires	64
Figure 41 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires	65
Figure 42 : Répartitions des patients selon leur aspect de fluorescence	65
Figure 43 : Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes	4
Tableau 2 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposé par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), 1982, modifié en 1997	25
Tableau 3 : Les différents tests réalisés dans l'étude	43
Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	52
Tableau 5 : Répartition des patients selon le sexe	53
Tableau 6 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	54
Tableau 7 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge	56
Tableau 8 : Répartition des patients lupiques selon le sexe	57
Tableau 9 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	58
Tableau 10 : Répartition des patients selon les signes cliniques	59
Tableau 11 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série	60
Tableau 12 : Répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série	60
Tableau 13 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série	61
Tableau 14 : Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires	63
Tableau 15 : Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps	66
Tableau 16 : corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série	67
Tableau 17 : L'âge moyen et le sex-ratio selon les différentes séries	68
Tableau 18 : Répartition du pourcentage de l'atteinte rénale dans quelques séries de la littérature	70
Tableau 19 : Pourcentage de l'atteinte du système nerveux selon les auteurs	71
Tableau 20 : Fréquence des auto-anticorps selon les différentes séries	72

Tableau 21 : Corrélations entre les anti-DNA et les spécificités cliniques au cours du lupus selon les séries	72
Tableau 22 : Corrélation entre les Ac anti-SSA et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries	74
Tableau 23 : Corrélation entre les Ac anti-SSB et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries	75

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie très répandue dans le monde entier, « l'icône » de l'immunopathologie, un exemple type des maladies chroniques auto-immunes survenant lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme et les détruit [1].

Le lupus est une maladie auto-immune (MAI) non spécifique d'organe de la famille des connectives, caractérisée par une importante production d'auto-anticorps et de complexes immuns, pouvant se déposer dans différents organes. Ces dépôts de complexes immuns conduisent à une inflammation et à des lésions tissulaires responsables du polymorphisme clinique de la maladie. Les tissus et les organes le plus souvent atteints sont la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central, et les cellules sanguines [1].

Cette protéiformité clinique rend l'exploration immunologique nécessaire pour non seulement poser le diagnostic, mais également suivre l'évolution de la maladie. L'investigation immunologique est d'une grande utilité, permettant la détection et l'identification, dans le sérum, d'anticorps anti-nucléaires (AAN), stigmate d'auto-immunisation constituant le trait d'union entre les différentes formes cliniques de cette maladie [2].

L'hétérogénéité de cette maladie est à l'origine de la naissance de plusieurs études à travers le monde, essayant de mieux cerner ses caractéristiques immuno-clinique. Cependant, les conclusions sont souvent divergentes et variables selon les ethnies et les régions du monde [2].

C'est dans ce contexte que nous avons initié notre travail qui s'est déroulé au niveau du laboratoire d'Immunologie de l'unité Hassiba BENBOUALI, CHU Frantz FANON-Blida. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 75 patients diagnostiqués de lupus érythémateux systémique selon les critères de l'ACR modifiés en 1997 pour faire la corrélation entre les manifestations immunologiques et cliniques.

PARTIE THEORIQUE

I. CHAPITRE : GENERALITES SUR L'AUTO-IMMUNITE

1. Définition des maladies auto-immune :

Les maladies auto-immunes (MAI) résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituants du soi [3].

Elles correspondent toutes à des maladies inflammatoires chroniques déclenchées par la rupture de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants. Des effecteurs de l'immunité, anticorps ou cellules, engendrent alors des lésions cellulaires ou tissulaires responsables de symptômes plus ou moins sévères [3].

Ces lésions touchent un organe particulier (foie, pancréas, neurones...) ou différents tissus au sein de l'organisme [3].

2. Classification des maladies auto-immunes

Les MAI peuvent être schématiquement divisées en MAI spécifiques d'organes ou non spécifiques d'organes qui sont appelées MAI systémiques dont les quelles on distingue traditionnellement le groupe des connectivites de celui des vascularites, sachant que cette distinction un peu artificielle car une authentique vascularite peut-être présente au cours de certaines connectivites telles que le lupus (Tableau 1) [4].

Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes.

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe
<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 1. • Thyroïdite auto-immune. • Hepatopathies auto-immunes. • Myasthénie. • Maladies bulleuses auto-immunes. • Vitiligo. • Uvéite auto-immune. • Rétinite auto-immune. • Cytopénies auto-immunes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus systémique. • Syndrome de Gougerot-Sjögren. • Polyarthrite rhumatoïde. • Sclérodermie. • Poly-myosite et dermato polymyosite. • Connectivite mixte. • Vascularité primitive. • Poly chondrite atrophiant.

II. CHAPITRE : RAPELLE SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE.

1. Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES) ou disséminé est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique évoluant par poussée, caractérisée sur le plan biologique par la production de multiples autoanticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certains composants du noyau tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) natif et les nucléosomes [5].

Il est démontré que certains de ces autoanticorps interviennent dans la pathogénie de la maladie, soit en se fixant directement sur leur cible et en activant le complément, soit par l'intermédiaire de complexes immuns circulants, pouvant se déposer dans différents organes cibles. Ces dépôts de complexes immuns conduisent à une inflammation et à des lésions tissulaires responsables de la grande diversité des manifestations cliniques de la maladie [5].

La présentation clinique est polymorphe. Les tissus et les organes le plus souvent atteints sont la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central, et les cellules sanguines (Meyer et Kahn, 2006). La maladie affecte préférentiellement les femmes jeunes, mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées [5].

La maladie est composée d'une phase asymptomatique pouvant durer plusieurs années pendant laquelle des auto-anticorps se développent [5].

2. Historique :

Lupus a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Biett et son élève Cazenave, dermatologues parisiens [2].

Kaposi, à Vienne à la fin du XIX^e siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. La description des formes systémiques ou « lupoviscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre [2].

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932 [2].

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE (cellule de Hargraves) [2].

En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection [2].

3. Épidémiologie :

Le lupus érythémateux est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren. Elle touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer dans 90 % des cas. L'âge de début se situe entre 16 et 45 ans. Après la ménopause la différence s'estompe. Le lupus pédiatrique débute avant 16 ans dans 10 à 15 % des cas et est plus sévère avec des atteintes rénales fréquentes.

Le lupus affecterait plus de 5 millions de personnes dans le monde et entre 15 000 à 20 000 en Algérie en 2019. Sa prévalence varie en fonctions des ethnies de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants. Les populations noires et asiatiques des Etats-Unis ou vivant dans les territoires des Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. A contrario, les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie [6,7].

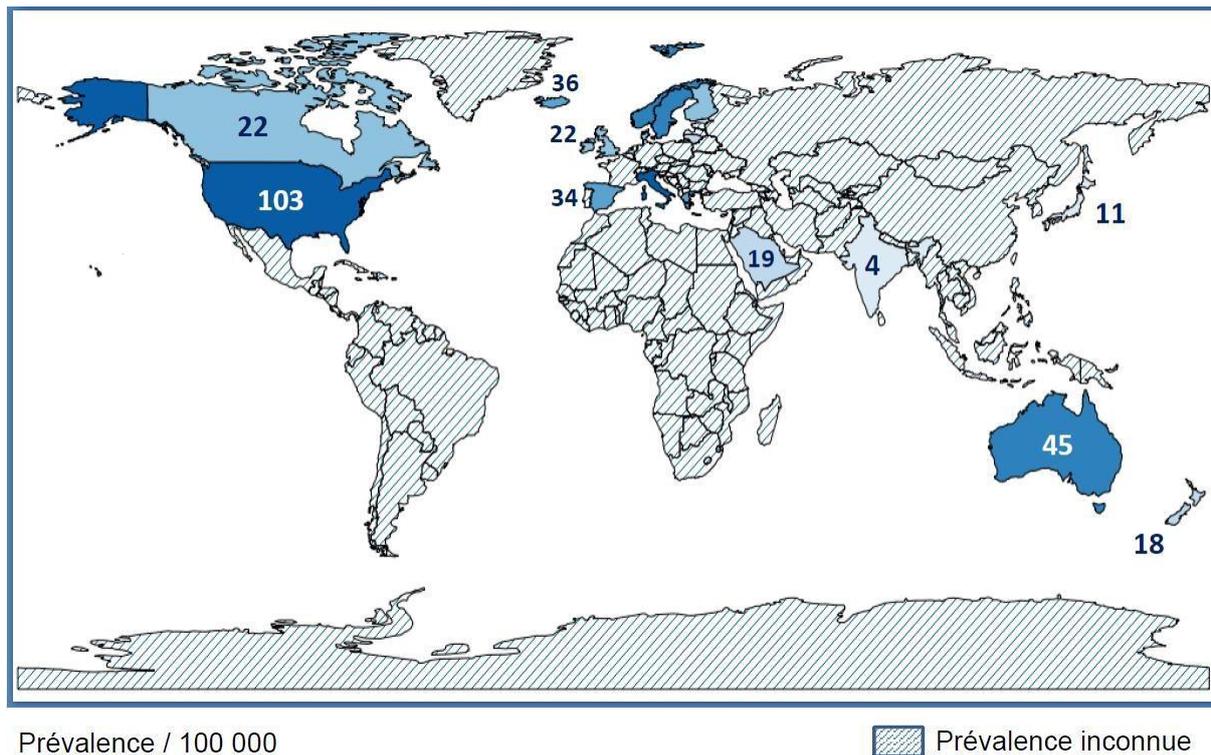


Figure 1 : Prévalence du Lupus dans le monde en 2019 [6,7].

4. Facteurs favorisants :

4.1. Facteurs génétique :

Le lupus étant une maladie multifactorielle, il est toujours délicat de déterminer l'implication de la génétique dans ce type de maladie. Néanmoins, des études ont permis de montrer que dans le cas de jumeaux homozygotes, une concordance était observée dans 24 à 69% des cas, alors qu'elle n'est que de 2 à 9% chez les jumeaux dizygotes.

De plus, les modèles murins ont permis d'observer le rôle important de la génétique. En effet, un lupus peut être déclenché dans le cas d'une invalidation ou d'une surexpression d'un des gènes responsables de la clairance des corps apoptotiques, nécessaires à la cascade de réactions du complément ou responsables de l'activation ou de la survie [8].

Chez l'homme, quelques mutations monogéniques sont impliquées dans le développement d'un lupus systémique. C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Ainsi le déficit en C1q entraînera une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns formés à partir des auto-

antigènes des cellules en apoptose. Plus récemment la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C a permis de mettre en lumière une cause de lupus systémique monogénique à transmission récessive ayant pour particularité une résistance accrue à l'apoptose associée à une augmentation de la prolifération des lymphocytes B [9].

Il faut cependant insister sur la rareté de ces formes monogéniques de lupus. Jusqu'à présent, la majorité des études génétiques concluait à une origine polygénique, les loci et les gènes identifiés pouvant être regroupés en cinq catégories : cellules dendritiques et systèmes des interférons ; fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire régulation de la transcription. Les anomalies polygéniques connues ne rendent compte pour l'instant que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du lupus systémique [10].

4.2. Facteurs environnementaux :

Certains facteurs externes favorisent le développement du lupus systémique : rayons ultraviolets, micro-organismes, quelques médicaments et silice.

Les mécanismes impliqués sont multiples. Les rayons ultraviolets favorisent l'apoptose des kératinocytes et l'excès de production des corps apoptotiques.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurelles (mimétisme moléculaire) avec les auto-antigènes SSA et Sm. L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire [11].

4.3. Facteurs endocriniens :

Il a été démontré que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans la survenue d'un lupus ou dans l'aggravation de ce dernier. Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto-immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur ostrogénique α présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, lesquelles sont pro-inflammatoires [11].

Ce rôle des œstrogènes est particulièrement important du fait que le lupus survient durant la période ovarienne ; il en résulte que le recours à la pilule oestro-progestative ou encore l'hormonothérapie substitutive peuvent révéler un LES ou alors déclencher une poussée lupique [12].

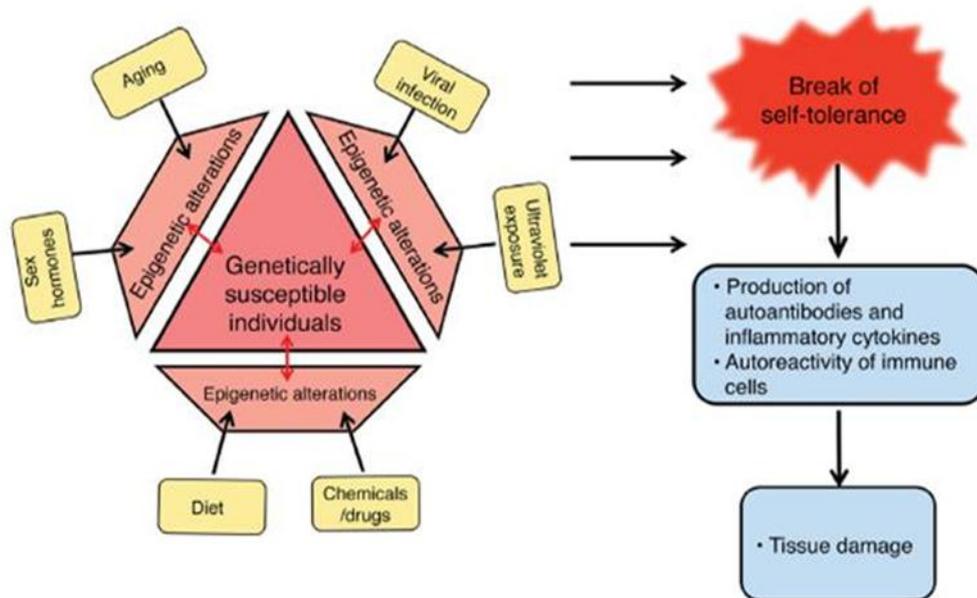


Figure 2 : Représentation schématique des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux impliqués dans la pathogénie des MAI [13].

5. La physiopathologie :

5.1. L'apoptose :

L'apoptose désigne l'ensemble des mécanismes conduisant à la mort cellulaire sans que celle-ci n'induit d'inflammation [14]. Le morcellement de la cellule s'effectue de manière stéréotypée, sans libération du contenu intracytoplasmique. De manière précoce des endonucléases clivent la chromatine en digérant l'ADN (acide désoxyribonucléique) internucléosomique pour former de petits complexes nucléoprotéiques. La fragmentation de la cellule aboutit à la formation des corps apoptotiques, structures contenant entre autres du matériel nucléaire entouré d'une portion de membrane plasmique, normalement immédiatement phagocytées par les macrophages. Ainsi l'apoptose paraît indissociable des cellules phagocytaires (essentiellement la lignée monocyte/macrophage) jouant le rôle de système épurateur [15, 16].

Dans la plupart des cas la clairance de ces corps apoptotiques est très rapide par le système épurateur constitué principalement des cellules macrophagiques sans induire de réponse inflammatoire [17, 18].

5.2. Défauts quantitatifs et qualitatifs de l'apoptose au cours du lupus :

Une apoptose accélérée des lymphocytes et des monocytes, mais aussi des kératinocytes sous l'effet de l'exposition solaire et autres facteurs, a été rapportée, ce qui pourrait être responsable de l'augmentation des quantités de nucléosome circulant chez les patients affectés de lupus. Certains de ces antigènes sont modifiés par le processus d'apoptose. Ces modifications des protéines du "soi" peuvent rendre compte en partie de la perte de tolérance vis-à-vis de certains auto-antigènes [19].

Différentes molécules sont impliquées dans l'opsonisation physiologique des cellules apoptotiques et leur élimination par les macrophages, notamment les protéines du complément C3, C4, C1q, la protéine C réactive (CRP), la protéine SAP. En cas de déficit fonctionnel ou pondéral, déficit génétique en complément (C1q, C4, MBL) ou de neutralisation par des anticorps (anti-C1q, anti-CRP, anti-b2-GPI...), il existe une accumulation de corps apoptotiques susceptibles de se transformer en corps nécrotiques et d'induire une réaction inflammatoire avec production d'IL-1, de TNF α et d'IL-12. Une baisse de l'activité ADNase-1 circulante pourrait aussi être à l'origine d'un défaut de clairance des corps apoptotiques (enzyme dégradant l'ADN libéré en excès) [19].

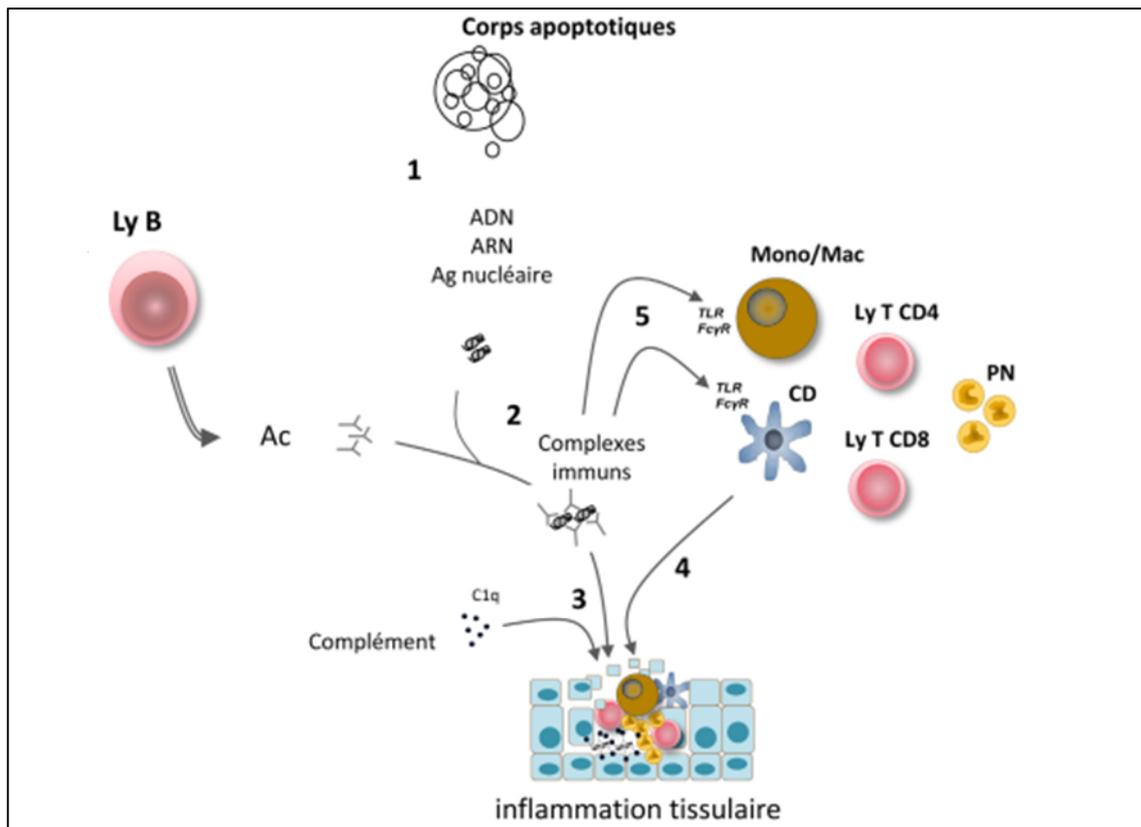


Figure 3 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires [12].

5.3. L'activation du système immunitaire :

Une anomalie de la clairance physiologique des corps apoptotiques et/ou une augmentation de leur production provoquent la stimulation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Leur activation entraîne alors une production inappropriée d'interféron-alpha ($IFN\alpha$). L' $IFN\alpha$ permet la différenciation des monocytes en cellules dendritiques myéloïdes (mDC), capables de phagocytter du matériel nucléaire et de présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T (LT). Ces mDCs peuvent aussi, tout comme les LT précédemment activés, inhiber les fonctions régulatrices des LT régulateurs (LTreg) et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB). Cette coopération va ainsi générer des taux importants d'auto-anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des complexes immuns. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus par les pDCs (via les TLRs) et perpétuer la production d' $IFN\alpha$ [19].

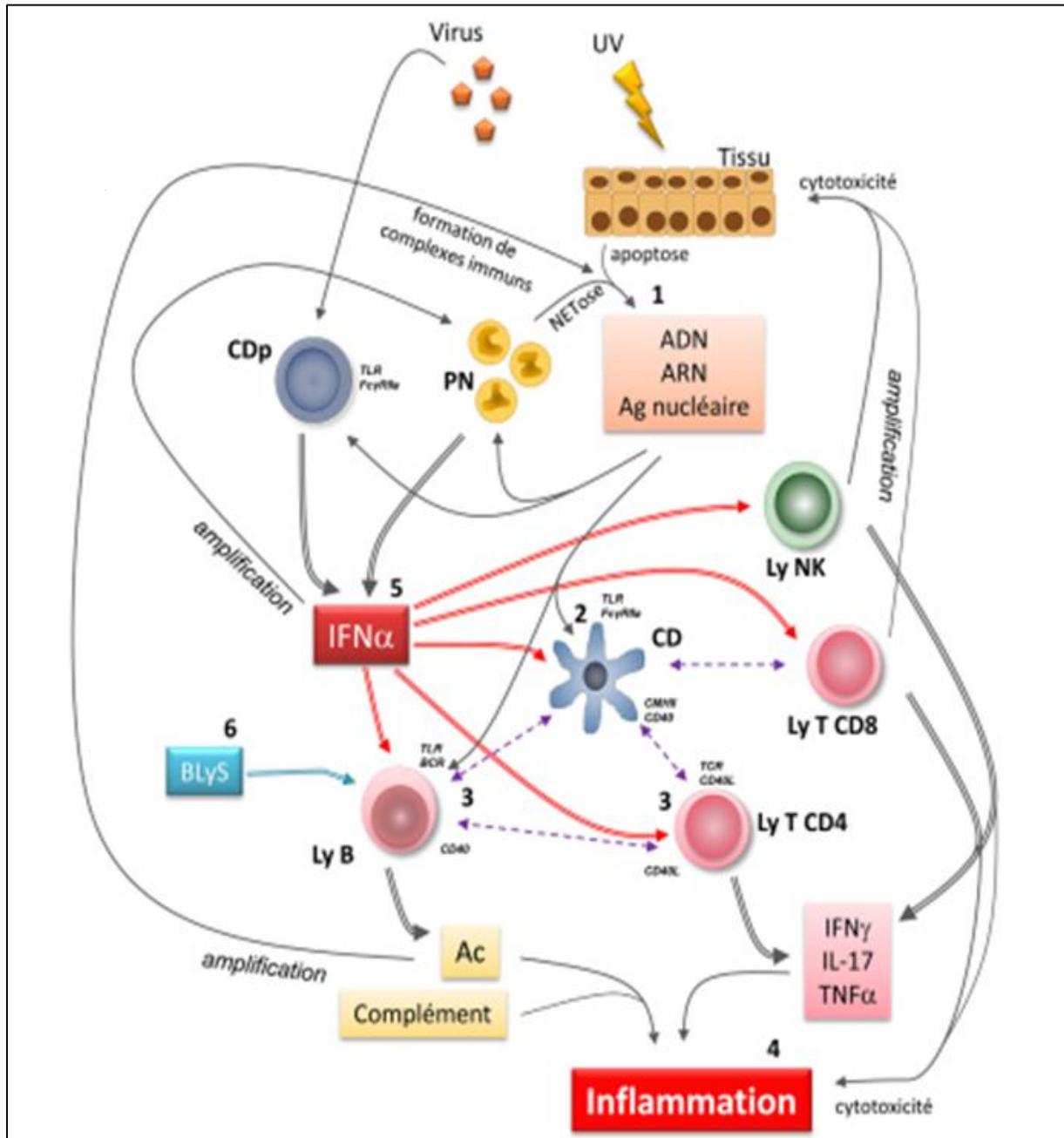


Figure 4 : Physiopathologie du lupus systémique.

6. Manifestations cliniques :

6.1. Signes généraux :

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent, s'accompagne de fatigue de façon constante et parfois de perte de poids. Les

signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie [20, 21].

6.2. Signes cutanés :

On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques [20], les lésions vasculaires, et enfin les lésions du lupus érythémateux neutrophilique [21].

6.2.1. Lésions lupiques spécifiques :

On distingue trois types de lésions cutanées lupiques ;

- **Le lupus érythémateux cutané aigu** : avec érythème malaire (vespertilio) (Figure5). Cet érythème des pommettes s'étend volontiers au décolleté, il prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux au visage. Plus rarement, il s'agit de lésions bulleuses [20].



Figure 5: Vespertilio, Erythème en ailes de papillon [20].

- **Le lupus érythémateux cutané subaigu**: peut prendre deux aspects; un aspect papulosquameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique (Figure 6). Il est fortement lié à la présence d'auto- anticorps anti- SSA/Ro, surtout dans la variété annulaire [22].



Figure 6: Lupus érythémateux cutané subaigu du dos: forme annulaire [22].

- **Le lupus érythémateux chronique:** est dominé par les lésions de lupus érythémateux discoïde plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulo-squameux (Figure 7). Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopecie définitive, voire aux membres [23].



Figure 7: Lupus érythémateux cutané discoïde du pavillon de l'oreille [23].

6.2.2. Lésions vasculaires:

Certaines de ces lésions traduisent une vasculopathie thrombosante. Elles sont alors souvent le marqueur d'un SAPL associé au Lupus. Il s'agit notamment du livédo ramifié (figure 8), de l'atrophie blanche (figure 9), des ulcères de jambes (figure 10) et gangrène distale (figure 11).

D'autres lésions traduisent une modification du tonus vasculaire. Elles pourraient être un indice d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents: érythème et œdème péri-unguéal, à la sertissure des ongles et à la pulpe des doigts (figure 12) [24].



Figure 8: Livédo ramifié.



Figure 9: Atrophie blanche.



Figure 10: Ulcère de jambes.



Figure 11: Gangrène distale digitale.



Figure 12: Artérite digitale [29].

6.2.3. Lésions des muqueuses et des phanères :

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus érythémateux actif, en particulier l'ulcération de la langue (figure 13) ou du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales [25].

Il peut s'agir plus rarement de lésions discoïdes ou de perforations de la cloison nasale, fortement corrélée à la présence d'anticorps anticardiolipides [25].

L'alopécie peut être soit diffuse, soit circonscrite en plaque [25].

Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus érythémateux actif [25].



Figure 13 : Érosions de la muqueuse linguale.

6.3. Manifestations rhumatologiques :

Les manifestations articulaires et osseuses sont fréquentes, polymorphes et souvent inaugurales. Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations (doigts et poignets) (25 %), assez souvent d'arthrites (65 % des cas) avec parfois un véritable tableau de polyarthrite qui se différencie de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence de synovite importante et surtout d'érosions osseuses. Exceptionnellement, on observe des déformations liées à une subluxation des tendons des doigts dénommée rhumatisme de Jaccoud (figure 14). Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont possibles [26].

Les atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5 % des cas). Il s'agit essentiellement d'ostéonécroses aseptiques (tête fémorale, tête humérale) qui sont habituellement induites par la corticothérapie. Ces ostéonécroses pourraient être plus fréquentes quand il existe un syndrome des antiphospholipides [26].



Figure 14 : Mains de Jaccoud [26].

6.4. Manifestations rénales :

La néphropathie lupique est essentiellement une glomérulonéphrite et accessoirement une atteinte vasculaire ou tubulo-interstitielle [27].

Environ 50 % des malades atteints de lupus systémiques vus dans les années soixante-dix avaient une atteinte rénale, et pour 25 à 50 %, cette atteinte était présente dès le diagnostic, rarement inaugurale chez l'adulte. Dans 20 % des cas, la glomérulonéphrite se manifeste après

plus de 5 ans d'évolution du lupus, impliquant une surveillance régulière pour le dépistage [27].

La présentation clinique de la néphropathie lupique est rarement spectaculaire et le plus souvent elle se résume à la constatation d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures, confirmée en l'absence d'infection urinaire. L'origine glomérulaire de cette protéinurie est probable lorsque s'y associent des anomalies du sédiment urinaire sous forme d'une hématurie microscopique (avec parfois des cylindres hématiques) et/ou d'une leucocyturie microscopique également avec des cylindres cellulaires. Les formes plus sévères, avec protéinurie supérieure à 3 g/24 heures, associent un syndrome néphrotique avec œdèmes généralisés et un certain degré d'insuffisance rénale, voire une hypertension artérielle [27].

Au cours d'une maladie lupique, la présence d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie >0.5g/j, d'une protéinurie isolée >1g/j ou d'une insuffisance rénale ; doit faire réaliser une ponction biopsie rénale (PBR). La PBR permettra d'identifier l'un des 6 types de GN lupique [27] (ANNEXE I).

6.5. Manifestations cardiovasculaires :

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du cœur mais reste dominée par la péricardite, qui est d'ailleurs incluse dans les critères diagnostiques de l'ACR. Elle est souvent latente parfois révélatrice et peut être associée à une pleurésie [28].

La myocardite est habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois par un trouble du rythme, à type de bloc de conduction, rarement complet.

L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, se traduit cliniquement par un soufflé valvulaire, mitral ou aortique et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive [29].

Les atteintes vasculaires sont diverses, et se présentent principalement sous forme de syndrome de Raynaud qui est présent dans 20 à 30% des cas, les thromboses veineuses liée à la présence d'anticorps antiphospholipides responsable parfois d'ischémie distale ou de nécrose viscérale [30].

6.6. Manifestations hématologiques :

Des adénopathies sont présentes chez 20 à 60 % des patients. Elles témoignent de l'évolutivité de la maladie [31].

Une splénomégalie modérée est présente chez 10 à 20 % des patients, en dehors de toute hémolyse [31].

Les trois lignées cellulaires peuvent être touchées, mais l'anémie semble l'être la plus fréquente, il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire. Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas. Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas [31].

6.7. Complications infectieuses :

Elles tiennent une place importante dans la surveillance régulière des lupiques car elles sont fréquentes et parfois sévères [32, 33].

La moitié des germes responsables de la mortalité infectieuse sont des germes opportunistes, souvent de découverte anatomique. Les germes en cause sont les bactéries surtout, plus rarement les mycoses, le *Pneumocystis jirovecii*, le cytomégalovirus, le virus herpétique [32, 33].

Citons également les listérioses méningées, les salmonelloses digestives avec dissémination à l'os, au poumon, au rein, les septicémies gonococciques et les septicémies à anguillule favorisées par une forte corticothérapie chez les sujets d'outre-mer [32, 33].

Parmi les infections moins sévères, citons les arthrites septiques et les infections cutanées à staphylocoques, les infections à parvovirus B19, les efflorescences de verrues et les infections récidivantes des voies respiratoires ou des voies urinaires [32, 33].

6.8. Manifestations neuropsychiatriques :

Les atteintes neurologiques constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40 %.

Ces manifestations ne se limitent pas aux convulsions et aux troubles psychiatriques organiques comme le laisserait supposer le huitième critère de classification de l'ACR. Mais de nombreuses autres atteintes neurologiques ont été répertoriées comme ayant un lien avec le lupus [34] (ANNEXE II).

La fréquence des manifestations psychiatriques varie entre 40 et 50 %. Elles peuvent être classées en trois catégories [35] :

- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique, et volontiers associées à une atteinte paroxystique ou déficitaire neurologique ;
- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire une toxicité médicamenteuse ;
- Les manifestations fonctionnelles, névrotiques, en rapport avec la personnalité du patient.

6.9. Manifestations digestives et hépatiques :

Anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50 %) [36].

L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3 % des cas, souvent lié à une hémolyse [36].

6.10. Manifestations respiratoires :

L'atteinte pleurale uni- ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50 % des malades. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse contenant une majorité d'éléments mononuclés et un taux de complément effondré [37, 38].

Les simples anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires sont fréquentes, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone (80 % des cas) [37, 38].

L'hypertension artérielle pulmonaire est rare. Son pronostic s'est amélioré avec l'usage de la prostacycline, des inhibiteurs de l'endothéline et des inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase [37, 38].

7. Formes particulières :

7.1. Lupus Erythémateux chez l'enfant :

Le LES à début pédiatrique est une maladie rare puisque le diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 15 à 20 % des cas [39] .

Le LES pédiatrique est plus grave que le LES de l'adulte, du fait notamment de la plus grande fréquence de l'atteinte rénale, souvent d'emblée sévère, et de la plus grande fréquence d'atteinte neuropsychiatriques. Les signes cutanés et articulaires sont les plus fréquents à la phase initiale de la maladie [39, 40].

L'atteinte rénale est particulièrement fréquente et grave chez l'enfant et doit être détectée systématiquement et régulièrement par la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire. Elle est présente chez 30 à 80 % des enfants et est souvent d'emblée sévère [39, 41, 42]. Il s'agit de l'atteinte grave la plus fréquemment observée au cours du LES pédiatrique et sa survenue est un facteur péjoratif pour l'évolution à long terme.

L'existence d'une hypertension artérielle initiale et la présence d'anticorps antiphospholipides seraient des facteurs de risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale [42].

Les principales autres particularités pédiatriques sont la faible fréquence du lupus érythémateux discoïde, la survenue de pancréatites aiguës parfois très graves [43], et l'absence de complications liées à l'athérosclérose [44].

Les manifestations biologiques sont également identiques à celles de l'adulte. Seule la fréquence des différents autoanticorps varie. Les facteurs antinucléaires (FAN) sont présents dans 94 à 100 % des LES pédiatriques [39]. Les anticorps anti-Sm se rencontrent dans 11 à 45 % des LES pédiatriques, les anticorps anti-SSA dans 14 à 40 %. Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 5 à 43 % des cas [39].

7.2. Lupus et grossesse :

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus, inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse.

7.2.1. Le lupus chez la mère :

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post-partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre. Cependant il s'agit souvent de poussées peu sévères et nombre d'entre elles se manifestent soit par une thrombopénie modérée, soit par une hypertension artérielle avec protéinurie ou insuffisance rénale évoquant plutôt une maladie foeto-placentaire qu'une véritable poussée lupique [45].

Les études contrôlées récentes montrent une fréquence accrue de poussée à l'occasion d'une grossesse chez un lupique stabilisé. Il s'agit souvent de poussées peu sévères. Le

risque d'exacerbation est en revanche certain si la grossesse survient au cours d'un lupus non stabilisé par le traitement depuis au moins six mois, a fortiori s'il existe une atteinte rénale.

Quoi qu'il en soit, rappelons qu'il est exceptionnel de proposer une interruption thérapeutique de grossesse pour le seul fait que la patiente est atteinte d'une maladie lupique sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance cardiaque décompensée, de poussée subintrante viscérale grave [45].

7.2.2. Le lupus chez le fœtus :

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 % environ ; la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale. Les morts fœtales non liées à une néphropathie lupique hypertensive sont habituellement associées avec la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipines. Ces anticorps prédisposent à des avortements répétés, ceux-ci, dans des études rétrospectives, étant d'autant plus fréquents que le titre des anticorps antiphospholipides est augmenté. La chance de mener une grossesse à terme est d'autant plus élevée qu'il n'existe pas d'antécédent d'avortement lors des grossesses précédentes [45].

7.3. Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux [46,47] et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose [47, 48]. La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87 % [49]. Ils compliquent la maladie en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL.

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, la livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [50].

Le spectre d'atteinte rénale au cours du SAPL secondaire au lupus est large avec la survenue de sténose des artères rénales, infarctus rénaux, thrombose des veines rénales et microangiopathie thrombotique aigüe ou chronique [50].

Tsuruta et al, ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des APL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des APL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique [51].

7.4. Lupus induit :

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, ils représentent environ 10 % des malades lupiques. Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires :

- Les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit ;
- Les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Les produits à haut risque sont indiqués dans le Tableau (ANNEXE III).

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants.

Cliniquement, il s'agit habituellement de lupus cutané ou articulaire, avec signes généraux. L'atteinte rénale est rare, ainsi que celle du système nerveux central (exception faite du lupus induit aux anticonvulsivants) [52].

Les examens immunologiques sont caractérisés par la présence d'AAN d'aspect homogène à titre élevé et des Ac antihistones et antinucléosomes. Les Ac anti-ADN natif sont classiquement absents ou à des taux faibles. Il faut signaler cependant leur présence au cours du lupus induit par la minocycline et les anti-TNF α , la D-pénicillamine ou la sulfasalazine. La présence d'une hypocomplémentémie et d'Ac antiphospholipides est fréquente dans les lupus induits par la quinidine et la chlorpromazine. Les complications thromboemboliques sont exceptionnelles [52].

À l'arrêt du produit inducteur, les signes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois, parfois à l'aide d'adjonction de corticoïdes. Les signes biologiques régressent, avec disparition des Ac antihistones en l'espace de 3 mois et normalisation plus rapide du

complément. Les AAN, testés en immunofluorescence indirecte, voient leur taux diminuer, mais il est fréquent de noter une persistance indéfinie d'AAN [52].

À côté des produits inducteurs médicamenteux, d'autres substances sont susceptibles d'induire une symptomatologie clinique lupique : signalons les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique, et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou contenant de la L-canavanine. [52].

7.5. Formes associées :

Une connectivité mixte de type syndrome de Sharp peut inaugurer un lupus pendant plusieurs années. Elle rassemble les signes suivants : sclérodactylie, doigts boudinés, phénomène de Raynaud, polyarthrite, myosite, et la présence d'anticorps anti- U1-RNP 70kD [53].

Ce syndrome de Sharp peut évoluer vers une connectivité majeure dont le lupus systémique [53].

Une autre connectivité majeure peut s'associer au lupus systémique : on parle alors de connectivité intriquée ou de syndrome de chevauchement. On insiste sur la polyarthrite rhumatoïde destructrice associée au lupus (en dehors de tout traitement de la PR inducteur de biologie lupique). Cette association est parfois appelée « rhupus » et s'accompagne habituellement de facteurs rhumatoïdes et d'ACPA (anticorps anti-protéines citrullinées). Cette polyarthrite déformante et érosive est à distinguer de la main de Jaccoud proprement lupique [53].

On insistera également sur le syndrome de Gougerot-Sjögren associé au lupus. Les symptômes prédominants sont la photosensibilité, les ulcérations des muqueuses buccales, le phénomène de Raynaud, et biologiquement les anticorps anti- SSA/Ro et SSB/La. Il s'agit plus volontiers de lupus bénins (rareté de l'atteinte rénale et des anti- ADN natif). Dans certains cas, il est parfois difficile de faire la part des manifestations viscérales qui relèvent du syndrome de Gougerot-Sjögren ou du lupus, telle une fibrose interstitielle pulmonaire [53].

Les autres maladies auto-immunes associées au lupus sont liées à un terrain génétique de prédisposition commun possible : citons les dermatoses bulleuses (pemphigus, pemphigoïde à IgA), la cholangite biliaire primitive (BCP) et les hépatites auto-immunes dont le type 1 comporte des signes clinico-biologiques proches du lupus systémique (hépatite « lupoïde »), la myasthénie avec ou sans thymome, le diabète avec auto- anticorps anti-récepteur

de l'insuline et *Acanthosisnigricans*... Diverses vascularites des vaisseaux de petit, moyen et gros calibres ont été décrites en association avec un lupus systémique, y compris des vascularites à ANCA [53].

8. Diagnostic :

L'extraordinaire diversité des manifestations cliniques du lupus rend souvent son diagnostic difficile. Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet le diagnostic. Celui-ci nécessite l'association de plusieurs syndromes cliniques et/ou biologique.

La société américaine de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR) a proposé une classification de onze critères basés sur des symptômes cliniques (tableau 1). Les anomalies sérologiques permettront de conforter le diagnostic [2, 54].

Tableau 2 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposé par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), 1982, modifié en 1997.

Critères	Définitions
1. Eruption malaire	Erythème malaire en aile de papillon.
2. Lupus discoïde	Erythème en placards avec des squames kératosiques adhérentes.
3. Photosensibilité	Eruptions cutanées résultant d'une réaction inhabituelle au soleil.
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngiennes	Ulcères oraux ou nasopharyngés habituellement douloureux.
5. Polyarthrite non érosive	Impliquant au moins deux articulations périphériques et caractérisée par des douleurs, une augmentation de volume ou un épanchement articulaire.
6. Atteinte des séreuses (pleurésie ou péricardite)	- Pleurésie : épanchement pleural. - Péricardite : documentée par un E.C.G.
7. Atteinte rénale	- Protéinurie > 0,5g/jour. - Présence de cylindres dans les urines (G.R., hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaire...)
8. Atteinte neurologique	- Convulsion. - Psychose.
9. Atteinte hématologique	- Anémie hémolytique avec une hyper réticulose. - Ou leucopénie <4000/mm ³ . - Ou lymphopénie <1500/mm ³ . - Ou thrombocytopénie < 100 000/mm ³ En l'absence de cause médicamenteuse.
10. Désordre immunologique	- Présence d'anticorps anti-ADN natif. - Ou d'Ac Anti-Sm. - Ou fausse sérologie syphilitique.
11. Anticorps antinucléaires	Taux anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs de lupus.

Le diagnostic de lupus est retenu lorsqu'au moins quatre des manifestations sont présentes parmi les onze de la liste, soit simultanément, soit séquentiellement, et quel que soit la durée d'observation [54].

Cette classification est particulièrement utilisée pour définir la population à inclure dans les essais cliniques dans le lupus [54].

9. Diagnostic différentiel :

Un LES peut être confondu avec d'autres maladies et/ou infections, il est donc important d'effectuer des examens aidant à exclure ces différents diagnostics différentiels [55].

9.1. Infections :

Certaines infections peuvent mimer les effets d'un LES. Il s'agit donc d'effectuer des sérologies du Virus de l'Immunodéficience Acquisée Humaine (VIH), Virus de l'Hépatite C (VHC) ainsi que du Parvovirus B19 afin d'exclure une éventuelle infection par ces virus [55].

9.2. Polyarthrite rhumatoïde :

Il peut être parfois difficile de dissocier un LES d'une polyarthrite rhumatoïde. Pour ce faire, on recherchera alors la présence d'anticorps anti-protéine citrulinée (Anti-CCP) [55].

9.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Ce syndrome et le LES présentent des points communs notamment la présence d'anticorps anti SSA et SSB. Pour les dissocier il faudra effectuer une biopsie des glandes salivaires accessoires et rechercher une sialadénite lymphocytaire focale histologique caractéristique de cette maladie auto-immune [55].

10. Pronostic :

Le pronostic du lupus s'est nettement amélioré ces dernières années avec une survie de 90 % à 5 ans. Cette amélioration pronostique est liée à l'amélioration des traitements, mais aussi à la découverte de formes mineures grâce au perfectionnement des tests diagnostiques.

Ce pronostic est actuellement lié à quatre facteurs [56] :

1. L'évolutivité de la maladie susceptible de se compliquer par des manifestations viscérales sévères, notamment rénales. Ce risque est actuellement limité grâce aux progrès de la prise en charge thérapeutique ;
2. Le risque infectieux est un des facteurs pronostiques les plus importants. Il s'agit habituellement de complications infectieuses liées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, mais également à l'existence de neutropénies ou de lymphopénies lupiques. Les germes sont des pyogènes (staphylocoques, streptocoques) ou, parfois, des germes moins fréquents (mycobactérie, Nocardia). Il faut être attentif à ce risque et prévenir le patient ;
3. L'athéromatose accélérée est une complication sévère, principale cause de morbidité et de mortalité au cours du lupus. Elle s'explique par l'utilisation au long cours de corticoïdes, mais également par les complications vasculaires de la maladie (thrombose, vascularite). Il faut donc contrôler au mieux l'activité de la maladie, limiter la corticothérapie au strict nécessaire et identifier et prendre en charge de façon active les facteurs de risque cardiovasculaire associés (cholestérol, tabac, diabète, hypertension) ; et surtout arrêter le tabac ;
4. Les autres complications de la corticothérapie (ostéoporose, ostéonécrose, diabète, cataracte) et des immunosuppresseurs sont assez fréquentes et justifient une prise en charge préventive et curative. La prévention de l'ostéoporose cortisonique est un des éléments clés parfois négligés.

11.Exploration immunologique :

Comme toute connectivite, l'exploration immunologique du LES repose sur une démarche dichotomique comprenant tout d'abord un test de dépistage global des Anticorps

antinucléaires puis un ou des tests spécifiques permettant leur identification (Ac anti-DNAn, anti-nucléosomes, anti-histones, anti-ENA).

11.1. Dépistage des anticorps antinucléaires :

Le dépistage des auto-anticorps antinucléaires se fait principalement par l'immunofluorescence indirecte (IFI).

11.1.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI) :

L'IFI est une technique de référence pour le dépistage des AAN. Elle repose sur l'utilisation de cellules Hep-2 (Human Epithelial Cell Line type 2) dont les structures nucléaires sont reconnues par les Ac du patient. En pratique, Cette technique consiste à déposer le sérum du patient sur une lame contenant l'antigène des auto-anticorps recherchés. Après incubation et lavage de la lame, on ajoute des anticorps anti immunoglobulines humaines marqués par un fluorochrome. Ces anticorps iront alors se coupler avec les auto-anticorps nucléaires provenant du sérum du patient. Après un second lavage, la lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence qui captera l'émission de fluorescence du fluorochrome qui ne sera présente que s'il y a les auto-anticorps (Figure15).

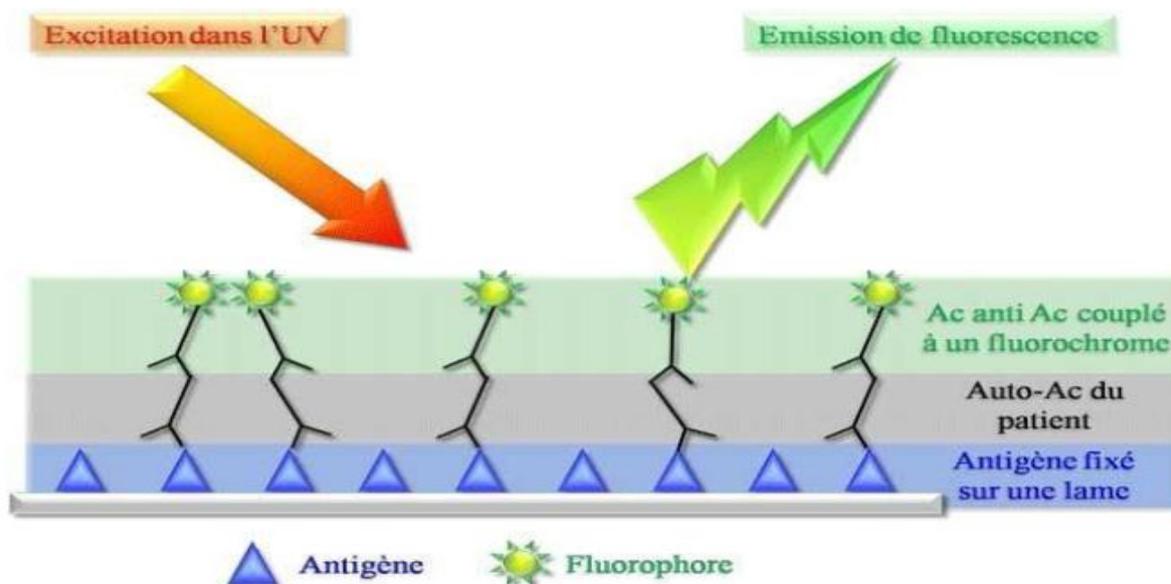


Figure 15 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.

Ce test se révèle positif dans le cas où le titre (inverse de la dernière dilution positive) sera supérieur au 1/80ème. La spécificité des AAN doit alors être précisée. Le laboratoire

d'analyse peut alors procéder à la recherche d'anticorps anti-ADN natif et ce même si la prescription d'examens biologiques ne le prévoit pas.

Les aspects de fluorescence observés à l'IFI sont de type homogène (figure 16), moucheté (figure 17), nucléolaire (figure 18), ou de cytoplasmique (figure 19). Ces aspects de fluorescence peuvent être attribués à différentes spécificités antinucléaires [57 ,58].

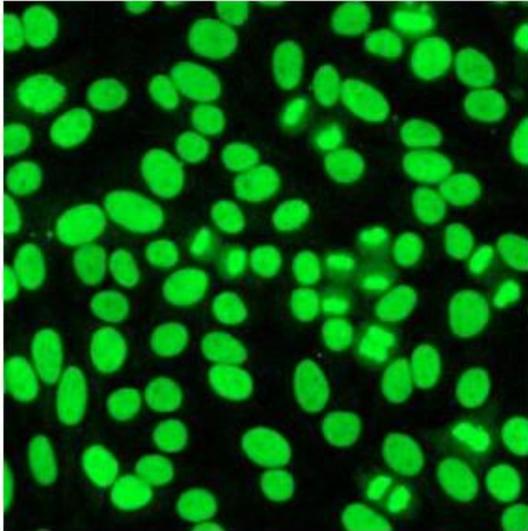


Figure16 : Fluorescence nucléaire homogène

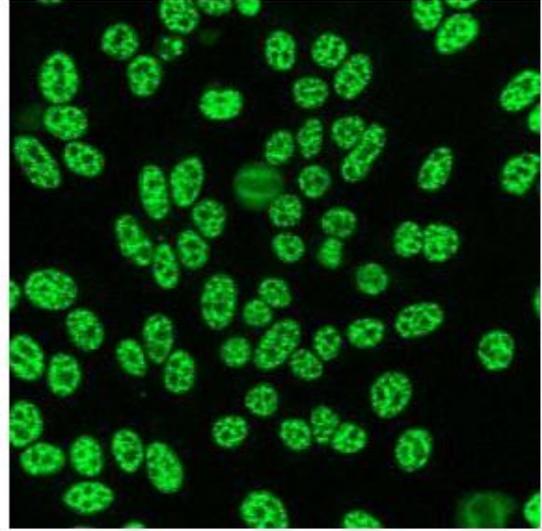


Figure 17 : Fluorescence mouchetée

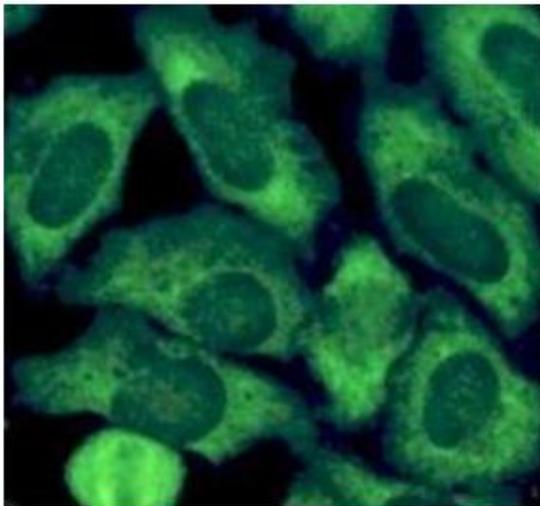


Figure 18 : Fluorescence cytoplasmique

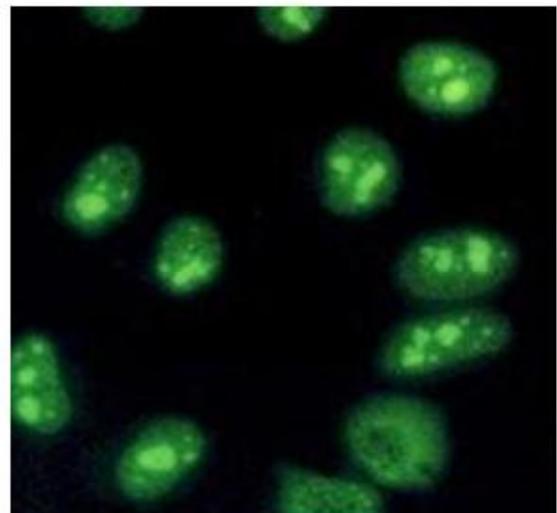


Figure 19 : Fluorescence nucléolaire

Au cours du LES, la fluorescence du noyau est le plus souvent homogène avec un marquage des chromosomes dans les cellules en mitose, témoin de la présence d'Ac antichromatine sériques (Figure 16). La fluorescence mouchetée correspond à la présence d'Ac anti-ENA et peut être masquée par le marquage homogène du noyau (Figure 17). Au total, la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 constitue le test de dépistage de choix des AAN en cas de suspicion clinique de LES [59].

11.2. Identification des Auto-anticorps :

Lorsque le test de dépistage est positif, il faut alors envisager l'identification des AAN. Ces auto-Ac peuvent reconnaître un grand nombre d'épitopes distincts. Bien que la localisation et/ou l'aspect de la fluorescence ne permettent pas de préciser le ou les antigènes reconnus, ils permettent cependant une orientation diagnostique. En fonction de ces résultats et du contexte clinique, différents tests peuvent être pratiqués [60,61, 62].

11.2.1. Dosage des anticorps anti-ADN natif :

Il existe trois tests principaux pour rechercher ces anticorps. Ces tests sont réalisés par ordre de spécificité décroissante : test de Farr, immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* et enfin test ELISA.

11.2.1.1. Test de FARR :

Le test de Farr ou test radio-immunologique constitue le test de référence à l'heure actuelle de par sa forte spécificité. Cette technique va utiliser de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope. Dans une première étape le sérum du patient sera mis à incuber avec cet ADN double brin marqué. Si le sérum contient des anticorps anti-ADN natif il se formera alors des complexes immuns. La seconde étape consiste à ajouter un réactif capable de précipiter les complexes immuns qui sont alors récupérés après centrifugation, cette étape servant à éliminer le surnageant contenant de l'ADN double brin marqué, non lié à un anticorps. La dernière étape consiste à effectuer la lecture par mesure de la radioactivité du précipité, laquelle présente une proportionnalité entre la mesure observée et le taux d'anticorps anti ADN natif.

Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés (Figure 20).

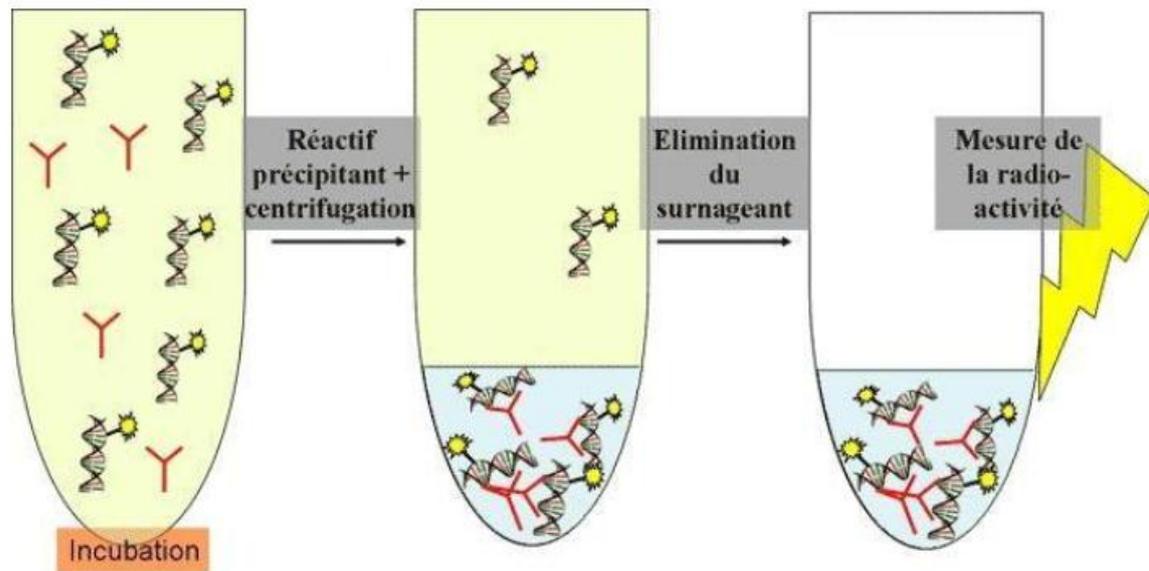


Figure 20 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique.

11.2.1.2. IFI sur *Crithidia luciliae* :

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* présente une bonne spécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN. On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé : *Crithidia luciliae*. Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie. Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps. Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de Farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs (Figure 21).

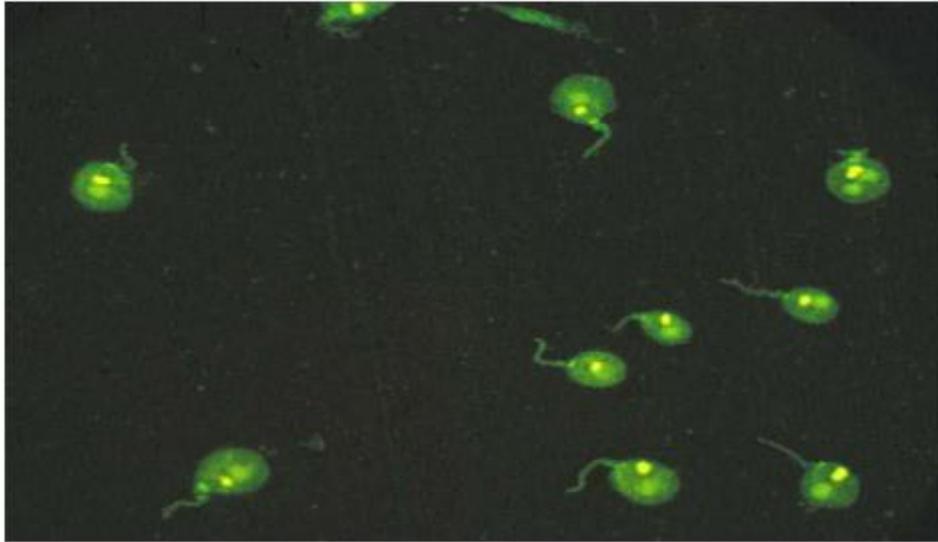


Figure 21 : Ac anti-DNA positifs par IFI sur *Crithidia luciliae*.

11.2.1.3. ELISA :

Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immunoenzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LES. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient.

Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'antigènes nucléaires. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incubé. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme. Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui génèrera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Figure 22) [59,63, 64, 65].

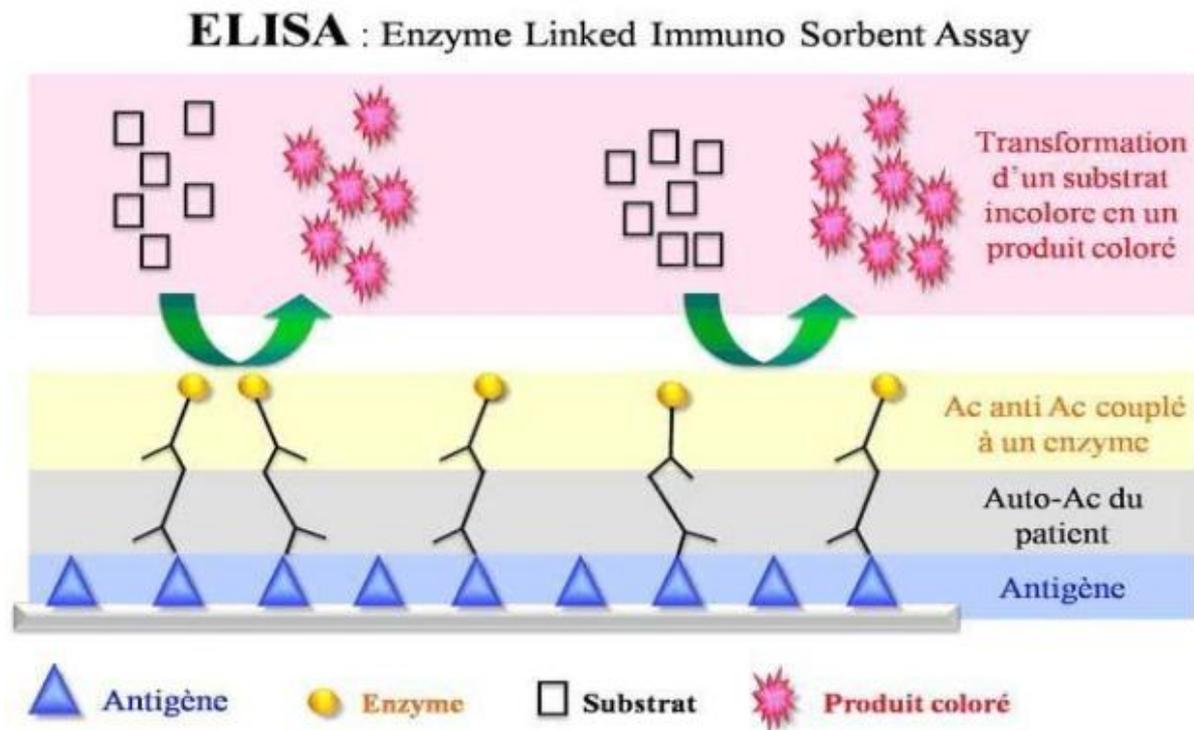


Figure 22 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA.

11.2.2. Identification des anticorps anti-histones et anti-nucléosomes :

Les Ac anti-histones et anti-nucléosomes sont détectés généralement par des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA ou immunodot utilisant respectivement comme substrat antigénique des fractions de nucléosomes et d'histones purifiées [60, 61].

11.2.3. Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles :

Plusieurs techniques sont actuellement utilisées pour rechercher les Ac anti-ENA, en effet, hormis les techniques immuno-enzymatiques (ELISA, immunodot, immunoblot). Ces techniques permettent, en une réaction, de détecter plusieurs Ac, la sensibilité et la spécificité de ces tests sont en cours d'évaluation dans plusieurs laboratoires spécialisés en auto-immunité. En pratique de laboratoire, le test d'ELISA demeure le plus utilisé vu son accessibilité et sa rentabilité [66].

12. Traitements :

Il n'y a pas de traitement radical et définitif du lupus. Les objectifs généraux du traitement sont l'obtention de la rémission des signes d'activités immunologiques et des anomalies cliniques et la réduction le risque toxique.

Des mesures générales de prévention des poussées lupiques doivent toujours être mises en œuvre :

- Eviter l'exposition aux œstrogènes (contraception orale),
 - Eviter l'exposition au soleil et utiliser une crème solaire avec un indice de protection élevé sur toutes les zones découvertes du corps.
- Tous les traitements efficaces ont également des effets indésirables importants. C'est pourquoi le traitement du lupus est personnalisé et adapté à chaque individu, selon l'estimation du bénéfice par rapport au risque au niveau de chaque patient. Les traitements actuels du lupus ont été séparés en deux catégories :
- Les traitements dits conventionnels, largement acceptés dans le monde médical. Seuls, ils seront essentiellement utilisés dans les formes bénignes de la maladie,
 - Les traitements immunosuppresseurs, n'ayant pas forcément tous l'indication pour le lupus. Ils sont utilisés pour traiter les formes sévères de lupus [67].

12.1. Les traitements conventionnels :

Il existe trois classes de médicaments indiqués dans le traitement du lupus à travers le monde : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) et plus particulièrement l'aspirine, les anti-malariques et les corticostéroïdes [67, 68].

12.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

L'aspirine est souvent proposée dans les formes mineures, en particulier cutané articulaire. En effet, les anti-inflammatoire non stéroïdiens (A.I.N.S) sont efficaces dans le traitement des symptômes articulaires (arthralgie, arthrite) associés à la maladie.

12.1.2 Les anti-malariques de synthèse :

Ils est indiqués pour les atteintes cutanées et articulaires de l'affection ainsi que dans les formes pleuropéricardiques. Les anti-malariques les plus souvent prescrits sont l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la chloroquine (Nivaquine®).

12.1.3 Les corticostéroïdes :

La corticothérapie est un traitement de référence des formes aiguës de la maladie. Elle est indispensable dans les formes viscérales graves, et en particulier dans les atteintes rénales, neurologiques et hématologiques. Les stéroïdes les plus couramment utilisés sont la prednisolone (Deltacortil®) et la méthylprednisolone (Médrol®).

12.2. Les immunosuppresseurs :

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive et immuno-modulatrice sont largement employées au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales, rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs [69].

➤ □ **Le cyclophosphamide (CYC)**, connu sous le nom **Endoxan®**, est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées [70]. Il est indiqué en début de traitement des formes sévères de la maladie afin d'amener rapidement le patient en rémission. Il est en général administré en IV de manière répétée sur une période plus ou moins longue (perfusion mensuelle pendant six à douze mois) [71].

➤ □ **L'azathioprine (AZA, Imuran®)** est encore utilisé dans la prévention du rejet de greffe et plus particulièrement les greffes rénales même si le traitement de référence est maintenant l'association Mycophenolate Mofétil (M.M.F.) et Tacrolimus. Son utilisation per os s'est montrée efficace sur les manifestations rénales et hématologiques du lupus [67].

➤ □ **Le Mycophenolate Mofetil (M.M.F. ou Cellcept®)** inhibe de façon sélective la prolifération des cellules T à un stade tardif de leur maturation, mais sa son action sur les lymphocytes B est plus importante, d'où son utilisation pour prévenir les rejets de greffe. C'est une molécule nouvellement utilisée pour traiter les atteintes rénales d'un lupus réfractaire [71, 72].

➤ □ **La ciclosporine (Neoral®)** n'a pas montré son efficacité dans le lupus sévère. Cependant, dans certaines conditions, elle peut permettre de réduire les autres traitements mais sans influencer significativement le taux d'anticorps [73].

➤ □ **Les Immunoglobulines en intraveineuse** ont été employées à forte dose, mais leur utilisation reste marginale en raison des effets secondaires qu'elles peuvent entraîner [74, 75].

12.3. Biothérapie et immunomodulation :

Les traitements du lupus systémique reposent classiquement sur les corticostéroïdes et les médicaments immunosuppresseurs. Ces deux types de traitement ont l'inconvénient d'agir de façon non spécifique. Une meilleure connaissance de la pathogénie du lupus a permis le développement de thérapies plus spécifiques ayant trois objectifs majeurs :

1. L'inhibition de l'activation du système immunitaire (en particulier de la synthèse d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les cellules du soi) ;
2. L'élimination des auto-anticorps et des CI pathogènes ;
3. L'inhibition des agressions tissulaires induite par ces auto-anticorps et ces CI.

➤ □ **Lerituximab** est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est une molécule présente sur tous les lymphocytes B matures mais qui n'est exprimée ni sur les lymphocytes prématurés B, ni sur les plasmocytes. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B par un mécanisme de cytotoxicité lié au fragment Fc des Immunoglobulines (Ig), par activation du complément ou par apoptose directe [76, 77].

➤ □ D'autres anticorps monoclonaux, les anti-CD22 comme **l'Epratuzumab** ou **l'Alemtuzumab** représenteraient de bons candidats capables d'inhiber la surexpression des LB dans le lupus. En effet, le CD22 est une molécule spécifique de ces lymphocytes [78,79].

➤ □ **Atacicept** est une molécule au mécanisme d'action totalement innovant puisqu'il s'agit d'un antagoniste spécifique de BLYS et APRIL, modulateurs des fonctions des lymphocytes B. La capacité d'Atacicept à bloquer les effets de BLYS et d'APRIL lui permet de diminuer le nombre de lymphocytes B et en conséquence les taux d'anticorps. Par conséquent ce traitement pourrait ralentir la progression de la maladie [80].

➤ □ **L'abatacept (Orencia®)** (Bristol-Myers Squibb) est une protéine de fusion formée du CTLA-4 et du fragment Fc d'une IgG1. Elle se fixe sur B7 avec une affinité supérieure à CD28 et permet d'inhiber son interaction activatrice pour le lymphocyte T. L'abatacept a une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde. Les essais de phase II/III dans les atteintes rénales et extrarénales du lupus n'ont pas atteint leur objectif principal [81,82].

Objectifs de l'étude :

- ✓ Etablir les caractéristiques cliniques des patients de notre étude, diagnostiqués et suivis pour la maladie lupique.

- ✓ Déterminer le profil immunologique au cours du lupus érythémateux systémique.

- ✓ Etablir une corrélation entre la sévérité des manifestations cliniques et le profil immunologique de la population de notre étude.

PARTIE PRATIQUE

I. CHAPITRE : MATERIEL ET METHODES.

1. Type et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptif et analytique menée au laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba BENBOUALI, CHU Frantz FANON-Blida allant de janvier 2021 jusqu'au mai 2021 concerné l'exploitation de 75 patients lupiques.

2. Population étudiée :

L'étude a concerné des patients atteints de la maladie lupique diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997, explorés sur le plan immunologique au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba BENBOUALI BLIDA.

2.1. Critères d'inclusion :

Toutes Patients atteints de LES diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997 et patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique au niveau de l'unité d'immunologie Hassiba BENBOUALI, adressées par les différents services du CHU et des EPH de Blida notamment les services de neurologie et de pédiatrie, ainsi que les patients externes pendant la période de l'étude, était incluses dans notre étude.

2.2. Critères d'exclusion :

Les patients dont les sérums étaient insuffisants ou non pas étaient trouvé et les patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé ou incomplet.

2.3. Critères de non inclusion : Aucun.

3. Échantillons :

Le sang du patient était recueilli par ponction veineuse sur tube sec et acheminé au laboratoire où il a été centrifugé à 3200 tours par minute pendant 10 min pour récupérer le sérum conservé à une température de 4C°.

4. Recueil de données :

Les données, avec les résultats de l'exploration immunologique effectuée chez ces patients (une recherche d'anticorps antinucléaires, dosage de l'anticorps anti-DNA et recherche des anticorps anti antigènes nucléaires solubles), ont été recueillies et traités dans un fichier Excel.

5. Matériel :

5.1. Appareillage :

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



Figure 23 : Microscope à fluorescence type Jenamed 2 Carl Zeiss.



Figure 24 : Lecteur ELISA type MRX Magellane bioscience.



Figure 25 : Centrifugeuse Jouan type CR3i.

5.2. Réactifs :

5.2.1. Réactifs de la technique IFI :

- Dépistage : NOVA Lite HEp-2.

5.2.2. 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, AESKUELISA Nucleo-h.

5.3. Autres :

- Tubes et consommables de prélèvement.
- Micropipettes 10, 100 et 1000 µL.
- Tubes en plastiques pour la dilution des échantillons.
- Bocal coplin et chambres humides.
- Eau distillée.
- Bleu d'Evans.

6. Méthodes :

6.1. Détection d'AAN :

Les AAN sont détectés au niveau du laboratoire d'immunologie unité Hassiba BENBOUALI CHU Blida en deux étapes : Dépistage puis identification. Un screening initial par ANA-ELISA est suivi en cas de positivité par un screening IFI pour orienter le test d'identification selon l'aspect de fluorescence. L'identification se fait par IFI sur *Crithidia luciliae* et par technique immunoenzymatique. Les spécificités identifiées sont les anticorps anti-ADNdb, anti-SSA, antiSSB, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl70, anti-Jo1 selon les étapes représentées dans le schéma (Figure 26).

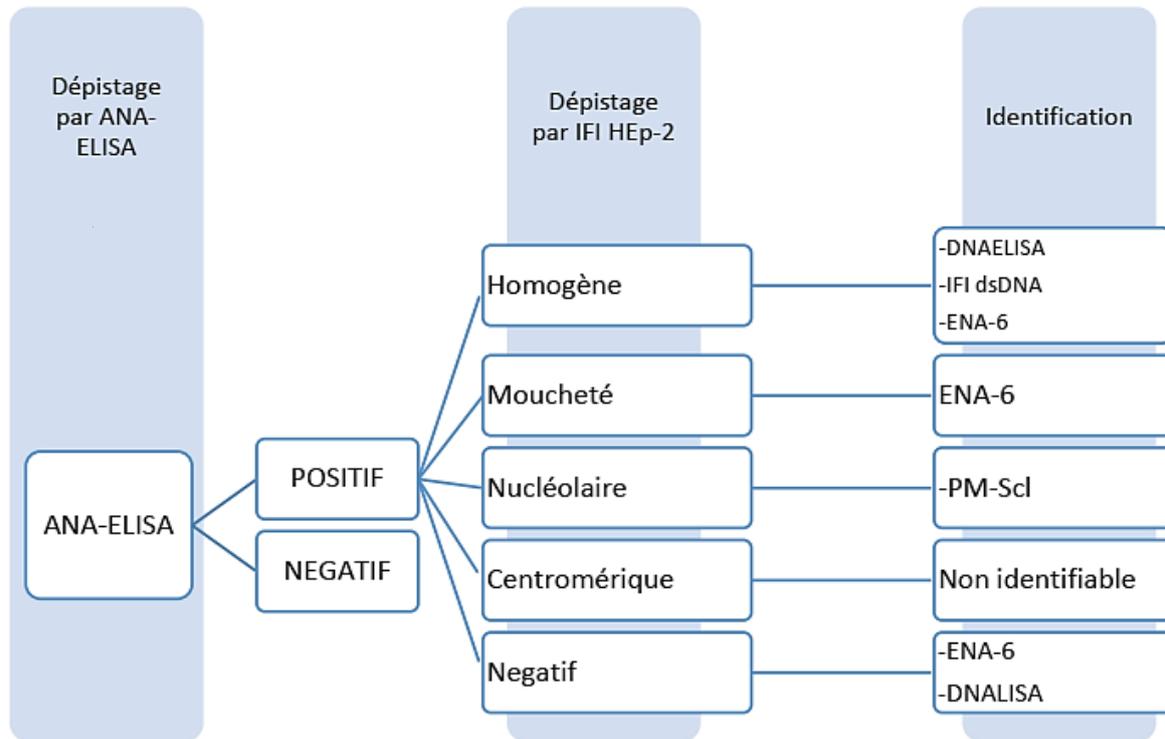


Figure 26 : Stratégie de détection d’AAN au niveau du laboratoire d’immunologie Hassiba BENBOUALI.

6.2. Dépistage et identification d’AAN :

Tableau 3 : Les différents tests réalisés dans l’étude.

	TEST	TECHNIQUE	COFFRET	SPECIFICITE RECHERCHE
Dépistage	AAN	ELISA	QUANTA Lite	Nucléosome, centromère, PCNA, Mitochondrial M2, Ribosome P, Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1
	FAN	IFI sur Hep-2	NOVA Lite	Tous les AAN
Identification	ENA-6	ELISA	QUANTA Lite	Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1
	DNALISA	ELISA	QUANTA Lite	ADN double brin
	Histone	ELISA	QUANTA Lite	Histone
	Nucléo-h	ELISA	AUESKU	Nucléosome (ADN + histone)

6.3. Mode opératoire :

6.3.1. ELISA :

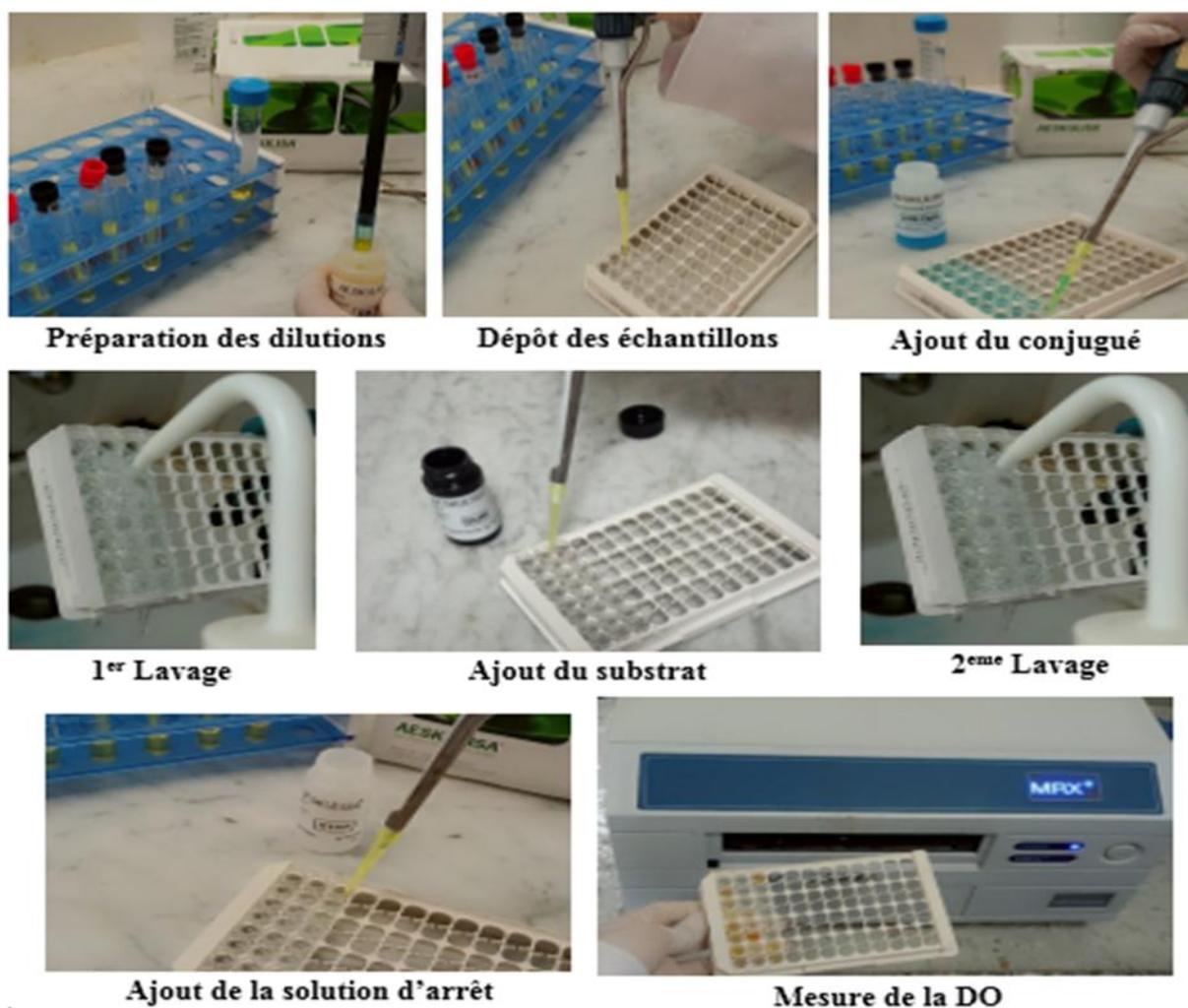


Figure 27 : Les étapes du test immuno-enzymatique de type ELISA.

• Préparation du test :

- Tous les réactifs et échantillons étaient portés à température ambiante et bien mélangés.
- Dilution la solution de lavage.
- Préparation les sérums en diluant dans le diluant échantillon AAN HRP.
- Placement le nombre nécessaire de micro puits sur le portoir.

• Exécution de test :

- Distribution des contrôles ELISA fortement, faiblement positifs en AAN et négatif pré-dilués et les sérums dilués des patients.
- Incubation 30 minutes à température ambiante.
- Lavage : versement du contenu des puits et ajout du tampon dilué dans tous les puits qui est ensuite reversé, opération répétée 3 à 5 fois puis la plaque est retournée en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever le liquide de lavage résiduel.
- Distribution du conjugué HS HRP IgG dans chaque puits.
- Incubation 30 minutes à température ambiante.
- Lavage.
- Distribution de chromogène tétraméthylbenzidine (TMB) dans chaque puits et incubation à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
- Ajout de la solution d'arrêt HRP (acide sulfurique) dans chaque puits.

• Lecture : La densité optique (DO) de chaque puits était lue à 450nm.

• **Interprétation** :

La valeur seuil de positivité était prise selon les recommandations du fabricant à 20 UI.

Négatif	< 20 UI
Modérément positif	20-60 UI
Fortement positif	>60 UI

• **Limites du test** :

- La présence de Complexes Immuns ou d'autres agrégats d'Immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner l'augmentation d'une liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.
- Tous les patients atteints de connectivites ne sont pas nécessairement AAN positifs.
- Les résultats obtenus à l'aide de ce test devront être corrélés avec les signes cliniques et d'autres tests sérologiques.
- La spécificité d'un sérum positif ne peut pas être déterminée à l'aide de ce test. Il est recommandé d'utiliser d'autres tests pour déterminer la spécificité.
- Les sérums de contrôle de ce coffret sont RNP positifs. Cet antigène est l'un des plus sensibles à la dégradation. De ce fait, ces contrôles permettent une mesure sensible de l'intégrité de l'antigène.

D'autres contrôles peuvent être utilisés en plus pour suivre le niveau des différents antigènes selon le choix du laboratoire.

-Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies.

6.3.2. IFI :

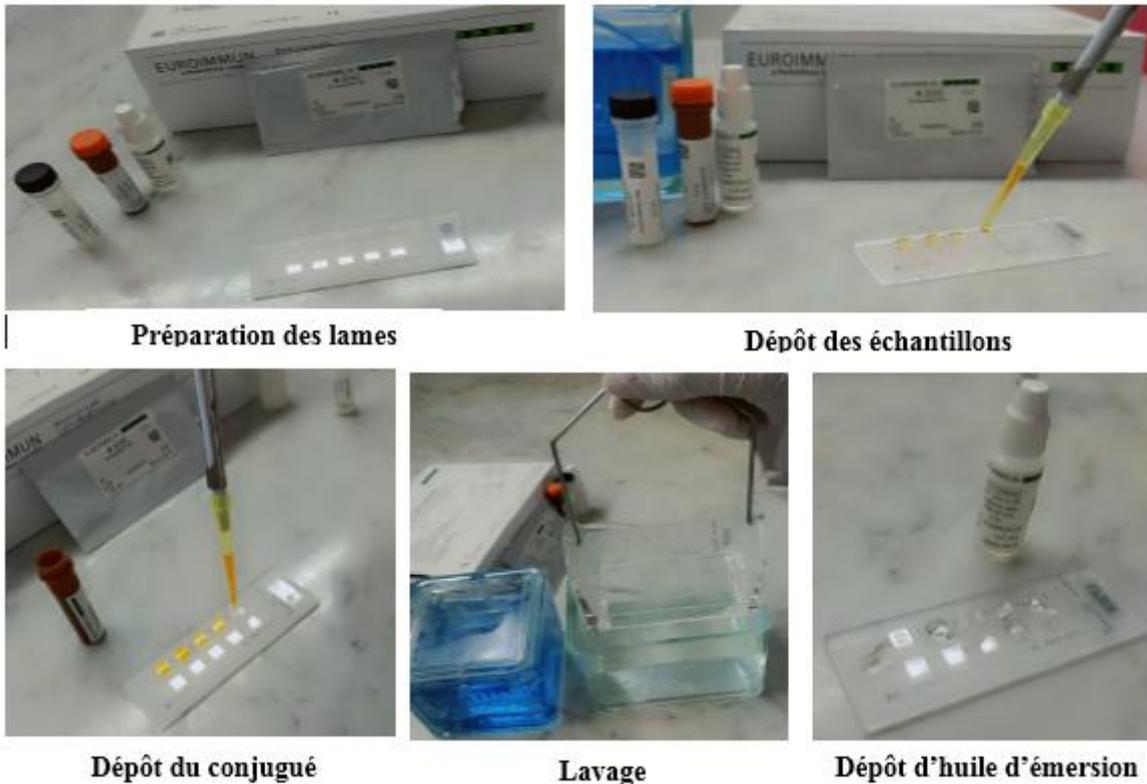


Figure 28 : Les étapes de la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI).

• Préparation du test :

- Tous les réactifs et échantillons sont amenés à température ambiante (20-25°C).
- Préparation de solution de dilution en diluant avec l'eau distillé
- Préparation des échantillons des patients en diluant à 1/80 par solution de dilution.

• Exécution du test :

- Etiquetage des lames.
- Addition d'une goutte de control positifs, négatif non dilué et les dilutions des échantillons patients respectivement sur les puits.
- Incubation 30 minutes dans la chambre humide à température ambiante.

- Rinçage des lames à l'aide d'une pissette rempli avec solution de lavage, placés ensuite dans une fiole de Coplin d'amortisseur dilué pendant jusqu'à 5 minutes.
- Addition du conjugué fluorescent après élimination de l'excès de solution de lavage en secouant la lame et ré-incubation les lames pendant 30 minutes.
- Lavage : Placer les lames dans fiole de Coplin remplie par solution de lavage diluée, deux fois 5 minutes, séparées par une fois dans une fiole de Coplin remplis cette fois par solution de lavage additionnée de contre colorant (Bleu d'Evans) pendant 5 minutes.
- Montage de la Lame.
 - Lecture : à l'aide du microscope fluorescent.

• Interprétation :

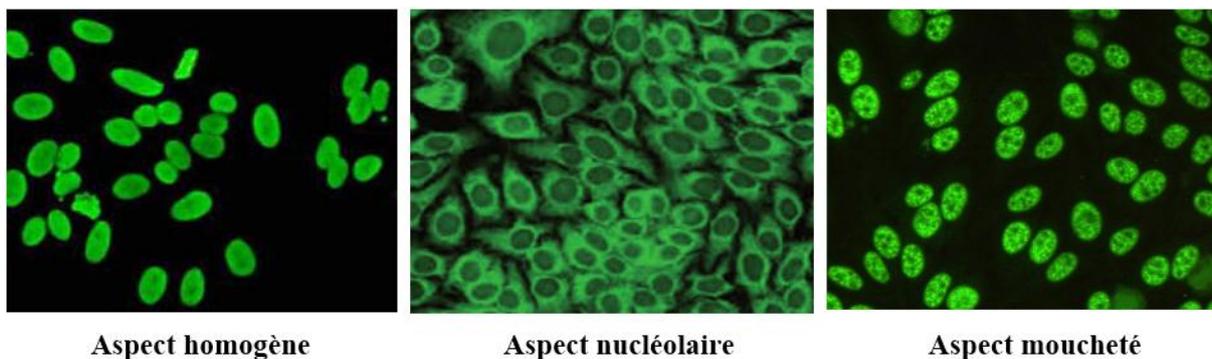


Figure 29 : Les différents aspects de fluorescence observés à l'IFI.

La limite de positivité était une dilution de 1/80. Les lames sont lues après validation du test selon l'aspect des témoins positif et négatifs. Les différents aspects de fluorescence étaient observés : L'aspect homogène, moucheté, nucléolaire, centromérique, cytoplasmique.

• Limites du test :

- Des titres élevés en AAN sont généralement associés à des connectivites mais avant d'établir un diagnostic, il est recommandé de vérifier les autres marqueurs et signes cliniques du patient.
- Les autoanticorps anti SSA ne sont pas détectables par IFI sur Hep-2.

- Un faible pourcentage de LES peut présenter un résultat négatif pour la recherche des AAN par technique d'immunofluorescence indirecte bien que l'on puisse mettre en évidence des AAN par d'autres méthodes.
- Les patients avec un LES médicalement induit peuvent présenter un aspect homogène ou périphérique lors de la recherche des AAN. Lors de corticothérapie, les sérums de patients peuvent donner des résultats négatifs.
- Plus d'un auto-anticorps peut être présent dans un échantillon de patient. La dilution du sérum permet de discerner plus facilement tous les marquages. De même, à des titres très élevés, un effet de zone peut masquer le vrai titre/résultat. Tous les échantillons suspectés comme donnant des résultats à un titre faible doivent être redilués.
- La qualité des filtres, des optiques et de la source lumineuse peut influencer la sensibilité du test. Les performances du microscope sont dépendantes du bon entretien et plus particulièrement du centrage et du changement de la lampe.
- Des taux bas d'AAN peuvent être détectés chez des patients ayant des signes cliniques autres que pour la maladie rhumatoïde ou les connectivites. Le taux d'incidence des résultats positifs en AAN augmente avec l'âge chez les sujets normaux.
- Au moment de l'interprétation des aspects, la possible présence de plusieurs autoanticorps spécifiques doit être prise en compte. L'association d'autoanticorps différents peut induire un aspect homogène ou moucheté et il est recommandé d'effectuer la recherche des anti-ADN double brin et des antigènes nucléaires solubles (ENA) à partir de tous les échantillons présentant un aspect homogène.
- Bien qu'une dilution 1/80 de sérum patient soit habituellement employée pour le dépistage, il est possible que de la fluorescence faible, non spécifique au niveau des noyaux puisse se produire chez quelques échantillons à de faibles dilutions.
- La recherche des AAN n'apporte qu'une aide au diagnostic et ne constitue pas un diagnostic en soit. Les résultats du test doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique. Les lames vendues séparément sont classées comme « réactifs spécifiques d'analyte ».

Les caractéristiques analytiques et de performances ne sont pas établies, sauf comme élément de la trousse.

6.4. Détection des anticorps anti-ADN natifs :

Principe de la technique ELISA appliquée au dosage des anticorps anti-DNA natif.

- Les micro-puits sont recouverts de l'antigène ADNdb de thymus de veau.
- Les sérums dilués sont déposés dans les puits permettant ainsi la liaison spécifique de l'anticorps à l'ADNdb fixé.
- Après lavage, un anticorps anti IgG humaines conjugué est déposé.
- Au cours de l'incubation, le conjugué enzymatique se lie aux IgG ayant reconnu l'ADNdb.
- L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé par des lavages.
- Visualisation du conjugué par l'ajout du chromogène TMB.
- En présence de peroxydase, on obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt.
- Le produit final induit est coloré et la densité optique est lue à 450 nm.

• Exécution de test :

- Dépôt de l'échantillon : Déposer 100µl de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilué (1/101) dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque. Incuber pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage de la plaque : Après incubation laver 3 fois la plaque avec 200µl à 300µl de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique. Après lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.
- Addition du conjugué : Déposer 100µl de conjugué par puits. Incuber dans un incubateur agitateur pendant 30min à température ambiante.
- Lavage de la plaque : de même façon que précédemment.
- Addition du substrat TMB : Déposer 100µl de TMB dans chaque puits. Incuber dans l'obscurité pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Arrêt de la réaction : Ajouter 100µl de solution d'arrêt dans chaque puits ; ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune. Incuber et agiter pendant 30 min à température ambiante.

• Lecture : Mesure de la densité optique : La DO de chaque puits est lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

• **Calcul des résultats :**

Le calcul de la concentration en autoanticorps anti-ADNdb, des contrôles et des échantillons dilués se fait par une lecture à partir de la courbe de calibration. Les valeurs des contrôles doivent être comprises dans les limites indiquées sur le certificat de contrôle qualité.

• **Interprétation des résultats :**

Négatif	< 30 UI/ml
Douteux	30-75 UI/ml
Positif	> 75 UI/ml

6.5. Détection des anticorps anti-Histone par ELISA :

• **Interprétation :**

La limite de positivité est une concentration de 1,5 UI/ml.

Négatif	< 1.0 UI
Faiblement positif	1.0-1.5 UI
Modérément positif	1.5-2.5 UI
Fortement positif	>2.5 UI

• **Limite du test :**

- La présence de complexe immuns ou d'autres agrégats d'immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner une augmentation de liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.
- Tous les LES ou Lupus induit par les médicaments ne sont pas positifs pour les anticorps anti-histones.
- Les résultats obtenus doit être corrélés avec les signes clinique et d'autres tests sérologiques.
- Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies.

6.6. Détection des anticorps anti-ENA 6 par ELISA :

• Interprétation :

Les recommandations du fabricant étaient suivies pour un seuil de positivité de 20 UI.

Négatif	< 20 UI
Faiblement positif	20-39 UI
Modérément positif	40-80 UI
Fortement positif	>80 UI

• Limite du test :

- La présence de complexe immuns ou d'autres agrégats d'immunoglobulines dans le sérum humain peut entraîner une augmentation d'une liaison non spécifique et des résultats faussement positifs.
- Tous les patients atteints de LES ou présentant le SGS ne sont pas anti Sm, SSA, SSB, Scl-70 ou Jo-1 positifs.
- Les résultats devront être corrélés avec les signes cliniques et d'autre test sérologique.
- Certains échantillons pourraient avoir un taux d'anticorps individuel anti Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70 ou anti Jo-1 inférieurs au seuil pour chacun des tests spécifiques mais ils sont positifs pour le test ENA6-ELISA par un effet cumulatif.
- Les performances du coffret pour les échantillons autres que les sérums n'ont pas été établies.

II. CHAPITRE : RESULTATS.

➤ Tous les patients accueillis au laboratoire :

1. Répartition des patients selon l'âge :

1.1. Age moyen des patients :

Dans notre série de 952 patients, on a la moyenne d'âge est de 41 ans±17,9 avec des extrêmes d'âge de 02 mois et de 86 ans.

1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge (Ans)	Effectif (n=952)	Pourcentage %
< 15 ans	82	8.61
15 – 30 ans	182	19.12
31 - 40 ans	206	21.64
41 - 50 ans	189	19.85
51 - 60 ans	155	16.28
> 60 ans	138	14.5
Total	952	100

Dans notre série, la tranche d'âge de 31 - 40 ans était la plus affectée, avec une fréquence de 21.43 %.

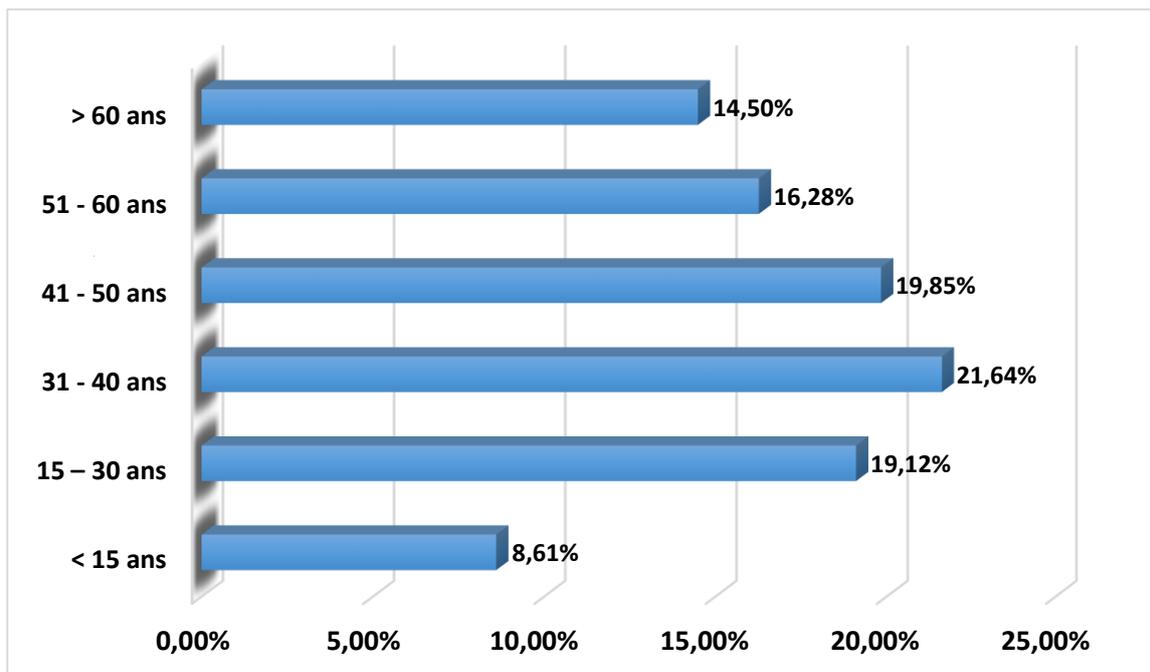


Figure 30 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

1.3. Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 5 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe Résultats	Effectif (n=952)	Pourcentage %
Hommes	189	19.85
Femmes	763	80.15
Total	952	100

Notre série comprend 763 femmes (80.15 %) et 189 hommes (19.85%) soit un sexe ratio 4F/1H.

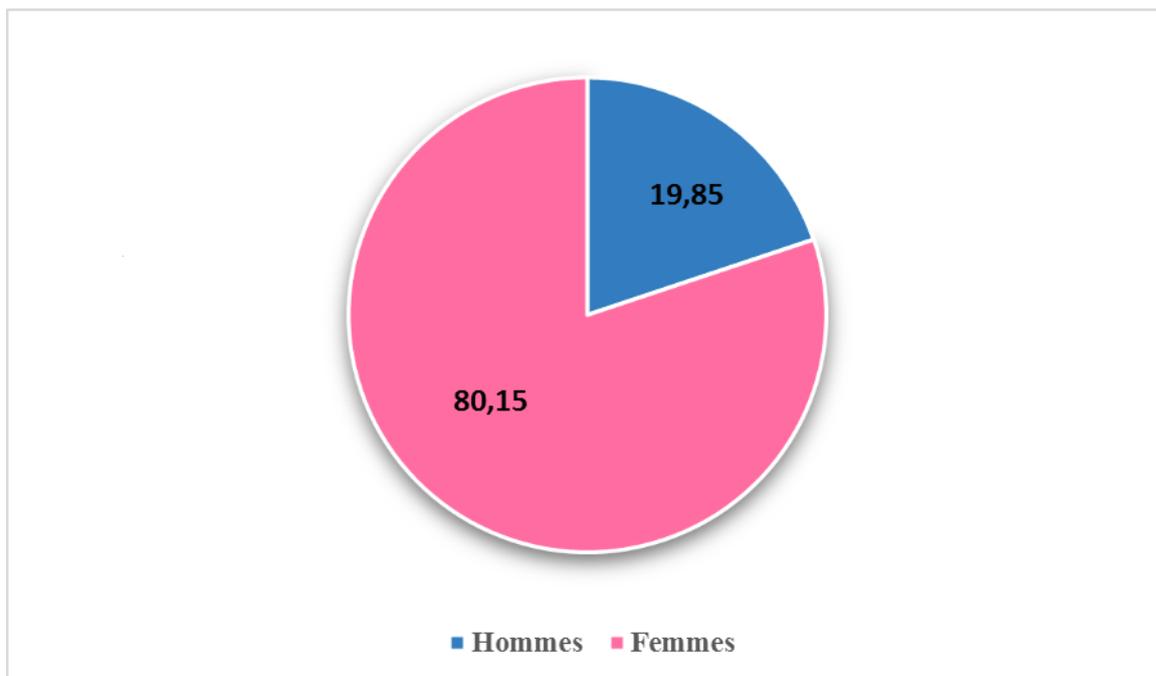


Figure 31 : Répartition des patients selon le sexe.

1.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe :

Tableau 6 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

Tranche d'âge (ans)	Effectif (n=952)	Pourcentage % Hommes (n=189)	Pourcentage% Femmes (n=763)
< 15 ans	82	42.68 % (n=35)	57.32 % (n=47)
15 – 30 ans	182	11.54 % (n=21)	88.46 % (n=161)
31 - 40 ans	206	12.14 % (n=25)	87.86 % (n=181)
41 - 50 ans	189	15.35 % (n=29)	84.65 % (n=160)
51 - 60 ans	155	21.29 % (n=33)	78.71 % (n=122)
> 60 ans	138	33.33 % (n=46)	66.67 % (n=92)

Dans notre série, la tranche d'âge de 31 - 40 ans était avec une majorité féminine (87.86%).

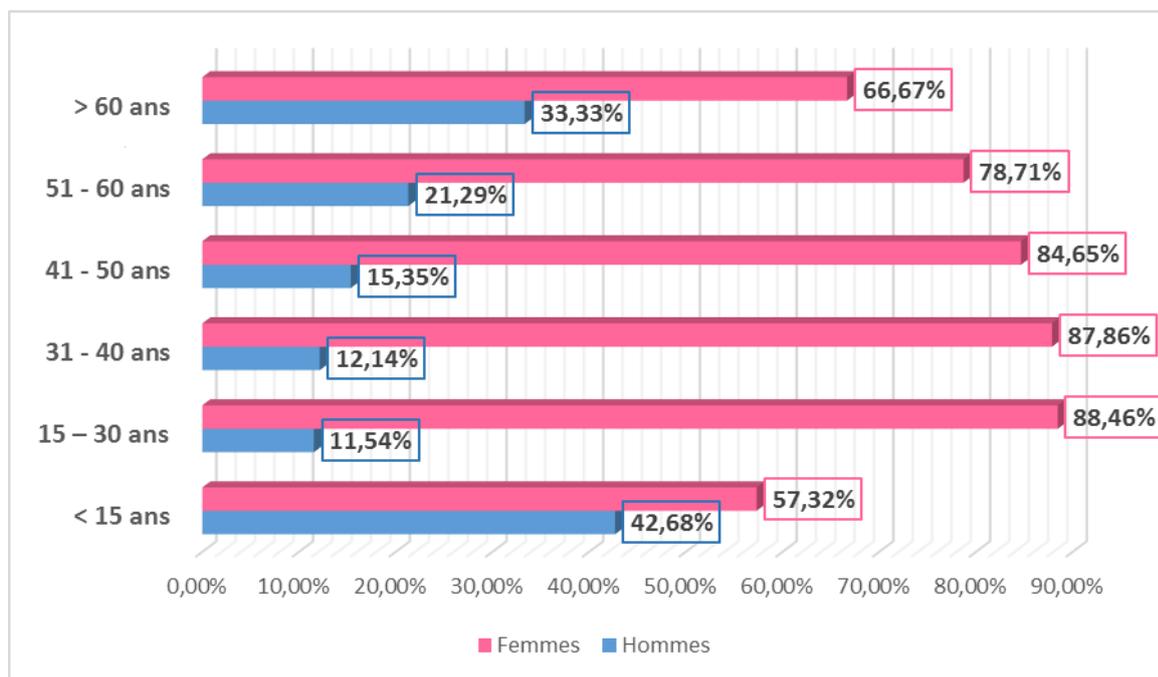


Figure 32 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

➤ Patients atteints de lupus :

1. Répartition des patients lupiques selon l'âge :

1.1. Age moyen des patients :

Dans notre série de 75 patients atteints de LES, la moyenne d'âge est de $45 \pm 13,97$ ans avec des extrêmes d'âge de 06 mois et de 75 ans.

1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Tableau 7 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge (ans)	Effectif (n=75)	Pourcentage %
< 15 ans	3	4
15 – 30 ans	6	8
31 - 40 ans	17	22,67
41 - 50 ans	22	29,33
51 - 60 ans	17	22,67
> 60 ans	10	13,33
< 15 ans	75	100

Dans notre série, la tranche d'âge de ≥ 50 ans était la plus affectée, avec une fréquence de 34.6%.

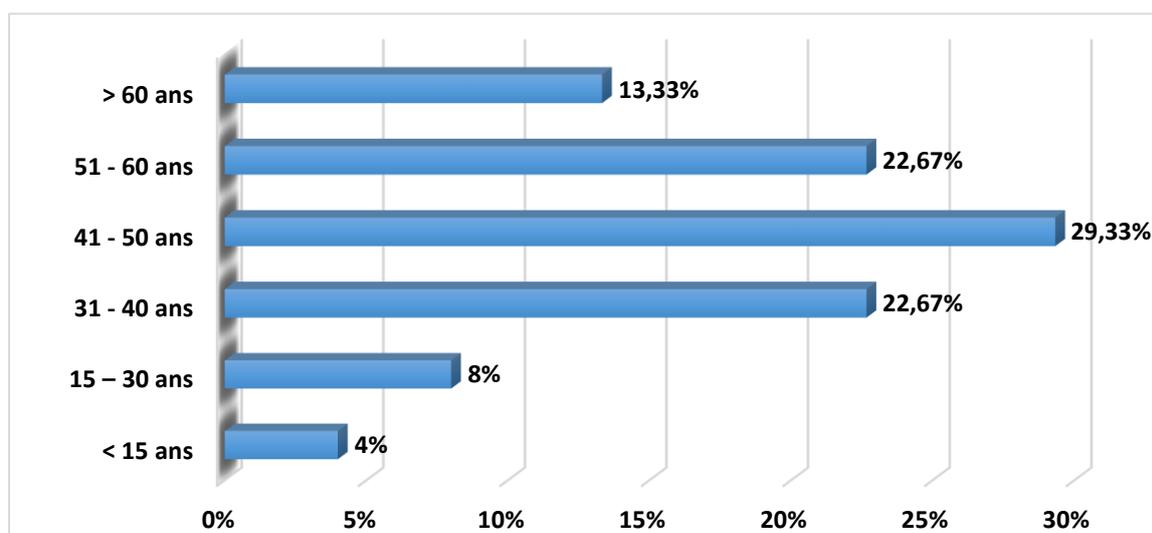


Figure 33 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge.

1.3. Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 8 : Répartition des patients lupiques selon le sexe.

Sexe Résultats	Effectif (n=75)	Pourcentage %
Hommes	7	9.3
Femmes	68	90.7
Total	75	100

Notre série comprend 68 femmes (90.7 %) et 7 hommes (9.3%) soit un sexe ratio 10F/1H.

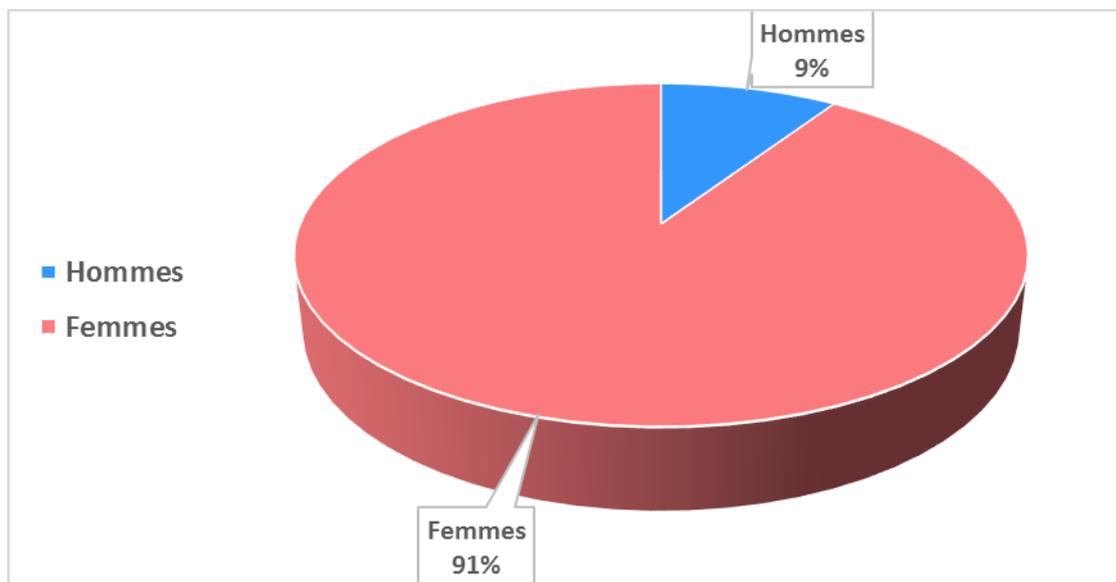


Figure 34 : Répartition des patients lupique selon le sexe.

1.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe :

Tableau 9 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

Tranche d'âge	Effectif (n=75)	Pourcentage % Hommes (n=7)	Pourcentage% Femmes (n=68)
< 15 ans	3	100 % (n=3)	0 % (n=0)
15 – 30 ans	6	0 % (n=0)	100 % (n=6)
31 - 40 ans	17	5.88 % (n=1)	94.12 % (n=16)
41 - 50 ans	22	4.55 % (n=1)	95.45 % (n=21)
51 - 60 ans	17	0 % (n=0)	100 % (n=17)
> 60 ans	10	20 % (n=2)	80 % (n=8)

Dans notre série, la tranche d'âge de ≥ 50 ans était avec une majorité féminine (92.3%).

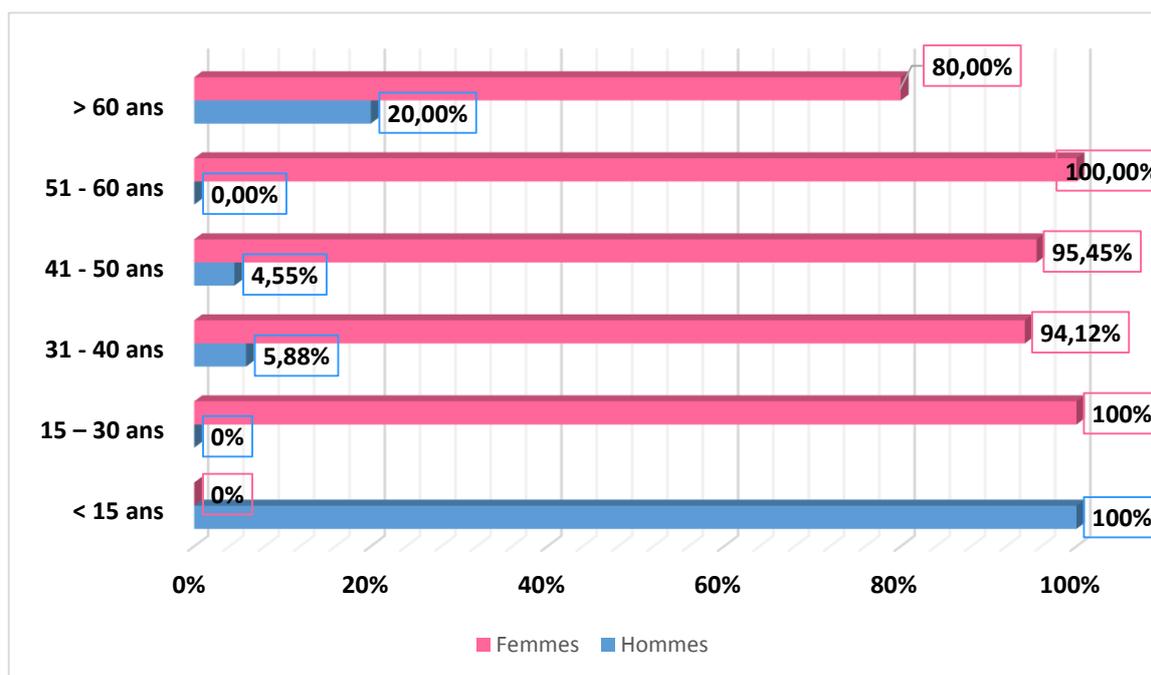


Figure 35 : Répartition des patients lupiques selon les tranches d'âge et le sexe.

2. Les caractéristiques cliniques :

Tableau 10 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

Type de l'atteinte	Effectif (n=75)	Pourcentage %
Atteinte rhumatologique	54	72
Atteinte cutanée	9	12
Atteinte rénale	8	10.67
Atteinte hématologique	13	17.33
Signes généraux	40	53.33
Atteinte cardiovasculaire	4	5.33
Atteinte neurologique	3	4
Alopécie	1	1.33

Dans notre série l'atteinte rhumatologique était l'atteinte prédominante avec une fréquence de 72 %, suivie de l'atteinte hématologique qui a touché 17.33 % des patients, puis l'atteinte cutanée dans 12 % des patients et l'atteinte rénale dans 10.67 % des patients.

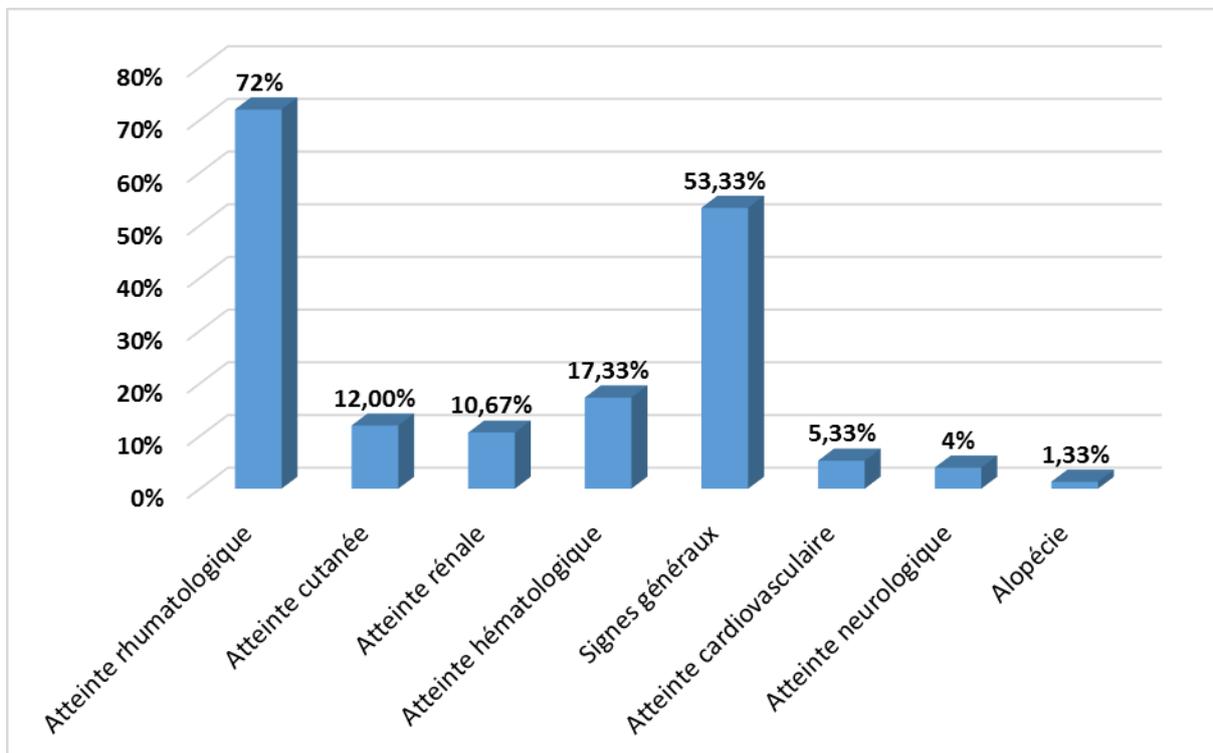


Figure 36 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

2.1. Les signes généraux :

Tableau 11 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.

Signe général	Effectif (n=75)	Pourcentage %
Fièvre	21	28
Asthénie	12	16
Amaigrissement	07	9.33

La fièvre était le plus fréquent signe général constaté avec une fréquence de 52.5 %.

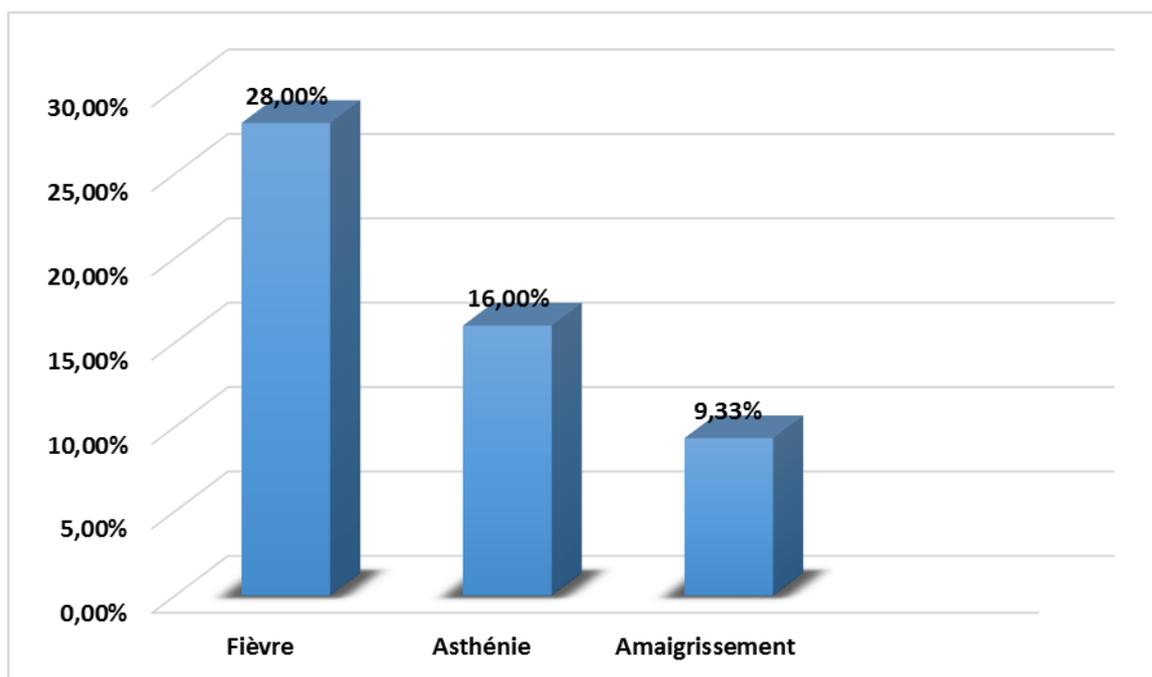


Figure 37 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.

2.2. L'atteinte rhumatologique :

Tableau 12 : répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série.

Signe rhumatologique	Effectif (n=75)	Pourcentage %
Polyarthralgies	36	48
Monoarthralgie	18	24
Myalgies	04	5.33

Chez les 54 patients ayant une atteinte rhumatologique, les polyarthralgies étaient le signe articulaire prédominant avec une fréquence de 66.67 %.

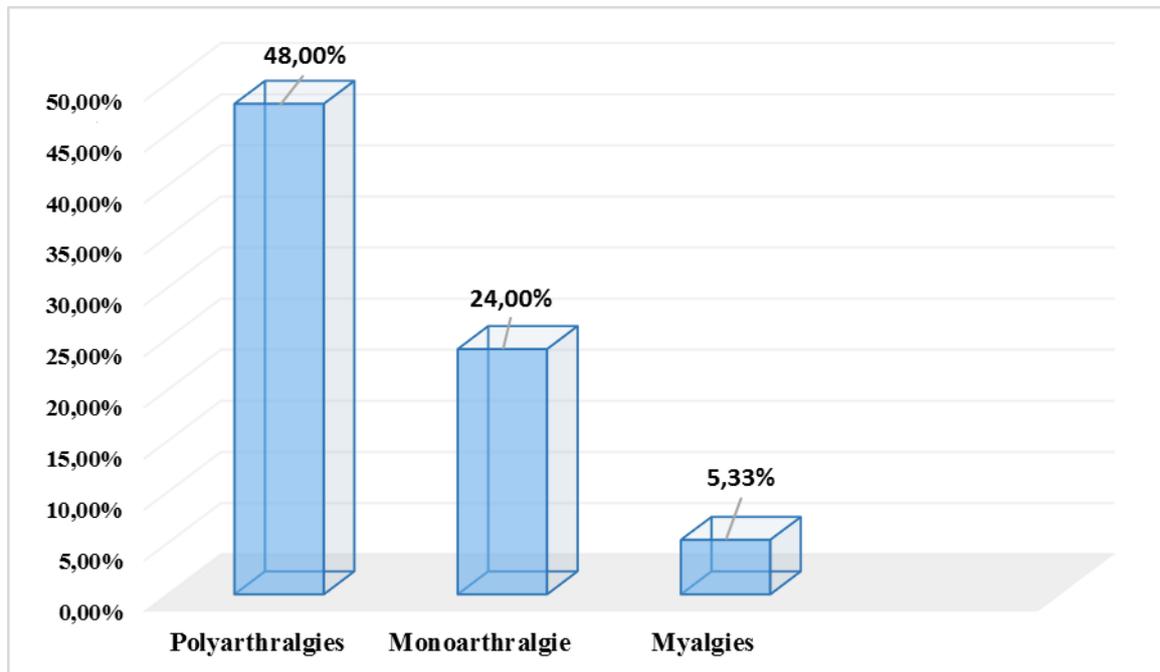


Figure 38 : Répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série.

2.3. L'atteinte hématologique :

Tableau 13 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série.

hématologique	Nombre (n=75)	Pourcentage %
Anémie	13	17.33
Leucopénie	05	6.67
Thrombopénie	03	4

L'atteinte hématologique était présente chez 13 patients. L'anémie était le signe hématologique le plus fréquent et est retrouvée chez tous les patients avec une fréquence de 100 %. La leucopénie et la thrombopénie concernent respectivement 38.46 % et 23.08% des cas.

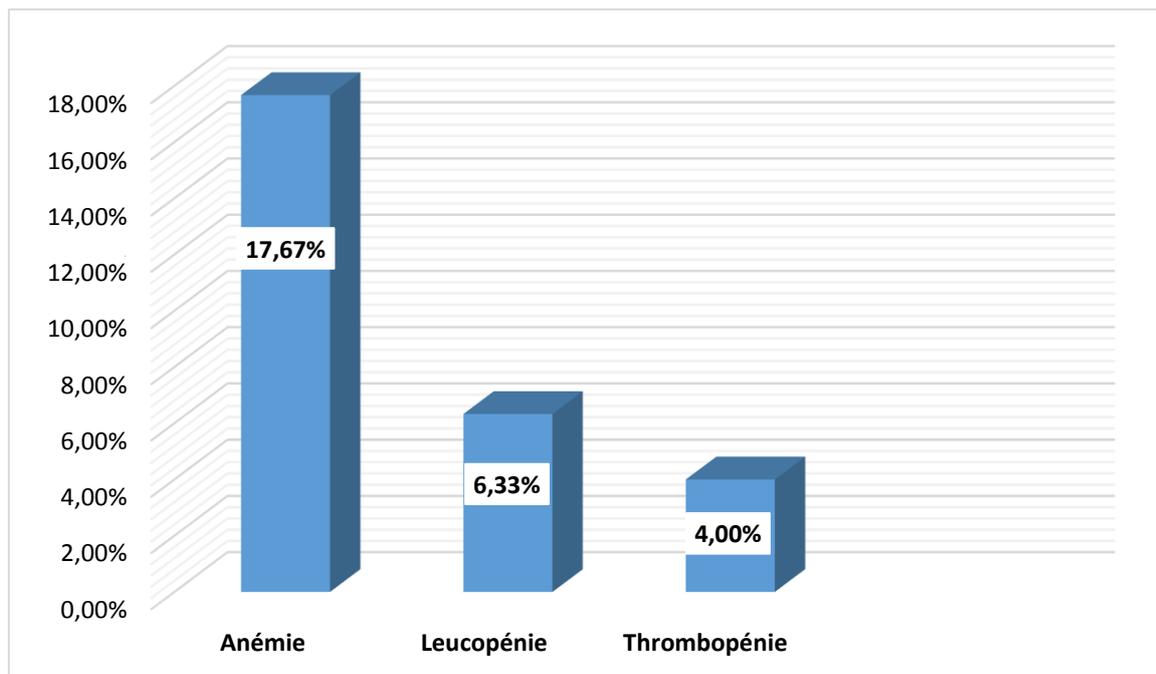


Figure 39 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série.

3. Caractéristiques immunologiques :

3.1. Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires :

Tableau 14 : Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires.

Profil en AAN		Nombre (n=75)		Pourcentage%		
AAN	AAN (-)	0		0%		
	AAN (+)	75		100%		
Aspects		N	P%	Titre	N	P%
	Moucheté	49	65.33	1/80eme	9	12
				1/160eme	18	24
				1/320eme	9	12
				1/640eme	8	10.67
				1/1280eme	5	6.67
	Homogène	11	14.67	1/80eme	3	4
				1/160eme	1	1.33
				1/320eme	1	1.33
				1/640eme	5	6.67
				1/1280eme	1	1.33
	Nucléolaire	10	13.33	1/80eme	1	1.33
				1/160eme	5	6.67
				1/320eme	4	5.33
				1/640eme	0	0
				1/1280eme	0	0
	Homogène-Mouchetée	5	6.67			

La totalité des patients de notre série avaient des AAN positifs.

Dans notre série l'aspect de fluorescence mouchetée est prédominant avec une fréquence de 65.33 %, suivie de l'aspect homogène qui a touché 14.67 % des patients, puis

l'aspect nucléolaire dans 13.33 % des patients et l'association d'aspect homogène-mouchetée dans 6.67 % des patients.

Dans notre série dans l'aspect de fluorescence mouchetée le titre le prédominant est 1/160 avec une fréquence de 36.73 %, suivie du titre 1/80 et 1/320 avec fréquence 18.37 %, puis le titre 1/640 et 1/1280 dans les fréquences 16.33 % et 10.20% des patients.

Dans notre série dans l'aspect de fluorescence homogène le titre le prédominant est 1/640 avec une fréquence de 45.45 %, suivie du titre 1/80 avec fréquence 27.27 %, puis les titres 1/160, 1/320 et 1/1280 dans la fréquence 9.09% des patients.

Dans notre série dans l'aspect de fluorescence nucléolaire le titre le prédominant est 1/160 avec une fréquence de 50 %, suivie du titre 1/320 avec fréquence 40 %, puis les titres 1/320 dans la fréquence 9.09% des patients.

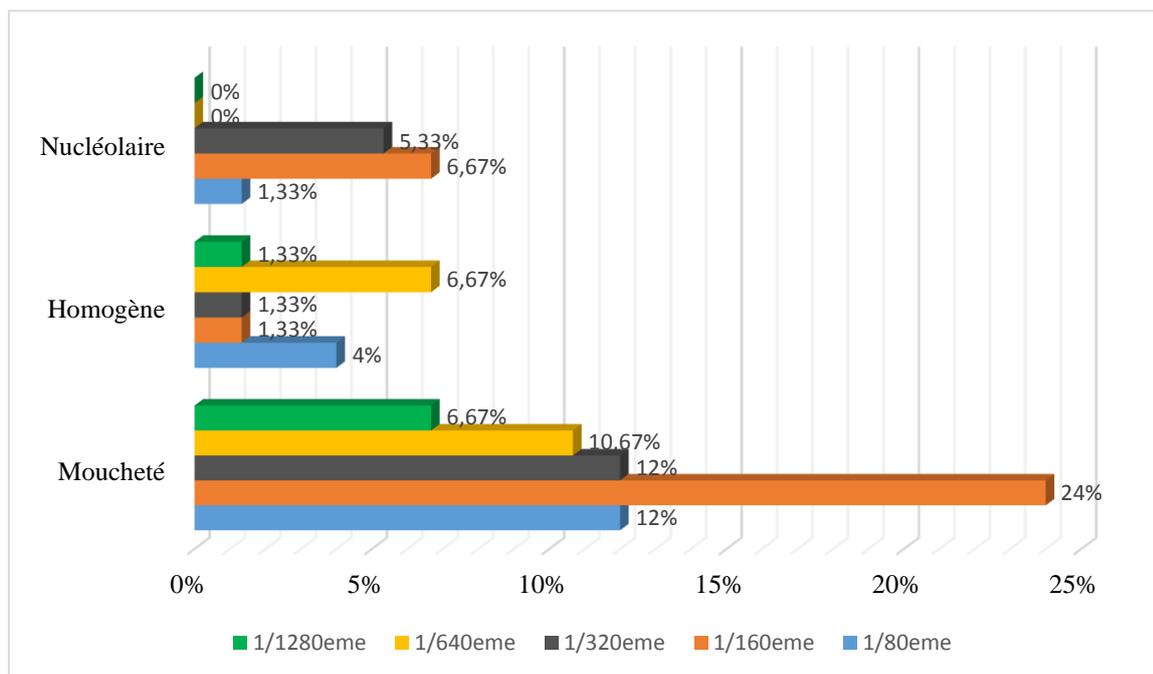


Figure 40 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires.

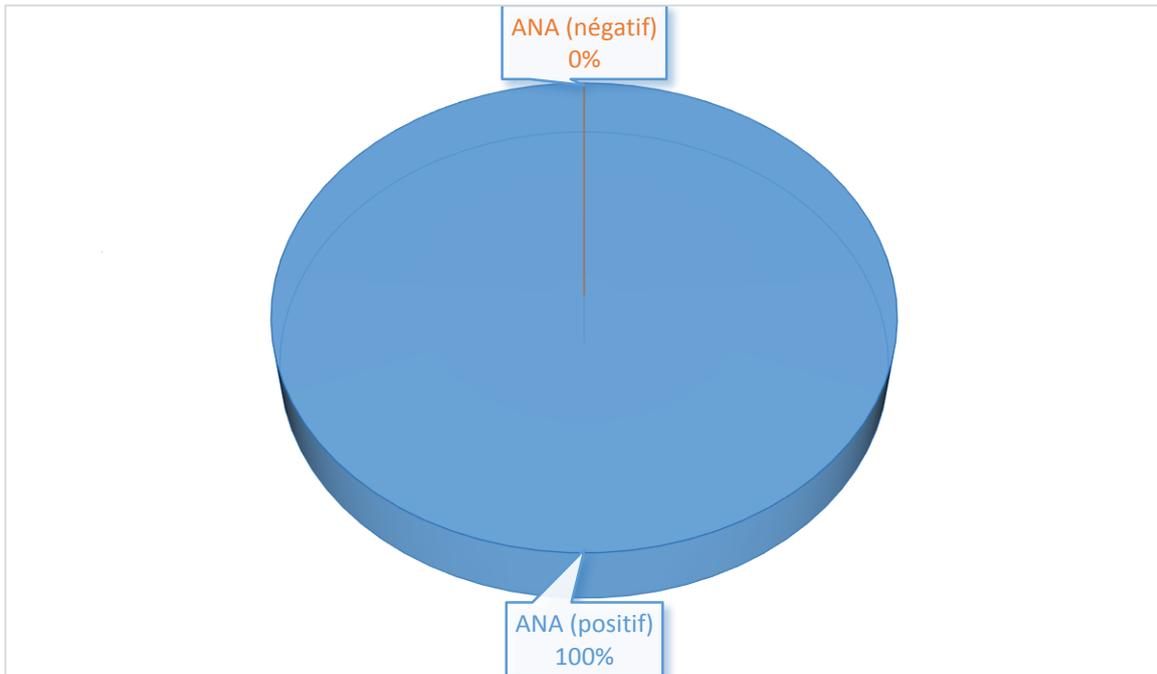


Figure 41 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires.

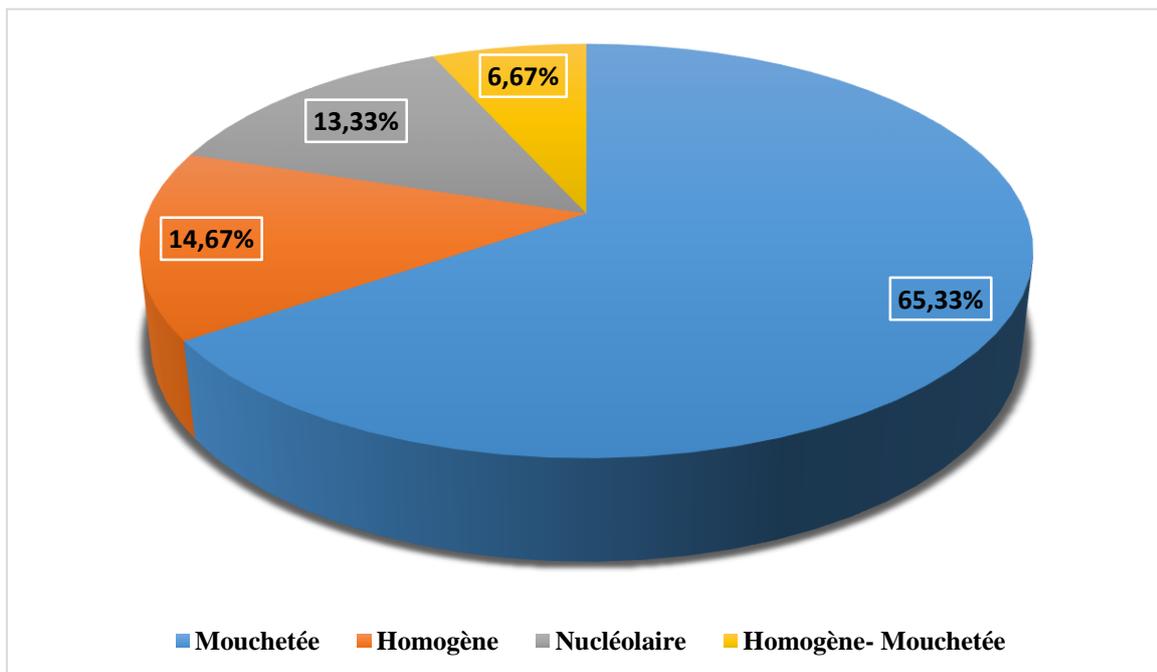


Figure 42 : Répartitions des patients selon leur aspect de fluorescence.

3.2. Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps :

Tableau 15 : Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps.

Auto anticorps	Nombre (n=75)	Pourcentage %
Anti-ADNn	1	1.33
Anti-Sm	2	2.67
Anti-SSA	5	6.67
Anti-SSB	1	1.33
Anti-RNP	1	1.33
Anti-Sc170	1	1.33
Anti-Jo1	1	1.33

Dans notre série d'étude l'auto-anticorps le plus répandue est anti-SSA avec fréquence de 6.67%, suivi de l'anticorps anti-Sm avec 2.67% après les auto-anticorps anti-ADNn, Anti-SSB, Anti-RNP, Anti-Sc170 et Anti-Jo1 avec même fréquence 1.33%.

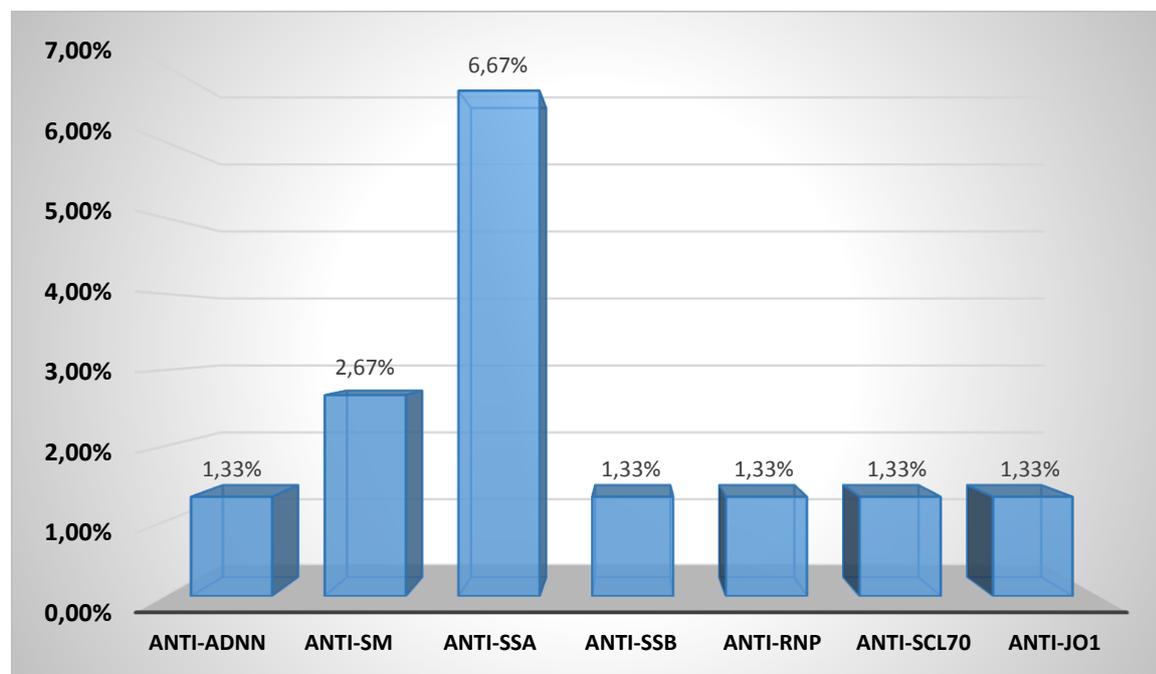


Figure 43 : Répartitions des patients selon le type d'auto anticorps.

4. Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série :

Tableau 16 : corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série.

Atteinte	Atteinte articulaire (n=54)		Atteinte hématologique (n=13)		Atteinte rénale (n=8)		Atteinte cutanée (n=9)		Alopécie (n=1)	
	N	P%	N	P%	N	P%	N	P%	N	P%
Mouchetée	50	92.59	12	92.3	8	100	5	55.56	1	100
Homogène	9	16.67	4	30	3	37.5	4	44.44	0	0
Nucléolaire	10	16.51	2	15.38	0	0	4	44.44	0	0
Anti-ADNn	1	1.85	1	7.69	1	12.5	1	11.11	0	0
Anti-Sm	2	3.7	1	7.69	1	12.5	1	11.11	0	0
Anti-SSA	5	9.26	3	23.08	3	37.5	3	33.33	0	0
Anti-SSB	1	1.85	1	7.69	1	12.5	1	11.11	0	0
Anti-RNP	1	1.85	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-Scl70	1	1.85	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-Jo1	1	1.85	0	0	0	0	0	0	0	0

L'aspect de fluorescence mouchetée est corrélé majoritairement à la plupart des manifestations cliniques avec fréquence très élevée.

L'aspect de fluorescence homogène et nucléolaire est corrélé à manifestations cutanées avec fréquence de 44.44%.

L'anticorps anti-SSA était statistiquement corrélé à la plupart des manifestations cliniques principalement l'atteinte cutanée.

L'anticorps anti-ADNn est lié principalement avec l'atteinte rénale avec une fréquence de 11.11%.

L'anticorps anti-Sm est lié principalement avec les manifestations rénales avec une fréquence de 12.5%.

III. CHAPITRE : DISCUSSION.

Le LES est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen de nos patients étant de 45 ans est en accord avec plusieurs séries de la littérature. Cette moyenne d'âge est relativement comparable à des séries africaines [83] et asiatiques [84] voire latino-américaines [85]. Elle est cependant largement inférieure à des séries européennes dont celle de l'Angleterre [86] et de l'Italie [87] où la population touchée semble plus âgée.

La prédominance féminine est classique, le sexe ratio est de 10F/1H, et ceci est en accord avec une étude italienne [87] et une autre de l'Arabie Saoudite [88]. Comme l'illustre notre série, cette prédominance est prononcée en âge de procréation (31-40 ans), ce qui conforte l'hypothèse de l'implication des facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie.

Tableau 17 : L'âge moyen et le sex-ratio selon les différentes séries.

Série	Age moyen	% des femmes	Sex-r=atio F/H
Somers et al, n=1638, 2007, Angleterre [86]	47.3	83,9	5F/1H
Govoni et al, n=201, 2006, Italie [87]	41	90	9F/1H
Al Arfaj et al, n=624, 2009, Arabie Saoudite [88]	25.3	90,7	10F/1H
Mok et al, n=442, 2008, Hongkong [84]	32.3	91,9	11F/1H
Louzir et al, n=295, 2003, Tunisie [89]	30.6	91,7	11F/1H
Dialo et al, n=35, 2014, Sénégal [83]	32.8	94,3	16F/1H
Beltrão et al, n=72, 2013, Brésil [85]	35	94,4	17F/1H
Haounou et al, n=128, 2013, Maroc [90]	37.5	91,3	10F/1H
Notre série	45	90.7	10F/1H

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES en Algérie et sa grande similitude avec les autres régions du monde.

Les signes généraux sont fréquents au cours du LES et témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Dans notre série, la fièvre était présente chez 52.5% des patients. Ceci rejoint le résultat obtenu en Amérique latine qui rapporte une fréquence 28,6%. [91]. La fatigue était rapportée chez 30% de nos patients. Une fréquence faible par rapport à celle décrite au Maroc (44,1%) [92] et en Iran (30,2%) [93]. La perte de poids était observée chez 17.5% de nos patients, une fréquence qui se rapproche à celle retrouvée en Amérique latine, qui était de 13% des patients.

L'atteinte rhumatologique représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série et présente 54% des cas, ce qui est en accord avec les données de la littérature [94,95]. Les polyarthralgies, les monoarthralgies et les myalgies concernent respectivement 48%, 24% et 5.33% des cas.

Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés en Amérique latine, avec des arthralgies et arthrite dans 93,2% des cas et des myalgies dans 17,5% des cas [96]. En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas [97]. L'atteinte cutanée concerne 12 % de nos patients, un chiffre moins important qu'au continent américain où elle concerne 93% des cas en Amérique du nord [98] et 90,2% des cas en Amérique latine [96].

L'atteinte rénale était présente chez 10.67 % de nos patients. 63% des cas étaient touchés chez Alballa en Arabie Saoudite [99]. Dans les séries de Louzir en Tunisie [100] et Cervera en Espagne [101], les taux étaient respectivement de 56 % et de 22%. Ces chiffres montrent que l'atteinte rénale tend à être plus fréquente chez les maghrébins que chez les européens, bien qu'ils soient tous d'origine caucasienne, ce qui rejoint les conclusions de Gioud Paquet [102] quant aux différences entre lupiques blancs européens et blancs maghrébins.

Tableau 18 : Répartition du pourcentage de l'atteinte rénale dans quelques séries de la littérature.

Type de l'atteinte	Notre série	Alballa [99]. Arabie Saoudite n=87	Louzir [103]. Tunisie	Cervera [101]. Espagne
Atteinte rénale	10.67	63	56	22

Les anomalies hématologiques étaient présentes chez 17.33 % des patients. Ce taux est largement plus faible en comparaison avec d'autres séries : 84.9% chez Tazi-Mezalek (Maroc) [104], 78% chez Alballa (Arabie Saoudite) [99]. Et 67% chez Jacobsen (Danemark) [105].

La fréquence de l'anémie tous types confondus était de 17.33% des patients dans notre série et de 65% en Tunisie [106]. La thrombopénie était objectivée dans 4% des cas, fréquence inférieure à celle de Hong Kong qui était de 25% [107].

Nous avons mis en évidence la rareté des autres atteintes : cardiaques et nerveuses, ce qui est en accord avec plusieurs études mais à des pourcentages beaucoup plus faibles pour notre série comparée aux autres. Ce qui pourrait s'expliquer par les résumés cliniques non détaillés ou incomplets de nos patients et la petite taille de notre population par rapport aux autres études :

- L'atteinte cardiaque était retrouvée chez 4.33 % de nos patients. Sa fréquence était plus élevée dans d'autres séries : 27% en Tunisie [106], 33% en Arabie Saoudite [99] et 20% au Danemark [105].

- L'atteinte neurologique était observée chez 4% de nos patients. Cette faible confirme qu'il s'agit d'une complication tardive observée au terme d'un suivi de plusieurs années et pour certaines d'entre elles, notamment les psychoses, la conséquence d'une corticothérapie au long cours.

Tableau 19 : Pourcentage de l'atteinte du système nerveux selon les auteurs.

Auteur	Pays	Atteinte NP (%)
Font [108]	Espagne	10
Louzir [106]	Tunisie	31
Tazi-Mezalek [104]	Maroc (Rabat)	38
Notre série	Algérie	4

Le profil des auto-anticorps au cours du LES varie considérablement selon les régions, les pays ainsi que l'origine ethnique.

Les AAN constituent le marqueur biologique quasi-constant du LES, dans notre étude, ils sont retrouvés chez la totalité de nos patients. En effet, leur fréquence varie entre 85 et 100 % suivant les séries à travers le monde. [109, 110,111]

Les Ac anti-DNAn, dont la spécificité pour le LES est mieux définie voit leur fréquence varier également selon les séries, de 44,2 à 88,7%. Dans notre série, ces Ac étaient présents chez 1.33% des patients. Ce taux est loin de celui décrit dans la série finlandaise. En revanche, il reste très inférieur à celui rapporté dans les séries tunisienne, espagnole, chinoise et indienne.

Les anticorps anti-SSA sont des marqueurs souvent associés au SGS où ils sont notés dans 30 à 90% [109, 112,113], ils sont également rapportés au cours du LES avec une fréquence variant de 20 à 66% selon les séries [109, 110, 114, 111, 115, 116], Dans notre série, leur fréquence est de l'ordre de 6.67 %, ce constat est en accord avec des séries dubaïote, tunisienne, sénégalaise et Latino-américaine. Un taux nettement plus élevé par rapport à notre série a été rapporté dans des séries sud-africaine, chinoise et finlandaise.

Les Ac anti-SSB étaient notés chez 1.33 % des patients. Des taux proches ont été objectivés chez les Tunisiens, Espagnols et Indiens. La fréquence la plus importante de ces Ac a été observée chez les sénégalais et les afro-latino-américains. Ils sont particulièrement présents au cours du SGS primitif avec un pourcentage de 60 à 80 % [109,113], alors que leur fréquence dans le LES est variable selon les séries de 7 à 36%. [110, 117, 111,116].

Les anticorps anti-Sm et anti Sm/RNP sont retrouvés respectivement dans 2.67 % et 1.33 % des cas de notre série. Ce résultat est inférieur à celui noté chez une population

tunisienne [109] chinoise [115] et chez des afro-américains [116]. Ce type d'auto-Ac est plus fréquent chez les populations de race noire que chez les populations caucasiennes.

Tableau 20 : Fréquence des auto-anticorps selon les différentes séries.

Ac anti	Afrique (%) Tunisie Sénégal Af.Sud [7] [83] [90]	Europe (%) Espagne Finlande [91] [92]	Amérique latine (%) blanc Métis ALA [93]	Asie (%) Chine Inde Dubai [94] [95]	Etats unis (%) AA blanc [97]	Notre série
AAN	97,6/ 85,7 /98.2	96/ 96,1	99.4 /95.9 /99.3	96.7 /98	-98 -	100
ADNn	7562,5 66.7	78/ 44,2	67.2/ 74.6 /69.5	75.6 /5588.7	58 /50	1.33
Sm	36,9 /69,6 /44.2	10 /12	47.1/ 48.8 /50	30.3 /29 /19.7	24 /10	2.67
RNP	32,1 /68,7 /65.5	13 /22,7	49.3/ 54.2 /52.2	46.3/ -40.4	36 /12	1.33
SSA	54,8/ 54,5 /60.5	25/ 61,8	50.2/ 46.5 /47.5	66 /34 /52.3	28 /18	6.67
SSB	14,3/ 36,3 /28.4	19 /23,6	26.1 /31.4 /35	23.8 /1419.8	12 /7	1.33

Af.Sud : Afrique du sud **ALA** : afro-latino-américain **AA** : afro-américain

Les Ac anti-DNAN sont des auto-Ac pathogènes au cours du LES. Plusieurs séries ont relaté leur fréquente association à l'atteinte rénale et à l'atteinte hématologique.

Tableau 21 : Corrélations entre les anti-DNA et les spécificités cliniques au cours du lupus selon les séries.

Spécificités cliniques	Haddouk et al7, n=84,2004 % P	Vila et al126 n=201,2006 % p	Tang et al109 n= 917,2010 % p	Li et al127 n=2104,2014 % p	Notresérie % p
Atteinte rénale	66,6 < 0,02	41.9 <0.01	74.6 <0.01	50.8 0.03	12.5
A. Hémato	85,2 NS	--	--	57.6 NS	7.69

NS= non significatif.

La fréquence de ces Ac est assez élevée au cours de l'atteinte rénale et varie de 42 à 74% selon les séries. Chez un patient lupique, la surveillance du titre des Ac anti-DNAn permet souvent de prévoir les rechutes. En pratique, une atteinte rénale grave s'accompagne souvent d'une augmentation du titre des Ac anti-DNAn qui diminue ensuite avec l'amélioration clinique [118,119].

Dans notre cas, une fréquence de 12.5 % en Ac anti-DNAn a été constatée au cours de l'atteinte rénale mais cette corrélation reste non significative sur le plan statistique ($P > 0.05$).

Ce constat peut être justifié par le fait que notre étude a été réalisée sur des patients ayant déjà reçu un traitement en vue de réduire les agressions tissulaires induites par ces autoanticorps. Le taux de ces derniers se retrouve alors diminué par rapport à celui des patients en début de diagnostic de la maladie n'ayant reçu encore aucun traitement.

Par conséquent, une corrélation statistiquement significative entre les Ac anti-DNAn et l'atteinte rénale serait appréciable lorsque les patients sont explorés en phase de diagnostic de la maladie lupique ou aucune démarche thérapeutique n'a été encore mise au point.

Notre étude se retrouve limitée donc par le facteur du choix de la période d'exploration de nos patients lupiques. Cette corrélation entre le titre des Ac et l'évolutivité clinique est cependant loin d'être absolue. En effet, certaines néphropathies graves surviennent en l'absence d'Ac anti-DNAn, et certains patients ont des titres élevés d'Ac sans faire de rechutes. De même, des rechutes peuvent survenir en l'absence d'une augmentation du titre d'Ac anti-DNAn. D'autre part, parfois, le titre des Ac anti-DNAn chute brutalement, les Ac se fixant dans le rein, ce qui laisse prévoir une atteinte rénale imminente. [120, 121, 122]

D'autre part, l'association des Ac anti-DNAn à des anomalies hématologiques est contradictoire. En effet, Vila et al126 et Tang et al109 ont montré une association significative entre ces Ac et différents types de cytopénies contrairement à Haddouk et al7, ainsi que Li et al127 dont les données sont similaires aux nôtres, n'objectivant aucune corrélation.

En effet, certains auteurs ont déjà montré que les anticorps anti-nucléaires peuvent apporter en l'absence des anticorps anti-DNAn un élément de diagnostic et de surveillance comme les anticorps anti-SSA et anti-Sm [109]. Les anticorps anti-SSA ont une grande valeur prédictive pour le diagnostic du lupus systémique surtout chez les patients positifs en ANA mais sans anti-DNAn ou anti-Sm [123]. Peene et al, en analysant le diagnostic clinique de 181

malades ayant dans leur sérum des Ac anti-SSA et/ou anti-SSB, ont confirmé ce constat, puisque 80% des malades ayant uniquement des anti-SSA s'avéraient des lupiques [124]. Diallo et al ont établi une corrélation significative entre l'atteinte dermatologique, rhumatologique et les anticorps anti-SSA. [110].

Dans notre étude, une corrélation statistiquement significative a été établie entre les auto-anticorps anti-SSA et l'atteinte hématologique ; ces derniers ont été retrouvés avec une fréquence de 23.08 % (P= 0.008).

Tableau 22 : Corrélation entre les Ac anti-SSA et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries.

Spécificité clinique	Li et al127, n=2104,2014 %	Notre série %
A. hématologique	55.9	23.08

Peu d'études ont documenté la relation entre anticorps anti-SSA et néphropathie lupique. Simmons-O' Brien et al ont trouvé que 47 % des patients ayant une atteinte rénale ont des anticorps anti-SSA mais non pas d'anti-DNAn [125]. Ces auteurs ont conclu que les patients anti-SSA positifs doivent être régulièrement suivis afin de détecter la survenue de manifestations systémiques. A travers notre étude, nous soulignons l'importance déjà mentionnée par des études précédentes des anticorps anti-SSA surtout chez les patients sans anti-DNAn négatifs, non seulement pour le diagnostic du lupus mais aussi pour déceler certaines manifestations systémiques comme l'atteinte rénale.

Li127 et Lu145, et al ont montré une corrélation statistiquement significative entre les Ac anti-SSB avec l'atteinte hématologique au cours du LES. Dans notre étude cette corrélation a également été établie 7.69% de nos patients avaient des Ac anti-SSB associés l'atteinte hématologique.

Tableau 23 : Corrélation entre les Ac anti-SSB et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries.

Spécificité clinique	Li et al127, n=2104, 2014 %	No Notre série N=66 %
Atteinte hématologique	62.9	7.69

IV. CHAPITRE : CONCLUSION.

Le LES est donc une maladie inflammatoire chronique rattachée au groupe des maladies auto-immunes. Sa physiopathologie est encore à l'heure actuelle mal connue même si de nombreux progrès ont été faits grâce à la biologie moléculaire et à l'immunologie. Le diagnostic de cette maladie reposant à la fois sur l'examen clinique et biologique est très difficile car les premiers symptômes sont très peu spécifiques et peut ne pas être évident dans un premier temps.

Notre étude rétrospective prospective portée sur 75 patients Algériens diagnostiqués lupiques, selon les critères de l'ACR modifiés en 1997, au niveau du CHU de Blida, à révéler les caractéristiques régionales de notre population d'étude et qui sont en excellent accord avec les données décrites par de nombreuses séries de la littérature :

-Sur le plan épidémiologique : notre série a attesté de l'habituelle prédominance féminine avec un sex-ratio Hommes /Femmes des plus faibles, l'âge jeune des patients au début de la maladie a été également retrouvé.

- Sur le plan clinique, l'atteinte rhumatologique prédominait comme dans d'autres séries de la littérature. Il est de même pour l'atteinte hématologique, sa présence était significative chez la majorité de nos patients : les fréquences de l'anémie et leucopénie, caractéristiques majeures du LES, observées dans notre série sont plus importantes que celles observées dans d'autres études de la littérature, ce qui confère à notre population d'étude une caractéristique clinique typique.

-Sur le plan immunologique, la présence d'une grande diversité d'auto-Ac fait de la maladie lupique, un Prototype des maladies auto-immunes.

Les AAN constituent le stigmate essentiel de l'auto-immunisation lupique.

Les anticorps anti-DNA, très spécifique du lupus, ont été notés chez la population de notre étude avec une fréquence peu considérable.

Nous avons noté une forte prévalence des Ac anti-SSA chez les patients de notre série, ce qui leur confère une valeur prédictive non négligeable pour le diagnostic du LES.

Les Ac anti-Sm, décrits exclusivement au cours du lupus, voient leur fréquence dans les populations maghrébines intermédiaire par rapport aux fréquences élevées de cet Anticorps chez les sujets de race noire et les fréquences faibles enregistrées chez les populations caucasiennes.

A travers la corrélation clinico-immunologique établie, nous avons constaté que plusieurs auto-anticorps notamment les Ac anti-DNAn, anti-SSA et anti-Sm sont présents avec

des fréquences assez élevées au cours de certaines manifestations cliniques, en l'occurrence avec l'atteinte rénale, l'atteinte rhumatologique et l'atteinte hématologique. Ces données soulignent l'importance de ces auto-Ac et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico-immunologique du LES, permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

Cependant, notre étude comportait quelques points critiques : le faible effectif des patients ainsi que la courte période d'observation (4 mois au total) étaient insuffisants pour juger le profil et l'évolution du lupus qui est une maladie de toute une vie. De même que les conditions et la période durant laquelle nous avons exploité nos patients à contribué à la limitation de notre exploration : les patients lupiques que nous avons explorés au niveau de l'unité Immunologie, du laboratoire d'immunologie unité Hassiba BENBOUALI CHU Blida étaient déjà sous traitement, chose qui à empêcher d'apprécier avec précision les diverses corrélations statistiquement significatives entre les auto-anticorps détectés et les manifestations cliniques observées.

Les moyens de prévention contre la survenue d'une maladie lupique n'existent pas, mais on peut agir sur son évolution par l'élaboration d'une meilleure stratégie d'exploitation du profil épidémiologique, clinique et biologique des patients et qui contribuera à la mise en place des grandes lignes directrice d'une excellente prise en charge de la maladie.

Un soutien psychologique est fortement recommandé car le lupus à des retentissements importants sur la vie quotidienne des patients.

Des études approfondies complémentaires seraient en mesure d'enrichir davantage nos connaissances sur les modes d'expression clinico-immunologique de cette maladie à l'échelle régionale et nationale.

Références bibliographique :

1. **Mok CC, Lau CS.** PATHOGENESIS of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-90.
2. **Meyer O, Kahn MF.** Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Les maladies systémiques*. Paris: Flammarion-MédecineSciences; 2000.p.131–368.
3. **CHAKAR, Charki.** LE PROFIL DES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUE. 2019. Thèse de doctorat.
4. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato13/site/html/3.html>.
5. **MEYER, Olivier.** Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie-Orthopédie*, 2005, vol. 2, no 1, p.1-32
6. **Devulder,B, Hatron,P.Y, Hachulla,E.** les pathologies systemiques. In: *Abrégé de medecine interne*. Masson.
7. **COFFER. Item 117 -** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [Enligne].In:UniversitéMédicaleVirtuelleFrancophone,Nantes,France.Site disponiblesur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>. (Page consultée le06/07/2015).
8. **ARNAUD L.** Centre national de référence du lupus systémique Service de médecine interne 2 (PrAmoura)Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.Site disponible sur : [http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus- 1/](http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/) (PDF consultée le11/07/2015).
9. **Hahn BH.** Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359–68
10. **Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urushihara M, et al.** Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2001;28:313–4
11. **Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al.** Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747– 53.
12. **MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z.** Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
13. **Hai Long, et al.,** The Epigenetics of Autoimmunity, in translational epigenetics. 2018. p. 1-23.

14. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2001; 15: 397-408.
15. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26: 239-57.
16. Martin SJ, Green DR. Protease activation during apoptosis: death by a thousand cuts? *Cell*. 1995; 82: 349-52.
17. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*. 1998; 281: 1312-6.
18. Savill J. Apoptosis. Phagocytic docking without shocking. *Nature*. 1998; 392: 442-3.
19. MUNOZ LE *et al*. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008 ; 17 : 371-375.
20. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest* 2002 ; 109 (12) : 1625-33.
21. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus : a population- based cohort of 1 088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011 Jun (6) : 1335- 41.
22. Lipsker D. The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus : the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE : difficult, incomplete and not always applicable. *Lupus* 2010 Aug ; 19 (9) : 1047- 9.
23. Vera- Recabarren MA, Garcia- Carrasco M, Ramos- Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus : clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol* 2010 Jan (1) : 91- 101.
24. Millard TP, Hawk JL, McGregor JM. Photosensitivity in lupus. *Lupus* 2000 (1) : 3- 10.
25. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010 Aug (9) : 1050- 70.
26. Trub RM. Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus* 2010 Aug (9) : 1078- 86.
27. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug (4) : 495- 506.
28. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, *et al*. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009 Oct (12) : 1053- 60.

29. **Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C.** Clinical features and prognosis of lateonset systemic lupus erythematosus : results from the 1 000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010 Jan (1) : 38- 44.
30. **Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD.** Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 Aug (3) : 491- 507.
31. **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.** Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002 Apr (4) : 1019- 27.
32. **Schultz S, Derk C.** The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus : a survey of the literature. *The Open Autoimmunity Journal* 2009 : 10- 26.
33. **Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA.** Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus : hospitalisations and mortality. *Lupus* 2009 Jul (8) : 682- 9.
34. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.** Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease.
35. **Roldan JF, Brey RL.** Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2007 May (2) : 109- 15.
36. **Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.** Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Feb 15 (3) : 198- 204.
37. **Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman- Goddard G.** Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus : A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Oct (19).
38. **Carmier D, Marchand- Adam S, Diot P, Diot E.** Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir* 2010 Oct (8) : e66- 78.
39. **Houssiau FA.** Management of Lupus Nephritis : An Update. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004 ; 15 : 2694-2704.
40. **Bader- Meunier B, Quartier P, Deschênes G, et al.** Childhood- onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr* 2003 ; 10 : 147- 157.
41. **Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED.** Difference in disease features between childhood- onset and adult- onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 556- 62.
42. **Niaudet P.** Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 158- 166.

43. **Lee BS, Cho HY, Kim EJ, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Kim JG, Lee HS, Choi Y.** Clinical outcomes of childhood lupus nephritis : a single center's experience. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 222- 31.
44. **Richer O, Ulinski T, Lemelle I, et al.** Abdominal manifestations in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007, 66 : 174- 8.
45. **Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al.** Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1998, 132 : 109- 16.
46. **Ruiz- Irastorza G, Khamashta MA.** Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 Aug (4) : 575- 82.
47. **Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
48. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
49. **Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T.** Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007; 28: 129–33.
50. **Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA.** Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus : is the whole greater than the sum of its parts ? *Rheum Dis Clin North Am* 2005 (31) 2: 255-272.
51. **A. Somogyi, O. Bletry.** Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. *Cahier de formation biologie médicale N 22* octobre 2001, pp : 11_32.
52. **Yuki Tsuruta, Keiko Uchida, Mitsuyo Itabashi, Wako Yumura, Kosaku Nitta.** Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Inter Med* 48: 1875-1880, 2009.
53. **Fritzler MJ.** Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus*, 1994; 3: 455–9.
54. **Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M.** Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol* 2010 Jun (6) : 1143- 9.
55. **Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.** Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Feb 15 (3) : 198- 204.

- 56. Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997;40: 1725.
- 57. A3.Fritzler MJ.** Autoantibody testing. Procedures and significance in systemic rheumatic diseases. *Meth Archiv Exp Pathol*. 1986; 12: 224-60.
- 58. Emlen W, O'Neill L.** Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with 10 immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1612-8.
- 59. J.Goetz.** Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*. 72 (2005) : 134–141.
- 60. K. Lassoued , P. Coppo , V.Gouilleux-Gruar.** Place des anticorps antinucléaires en pratique. *Clinique Réanimation* 14 (2005) 651–656.
- 61. Claire Goulvestre.** Anticorps antinucléaire. *Presse Med*. 2006; 35: 287-95.
- 62. S. Petitpierre V. Aubert A. Leimgruber F. Spertini P.-A.Bart.** Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne .*Revue Médicale Suisse* 2009;5:823-831.
- 63. Hahn BH.** Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359–68.
- 64. Abuaf N, Lelong F, Johanet C, Goossens D, Aline E, Chotel M.** La valeur diagnostique des anticorps anti-ADN dépend de la technique utilisée pour leur dépistage. *Rev Med Interne* 1987;8:157 62.
- 65. Romain Lemarié, Florence Jacomet, Brigitte Goutte, Christine Bonnafoux, Arlette Tridon, Bertr and Evrard.** Les anticorps anti-ADN natif : validation d'une stratégie originale de détection en deux temps. *Ann Biol Clin* 2011 ; 69 (1) : 47-53.
- 66. Alain Chevaller, Céline Beauvillain, François Carrère.** Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. *Revue francophone des laboratoires* 2006, N°384.
- 67. CAMPUS CERIMES.** Le cathétérisme cardiaque droit .[EnLigne].In: Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologiecardiologique/enseignement/catheterismedroit/site/tml/cours.pdf> (Page consultée le 09/11/15).
- 68. Hannedouche.** Traitement des Néphropathies lupiques. 2007. [Internet Communication] URL: www.nephrohus.org/s/spip.php?article106 (page consulté en novembre 2008)
- 69. Hughes.Lupus.2000** [Internet Communication] URL <http://www.lupus.be/Documents/Manuel.pdf> (page consulté en juillet 2008).
- 70. L. Guillevin.** Immunosuppressive and immunomodulator treatment of severe systemic lupus, *Ann Med Interne (Paris)*.147:498-505 (1996).

71. Site de Cancérologie générale Oncologie. [Internet Communication] URL: www.oncoprof.net (page consulté en janvier 2009)
72. Société Française de Dialyse. [Internet Communication] URL: www.sfdial.org (page consulté en janvier 2009).
73. **F. A. Houssiau.** Traitement de la néphropathie lupique. In Flammarion (ed), Actualités néphrologiques, 2005, pp. 133-144.
74. **F. A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz, G. D. Sebastiani, E. R. Garrido Ed, M. Danieli, D. Abramovicz, D. Blockmans, A. Mathieu, H. Direskeneli, M. Galeazzi, A. Gul, Y. Levy, P. Petera, R. Popovic, R. Petrovic, R. A. Sinico, R. Cattaneo, J. Font, G. Depresseux, J. P. Cosyns, and R. Cervera.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of lowdose versus high-dose intravenous cyclophosphamide, *Arthritis Rheum.*46:2121-2131 (2002).
75. **F. A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz, G. D. Sebastiani, E. de Ramon Garrido, M. G. Danieli, and et al.** Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial, *Arthritis Rheum.*50:3934-3940 (2004).
76. **Zouali M.** Molecular autoimmunity, 2005. MATHIAN A., AMOURA Z. Traitement du lupus érythémateux systémique. *Lupus érythémateux.* Elsevier Masson 2013 ;73-89.
77. **R. J. Looney, J. H. Anolik, D. Campbell, R. E. Felgar, F. Young, L. J. Arend, and et al.** B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus : a phse I/II dose-escalation trial of rituximab, *Arthritis Rheum.*50:2580-2589 (2004).
78. **T. Dorner, J. Kaufmann, W. A. Wegener, N. Teoh, D. M. Goldenberg, and G. R. Burmester.** Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther.*8:R74 (2006).
79. **F. Lajaunias, A. Ida, S. Kikuchi, L. Fossati-Jimack, E. Martinez-Soria, T. Moll, C. L. Law, and S. Izui.** Differential control of CD22 ligand expression on B and T lymphocytes, and enhanced expression in murine systemic lupus, *Arthritis Rheum* 2003 Jun ;48 (6):1612-21.
80. **Press Release.** Epratuzumab: resultats intermédiaires d'une étude clinique de phase II. 2008. [Internet Communication] URL: <http://www.medicalnewstoday.com> (page consulté en septembre 2009).
81. **E. A. Greenfield, K. A. Nguyen, and V. K. Kuchroo.** CD28/B7 costimulation: a review, *Crit Rev Immunol.*18:389-418 (1998).

- 82. J. M. Kremer, R. Westhovens, M. Leon, G. E. Di, R. Alten, S. Steinfeld, A. Russell, M. Dougados, P. Emery, I. F. Nuamah, G. R. Williams, J. C. Becker, D. T. Hagerty, and L. W. Moreland.** Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med.*349:1907-1915 (2003).
- 83. Diallo MS, Mbengue B, Seck A, Ndao AC, Niang MS, Cissoko Y et al.**Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations.*Ann Biol Clin.* 2014; 72(3):351-8.
- 84. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL.**Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006.*J Rheumatol* 2008;35:1978–82.
- 85. Beltrão SM, Gigante LB, Zimmer DB, Zimmermann PR, Schmoeller D, Batistella F, Staub HL.** Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: frequency and association with disease activity using the Adult Psychiatric Morbidity Questionnaire.*Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(4):328-34.
- 86. Emily C. Somers, Sara L. Thomas, Liam Smeeth, W. Marieke Schoonen, And Andrew J. Hall.** Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999.*Arthritis & Rheumatism* 2007 57(4): 612-618.
- 87. M Govoni¹, G Castellino, S Bosi¹, N Napoli and F Trotta¹.** Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. *Lupus* (2006) 15, 110–113.
- 88. AS Al Arfaj, NKhalil.**Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* (2009) 18, 465–473.
- 89. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al.** A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35:311–8.
- 90. F.Z. Ha-Ou-Nou , L. Essaadouni**Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc).Doi : 10.1016/j.revmed.2013.03.049.
- 91. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia.** Male systemic lupus erythematosus in a Latin- American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14,938–946.
- 92. S.Besri,** le lupus érythémateux systémique; expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009,134-09.
- 93. MA Nazarinia, F. Ghaffar pasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri.** Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* (2008) 17; 221-227
- 94. Meyer O.** Lupus systémique chez les non-Caucasiens. *La Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 :801-8.

- 95. Petri M.** Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16 (5):847-858.
- 96. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia.** Male systemic lupus erythematosus in a Latin- American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14,938–946.
- 97. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi.** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005)311–317.
- 98. GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, GMc Gwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille.** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8,197-209.
- 99. Alballa SR.** Systemic lupus erythematosus in saudi patients. *Clin Rheumatol* 1995;14(3):342-6.
- 100. Wang B, Gladman DD et UrowitzMB.** Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* 1998;25:892-5.
- 101. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gic A, Lavilla P, et al.** Systemic lupus erythematosus : Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113–24.
- 102. Gioud Paquet M, Chamot AM, Bourgeois P, Meyer O et KahnMF.** Différences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus érythémateux systémique. Étude contrôlée sur 3 populations. *Presse Méd* 1988;17:103- 6.
- 103. Viger PH et al.** Les néphropathies du lupus érythémateux systémique. *Encycl Méd Chir* 1986;18066 T'0-7.
- 104. Mezaalek-Tazi Z, Harmouche H, Adnaoui M, Mohattane A, Aouni M, Maaouni A et Berbich A.** Particularités du lupus érythémateux disséminé au Maroc. À propos de 166 observations. *Rev Méd Int* 2000;21(S4):465-6.
- 105. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM et al.** A multicentre study of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998;17(6):468-77.
- 106. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh.** Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003)786-774.

107. **Banchereau J et Steinman RM.** Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–52.
108. **Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sentis J, Herrero C, Del Olmo JA, Darnell A et IngelmoM.** Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus : analysis of 600 patients from a single center.*Sem Arth Rheum*2004;33(4):217-30.
109. **S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi.**Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques.
110. **Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR et al.** The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):1-17
111. **Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, RubinRL.** The central role of chromatin in auto-immune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994; 94:1784–92.
112. **Lazaro E, Richez C, Seneschal J** Lupus érythémateuxsystémique. *EMC Appareil locomoteur*. 2014; 9(4): 1-16
113. **Emlen W, O'NeillL.** Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with 10 immunofluorescence and enzyme-liinked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1612-8.
114. **Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer L, Isenberg D,et al.** Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1155-8
115. **Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, Berden JH, van der Vlag J, D'Cruz DP,Isenberg DA, RahmanA.** Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2009 Oct 14;11(5):R154.
116. **Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez FrancoCJ.** Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients. *Reumatol Clin*. 2014 MayJun;10(3):147-51.

- 117. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU, Cho CS, KimHY.** Antinucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Jan-Feb;20(1):13-8.
- 118. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I, et al.** Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study. *Lupus.* 1998;7(7):434-8.
- 119. Winfield JB, Brunner CM, Koffler D.** Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum.* 1978 Apr;21(3):289-94.
- 120. Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S.** Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990 Apr;17(4):469-75.
- 121. Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, Yoshio T.** Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct 2;16(5):450. PMID: 25273532; PubMed Central PMCID: PMC4203882.
- 122. Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH.** Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, and anti La/SSB (extractable nuclear antigen) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1996;39: 1055–61.
- 123. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D.** Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta-2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995;22:1899–906.
- 124. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo M.** Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:568–73.
- 125. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT .** One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10 year follow up. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74(3): 109- 30. PubMed |Google Scholar.

ANNEXE I : Classification internationale de l'ISN/RPS des glomérulonéphrites lupiques

Classe I	<p>Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en immunofluorescence.</p>
Classe II	<p>Glomérulonéphrite proliférative mésangiale Avec dépôts mésangiaux immuns. Quelques dépôts sous-épithéliaux ou sous-endothéliaux peuvent être visibles en microscopie électronique, mais pas en IF.</p>
Classe III	<p>Glomérulonéphrite focale Atteinte, active ou inactive, focale segmentaire ou globale, extracapillaire ou endocapillaire typiquement avec des dépôts immuns sous endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales, touchant moins de 50 % des glomérules.</p>
Classe III(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite focale proliférative.
Classe III(A/C)	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite focale proliférative et scléreuse.
Classe III(C)	Lésions chroniques inactives avec cicatrice glomérulaire : glomérulonéphrite focale scléreuse.
Classe IV	<p>Glomérulonéphrite diffuse Glomérulonéphrite diffuse active ou inactive, segmentaire ou globale, endo ou extracapillaire touchant > 50 % des glomérules avec dépôts diffus immuns subendothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales. Cette classe est divisée en : – glomérulonéphrite diffuse segmentaire (IV-S) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions segmentaires ; – glomérulonéphrite diffuse globale (IV-G) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions globales. Le terme segmentaire (S) définit des lésions glomérulaires qui intéressent moins de la moitié du flocculus glomérulaire. Cette classe inclut les cas avec des dépôts de complexes immuns diffus en « wire-loop » mais avec peu ou pas de prolifération glomérulaire.</p>
Classe IV-S(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse segmentaire proliférative
Classe IV-G(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse globale proliférative.

Classe IV-S (A/C)	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse segmentaire proliférative et scléreuse.
Classe IV-G (A/C)	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse globale proliférative et scléreuse.
Classe IV-G(C)	Lésions inactives et chroniques cicatricielles : glomérulonéphrite diffuse globale scléreuse
Classe IV-S(C)	Lésions inactives et chroniques cicatricielles ; glomérulonéphrite diffuse segmentaire scléreuse.
Classe V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse Dépôts sous-endothéliaux, globaux ou segmentaires, en microscopie optique ou en immunofluorescence ou en microscopie électronique, avec ou sans altérations mésangiales. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules. La classe V peut s'associer à une classe III ou IV. La classe V peut comporter des signes de sclérose avancée.
Classe VI	Sclérose glomérulaire avancée 90 % ou plus des glomérules sont globalement scléreux, sans activité résiduelle

ANNEXE II : Syndromes neuropsychiatriques observés dans le lupus érythémateux systémique.

Syndromes neuropsychiatriques

Système nerveux central :

1. Méningite aseptique.
2. Maladie cérébrovasculaire.
3. Syndrome démyélinisant.
4. Céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne).
5. Mouvements anormaux (chorée).
6. Myélite transverse.
7. Convulsions.
8. Etat confusionnel aigu.
9. Etat anxieux.
10. Atteinte des fonctions cognitives.
11. Troubles de l'humeur.
12. Psychose.

Système nerveux périphérique :

13. Polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré).
14. Atteinte du système nerveux autonome.
15. Mononévrite/multinévrite.
16. Myasthénie.
17. Atteinte des nerfs crâniens.
18. Plexopathie.
19. Polynévrite.

ANNEXE III : Liste des principaux médicaments inducteurs lupiques

Classe médicamenteuse	Médicaments inducteurs avérés	Médicaments possiblement inducteurs
Bêtabloquants/ Antihypertenseurs	Acébutolol, Practolol, Hydralazine	Celiprolol, labétalol, pindolol, propranolol, sotalol, tertatolol, timolol
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril, cilazapril	
Inhibiteurs calciques	Diltiazem	
Diurétiques	Hydrochlorthiazide, chlorthalidone	
Antiarythmiques	Procaïnamide, quinidine	Propafénone
Anti-agrégants	Ticlopidine	
Anticonvulsivants	Carbamazépine, Ethosuximide, phénytoïne	Clobazam, Valproate
Antidépresseurs	Lithium, valpromide	
Neuroléptiques	Chlorpromazine	Nomifensine
Antibactériens	Isoniazide	Acide nalidixique, Minocycline, Rifabutine, Rifampicine, streptomycine
Antiparasitaires/ Antifongiques	Quinine	Griséoflavine
Statines hypolipémiantes	Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, simvastatine	
Anti-inflammatoire	Phénylbutazone	
Anti-rhymatisme	D-péncillamine, Sulfasalazine	Lefulnomide, Sels d'or
Biothérapies immunomodulatrices	Anti-TNF : Adalimumab, Etanercept, infliximab Interferons : Interferon- α , Interferon- β , Interferon γ	Interleukine 2
Autres	Contraceptifs oraux, lamotrigine, lévodopa, méthylsergide, Méthylthiouracile, propylthiouracile, minoxidil, vaccin contre l'hépatite B	

BENHASSINE Chaimaa Sara moonligh2382@yahoo.fr	BELKHIRAT Nour El Houda Belkhiratnourelhouda97@gmail.com
--	---

RESUME :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par la production d'une grande variété d'autoanticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinique des patients lupiques dans la région de Blida. Il s'agit d'une étude rétrospective, s'étalant sur une période de 04 mois concernant 75 patients atteints du LES colligés au niveau d'unité Hassiba BENBOUALI CHU de Blida. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de $45 \pm 13,97$ ans avec un sex ratio 10F/1H. Les atteintes rhumatologiques (72 %), cutanées (12 %), rénales (10.67 %) et hématologique (17.33 %) ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. Les AAN étaient positifs dans 100% des cas, les anti-ADNn, les anti-Sm, les anti-RNP, les anti-SSA et les anti-SSB dans respectivement 1.33, 2.67, 1.33, 6.67 et 1.33 % des cas. En analysant le profil des auto-Ac en fonction des différentes manifestations, nous avons constaté des fréquences élevées en Ac anti-ADNn au cours de l'atteinte rénale, entre les anti-SSA et l'atteinte dermatologique et/ou hématologique, en raison des conditions d'exploration ces associations ne sont pas toutes significatives sur le plan statistique. En conclusion, tout en confirmant le polymorphisme Clinico-immunologique du LES, notre étude met en évidence une fréquence élevée des anti-ADNn au moment du diagnostic et une prédominance des anti-SSA pour ce qui est des anti-ENA. Par ailleurs, les corrélations clinico-immunologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec les différentes séries de la littérature. Ces données soulignent l'importance de ces auto-anticorps et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico immunologique permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

Mots clés : Lupus, Auto-anticorps, Profil clinique, Profil immunologique, Corrélations.

ABSTRACT :

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a great diversity of clinical manifestations and characterized by a production of diverse profiles of autoantibodies, some have a direct pathogenic role. The aim of our study was to determine immunological profile of LES and study clinical and immunological characteristics of patients with LES. This is a retrospective study of 75 cases with LES recruited from university hospital of Blida during a period of 4 months. The mean age of the patients was $45 \pm 13,97$ years and the sex-ratio 10F/1H. The most common initial features were l, rheumatological (72%), cutaneous (12%), renal (10.67%) and hematological (17.33 %) disorders. AAN were detected in 100%, anti-dsDNA in 1.33%, anti-Sm in 2.67%, anti-RNP in 1.33 %, anti-SSA in 6.67 % and anti-SSB in 1.33 % of patients. Our results confirm the clinical polymorphism of SLE, the high frequency of anti- dsDNA antibodies at time of diagnosis and the predominance of anti-SSA among anti-ENA antibodies. Besides, these results are generally consistent with other Studies in the literature. These findings underscore the importance of autoantibodies in the diagnostic approach, that in the clinical immunological characterization of SLE, allowing better management of the disease.

Key words: Lupus, Autoantibodies; Clinical profil, Biological profil, Correlation.