

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Saad DAHLEB-BLIDA-1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'étude

Présentée pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie
par:

BENAOUDA SAFIA

ZAOUALI YASMINE

LUPUS NEUROPSYCHIATRIQUE :

Etude étiopathogénique et profil sérologique

Soutenue publiquement le 08 juin 2014

Devant le jury

Professeur MAGHLAOUI. A Pr en Immunologie	CHU Blida	Président
Dr BOUCHEDOUB Youcef . MA en immunologie	CHU Blida	Promoteur
Dr BOUDJELLA M. Lotfi M.A en immunologie	CHU Blida	Jury
Dr ZELTNI .Lyes Assistant en immunologie	CHU Blida	Jury

« Science avec patience, le supplice est sur »
A. Rimbaud, Poésies.

Dédicace

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "Ya Kayoum".

Je dédie ce modeste travail

À celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère ...

À mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Que dieu les gardes et les protège.

À mon mari.

À mes adorables sœurs Nour El Houda et Khadidja.

À mon frère Taha.

À mon très cher oncle Youcef et sa femme Aziza.

À mes cousines.

À mes amis.

À tous ceux qui me sont chères.

À tous ceux qui m'aiment.

À tous ceux que j'aime.

BENAOUDA Safia

Merci Allah de m'avoir donné la force de croire et la patience d'aller jusqu'au bout de mon rêve, alhamdoulillah.

A ma mère LEILA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon père MOHAMED

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon mari AZIZ

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises.

A mon frère ABDERRAHMANE et sa femme MERYEM

Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse en compagnie de ta douce et gentille femme, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma petite sœur NESRINE

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi ma petite sœur adorée.

A mon petit frère ABDERRAOUF

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mes beaux-parents ELHADI et HASSIBA, mes beaux-frères HAKIM et MOHAMED et ma petite belle-sœur AMINA.

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.

A mes amies, A tout ceux qui m'aiment et que j'aime.

ZAOUALI Yasmine

Remerciement

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Maghlaoui Ali

Professeur d'immunologie.

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre
équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir
nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos
qualités scientifiques et humaines.*

A notre Promoteur de thèse

Monsieur le docteur BOUCHEDOUB YOUCEF

Maître-assistant d'immunologie.

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et
nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre
profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

A notre juge de thèse

Monsieur le Docteur BOUDJELLA

MOHAMED LOTFI Maître-assistant d'immunologie.

*pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de participer au Jury de
cette thèse, pour votre disponibilité, votre attention et votre aide précieuse dans
l'élaboration de cette étude.*

*Veillez accepter ce travail, en gage de notre
grand respect et notre profonde reconnaissance.*

A notre juge de thèse

Monsieur le docteur ZELTNI LYÉS

Assistant d'immunologie.

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande

sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos

vifs remerciements.

*Aux personnels du laboratoire d'Immunologie :
Madame Benzitouni, Melle Semana, et surtout Monsieur et madame Kharbeche,
Nous vous remercions de votre disponibilité, et de la formation que nous avons
reçue auprès de vous.*

*Aux patients qui ont accepté de se déplacer en vue de ce travail et de l'enquête
clinique, familiale et à la réalisation de nombreux prélèvements sanguins.*

Dédicace.....	III
Remerciements.....	VI
Liste des tableaux.....	XII
Liste des figures.....	XIV
Liste des abréviations	
<u>CHAPITRE I</u>	
A. Introduction.....	01
B. Partie bibliographique	
B.1. Tolérance et rupture de Tolérance.....	03
1. <u>Tolérance au soi et auto-immunité.....</u>	03
1.1 <u>La tolérance centrale.....</u>	03
1.1.1. <u>La tolérance centrale des lymphocytes T.....</u>	03
1.1.2. <u>La tolérance centrale des lymphocytes B.....</u>	04
1.1.2.1.Cas des antigènes membranaires.....	05
1.1.2.2.Cas des antigènes solubles.....	05
○ <u>L'anergie.....</u>	05
1.2. <u>La tolérance périphérique</u>	05
1.2.1. <u>La tolérance périphérique des lymphocytes T.....</u>	05
1.2.1.1.Ignorance.....	05
1.2.1.2.Anergie.....	06
1.2.1.3.La délétion clonale périphérique.....	06
1.2.1.4.Les lymphocytes T régulateurs.....	07
1.2.2. <u>Tolérance périphérique des lymphocytes B</u>	09
2. <u>Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité:rupture de la tolérance naturelle.....</u>	09
<u>2.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes.....</u>	09

2.1.1.	Auto-antigènes séquestrés.....	09
2.1.2.	Antigène cryptique	09
2.2.	<u>Activation des cellules auto-réactives anergiques</u>	10
2.2.1.	Le mimétisme moléculaire.....	10
2.2.2.	Activation des cellules présentatrices d'antigène.....	11
2.3.	<u>Défaut de délétion des cellules auto-réactives</u>	11
2.4.	<u>Rupture de tolérance induite par les cellules régulatrices</u>	11
2.5.	<u>Implication des cytokines dans la rupture de tolérance</u>	11
2.6.	<u>Implication des Neutrophiles dans la rupture de tolérance</u>	12
2.7.	<u>Rôle des cellules dendritiques</u>	12
2.8.	<u>Anomalies de l'apoptose</u>	12
	B.2. Facteurs favorisants.....	13
1.	<u>Les facteurs génétiques</u>	13
1.1.	Les gènes affectant la présentation ou la reconnaissance de l'antigène.....	14
1.1.1.	les gènes du CMH.....	14
1.2.	Les gènes qui contrôlent le répertoire thymique.....	14
1.2.1.	AIRE (pour auto-immune regulator).....	14
1.2.2.	IDDM2.....	15
1.3.	Les gènes qui modifient la clairance de l'Ag.....	15
1.3.1.	Les gènes du complément.....	15
1.3.2.	Les gènes codant pour les récepteurs Fcγ	15
1.4.	Les gènes contrôlant l'activation lymphocytaire.....	16
1.4.1.	CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen).....	16
1.4.2.	PDCD1.....	16
1.4.3.	PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22).....	16
1.4.4.	BAFF.....	17
1.5.	Les facteurs immunologiques	17
2.	<u>Les facteurs environnementaux</u>	17
2.1.	<u>Les facteurs non infectieux</u>	18
2.1.1.	<u>Les rayons ultraviolets (UV)</u>	18
2.1.1.1.	Effet paradoxal de l'éviction solaire : la carence en Vitamine D.....	18
2.1.2.	<u>Les facteurs hormonaux</u>	18

2.1.3. <u>Les facteurs médicamenteux</u>	19
2.1.4. <u>Le stress</u>	19
2.2. <u>Les facteurs infectieux</u>	19
2.2.1. <u>Hypothèses mécanistiques</u>	20
2.2.1.1. Le mimétisme moléculaire	20
2.2.1.2. La libération d'Ag séquestrés.....	20
2.2.1.3. L'activation lymphocytaire non spécifique.....	21

CHAPITRE II : Le lupus neuropsychiatrique

1. Définition et classification	22
2. Signes et formes cliniques	22
2.1. <u>Signes cliniques</u>	22
2.1.1. <u>Les manifestations neurologiques primaires du LED</u>	23
2.1.1.1. Maladie cérébrovasculaire.....	24
2.1.1.2. L'épilepsie.....	24
2.1.1.3. Les céphalées.....	24
2.1.1.4. Une neuropathie périphérique.....	25
2.1.1.5. Les troubles du mouvement.....	25
2.1.1.6. L'atteinte des nerfs crâniens.....	25
2.1.1.7. l'atteinte oculaire.....	25
2.1.1.8. Myélopathies	26
2.1.1.9. Atteinte démyélinisante	26
2.1.1.10. La méningite.....	27
2.1.2. <u>Les manifestations psychiatriques primaires du lupus cérébral</u>	27
2.1.2.1. Une psychose.....	27
2.1.2.2. Les troubles cognitifs.....	28
2.1.2.3. La démence.....	28
2.1.2.4. Etat confusionnel aigu.....	28
2.1.2.5. La dépression.....	29
2.1.2.6. L'anxiété.....	29
2.2. <u>Formes cliniques</u>	29
2.2.1. <u>NPSLE chez les adultes</u>	29
2.2.2. <u>NPSLE chez les enfants</u>	30
3. <u>Signes radiologiques et biologiques</u>	30

3.1. <u>Signes radiologiques</u>	30
3.1.1. <u>Imagerie cérébrale</u>	30
3.1.2. <u>Examens complémentaires</u>	31
3.2. <u>Signes biologiques</u>	32
3.2.1. <u>Anomalies des protéines de l'inflammation</u>	32
3.2.2. <u>Manifestations hématologiques</u>	32
3.2.3. <u>Anomalies sérologiques</u>	32
3.2.3.1. Les auto-anticorps.....	33
3.2.3.1.1. Les FAN.....	33
a) Anticorps anti-ADN natif.....	33
b) Ac anti-nucléaire.....	33
*Ac anti-antigène nucléaire soluble.....	33
*D'autres types d'auto-anticorps.....	33
3.2.3.1.2. Anticorps anti-NMDR.....	33
3.2.3.1.3. Anticorps anti-protéine ribosomale.....	34
3.2.3.2. Hypocomplémentémie.....	34
3.2.4. <u>L'intérêt de la ponction lombaire</u>	35
3.2.5. <u>Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)</u>	35
3. <u>Physiopathologie</u>	36
4.1. <u>Les mécanismes immunologiques</u>	36
4.1.1. <u>Rôle des auto-anticorps</u>	37
4.1.1.1. Anticorps anti-phospholipides.....	38
4.1.1.2. Anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate.....	39
• La double réactivité d'anticorps anti-ADNdb	40
4.1.1.3. Anticorps anti-ribosome P.....	41
4.1.1.4. Les anticorps anti-neuronaux et lymphocytotoxiques.....	42
4.1.1.4.1. Les anticorps anti-neuronaux.....	42
4.1.1.4.2. Les anticorps lymphocytotoxiques.....	42
4.1.2. <u>Rôle des cellules de l'immunité innée</u>	43
4.1.2.1. <u>Rôle des cellules dendritiques</u>	43
a) Les responsables de la sécrétion inappropriée d'IFN- α	43

b) Conséquences de la sécrétion d'IFN- α	44
4.1.2.2. Rôles des polynucléaires neutrophiles.....	45
4.1.2.3. Rôle des plaquettes	45
4.1.2.4. Rôle des cellules NK.....	46
4.1.3. <u>Rôle des cellules de l'immunité adaptative</u>	46
4.1.3.1. Rôle des Lymphocytes TCD8+	46
4.1.3.2. Rôle des lymphocytes T CD4+ auxiliaire	47
4.1.3.3. Rôle des lymphocytes B	47
4.1.4. <u>Rôle des cytokines</u>	47
4.2. <u>Les mécanismes vasculaires</u>	48
4.2.1. Les métalloprotéinases matricielle(MMP).....	48
4.2.1.1. <u>Définition des MMP</u>	48
4.2.2. Les Complexes immun.....	49
5. Approche diagnostique des manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé.....	50
5.1. <u>Critères de classification</u>	50
5.1.1. <u>Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology</u>	50
5.2.1. <u>Critères diagnostiques de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)</u>	50
5.1.2. <u>Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LED d'après le comité ad hoc de l'ACR pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique</u>	54
5.2. <u>QUAND LE DIAGNOSTIC DE LES EST ETABLI</u>.....	54
5.2.1. <u>SAVOIR Y PENSER ET ELIMINER LES AUTRES ETIOLOGIES D'ATTEINTE NEUROPSYCHIATRIQUE</u>	54
5.2.2. <u>Analyser le contexte de la survenue des manifestations neurologiques</u>	55
5.3. <u>Signes biologiques évocateurs</u>.....	56
5.3.1. <u>Anomalies non spécifiques</u>	56

5.3.2.	<u>Marqueurs immunologiques spécifiques : les auto-Anticorps</u>	56
5.4.	<u>L'IRM</u>	59
5.5.	<u>Analyse du LCR</u>	59
5.6.	<u>Autres paramètres</u>	59
5.7.	<u>DIANGNOSTIC DIFFERENTIELS</u>	60
6.	Traitement	61
6.1.	<u>Les glucocorticoïdes</u>	61
6.2.	<u>l'hydroxychloroquine</u>	61
6.3.	<u>Traitement anticoagulant</u>	62
6.4.	<u>Le Cyclophosphamide</u>	62
6.5.	<u>Autres immunosuppresseurs</u>	62
6.6.	<u>Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), la plasmaphérese, et le rituximab</u>	63
6.6.1.	<u>Les immunoglobulines intraveineuses</u>	63
6.6.2.	<u>La Plasmaphérese</u>	63
6.6.3.	<u>Le rituximab</u>	63
6.7.	<u>Les médicaments d'appoint couramment utilisés pour le traitement symptomatique</u>	64
7.	Evolution et pronostic	64
	CHAPITRE III : Matériel et Méthodes	66
1.	Matériel	66
1.1.	<u>Lieu et période de stage</u>	66
1.2.	<u>Objectif</u>	66
1.3.	<u>Matériel biologique</u>	66
1.4.	<u>Matériel du laboratoire</u>	67
1.4.1.	<u>Automate</u>	67
1.4.2.	<u>Consommable</u>	67
2.	Méthodes	68
2.1.	<u>ELISA</u>	68
2.1.1.	<u>Principe</u>	68

2.1.2. <u>Applications</u>	69
2.1.3. <u>Mode opératoire</u>	69
2.1.4. <u>Calcul et Interprétation des résultats</u>	69
2.1.5. <u>Avantages</u>	70
2.1.6. <u>Inconvénients</u>	70
2.2. <u>L'immunofluorescence indirecte (IFI)</u>	70
2.2.1. <u>Principe</u>	71
2.2.2. <u>Substrat</u>	71
2.2.3. <u>Applications</u>	71
2.2.4. <u>Mode opératoire</u>	71
2.2.5. <u>Interprétation des résultats</u>	72
2.2.6. <u>Avantages</u>	74
2.2.7. <u>Inconvénients</u>	74
2.3. <u>luminex</u>	74
2.3.1. <u>Principe</u>	74
2.4. <u>Néphélométrie laser</u>	75
2.4.1. <u>Principe</u>	75
2.4.2. <u>Interprétation des résultats</u>	75
2.5. <u>Autres</u>	75
<u>CHAPITRE IV: Résultats et discussion</u>	76
1. Résultats	76
2. discussion	82
3. Conclusion	85

Liste des tableaux :

Tableau n°1 : Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LED d'après le comité ad hoc du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique (voir annexe)

Tableau n°2 : Atteintes neurologiques et psychiatriques pouvant survenir dans le cadre d'un lupus érythémateux systémique (LED) (voir annexe).

Tableau n°3 : Modulateurs de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (voir annexe).

Tableau n°4 : Les recommandations publiées par l'EULAR pour le diagnostic de LED résumées dans le tableau (Principaux signes clinico-biologiques caractéristiques du lupus systémique) (voir annexe).

Tableau n°5 : Critères ACR, 1982 révisés, mis à jour en 1997, pour la classification du lupus érythémateux disséminé (voir annexe).

Tableau n°6 : Démarches diagnostiques devant des manifestations neuropsychiatriques au cours d'un LED (page 55).

Tableau n°7 : Examens biologiques à pratiquer en cas de suspicion de LED (page 56)

Tableau n°8 : lupus neuropsychiatrique : principaux diagnostics différentiels (page 60)

Tableau n°9 : récapitulatif des traitements des manifestations neuropsychiatriques du LED inspiré des recommandations de l'EULAR 2011(voir annexe).

Tableau n°10 : Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique (page 50)

Tableau n°11 : rôle potentiel des NETs dans l'auto-immunité (voir annexe).

Tableau n° 12 : Répartition des 13 patients selon l'âge (page 76).

Tableau n° 13 : Répartition des 13 patients selon les services du CHU de Blida (page 77).

Tableau n° 14 : Manifestations neuropsychiatrique chez les 13 malades (page 78).

Tableau n°15 : Profil inflammatoire de 13 malades (page 78).

Tableau n° 16 : Exploration du C3 chez 13 patients (page 79).

Tableau n°17 : Exploration du C3 chez 13 patients (page 79).

Tableau n°18 : Aspect des FAN chez les 13 patients (page 80).

Tableau n° 19 : Profil sérologique de 13 patients (page 81).

Tableau n°20 : Association entre les signes neuropsychiatriques (céphalées/anxiété) et les différents auto-anticorps (page 81).

Tableau n° 21 : Association entre le lupus neuropsychiatrique et les auto-anticorps (page 82).

Tableau n°22 : Association entre l'hypocomplémentémie et les différents auto-anticorps (page 82).

Liste des figures:

Figure n°1: Diffusion-weighted image in a 50-year-old male patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome showing right cerebellar infarction (infarctus cérébelleux droit) (voir annexe).

Figure n° 2: Représentation schématique des mécanismes possibles de régulation de l'afflux et l'efflux des anticorps à travers la barrière hémato-encéphalique(voir annexe).

Figure n°3 : récepteur NMDA (voir annexe).

Figure n° 4:récepteur NMDA (voir annexe).

Figure n° 5: Les principaux complexes supramoléculaires reconnus par les auto-Ac dans le LED(voir annexe).

Figure n° 6: Principaux signes clinico-biologiques caractéristiques du lupus érythémateux systémique (voir annexe).

Figure N°7 : Nétose : libération de « neutrophil extracellular traps » (NETs) par les PN activés(voir annexe).

Figure N°8 : rôle des NETs au cours du lupus(voir annexe).

Figure N°9 : principe de l'Elisa(voir annexe).

Figure N°10 : coffret QUANTA Lite pour recherche des anti-ribosomes P par ELISA(voir annexe).

Figure N°11 : plaque ELISA(voir annexe).

Figure N° 12: lecteur ELISA(voir annexe).

Figure N° 13 : principe de l'IFI(voir annexe).

Figure N°14 : microscope à fluorescence(voir annexe).

Figure N°15 : principe LUMINEX (voir annexe).

Figure N°16: principe Néphélémétrie laser (voir annexe).

Figure N°17: Néphélémètre laser (voir annexe).

Figure N°18 : centrifugeuse(voir annexe).

Figure N°19 : congélateur (voir annexe).

Figure 20: Répartition des 13 patients selon l'âge (page 76).

Figure 21: Répartition des 13 patients selon les services du CHU de Blida (page 77).

Figure 22 : Manifestations neuropsychiatrique chez les 13 malades_(page 78).

Figure 23 : Profil inflammatoire de 13 malades (page 78).

Figure 24 : Exploration du C3 chez 13 patients (page 79).

Figure 25 : Exploration du C3 chez 13 patients (page 79).

Figure 26 : Aspect des FAN chez les 13 patients (page 80).

Figure 27 : Profil sérologique de 13 patients (page 80).

Figure 28 : Association entre les signes neuropsychiatriques (céphalées/anxiété) et les différents auto-anticorps (page 81).

Figure 29 : Association entre le lupus neuropsychiatrique et les auto-anticorps (page 81).

Figure 30 : Association entre l'hypocomplémentémie et les différents auto-anticorps (page 82).

A

AAN: anticorps antinucléaires.

Ac: anticorps.

ACC: anticoagulant circulant.

ACH: acetylcholine.

ACL: anti-cardiolipine.

ACR: American College of Rheumatology.

ADN db: ADN double brin.

Ag: antigène.

AHAI : anémie hémolytique auto-immune.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

AIRE : AutoImmune Regulatory Element = élément régulateur autoimmun.

AIT: accident ischémique transitoire.

Anti-Rib P : anti-protéine ribosomales P.

APECED : Autoimmune

Polyendocrinopathy Candidiasis

Ectodermal Dystrophy =

polyendocrinopathie auto-immune, candidose, dystrophie ectodermique.

APL: anticorps antiphospholipides.

ARN: acide ribonucléique.

Auto-Ag: autoantigène.

B

BAFF: B-cell activating factor

BCR : B cell receptor, récepteur des cellules B.

BHE : barrière hémato-encéphalique.

BLyS : B lymphocyte stimulator.

C

CCL2 : Chemokine ligand 2 (CCL2), aussi appelée Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1).

CD : cellules dendritiques

CDm : cellule dendritique myéloïde.

CDp : cellule dendritique plasmacytoïde.

CI : complexes immuns

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrices d'antigènes.

CRP : C Réactive Protéine.

CTL : lymphocytes T cytotoxiques.

CTLA-4 : Cytotoxic T - Lymphocyte Antigen 4

D

DID : diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1

DO : densité optique.

E

EAE : encéphalomyélite autoimmune expérimentale.

EBV : virus d'Epstein-Barr.

ECG : Electrocardiogramme.

EEG : électroencéphalogramme.

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.

EMG : électromyogramme.

F

FAN : facteur antinucléaire.

FcγR : récepteur Fcγ.

FNS : numération formule sanguine.

FoxP 3: (forkhead box P3) est le marqueur des lymphocytes T régulateurs, codé par le gène forkhead box protein3.

G

GP: glycoprotéine.

GR : globule rouge.

H

HBV : hépatite virale B.

HCV : hépatite virale C.

HTA : hypertension artérielle.

I

ICAM1: Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 = CD54.

IFI: immunofluorescence indirect.

IFN: interféron.

Ig : immunoglobuline.

IGIV : immunoglobuline intraveineuse.

IL : interleukine.

IR : insuffisance rénale.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

IPEX : immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, syndrome lié à une mutation du gène foxp3.

IV : intraveineuse.

L

LB : lymphocyte B.

LED : lupus érythémateux disséminé.

LES : lupus érythémateux systémique.

LCR: liquide cephalo rachidien.

LCS : liquide cérébrospinal.

LT : lymphocyte T.

LPS : lipo-polysaccharide.

M

MAI : maladie auto-immune.

MAP-2 : protéine associée aux microtubules 2.

MMF : mycophénolate mofétil.

MMP : matrice métalloprotéinase.

MRS :

MTX : méthotrexate.

N

NETs : Neutrophil Extracellular

Traps.

NF- κ B : *nuclear factor-kappa B* = ou

facteur nucléaire kappa B.

NK : Natural killer cell.

NMDA-R: N-methyl-D-aspartate
receptor.

NP : neuropsychiatrique

P

PL : ponction lombaire.

PLP : proteolipid protein, protéine

encéphalitogène dérivée de la myéline.

PN : plynucléaire.

PR : polyarthrite rhumatoïde.

PTPN22 : protéine tyrosine phosphatase,

Type non-récepteur

22(lymphoïde)

S

SAPL: syndrome des antiphospholipides.

SEP: sclérose en plaques.

SNC/P :Système.Nerveux.Central/Périphérique.

T

TCK: temps de céphaline kaolin.

TG: triglycérides.

TCA : temps de céphaline activé.

TCR : récepteur des lymphocytes
T.

TGF: lymphocyte T growth factor.

TLR: toll like receptor.

TNF: facteur de nécrose tumorale

TPHA: Treponema Pallidum

Hemagglutina Hemagglutinations
Assay.

V

VDRL: Venereal Disease
Research Laboratory.

VIH : virus de

L'immunodéficience humaine.

Vs : vitesse de sédimentation.

U

UV : rayons ultraviolets

Agoraphobie : est une phobie correspondant à la peur des lieux publics, des espaces ouverts, et par extension, de la foule.

Annexine V : une protéine possédant une forte affinité pour la phosphatidylsérine (PS).

Elle est utilisée pour la détection précoce de l'apoptose.

Angiographie : une technique d'imagerie médicale dédiée à l'étude des vaisseaux sanguins qui ne sont pas visibles sur des radiographies standards. L'angiographie est un examen invasif, basé sur l'injection d'un produit de contraste lors d'une imagerie par rayons X.

Anxiété : elle est définie comme une sensation de danger imminent et d'origine indéterminée.

Aphasie : un trouble du langage affectant l'expression ou la compréhension du langage parlé ou écrit survenant en dehors de tout déficit sensoriel ou de dysfonctionnement de l'appareil phonatoire.

Apraxie : désigne une impossibilité de réaliser correctement ces mouvements en l'absence de déficit sensitif ou moteur.

Ataxie : pathologie neuromusculaire qui consiste en un manque de coordination fine des mouvements volontaires.

Athétose : mouvements incoordonnés, lents, touchant principalement les extrémités des membres et le visage.

Cellules gliales : les cellules qui forment l'environnement des neurones. Elles assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes et en combattant les pathogènes.

CT cérébral : scanner cérébral.

Chorée : maladie nerveuse se traduisant par des contractions musculaires, parfois lentes, parfois brusques, entraînant des mouvements désordonnés du corps (mouvements choréiques).

Démence : syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal.

Diplopie : perception simultanée de deux images d'un simple objet qui peuvent se déplacer horizontalement, verticalement ou en diagonale.

Dystonie : symptôme entrant dans le cadre des mouvements anormaux.

Encéphalite limbique : entité neuropsychiatrique pouvant survenir à tout âge. Elle est liée à des phénomènes auto-immunitaires objectivés par la présence dans le sérum des malades d'auto-anticorps spécifiques. Ces Ac sont dirigés soit contre des constituants intracellulaires des neurones soit contre des constituants membranaires exprimés dans les structures de l'hippocampe.

Epilepsie : est une affection neurologique définie depuis 2005 par la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) par une prédisposition cérébrale à générer des crises épileptiques. Une crise épileptique est caractérisée par une altération fonctionnelle transitoire au sein d'une population de neurones.

Focale : localisé.

Hémiballisme: mouvement anormal involontaire, touchant préférentiellement la racine des membres, survenant brusquement et réalisant des mouvements de projection en avant avec enroulement.

Incidence : nombre de nouveaux malades par an pour 100 000 habitants

Infarctissement : nécrose hémorragique viscérale consécutive à une obstruction veineuse.

Méningite : inflammation des méninges, les enveloppes du névraxe (encéphale et moelle spinale).

Intrathécale : au sein d'une cloison.

JC virus : c'est l'agent pathogène principal causant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans les cas d'immunosuppressions sévères, c'est-à-dire quand les concentrations sériques en lymphocytes T CD4⁺ sont en deçà de 100 cellules/mm³. Cette pathologie est caractérisée histologiquement par une démyélinisation progressive du tissu neuronal du système nerveux central. Les plus grands dommages cérébraux sont causés par l'infection, et éventuellement la destruction, des oligodendrocytes par le virus JC.

Myélite transverse (MT): un syndrome neurologique causé par l'inflammation de la moelle épinière.

Méningite aseptique : une maladie qui ressemble à une méningite bactérienne. Cependant, les bactéries ne se développent pas dans la culture du liquide autour du cerveau et la moelle épinière (liquide céphalo-rachidien).

Nystagmus : perturbation de la coordination des muscles de l'œil.

Œdème: gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à une accumulation ou un excès intratissulaire de liquides dans le milieu interstitiel.

Paranoïde : un syndrome délirant caractéristique de la schizophrénie.

Parésie : un déficit moteur défini par une perte partielle des capacités motrices d'une partie du corps.

Pénétrance : Force d'expression d'un gène, traduite en pourcentage d'individus porteurs de ce gène chez lesquels il s'exprime.

Pléiocytose: une grande abondance de cellules, dans un échantillon observé au microscope.

Prévalence : nombre total de cas par an pour 100 000 habitants.

Psychose : désignant un trouble, ou une condition anormale, de l'esprit évoquant le plus souvent une « perte de contact avec la réalité ». Les individus souffrant de psychose sont nommés des « psychotiques ».

Ptôse palpébrale « **ptosis** », ou ou encore **blépharoptôse** : chute de la paupière supérieure, résultant d'un déficit du muscle releveur de la paupière supérieure (*levator palpebrae*) ou d'une désinsertion de ce muscle et de son aponévrose. Il peut être uni ou bilatéral.

Trouble cognitif : désigne un trouble mental qui affecte plus particulièrement et principalement la mémoire, incluant la perception et la résolution de problèmes.

Handwritten text, possibly a signature or name, written across the center of the page. The text is faint and appears to be written in cursive or a similar script. It is positioned horizontally across the middle of the page, overlapping the vertical line.

A. Introduction

Le système immunitaire désigne un ensemble de facteurs cellulaires et humoraux ayant pour but de protéger l'organisme des agressions provenant d'agents exogènes (bactéries, virus, parasites) ou endogènes (cellules tumorales) reconnus comme n'appartenant pas au « soi ».

(1)

Le système immunitaire est susceptible de générer des clones T et B capables de reconnaître des Ag du soi encore appelés clones auto-réactifs. Ce sont les phénomènes dits de tolérance immunitaire qui permettent de prévenir la survenue de processus auto-immuns grâce à l'élimination ou au contrôle de ces clones auto-réactifs. Dans certaines conditions non physiologiques, une dérégulation du réseau d'interactions cellulaires et moléculaires contrôlant la présence ou l'expansion de cellules auto-réactives peut conduire à une rupture de tolérance au soi caractérisée par l'activation et la multiplication de ces cellules et au développement d'une maladie auto-immune (MAI) qui se divise en MAI spécifiques d'organe et MAI non spécifique d'organe ou systémique.

Le lupus érythémateux disséminé est le prototype de maladie auto-immune systémique. C'est une maladie inflammatoire chronique. Une forte composante génétique de susceptibilité à la maladie est bien établie, c'est une maladie auto-immune caractérisée par une prépondérance frappante chez les femmes, la participation multi-systémique, une production démesurée d'auto-anticorps dirigés principalement contre des antigènes nucléaires (structures du soi) et par la diversité de ses manifestations cliniques. (2)

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie mondiale. L'incidence fait une pointe entre les âges de 15 et 40 ans, avec un âge moyen de début chez les femmes de 32 ans, et les hommes, de 40 ans. Les taux d'incidence et de prédominance varient beaucoup dans le monde selon des facteurs génétiques et probablement environnementaux.

La prévalence du lupus varie d'environ 40 cas pour 100 000 personnes chez les Européens du Nord à plus de 200 par 100 000 personnes parmi les Noirs. (3) La prévalence est d'environ 130/100 000 aux Etats-Unis, avec les Afro-Américains, les Hispaniques et les Asiatiques plus souvent touchés que les blancs non hispaniques (4). Le système nerveux est souvent affecté chez les enfants et les adultes atteints de LED (5, 9), est également associée à un mauvais pronostic et plus de dégâts cumulatifs chez les enfants (6) et les adultes (7, 10). En

comparaison avec les données occidentales, NPSLE était rare dans les données de la région du Golfe arabe. La prévalence déclarée était d'environ 15,6 à 19%. (20,21)

L'atteinte du système nerveux central chez les patients lupiques recouvre un large spectre de manifestations neurologiques et psychiatriques propres au lupus érythémateux disséminé (LED), et qui doivent être différenciées des complications infectieuses et métaboliques ou des thérapeutiques utilisées pour traiter le lupus. Malgré l'utilisation des critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) tableau n°1, la prévalence du LED neuropsychiatrique (NP) varie considérablement dans les études de la littérature. Certaines manifestations NP sont très rares, soulignant le besoin d'études multicentriques sur ce sujet. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue de manifestations NP (11).

Les manifestations neuropsychiatriques sont fréquentes dans le lupus érythémateux disséminé (LED), elles peuvent se présenter avec un tableau clinique discret à sévère et sont souvent difficiles à diagnostiquer et à différencier d'autres pathologies. L'incidence de l'atteinte du système nerveux central (SNC) dans le LED varie de 10-80%. Cet éventail large est le reflet d'un défaut de standardisation des manifestations neuropsychiatriques du lupus. Certains auteurs incluent des symptômes minimes aspécifiques alors que d'autres s'appuient sur une clinique neurologique objective (12,13)

Les manifestations neuropsychiatriques du Lupus (NPSLE) peuvent se produire en l'absence d'une activité sérologique ou d'autres manifestations de la maladie systémique (4).

NPSLE peut être la plus grande cause du décès dans SLE (5,9), il représente la deuxième cause de décès dans le LED. Bien que son incidence soit élevée, il demeure difficile de poser le diagnostic en raison de la diversité des manifestations et de la confusion possible avec d'autres pathologies cérébrales(14)

Parmi les maladies du collagène vasculaire, les manifestations neurologiques ont été le plus communément reconnues et bien étudiée dans le lupus érythémateux disséminé (SLE, lupus). Les manifestations neurologiques sont moins répandues dans d'autres maladies inflammatoires et auto-immunes systémiques. (15)

Chez les adultes, environ 28% -40% des manifestations NPSLE développer avant ou au moment du diagnostic du lupus érythémateux disséminé (7). Les estimations de la prévalence de NPSLE ont varié de 14% à plus de 80% chez les adultes (5 , 7 , 16 ,17) et 22% à 95% chez les enfants (6, 8 ,9 , 18, 19).

B. Partie bibliographique

B.1. Tolérance et rupture de Tolérance

1. Tolérance au soi et auto-immunité

En 1897, le microbiologiste allemand Paul Ehrlich découvrait l'une des caractéristiques fondamentales du système immunitaire : son pouvoir de discriminer le soi du non-soi, il été le premier à définir la capacité du système immunitaire de rejeter les substances étrangères tout en laissant intactes les structures de l'organisme. Ehrlich postulait alors que toute anomalie dans la reconnaissance du soi et du non-soi pouvait déclencher l'apparition d'une réaction immunitaire contre un ou plusieurs des constituants de l'organisme, entraînant son autodestruction. Ehrlich venait de définir la pathologie auto-immune (22).

La réaction inflammatoire permet à l'organisme de se défendre contre les agressions mais elle peut entraîner des lésions tissulaires. Après l'hypersensibilité, la pathologie auto-immune constitue une autre forme de dévoiement de la réaction inflammatoire : le système immunitaire réagit contre des constituants autologues (22).

L'approche fondamentale des mécanismes effecteurs de l'auto-immunité a été légèrement facilité par la mise au point de modèles expérimentaux. Si les mécanismes immunologiques mis en jeu au cours de l'auto-immunité sont aujourd'hui mieux connus, les causes de déclenchement de la réaction auto-immune demeurent en revanche énigmatiques. Elles seront plus faciles à élucider lorsque les mécanismes responsables de l'acquisition et du maintien de la tolérance au soi seront complètement compris (22).

1.1. La tolérance centrale

1.1.1. La tolérance centrale des lymphocytes T

Les progéniteurs de lymphocytes T viennent de la moelle osseuse. Ils migrent dans le thymus pour y subir une maturation. Dans le thymus, les thymocytes prolifèrent et se différencient en migrant du cortex vers la médullaire. Durant leur développement, les thymocytes réarrangent les gènes codant les chaînes du TcR. Le caractère fonctionnel du TcR est évalué au cours des étapes de sélection positive et négative. Les cellules T ainsi sélectionnées migrent en périphérie pour constituer le pool de lymphocytes T matures (22).

Les thymocytes ayant réarrangé avec succès les segments génétiques permettant l'expression d'un TcR à leur surface sont sélectionnés positivement au niveau du cortex thymique par interaction avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présenté par les cellules épithéliales thymiques. Dans cette première étape de **sélection positive**, les cellules double positives CD4+,CD8+, incapables de reconnaître le CMH du soi, meurent en trois ou quatre jours dans le thymus. Au décours de processus sélectif, les thymocytes survivants sont simples positive CD4+ ou CD8+, selon qu'ils ont réagi respectivement avec des molécules de CMH de classe II ou de classe I. Dans la zone cortico-médullaire thymique survient ensuite une **sélection négative** qui aboutit à l'élimination des cellules dont le TcR a une forte affinité vis-à-vis des peptides du soi. La sélection négative supprime du répertoire des T les cellules T ayant un récepteur auto-réactif reconnaissant des complexes CMH-peptides du soi présents dans le thymus (22).

Le mécanisme majeur de sélection négative repose sur le fait que de nombreux peptides spécifiques de tissus sont exprimés par des cellules stromales présentes dans la zone médullaire du thymus. L'expression de ces peptides du soi est contrôlée par un gène appelé AIRE (Auto-Immune REgulator). Ainsi la majorité des lymphocytes T réagissant vis-à-vis de ces auto-antigènes est éliminée, permettant d'éviter des réponses auto-immunes en périphérie (23).

Les macrophages et les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) les plus impliquées dans la sélection négative.

Les lymphocytes T ayant survécu à ce processus sélectifs migrent ensuite vers les organes lymphoïdes périphériques ou dans la circulation sanguine. De la sélection positive puis négative naît le répertoire des récepteurs à l'antigène des lymphocytes T (22).

1.1.2. La tolérance centrale des lymphocytes B

Le système immunitaire est soumis à deux forces sélectives opposées : produire des lymphocytes B ayant des récepteurs membranaires susceptibles de reconnaître un grand nombre d'antigène, et contrôler les lymphocytes susceptibles de réagir avec les constituants du soi (22).

1.1.2.1. Cas des antigènes membranaires

Le développement des lymphocytes B dans la moelle conduit à la production de lymphocytes B immatures. Un petit nombre est sélectionné pour entrer dans le pool des lymphocytes B matures périphériques. Durant leur développement, les lymphocytes B auto-réactifs reconnaissant des auto-antigènes sont contrôlés soit par arrêt de leur différenciation, c'est la **délétion clonale centrale**, soit par modification secondaire de l'expression des chaînes légères ou **receptor editing** (22).

1.1.2.2. Cas des antigènes solubles

○ L'anergie

Lorsqu'un lymphocyte B rencontre dans la moelle osseuse un auto-antigène sous forme soluble il n'est pas délété mais anergisé. L'anergie est une paralysie fonctionnelle du lymphocyte B. Les lymphocytes B auto-réactifs anergiques sont présents en périphérie mais ils sont incapables de proliférer en présence de l'auto-antigène. En outre, cette anergie est réversible car elle peut être levée en l'absence de l'auto-antigène circulant (22).

1.2. La tolérance périphérique

Les lymphocytes B et T engendrés dans les organes lymphoïdes centraux gagnent ensuite les organes lymphoïdes périphériques. Le processus de sélection centrale a éliminé la très grande majorité des lymphocytes auto-réactifs. Toutefois, malgré ce processus, on trouve encore en périphérie un certain nombre de cellules potentiellement auto-réactives.

1.2.1. La tolérance périphérique des lymphocytes T

1.2.1.1. Ignorance

Certains antigènes du soi ne sont exprimés qu'en périphérie et ne sont pas représentés dans le thymus. Les clones T auto-réactifs dirigés contre ces antigènes ne vont donc pas être éliminés par les mécanismes impliqués dans la tolérance centrale. L'absence d'activation de ces lymphocytes T auto-réactifs qui migrent en périphérie peut s'expliquer par un phénomène d'ignorance immunitaire. Un lymphocyte auto-réactif naïf ne migre pas dans les tissus. Il circule uniquement dans le sang, la rate et les ganglions. S'il n'y rencontre jamais l'auto-antigène dont il est spécifique, il n'a aucune raison de modifier son comportement et continue à circuler sans causer de dommages tissulaires (24).

1.2.1.2. Anergie

Le principal signal de co-stimulation est délivré par le couple B7/CD28, CD28 étant exprimé à la surface du lymphocyte T et B7 à la surface des CPA. La reconnaissance en périphérie d'un complexe CMH/peptide/TcR en l'absence de co-signaux de stimulation induit l'anergie du lymphocyte T. Cette anergie se traduit par un état de non-réponse du lymphocyte concerné. Le lymphocyte ne prolifère pas et ne produit pas d'IL-2 en présence de l'antigène. On peut même observer, dans certains cas, une diminution de l'expression des récepteurs de l'antigène à la surface du lymphocyte (22).

1.2.1.3. La délétion clonale périphérique

Le mécanisme de tolérance par délétion clonale peut intervenir également en périphérie. Celui-ci provoque l'élimination des lymphocytes auto-réactifs par apoptose lorsqu'ils rencontrent un auto-antigène non encore rencontré dans les organes lymphoïdes centraux ou lorsque la sélection centrale a été défectueuse (22).

La délétion clonale par apoptose est un processus physiologique nécessaire pour éliminer la majorité des lymphocytes T activés, après la destruction du stimulus immunitaire qui a généré leur prolifération clonale. Deux mécanismes d'apoptose sont impliqués dans la délétion clonale des lymphocytes T : d'une part l'apoptose passive lorsque les cellules T sont privées de facteurs de croissance (IL-2, IL-4, IL-9, IL-15, IL-21) permettant l'activation de facteurs anti-apoptiques tels que Bcl-2 et Bcl-x1, d'autre part l'apoptose active induite par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (*activation-induced cell death* ou AICD) (25).

La délétion clonale périphérique est induite par une forte dose d'auto-antigène : en présence d'une trop forte quantité d'auto-antigène, tous les précurseurs lymphoïdes T spécifiques vont être simultanément activés. La réponse immune est naturellement contrôlée par un mécanisme d'AICD (*activation induced cell death.*) qui entraîne la mort par apoptose des lymphocytes ayant répondu à l'antigène. Tous les précurseurs T ainsi activés meurent par AICD, entraînant la délétion des clones de lymphocytes T spécifiques de l'antigène. La délétion périphérique des lymphocytes T est dépendante de l'interaction entre le récepteur de mort Fas et son ligand (22).

1.2.1.4. Les lymphocytes T régulateurs

Un autre mécanisme de tolérance périphérique repose sur la présence de lymphocytes T auto-réactifs rendus inactifs par les LT régulateurs. A l'heure actuelle, différents types de cellules régulatrices ont été décrits (26). On distingue les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) produits par le thymus, et les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg) ou adaptatifs produits en périphérie.

Fonction :

- Les lymphocytes T régulateurs participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Ils sont essentiels pour la tolérance aux antigènes du soi, et aux antigènes non dangereux. Les lymphocytes T régulateurs ne sécrètent pas d'IL-2 et prolifèrent peu lorsqu'ils sont activés par leur récepteur des cellules T suite à leur rencontre avec leur antigène, mais ils inhibent les réponses des autres lymphocytes T CD4 et des CD8. Ils inhibent les réponses des lymphocytes T effecteurs ou les font rentrer en apoptose, par différents mécanismes encore mal connus :
 - En sécrétant des cytokines suppressives (IL-10, TGF- β ou IL-35)
 - En consommant l'IL-2, ce qui limite la prolifération des autres lymphocytes par un effet de compétition
 - Par cytolysse directe (destruction des lymphocytes cibles)
 - *Via* l'expression à leur surface de molécules inhibitrices (Galectin-1)

Les T régulateurs ont aussi un rôle de supprimeur vis-à-vis des cellules présentatrices d'antigènes, par exemple en envoyant un signal inhibiteur via la molécule de surface CTLA-4 reconnue sur la cellule présentatrice d'antigène par CD80 ou CD86 (27).

a) Les LT régulateurs naturels

Les T régulateurs naturels représentent une sous-population lymphocytaire T CD4+ exprimant constitutivement et fortement la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2, CD25. Les T régulateurs naturels expriment le facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box3) dont le niveau et la stabilité d'expression corrélerent avec leur fonction suppressive. Ils n'expriment pas ou peu le récepteur à l'interleukine-7, CD127. Chez l'homme, les T régulateurs naturels se développent dans le thymus, mais les étapes précises de leur développement sont peu connues. Néanmoins, le développement thymique des T régulateurs naturels pourrait reposer sur la sélection de lymphocytes T dont le TCR a une forte affinité d'interaction avec des

complexes CMH-peptides du soi présentés par les cellules thymiques stromales. Les T régulateurs naturels sont donc CD4+, CD25+ forts, FoxP3+. Toutefois l'expression de FoxP3 chez l'homme n'est pas limitée aux T régulateurs naturels. En effet, les lymphocytes T activés peuvent exprimer faiblement et transitoirement FoxP3 sans avoir pour autant de fonction suppressive (28).

***Activité suppressive et mécanismes d'action des T régulateurs naturels**

Le facteur FoxP3 est important pour la fonction suppressive des T régulateurs naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînent chez la souris des manifestations auto-immunes sévères, et chez l'homme le syndrome IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, autoimmune Enteropathy, X-linked) caractérisé par des atteintes polyendocriniennes et des entéropathies sévères ainsi que des allergies alimentaires multiples (29).

b) Les lymphocytes T régulateurs induits

Les lymphocytes T régulateurs induits se développent dans la périphérie à partir notamment de lymphocytes T CD4⁺ naïfs par exemple au niveau des plaques de Peyer : leur rôle est particulièrement important où le système immunitaire est stimulé en permanence par la flore commensale. Ils ont pour rôle de contrôler les lymphocytes T naïfs auto-réactifs ayant échappé à la sélection thymique. Les iTreg expriment CD4, CD25 et FoxP3 et sécrètent des cytokines telles que le TGF- β (transforming growth factor- β) et de l'IL-35 (Interleukine35) qui inhibent la réponse des lymphocytes effecteurs.

La fonction suppressive des lymphocytes régulateurs induits semble passer par l'IL-10 et par leur capacité à réduire la production d'IL-2. Ils pourraient également diminuer l'expression des molécules du CMH et des molécules co-stimulatrices par les cellules présentatrices d'antigènes.

D'autres populations lymphocytaires telles que les cellules T CD4-/CD8- double négatives, une sous-population de lymphocytes T CD8+, les cellules T gamma/delta, les cellules NKT et enfin récemment certains lymphocytes B semblent avoir dans certaines circonstances un potentiel régulateur. Ces différents types cellulaires pourraient donc aussi jouer un rôle dans le maintien de la tolérance périphérique.

1.2.2. Tolérance périphérique des lymphocytes B

L'induction d'une tolérance des lymphocytes B nécessite une plus forte dose d'antigène que pour les lymphocytes T. Le seuil de tolérance des lymphocytes T étant plus bas que celui des lymphocytes B ; l'absence d'auto-réactivité des lymphocytes B peut être expliquée par l'anergie ou la délétion des lymphocytes T. En effet, dans la très grande majorité des cas, la réponse B dépend d'une coopération avec les lymphocytes T (réponse thymo-dépendante). L'activation des lymphocytes B nécessite donc deux signaux de stimulation : le premier spécifique, est apporté par l'antigène qui se combine sous forme native aux IgM de surface du lymphocyte B : le second nécessite des interactions membranaires entre le lymphocyte B et le lymphocyte T (B-7 et CD40 sur le lymphocyte B : CD28 et CD40 Ligand sur le lymphocyte T). Si un lymphocyte T auto-réactif est dans un état d'anergie, il ne peut plus fournir au lymphocyte B les co-signaux nécessaires au bon développement de la réponse B.

Cependant, l'induction d'une tolérance des lymphocytes B est indispensable parce qu'il existe des réponses lymphocytaires B thymo-indépendantes et parce que certains micro-organismes peuvent porter des épitopes croisés avec des antigènes du soi (mimétisme moléculaire). Dans cette situation, les lymphocytes T sont activés par des antigènes spécifiques du micro-organisme et peuvent ensuite activer les lymphocytes B porteurs de BCR spécifiques de l'épitope auto-antigénique exprimé par le micro-organisme. Il faut donc que les lymphocytes B soient rendus tolérants à la fois au cours de leur développement dans la moelle osseuse et en périphérie.

La tolérance périphérique est acquise par délétion clonale ou par anergie (22).

2. Mécanismes hypothétiques de déclenchement de l'auto-immunité : rupture de la tolérance naturelle

2.1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes

2.1.1. Auto-antigènes séquestrés :

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés du système immunitaire car leur localisation anatomique ne les met pas en contact avec des cellules immunocompétentes (ignorance immunitaire) : c'est le cas, par exemple, des antigènes du cristallin et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang au cours d'un traumatisme peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T et de manifestations cliniques d'auto-immunité.

Ainsi, un traumatisme à l'un des deux yeux conduit à la libération de protéines antigéniques intraoculaires. Les antigènes libérés diffusent par voie lymphatique jusqu'au ganglion afférent et sont pris en charge par les cellules présentatrices d'antigène qui activent les lymphocytes T spécifiques d'antigènes oculaires. Les propriétés migratoires des lymphocytes T activés leur confèrent la capacité de migrer vers l'œil malade mais aussi vers l'œil sain et induire une ophtalmie sympathique (22).

2.1.2. Antigène cryptique :

Normalement, seuls quelques fragments peptidiques issus de l'apprêtement intracellulaire d'un antigène sont présentés par les molécules de CMH. Les cellules lymphoïdes ne sont tolérantes qu'à ces épitopes présentés par les molécules de CMH. D'autres épitopes, appelés épitopes cryptiques, sont ignorés du système immunitaire non en raison de leur localisation histologique ou anatomique, mais à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique. Ces épitopes présents au sein des auto-antigènes, mais vis-à-vis desquels les cellules lymphoïdes n'ont pas acquis de tolérance, peuvent susciter une réaction auto-immune si, à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils se trouvent présentés par les molécules du CMH. C'est le cas par exemple, de certains peptides cryptiques de la protéine basique de la myéline dans la sclérose en plaque (22).

2.2. Activation des cellules auto-réactives anergiques :

2.2.1. Le mimétisme moléculaire

La théorie du mimétisme moléculaire tient compte du fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes. Il est vraisemblable que, dans ces cas, l'agent infectieux présente simultanément des déterminants antigéniques croisés avec des auto-antigènes de l'organisme infecté, et des épitopes qui lui sont propres.

Ainsi, le micro-organisme apporte l'auto-antigène et induit la réponse immunitaire violente qui favorise la présentation de l'auto-antigène et l'activation des lymphocytes T auto-réactifs anergiques spécifiques (22).

Parmi les exemples de mimétisme moléculaire, on peut citer l'auto-antigène GAD impliqué dans le diabète auto-immun qui partage un épitope commun avec certains virus Coxsackie (22).

2.2.2. Activation des cellules présentatrices d'antigène

Certaines maladies auto-immunes peuvent être induites expérimentalement en immunisant un animal par l'auto-antigène émulsionné en adjuvant complet de Freund. Cet adjuvant a une double propriété : d'une part, il favorise la présentation de l'auto-antigène en augmentant sa phagocytose par les cellules présentatrices d'antigène ; d'autre part la présence, au sein de l'adjuvant, de monobactéries tuées, induit une réponse inflammatoire et la production de cytokines favorisant l'activation des cellules présentatrices d'antigènes. La conjonction de ces deux phénomènes conduit à la levée de l'anergie de lymphocytes T spécifique de l'auto-antigène et à l'apparition des stigmates cliniques d'auto-immunité (22).

2.3. Défaut de délétion des cellules auto-réactives

Plusieurs études ont montré que le couple Fas/FasL était impliqué dans la délétion périphérique des lymphocytes T. Néanmoins au niveau du thymus, Fas ne semble pas intervenir dans la sélection du répertoire T car celle-ci semble normale chez les souris MRL lpr et gld présentant respectivement une mutation dans les gènes Fas et FasL. Cependant ces molécules Fas et FasL sont impliquées dans l'élimination des clones T auto-réactifs en périphérie et dans la délétion des lymphocytes T activés par un antigène exogène. De ce fait, les mutations autosomiques récessives lpr et gld sont associées à un phénotype auto-immun et à un syndrome de type lupique (22).

2.4. Rupture de tolérance induite par les cellules régulatrices

La rupture de tolérance induite par les cellules régulatrices peut, par exemple, être obtenue en éliminant les lymphocytes T régulateurs CD4⁺, CD25⁺, CD45RB, ou en empêchant leur développement par thymectomie trois jours après la naissance des animaux. On observe alors le développement de nombreuses manifestations auto-immunes chez ces animaux, l'injection de cellules régulatrices CD4⁺, CD25⁺, CD45RB inhibe la réaction auto-immune (22).

2.5. Implication des cytokines dans la rupture de tolérance

Certaines cytokines sont clés dans la physiopathologie du LES. Il s'agit en particulier des IFN α et γ , de l'IL-10, de BlyS et CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez ces patients lupiques et sont, ou ont été, la cible de biothérapies.

2.6. Implication des Neutrophiles dans la rupture de tolérance

La formation de réseaux extracellulaires par les polynucléaires neutrophiles constitue un nouveau mécanisme de l'immunité innée. Au cours de ce phénomène appelé nétose, les PN activés libèrent des filaments d'ADN extracellulaires (neutrophil extracellular traps ou NETs) parsemés de protéines issues des différents compartiments cellulaires (noyau, cytoplasme, granulations ...)

A ce jour, la fonction physiologique principale des NETs semble être leur capacité à piéger et détruire les microorganismes grâce à la forte concentration locale de composants antimicrobiens. Cependant, les nombreuses protéases ou les histones exprimés à la surface des NETs peuvent aussi avoir, localement, des effets délétères sur les cellules et tissus environnants.

D'autre part, les composants exprimés par les NETs constituent des néo-antigènes impliqués dans la genèse et l'entretien de maladies auto-immunes, comme les vascularites, le lupus systémique ou la polyarthrite rhumatoïde.

2.7. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont à l'origine de la rupture de tolérance périphérique et de la sécrétion d'IFN α . Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des lymphocytes T. Dans le LS, les monocytes acquièrent, des fonctions de cellules dendritiques activées et matures. Ils exercent une pression activatrice constante sur les lymphocytes T et la présentation excessive d'auto-Ag peut alors induire l'activation de lymphocytes T auto-réactifs (30). Une sous-population de cellules dendritiques, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'interféron de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN α dans le lupus (30). Plusieurs stimulateurs des CDp ont été identifiés dans le LED : la co-activation du récepteur Fc γ IIA et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple (31). Il est intéressant de noter que sous la dépendance du 17- œstradiol, les CDp sécrètent plus d'IFN α chez les femmes que chez les hommes (32,33).

2.8. Anomalies de l'apoptose

L'apoptose est un phénomène physiologique de mort cellulaire programmée au même titre que la nécrose ou l'autophagie. Contrairement aux cellules nécrotiques, les corps apoptotiques, phagocytés par les macrophages, ne déclenchent pas de réaction inflammatoire. Au cours du lupus, le corps apoptotique pourrait constituer « l'auto-antigène » impliqué directement dans la rupture de tolérance contre des antigènes nucléaires (34). On peut ainsi envisager le lupus comme résultant d'un défaut quantitatif d'apoptose et/ou d'un défaut qualitatif, et/ou d'une anomalie de la clairance des corps apoptotiques (35), sources de l'activation secondaire du système immunitaire. On retrouve ici une explication très simple aux poussées lupiques suite à une exposition solaire, puisque l'irradiation UV induit une apoptose importante des kératinocytes.

B.2. Facteurs favorisants

Les MAI sont des pathologies dont l'étiologie repose sur une interaction complexe entre des facteurs génétiques souvent multiples formant un terrain génétique favorable, et des facteurs environnementaux infectieux et non infectieux (36).

1. Les facteurs génétiques

Plusieurs éléments suggèrent un rôle important des gènes dans la prédisposition aux MAI. Par exemple, le taux de concordance de ces maladies entre jumeaux monozygotes est plus élevé qu'entre des jumeaux dizygotes ou qu'entre les membres d'une même fratrie.

La plupart des MAI sont multi-géniques ; leur développement dépend de la présence de plusieurs gènes de susceptibilité et de l'interaction entre ces gènes. Certains modèles animaux montrent que le développement d'une atteinte auto-immune peut dépendre de l'association de nombreux gènes (37).

On peut ainsi parler de terrain génétique favorable au développement des MAI. Ceci explique probablement pourquoi, dans une famille au sein de laquelle plusieurs personnes sont atteintes de MAI, tous les individus atteints ne développent pas la même MAI.

Nous allons maintenant évoquer quelques gènes associés au développement des MAI. Ces gènes interviennent dans : la présentation de l'Ag, la régulation de la tolérance des LT, la régulation de la réponse immunitaire cellulaire et la clairance de l'Ag.

1.1. Les gènes affectant la présentation ou la reconnaissance de l'antigène

1.1.1. Les gènes du CMH

Dans la plupart des MAI, on retrouve une susceptibilité liée à la présence de certains allèles du CMH. L'importance de cette association est variable selon les MAI. Chez l'Homme, la prédisposition génétique liée au CMH est de 42% pour le diabète de type 1 et de seulement 15% pour la SEP.

Il est difficile d'établir avec certitude l'association entre une MAI et un allèle du CMH. D'une part, parce que cette association varie selon les populations étudiées. Par exemple, les allèles de classe II du CMH DRB10401 et DRB10404 sont associés au développement de la PR en Europe du Nord (38) mais pas chez les populations américaines hispaniques (39).

D'autre part, parce qu'il existe des déséquilibres de liaison entre les différents allèles du CMH. Ainsi, certains allèles du CMH, identifiés comme des allèles de susceptibilité, ne sont fréquemment associés à des MAI que parce qu'ils s'expriment préférentiellement avec un autre gène du locus du CMH qui est, quant à lui, bien impliqué dans la susceptibilité aux MAI.

1.2. Les gènes qui contrôlent le répertoire thymique

1.2.1. AIRE (pour auto-immune regulator)

La protéine AIRE est un facteur de transcription exprimé dans le thymus et les ganglions lymphatiques (40). Chez l'Homme, certains variants de AIRE sont associés à l'apparition du syndrome auto-immun poly-endocrinopathique (APECED) (41).

L'étude du modèle murin déficient pour AIRE, qui développe lui aussi une atteinte auto-immune affectant de nombreux organes, a permis de démontrer que la protéine AIRE régule l'auto-immunité en contrôlant l'expression thymique de différents Ag du soi également présents en périphérie. Son absence entraîne un défaut dans la tolérance des LT vis-à-vis de ces Ag.

AIRE contrôlerait l'expression des antigènes spécifiques de tissus également à l'extérieur du thymus et contribuerait à la tolérance périphérique, néanmoins ces résultats sont discutés (42).

1.2.2. IDDM2

Ce locus de susceptibilité au développement du DID se situe au niveau des régions VNTR (Variable number tandem repeat) en 5' du gène de l'insuline (INS) (43). Il contrôle l'expression de l'insuline et de la pro-insuline dans le thymus et dans le pancréas (44).

1.3. Les gènes qui modifient la clairance de l'Ag

1.3.1. Les gènes du complément

Le défaut de certains des composants de la cascade du complément, en particulier C1q a été associé au développement du LED. Le degré de pénétrance de la maladie chez l'Homme, dans le cas d'une déficience homozygote du C1q, atteint 90% (45). La souris déficiente pour le C1q (C1q^{-/-}) développe une atteinte auto-immune de type lupique caractérisée par la production d'Anticorps anti-nucléaires et par une glomérulonéphrite. Ces souris présentent également une augmentation du nombre de corps apoptotiques (46). L'étude de la phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages chez ces souris montre que celle-ci est réduite en l'absence du C1q. Ce même défaut est présent chez des patients déficients pour le C1q (47).

Des défauts homozygotes d'autres éléments de la cascade du complément, comme les protéines C4 et C2, ont été associés au LED. La pénétrance de ces défauts est comparable au C1q pour le C4 mais plus faible pour le C2. Ainsi, parmi les patients présentant un défaut homozygote pour le C2, un tiers sont atteints de LED (48).

1.3.2. Les gènes codant pour les récepteurs Fcγ

Certains variants des gènes codant pour les FcγR de faible affinité pour les IgG, en particulier ceux qui codent pour le FCγRIIA et FCγRIIIA, ont été associés au LED (49, 50,51). Ceci pourrait s'expliquer par le rôle de ces récepteurs dans la clairance des complexes immuns renfermant des IgG. En effet, certains variants des gènes FcγR retrouvés chez des patients lupiques correspondent à des récepteurs Fcγ d'affinité réduite pour les IgG (par rapport à d'autres variants non associés au LED) et qui ont donc une capacité réduite à éliminer les CI (52).

1.4. Les gènes contrôlant l'activation lymphocytaire

Nous avons choisi de présenter ici trois gènes régulant l'activation lymphocytaire au cours de la réponse immunitaire et pour lesquels l'association avec une ou des MAI est bien démontrée. D'autres gènes susceptibles d'agir sur l'activation lymphocytaire semblent être associés au développement de MAI : par exemple, le gène IL2RA/CD25 codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (53), et la famille des gènes TIM qui codent pour des protéines exprimées par les cellules Th1 et Th2 (54).

1.4.1. CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen)

CTLA-4 est exprimé par les LT. C'est un régulateur négatif de l'activation de ces cellules qui entre en compétition avec son homologue structural CD28 pour l'interaction avec CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2) présents sur les cellules présentatrices d'Ag.

Des variants polymorphiques du gène codant pour CTLA-4 ont été associés à de nombreuses MAI médiées par les LT.

1.4.2. PDCD1

Ce gène code pour la protéine PD-1 (programmed cell death-1). Celle-ci est impliquée dans le maintien de la tolérance périphérique aux Ag du soi en régulant négativement l'activation des LT et des LB par un recrutement de la phosphatase SHP-2 (55,56).

Plusieurs études cas-contrôles ont mis en évidence une forme particulière du gène PDCD1 chez 12% (104 sur 880 personnes testées) des patients européens atteints de LED contre 5% (16/356) des sujets contrôles. Ce polymorphisme a également été associé à la PR (57, 58).

1.4.3. PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22)

Un certain nombre d'études ont montré qu'un variant du gène PTPN22 (620W, en position 620 du gène, une arginine est remplacée par un tryptophane) est associé à une augmentation du risque de développer certaines MAI comme le diabète de type 1 (59), le LED (60) et la PR (61, 62,63).

Le gène PTPN22 code pour la tyrosine-phosphatase Lyp (lymphoid phosphatase) qui intervient dans la régulation négative du signal transmis lors de l'activation du TCR (T cell receptor). Elle déphosphoryle la kinase Lck et d'autres kinases se trouvant au début de la cascade de signalisation du TCR (64).

1.4.4. BAFF

Le BAFF est un facteur de survie essentiel pour les lymphocytes B après le stade transitionnel T1. Les souris transgéniques sur-exprimant BAFF développent des manifestations auto-immunes (65). Ces souris se caractérisent par un phénotype lupique, avec notamment la production d'auto-anticorps.

1.5. Les facteurs immunologiques

Différents facteurs immunologiques favorisent le lupus. On citera notamment des anomalies de l'apoptose, avec un déficit de clairance des corps apoptotiques; des anomalies de signalisation intracellulaire concernant les cellules T, avec une diminution de l'expression de la chaîne ζ du récepteur des cellules T et de la protéine kinase C; ainsi que des anomalies du réseau cytokinique avec notamment une surexpression de l'interféron de type I et une diminution de la production d'IL2. Plus récemment, les polynucléaires neutrophiles ont été impliqués.

Le rôle de cellules dendritiques plasmacytoïdes et de leur production importante d'IFN α (de type I) dans la physiopathologie de l'inflammation lupique a été souligné depuis quelques années. Il s'agit de la signature interféron.

2. Les facteurs environnementaux

Le rôle de facteurs environnementaux dans la susceptibilité aux MAI a été mis en évidence grâce à l'étude de populations génétiques homogènes mais vivant dans des conditions environnementales différentes. En effet, il existe ce que l'on appelle un gradient Nord-Sud de répartition de certaines MAI. C'est le cas, par exemple, du DID et la SEP. L'incidence de ces MAI diminue du Nord au Sud dans l'hémisphère Nord (du Sud au Nord dans l'hémisphère Sud) (66). De plus, le taux de développement de ces pathologies évolue avec les migrations géographiques.

Ainsi, l'incidence du DID chez les enfants pakistanais immigrés en Grande-Bretagne atteint celle d'une personne non immigrée. De même, chez des personnes émigrant de Grande-Bretagne vers le Nord de l'Australie la fréquence de développement d'une SEP diminue par rapport à celle de leur pays d'origine (67).

L'importance des facteurs environnementaux est confirmée par le taux de concordance des MAI chez les jumeaux monozygotes, qui n'est que de 20 à 40%. Les gènes ne sont donc pas,

à eux seuls, responsables du développement de ces maladies. On suppose en effet que les MAI trouvent leur origine dans l'association d'un terrain génétique favorable et d'éléments déclencheurs extérieurs.

Un certain nombre de facteurs environnementaux infectieux et non infectieux ont été évoqués comme initiateurs des MAI.

2.1. Les facteurs non infectieux

2.1.1. Les rayons ultraviolets (UV)

L'existence d'une photosensibilisation cutanée constitue un critère diagnostique du LED (68). Par ailleurs, des poussées de la maladie peuvent être déclenchées par une exposition aux UV. Néanmoins, le mécanisme de cette association entre LED et rayonnements UV n'est pas connu. L'une des hypothèses évoquées est que les UV induisent une apoptose des kératinocytes provoquant ainsi la formation de corps apoptotiques, sources potentielles d'auto-Ag ciblés au cours du LED (69).

2.1.1.1. Effet paradoxal de l'éviction solaire : la carence en Vitamine D

La vitamine D a un rôle direct sur l'homéostasie lymphocytaire, l'immunité innée et adaptative via la régulation des lymphocytes B, des cellules dendritiques et l'expression des TLRs. Diverses études ont montré une corrélation inverse entre les taux de vitamine D et l'activité de nombreuses MAI dont le lupus (70, 71), ce qui sous-tend l'importance de la supplémentation en vitamine D chez ces patients.

2.1.2. Les facteurs hormonaux

La plupart des MAI, comme le LED et la SEP, sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. A l'heure actuelle, on ne sait pas précisément si cette augmentation de la fréquence des MAI chez la femme est liée à un facteur génétique ou hormonal. Il existe, néanmoins, deux arguments en faveur du facteur hormonal. D'une part, la grossesse peut provoquer des poussées lupiques et d'autre part, une grande proportion des MAI se déclarent chez la femme en période d'activité génitale au moment où l'imprégnation hormonale est la plus forte, en particulier celles pour lesquelles le rapport femme/homme est élevé (72). De même, dans certains modèles animaux de MAI, comme le modèle spontané de lupus, NZBxNZW, les femelles sont atteintes plus précocement que les mâles. L'administration d'estrogènes à ces souris accélère le développement de la maladie à la fois chez les mâles et chez les femelles. L'équipe de Margareth Bynoe s'est intéressé au mécanisme expliquant le

rôle des estrogènes dans l'accélération du lupus chez la souris et montre que, dans un modèle murin Transgénique pour un Ac anti-ADN, l'administration d'estrogène induit une rupture de la tolérance se traduisant par l'apparition des LB anti-ADN en périphérie et aboutissant au développement d'une atteinte de type lupique avec des dépôts d'Ig dans le rein. Les cellules B non sélectionnées au niveau central présentent une augmentation de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 favorisant leur survie en périphérie (73). Les estrogènes pourraient donc être impliqués à la fois dans la sélection des LB auto-réactifs et dans leur maintien en périphérie.

2.1.3. Les facteurs médicamenteux

Des drogues et des substances exogènes se comportant comme des haptènes ont également été associées au développement des MAI. Celles-ci augmentent l'immunogénicité de certains auto-Ag, soit grâce à une reconnaissance croisée entre ces molécules et un Ag du soi, soit par une modification de présentation de cet Ag.

La procainamide est associée au développement de MAI, puisqu'elle induit un LED (74).

2.1.4. Le stress

L'existence d'un stress psychologique est parfois retenue comme étant un facteur de risque de déclenchement d'une poussée lupique. Dans l'étude de Stojanovich et al, parmi 120 patients lupiques, 75,8 % des patients reconnaissent le facteur stress comme étant le principal facteur déclenchant des poussées (75). La valeur de cette observation est cependant difficile à valider, la maladie elle-même étant susceptible de générer un stress important.

2.2. Les facteurs infectieux

Plusieurs constatations faites chez l'Homme semblent suggérer une association entre les infections et les MAI.

Il existe quelques éléments suggérant un effet protecteur des infections vis-à-vis des MAI. Chez l'Homme, par exemple, l'incidence de la plupart des infections diminue dans les pays occidentaux alors que la fréquence des MAI, ne cesse d'augmenter. D'autres indications de cet effet protecteur des infections proviennent de l'étude de modèles animaux. Les souris NOD, par exemple, sont protégées du diabète lorsqu'elles sont infectées par certaines bactéries, virus ou parasites, mais développent plus rapidement la maladie dans des conditions d'élevage sans microorganisme (germ-free) (76).

Néanmoins, il existe des exemples plus nombreux suggérant une induction des MAI par les Infections. Le DID et la SEP sont les deux MAI humaines qui apportent pour l'instant le plus de preuves d'une telle association. Ainsi, le risque de développer une SEP est multiplié par

deux, voir par trois pendant ou peu de temps après une infection respiratoire, gastro-intestinale ou urologique (77). Le DID, quant à lui, a été associé à des infections virales.

2.2.1. Hypothèses mécanistiques

Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer un effet aggravant des infections dans le développement des MAI. Ces mécanismes sont:

2.2.1.1. Le mimétisme moléculaire

Un certain nombre de constatations faites chez l'Homme ont conduit à envisager le rôle d'un mimétisme moléculaire entre des Ag infectieux et des Ag du soi dans certaines MAI.

La fièvre rhumatismale (ou maladie de Bouillaud, ou rhumatisme articulaire aigu) est une atteinte d'origine immunologique se déclarant chez l'enfant ou l'adolescent. Les manifestations cliniques de cette pathologie sont principalement cardiaques et sont presque toujours associées à une infection à Streptocoque hémolytique de type A. L'analyse des auto-Ac produits au cours de cette maladie montre une réactivité croisée entre des composants du myocarde et la protéine M (facteur de virulence) du Streptocoque de type A (78).

L'EBV est le virus pour lequel il existe le plus de données relatives au rôle potentiel des agents infectieux dans la genèse des MAI.

EBV a de nombreuses propriétés qui en font de lui un agent étiologique idéal pour le LED. L'EBV est omniprésent dans la population humaine. Il fait sa propre version de l'IL-10, qui serait prévu pour encourager les réponses Th2, la chose qui peut influencer sur le cours de la réponse humorale au cours du lupus. L'EBV produit BHRF1 (qui a une structure de protéine similaire à Bcl2) et inhibe l'apoptose. Les CD21 « récepteur majeur pour l'EBV » possède une liaison avec IFN α (79).

2.2.1.2. La libération d'Ag séquestrés

Lors d'une infection, l'inflammation et la destruction cellulaire survenant dans les tissus peuvent libérer des Ag séquestrés pouvant être présentés à des LB ou des LT auto-réactifs non tolérisés puisque n'ayant jamais rencontré leur auto-Ag (80, 81).

Les effets de l'IFN- α

Plusieurs éléments suggèrent un rôle de l'IFN de type I dans le développement des MAI.

Chez l'Homme, on mesure une augmentation des taux sériques d'IFN- α au cours de différentes MAI, en particulier chez des patients atteints de LED et de DID (82,83).

Cette élévation de l'IFN- α chez les patients diabétiques pourrait être liée à une infection par le

Coxsackie virus de type B (96).

L'analyse du transcriptome des cellules du sang périphérique de patients lupiques montre une signature IFN (84, 85), c'est-à-dire la surexpression de gènes codant pour l'IFN ou dont la transcription est induite par l'IFN.

Enfin, l'administration d'IFN- α dans le traitement de certains cancers ou d'infections par le virus de l'hépatite B (VHB) ou par le VHC, peut déclencher des manifestations auto-immunes (86, 87).

Chez la souris, des modèles tg ont permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes expliquant le rôle de l'IFN- α dans le déclenchement des MAI. Ces mécanismes peuvent expliquer certains des modes d'induction non spécifique de l'auto-immunité au cours d'une infection.

#L'IFN- α provoque la libération de chemokines favorisant le recrutement de LT auto-réactifs dans l'organe cible.

#L'IFN- α stimule l'augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I au niveau de l'organe cible.

#L'IFN- α favorise la rétention des LT dans les ganglions lymphatiques prolongeant ainsi leur interaction avec les cellules présentatrices d'Ag (88).

#L'IFN- α induit une augmentation de l'expression du TLR7 par les cellules B humaines(89). Ces cellules sont ainsi plus facilement activées, qu'elles soient ou non auto-réactives, par des ligands TLR7 exogènes (ARNsb viral) ou endogènes (snRNP/snRNA).

2.2.1.3. L'activation lymphocytaire non spécifique

- L'effet super antigène

Les agents infectieux viraux et bactériens expriment ce que l'on appelle des superAg. Ces derniers activent de manière non spécifique les cellules T par l'intermédiaire de la région variable de la chaîne β du TCR. Cette activation polyclonale peut impliquer des cellules T Auto-réactives.

- L'activation polyclonale

De nombreux agents infectieux ont des propriétés mitogènes et sont capables d'activer de manière non spécifique les LB et les LT, induisant une lympho-prolifération voire une production d'Ac. Cette activation polyclonale peut affecter des cellules auto-réactives. Elle peut être induite par des bactéries, des parasites ou des virus.

B.3. Le lupus neuropsychiatrique

1. Définition et classification

Le terme «lupus neuropsychiatrique» (NPLED) identifie les syndromes neurologiques (payable par le système nerveux central, périphérique et autonome) et psychiatrique qui sont observés chez les patients souffrant de Lupus érythémateux disséminé (LED) et qui ne sont pas attribuables à d'autres causes (90). On estime que les deux tiers des manifestations NP dans le LED ne sont pas directement liés au NPSLE active (NPSLE primaire) mais plutôt sont une conséquence de causes secondaires telles que les médicaments, les infections, et les complications hypertensives et métaboliques (NPSLE secondaire).

Les symptômes NP varient dans leur expression clinique de manifestations focales aux manifestations diffuses (91). Ils peuvent également être divisés en symptômes majeurs, y compris les événements cerebro-vasculaires, des convulsions et psychoses, et des symptômes mineures, maux de tête, les sauts d'humeur et les plaintes cognitives (92).

Dans la littérature, tels événements ont été définis de temps à autre comme «vascularite du système nerveux central», «cérébrite lupique », " lupus cérébral »ou« neurolupus »;

Cependant, ces termes apparaissent inappropriés. La définition de lupus cérébral, en fait, ne comprend pas l'implication du système nerveux périphérique, neurolupus ne comprend pas les manifestations psychiatriques possibles, et enfin ceux de cérébrite et vascularite impliquent un processus inflammatoire qui n'est pas nécessairement présent (90).

Pour ces raisons, les différents auteurs s'accordent d'utiliser le terme " lupus neuropsychiatrique ", car il comprend l'ensemble des manifestations (Tableau n°1) (90).

2. Signes et formes cliniques

2.1. Signes cliniques

L'ACR a établi 19 différents syndromes neuropsychiatriques. La classification des manifestations neuropsychiatriques prend en considération la partie du système nerveux qui est affecté : le central ou le périphérique. La prévalence de NPSLE varie de 40,3% à 91,0% (93,94). La différence dans la prévalence déclarée dépend de la définition de cas utilisée et l'utilisation de tests neuropsychologiques formelle pour l'évaluation du patient. (Tableau n°1)

Des données récentes montrent que NPSLE affecte le système nerveux central dans environ 93,1% des patients et le système nerveux périphérique chez 6,9% des patients. Les

manifestations NP diffuses représentent 79% des événements et seulement 21% étaient de nature focale (93).

Les manifestations neurologiques et psychiatriques du lupus érythémateux systémique sont un ensemble hétérogène de manifestations cliniques regroupées sous le terme de « lupus neuropsychiatrique ». Le mérite de la nomenclature proposée en 1999 est d'avoir harmonisé la terminologie des manifestations neuropsychiatriques, ce qui a permis de rendre comparables les études. Mais cette classification n'a pas résolu le problème de tout médecin face à un événement neurologique ou psychiatrique chez un patient lupique : comment attribuer cet événement au lupus et comment le prendre en charge ? Les séries de patients rapportées dans la littérature permettent de répondre en partie à ces questions, mais l'apport des outils diagnostiques modernes doit encore être évalué pour optimiser les démarches diagnostiques et permettre de distinguer un événement neuropsychiatrique directement lié à la maladie lupique, d'un événement secondaire ou complètement indépendant de la maladie (95).

Parmi les complications neuropsychiatriques secondaires, viennent en tête de liste les effets toxiques médicamenteux, en particulier des corticoïdes, les complications infectieuses résultant des traitements immunosuppresseurs, les problèmes métaboliques sur défaillance d'organes (comme l'urémie) et les complications liées à l'HTA (97).

L'appréciation d'une toxicité neurologique liée au traitement nécessite une courte fenêtre thérapeutique possible également avec les stéroïdes. La susceptibilité aux infections des patients atteints de LED vient d'une part, de la diminution des mécanismes chimiotactiques bactéricides et d'autre part, des effets des traitements immunosuppresseurs augmentant le risque infectieux bactérien, viral, fongique et parasitaire.

La difficulté de poser le diagnostic de lupus neuropsychiatrique résulte de l'extrême hétérogénéité des atteintes, de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et du nombre important de diagnostics différentiels.

(Tableau 2) (117).

2.1.1. Les manifestations neurologiques primaires du LED

Les plus fréquemment rencontrés sont les accidents cérébro-vasculaires, l'épilepsie, les céphalées et la neuropathie périphérique. *Les accidents cérébro-vasculaires (98, 99, 100) du*

lupus se présentent sous forme d'AVC ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT). Ils interviennent le plus souvent dans les cinq premières années après le diagnostic de LED et sont volontiers récidivants (100). Ils peuvent cependant être une manifestation initiale. La présence d'anticorps anti-phospholipides a été retrouvée avec une fréquence nettement augmentée par rapport à des groupes contrôles de LED sans atteinte cérébrale, suggérant une forte association entre accidents cérébrovasculaires et présence d'Ac anti-phospholipides. Ici, il s'agit le plus souvent d'AIT ou de petits AVC récidivants.

2.1.1.1.Maladie cérébrovasculaire

Elle se manifeste principalement sous forme d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. L'association avec les APL et l'activité du LES est forte

2.1.1.2.L'épilepsie (98, 100, 101,102, 103)

Dans le lupus se présente sous forme de crises comitiales généralisées ou partielles, simple ou complexe. Parfois inaugurales ou en cours d'évolution, elles sont le reflet d'un épisode d'inflammation aiguë ou de lésions anciennes avec cicatrice. D'autres facteurs comprenant les Ac anti-phospholipides, des troubles métaboliques, l'HTA, des infections, des néoplasies, des AVC, le sevrage de médicaments, une vasculopathie ou une toxicité médicamenteuse (anti-malarique) ont été décrits.

Les crises partielles complexes représentent souvent une manifestation initiale du LED, elles sont fortement corrélées avec la présence d'une psychose de type paranoïde. L'épilepsie chez un patient lupique est un marqueur de mauvais pronostic.

2.1.1.3.Les céphalées (98, 100, 103)

En raison de la tendance dépressive et de l'anxiété engendrée par la maladie, les céphalées de tension ont une prévalence augmentée dans le lupus. Les migraines rapportées dans 10-37% des cas ont tendance à être plus sévères, persistantes, latéralisées et souvent associées à des nausées et vomissements. Comme facteurs déclenchant, on relève des changements hormonaux, le tabac, l'alcool, les changements de temps, le stress, les flashes lumineux ou certains aliments comme le fromage et le chocolat. Des troubles visuelles, olfactives ou des engourdissements des bras peuvent précéder les crises. Les migraines tendent à être associées à un phénomène de Raynaud et à des anticorps anti-phospholipides. Toutes céphalées intenses

avec un diagnostic avéré de LED nécessitent une hospitalisation immédiate, surtout en cas de présence d'anticorps anti-phospholipides.

2.1.1.4. Une neuropathie périphérique (98, 100, 103)

Environ 10-15% des patients avec LED vont développer une neuropathie périphérique probablement en relation avec une vasculopathie des petits vaisseaux. Une atteinte du système nerveux autonome a aussi été décrite chez certains patients avec des anomalies multiples gastro-intestinale, vésicale, cardiaque, pupillaire et des sudations. Cette neuropathie périphérique à prédominance sensitive est plutôt discrète, asymétrique et peut affecter plusieurs nerfs (mononévrite multiple). Elle se présente typiquement par des paresthésies et engourdissements des doigts bilatéraux mais non symétriques, plus intenses la nuit. Contrairement à l'épilepsie, la neuropathie périphérique est une manifestation plutôt tardive du LED.

D'autres étiologies neurologiques primaires plus rarement rencontrées sont les désordres moteurs, les neuropathies des nerfs crâniens, les atteintes oculaires et encore plus rares la myélite transverse et la méningite.

2.1.1.5. Les troubles du mouvement (98, 100, 104)

Ils sont présents chez moins de 5% des patients avec LED. Ils se présentent sous forme de chorée, d'ataxie, de choréo-athétose, de dystonie et d'hémiballisme. L'évolution semble être limitée dans le temps et réversible.

2.1.1.6. L'atteinte des nerfs crâniens (98, 100, 103)

Elle est habituellement associée à des manifestations actives du LED. Selon le nerf crânien impliqué, les symptômes vont de la diplopie, du nystagmus, de la ptôse palpébrale, du déficit du champ visuel, de la névralgie trijuminale, de la parésie faciale au vertige. Une baisse de l'audition sur déficit neurosensoriel est également plus fréquente dans le LED par rapport à la population générale. Bien que rares, ces manifestations doivent être différenciées de celles de la sclérose en plaques.

2.1.1.7. L'atteinte oculaire (105)

Dans l'atteinte oculaire du LED, on relève le rash lupique des paupières, la conjonctivite (habituellement infectieuse), la kératoconjonctivite. La présence d'exsudats cotonneux est la trouvaille la plus caractéristique et est indicative d'une ischémie rétinienne. Le diabète, l'HTA et le VIH font partie du diagnostic différentiel. L'altération de l'acuité visuelle est parfois liée à une vasculite rétinienne qu'on peut mettre en évidence par angiographie. La rétinopathie du lupus est un marqueur d'activité du LED et d'atteinte cérébrale. Elle est généralement associée à un bon pronostic visuel mais à une diminution de la survie.

2.1.1.8. Myélopathies

La myélite transverse aiguë est une manifestation classique et redoutable du LED, mais heureusement rare. Elle touche préférentiellement la moelle cervicale. Deux types de myélopathie lupique peuvent être distingués : l'atteinte de la substance grise se manifeste par une parésie flasque des extrémités avec hyporéflexie et troubles sphinctériens, et s'accompagne volontiers d'un état fébrile et d'une pléiocytose du liquide céphalorachidien (LCR) (106).

L'atteinte de la substance blanche produit un tableau moins aigu, et est associée aux APL (107).

Une myélite transverse a été diagnostiquée chez certains patients se présentant avec un tableau aigu de faiblesse musculaire des membres inférieurs et perte de contrôle des sphincters. Cette présentation coïncide en principe avec d'autres signes de maladie lupique active. On suspecte une artérite à l'origine de la nécrose ischémique de la moelle épinière. L'association avec la présence d'anticorps anti-phospholipides n'a pas été démontrée par toutes les études. L'IRM montre ici un œdème localisé et le LCR une protéinorachie élevée avec abaissement du glucose et une pléiocytose lymphocytaire (108).

2.1.1.9. Atteinte démyélinisante

Le LED peut rarement se présenter comme un processus démyélinisant et doit être distingué d'une sclérose en plaques (109). Il existe par contre une association avec la neuro-myélite optique (107).

2.1.1.10. La méningite (110)

Elle peut être en relation avec des infections ou être d'origine médicamenteuse (tableau n°2). Une méningite aseptique avec céphalées, signes méningés, pléiocytose au LCR sans étiologies apparentes a également été décrite.

La méningite aseptique survient principalement en début de maladie et pose un défi diagnostique. Elle peut être déclenchée par certains médicaments, en particulier AINS, azathioprine et cotrimoxazole, surtout dans les cas récidivants.

2.1.2. Les manifestations psychiatriques primaires du lupus cérébral

Ce sont des diagnostics d'exclusion. Il faut avoir considéré auparavant des troubles électrolytiques, des infections, une insuffisance rénale, une toxicité médicamenteuse, une masse cérébrale, des embolies artériels et des troubles psychiatriques préexistants. Un élément indicateur en faveur d'un LED est l'apparition du trouble dans les deux premières années.

Les troubles de l'humeur et les troubles anxieux sont fréquents. La psychose est rare, mais survient précocement et est associée à un LED actif (111). Avant d'attribuer un trouble psychiatrique au LED, il faut exclure les causes secondaires. Les corticostéroïdes systémiques à forte dose occasionnent des symptômes psychiatriques chez 10% des patients traités pour un LED, principalement sous forme de troubles de l'humeur et rarement d'ordre psychotique (112).

Parmi les troubles les plus fréquemment décrits, on trouve les troubles cognitifs, la psychose et la démence.

2.1.2.1. Une psychose (98, 100, 113, 114)

Elle est observée chez environ 5% des patients avec LED. Elle se caractérise par des pensées bizarres souvent accompagnées d'hallucinations. Un délirium typiquement nocturne est une autre forme de présentation. Des malentendus, une agitation, une attention diminuée et une attitude oppositionnelle sont aussi décrits. Les hallucinations visuelles ou sensitives semblent plutôt être associées aux psychoses lupiques contrairement aux hallucinations auditives qu'on retrouve volontiers dans les psychoses liées aux stéroïdes. Bien que les stéroïdes soient

habituellement efficaces en présence d'une atteinte organique lupique, il est souvent très difficile de distinguer la psychose due à la maladie de base de celle liée aux stéroïdes.

2.1.2.2. Les troubles cognitifs (98, 100, 114, 115, 116)

Ils correspondent à un syndrome organique mental où l'on peut retrouver des troubles amnésiques, une altération du jugement avec une pensée abstraite, une aphasie, une apraxie, une agnosie et des changements de personnalité. Ces troubles sont le plus souvent fluctuants et une corrélation avec l'activité de la maladie ou l'usage de stéroïdes n'a pas été démontrée. Ils sont fréquents et ont été associés aux anticorps anti-phospholipides (APL) et anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR). Ils accompagnent volontiers d'autres manifestations du NPSLE. Il est nécessaire d'écartier une HTA, de petits infarctus multiples et des médicaments parfois associés.

2.1.2.3. La démence (116)

Elle est caractérisée par des troubles cognitifs sévères avec une diminution de la capacité d'effectuer des travaux simples. La prise de décision et le contrôle des impulsions sont souvent difficiles. Ce syndrome est à l'image des troubles cognitifs dans le LED corrélé à de multiples AVC ischémiques de petite taille causés par des anticorps antiphospholipides.

2.1.2.4. Etat confusionnel aigu (107)

Il est caractérisé par l'apparition aiguë de déficits attentionnels et de fluctuations de l'état de vigilance pouvant aller jusqu'au coma. Il faut impérativement exclure une cause secondaire avant de recourir à des neuroleptiques ou d'intensifier le traitement immunosuppresseur.

Les manifestations psychiatriques secondaires comme l'anxiété, la dépression et des comportements maniaques, bien que pouvant représenter une atteinte organique, sont plus typiques d'un trouble fonctionnel. La distinction entre ces deux groupes est basée sur les tests neuropsychologiques associés à des examens complémentaires comme le CT, l'IRM cérébrale, l'EEG, et la consultation psychiatrique en cas de doute diagnostique. Parmi ces manifestations, on peut également signaler des phobies, des troubles de l'humeur, une agoraphobie, des troubles cognitifs.

2.1.2.5. La dépression

C'est le symptôme psychologique le plus fréquent chez le patient avec LED. Elle est la réponse à une maladie chronique qui implique une limitation de la qualité de vie. Une base organique est cependant possible en présence de certains anticorps.

2.1.2.6. L'anxiété

Au décours de l'annonce du diagnostic de LED ou lors d'exacerbations de la maladie, elle se manifeste par des palpitations, des diarrhées, des sudations, une hyperventilation, une difficulté à parler, des troubles mnésiques, des céphalées. Le risque d'évolution vers un comportement obsessionnel compulsif, des phobies ou des troubles hypocondriaques doit être considéré.

2.2. Formes cliniques

(Tableau 1)

2.2.1. NPSLE chez les adultes

Environ 28-40% des manifestations NPSLE sont développées avant ou au moment du diagnostic du lupus érythémateux disséminé (118). Les estimations de la prévalence de NPSLE ont varié de 14% à plus de 80% chez les adultes.

Les études chez les adultes en utilisant les définitions de cas ACR collectivement ont détecté la présence de 14-17 des 19 syndromes NPSLE et fait état d'une prévalence assez cohérente des syndromes suivants (119) : spectre total de maux de tête (39-61%), convulsions (8-18%), les maladies cérébro-vasculaires (2-8%), la psychose (3-5%), la neuropathie crânienne (1,5-2,1%), des troubles du mouvement (1%), la prévalence de la totalité du spectre des troubles de l'humeur se situe entre 69% à 74%, l'éventail des troubles cognitifs se situer entre 75% à 80% (études testant la fonction cognitive chez chaque patient en utilisant des instruments psychiatriques et neuropsychologiques sensibles) (119).

Seulement 12,4% avaient un trouble de l'humeur et 5,4% présentaient des signes de dysfonctionnement cognitif (étude qui n'a pas fait des évaluations psychiatriques ou cognitifs standardisés) (118).

Le nombre de patients qui ont rapporté une forme de dysfonctionnement cognitif modérée à sévère dans la plupart des études est de 25-40%, ce qui suggère que le fait de ne pas tester tous les patients dans cette étude sous-estime le dysfonctionnement cognitif cliniquement importante (119).

2.2.2. NPSLE chez les enfants

La période de maturation cognitive critique de la fin de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte coïncide avec l'âge pic pédiatrique pour le début LED et peut également refléter une période de vulnérabilité exceptionnelle de SNC (121). En conséquence, les enfants et les adolescents sont particulièrement à risque pour les retards et les troubles du développement cognitif (124).

Les estimations de la prévalence de NPSLE ont varié de 22% à 95% chez les enfants.

Une étude rétrospective de NPSLE chez 185 enfants chinois sur une période de 20 ans a révélé que 11% avaient des manifestations NP au moment du diagnostic et un montant supplémentaire de 16% ont développé des manifestations NP dans délai d'un an. Le taux de mortalité dans cette étude était de 45% chez les enfants atteints de NPSLE et 17,4% chez ceux sans ces manifestations (122).

Les syndromes NP les plus répandues dans cette étude longitudinale sont les suivants (123) : maux de tête chez 72% des enfants, trouble de l'humeur à 57%, dysfonctionnement cognitif à 55%, des troubles épileptiques à 51%, trouble confusionnel aigu à 35%, déficience du système nerveux périphérique à 15%, la psychose à 12%, les convulsions à 12%. Une étude Belge comparant les patients lupiques pédiatriques et adultes a constaté que les enfants présentaient plus fréquemment que les adultes la maladie rénale et l'encéphalopathie (125).

3. Signes radiologiques et biologiques

3.1. Signes radiologiques

3.1.1. Imagerie cérébrale

Il n'y a pas d'anomalies cérébrales spécifiques du LED. L'interprétation doit se faire à la lumière de la clinique et du laboratoire (126, 127, 128, 129).

Le CT cérébral est utile pour détecter des infarctissements, des zones d'hypodensité, des hémorragies et des tumeurs. Il a permis de révéler une haute incidence d'atrophies corticales cérébrales dans le LED, disproportionnée par rapport à l'âge du patient ou à l'usage de corticostéroïdes.

L'IRM est plus sensible que le CT pour révéler un œdème, un infarctissement et des hémorragies. Des petits et multiples infarctissements de la substance blanche hyper-intenses en T2, mimant une sclérose en plaques, sont parfois vus en absence de symptômes neuropsychiatriques. Les patients avec des manifestations diffuses (épilepsie, psychose, coma) peuvent également avoir un signal intense en T2 dans la substance grise suggérant un œdème cérébral.

A l'utilisation d'IRM structurelle, la majorité (40% à 80%) des anomalies dans NPSLE sont des petites lésions focales de concentration dans la substance blanche périventriculaire et sous-corticale (130). L'atrophie corticale, la dilatation ventriculaire, la diffusion de la matière blanche et les infarctus grossiers sont également fréquents. L'atrophie cérébrale a été observée dans 18% des lésions focales et chez 8% des patients. Ceci suggère que le cerveau peut être affecté dès le début de LED, avant même que le diagnostic de LED est fait, et peut-être aggravée par corticothérapie. L'IRM est actuellement l'examen clé, Elle est normale dans 42 % des cas. Elle peut aussi montrer une atrophie corticale diffuse (131).

La Spectroscopie par résonance magnétique (MRS) a révélé des anomalies neurométaboliques même dans la matière blanche et grise qui semblent normales à l'IRM conventionnelle (132).

L'angiographie est actuellement remplacée par l'angio-IRM dont la sensibilité est similaire pour la mise en évidence de lésions de type vasculitique.

3.1.2. Examens complémentaires

Electroencéphalogramme (EEG)

Environ 85% des patients avec un lupus actif sur le SNC auront un EEG pathologique (130, 132, 133, 128, 134, 135). Une activité diffuse d'onde lente est le tableau le plus typique en présence d'une atteinte cérébrale organique (Figure N°1) (136).

3.2. Signes biologiques

3.2.1. Anomalies des protéines de l'inflammation

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire net : élévation de la vitesse de sédimentation (VS), hyperfibrinémie, hyperalpha-2- globulinémie. La protéine C réactive reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante (137).

3.2.2. Manifestations hématologiques

Elles portent sur les trois lignées. On peut observer :

- une *anémie* : le plus souvent inflammatoire normochrome normocytaire, hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG complément, parfois révélatrice, présente dans 5 à 10 % des cas, plus rarement liée à d'autres causes (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique. . .) ;
- une *leucopénie* modérée : habituelle lors des poussées, résultant d'une lymphopénie (surtout T) et parfois d'une neutropénie ;
- une *thrombopénie périphérique* : dans 10 à 20 % des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Elle peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie ou s'inscrire dans le cadre d'un SAPL.

Les troubles de l'hémostase: sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté *in vitro* par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. *In vivo*, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL(137).

3.2.3. Anomalies sérologiques

3.2.3.1. Les auto-anticorps

Les auto-anticorps de spécificité variée sont dominés par les anticorps anti-noyaux (AAN) ou facteurs antinucléaires(FAN).

3.2.3.1.1. Les FAN

L'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep 2/Hep 2000 est une méthode globale de dépistage des FAN très sensible (95 % environ), mais peu spécifique: souvent positive dans d'autres connectivites, dans certaines hépatopathies et hémopathies lymphoïdes, et, à un titre faible, chez 2 à 4 % des sujets sains, après 60 ans.

La présence des FAN ne constitue qu'un *test d'orientation*, et il est indispensable de *préciser leur spécificité*.

a) Anticorps anti-ADN natif :

La recherche d'anticorps anti-ADN natif ou bicaténaires par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*, test ELISA ou cytométrie du flux est un examen moins sensible (50 à 80 %) que l'étude des FAN, mais plus spécifique du LED (137).

b) Ac anti-nucléaire

*Ac anti-antigène nucléaire soluble

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-ENA) sont détectés et identifiés par immuno-précipitation, immunoblot ou ELISA. On distingue *divers types, parfois associés* :

- les anticorps anti-Sm sont peu fréquents (20 %), mais très spécifiques ;
- les anticorps anti-SSA (ou Ro), dirigés contre des antigènes à la fois nucléaires et cytoplasmiques, sont présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du LED, du lupus subaigu et du lupus néonatal ;
- les anticorps anti-SSB (ou La) sont plus rares ;
- les anticorps anti-RNP sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30% LED.

*D'autres types d'auto-anticorps non spécifiques d'organe peuvent aussi être présents : anticorps antiphospholipides, facteur rhumatoïde, anticorps anti-hématies (test de Coombs) et anti-plaquettes.

3.2.3.1.2. Anticorps anti-NMDR

Les récepteurs NMDA sont des canaux cationiques sensibles à un ligand nécessaire pour la transmission synaptique hautement exprimée dans le cerveau antérieur, le système limbique, et l'hypothalamus. les récepteurs NMDA sont composés de deux sous-unités NR1 et NR2.

l'Ac Anti-NMDA de type IgG se lie à des récepteurs NMDA (généralement NR1):

- Il Réduit le nombre de neurones post-synaptiques
- il est la cause présumée de symptômes psychotiques caractéristiques de l'encéphalite anti-NMDAR (138).

3.2.3.1.3. Anticorps anti-protéine ribosomale (139, 140)

- Peu sensibles pour le diagnostic de LED (10-20 %) mais spécifiques.
- Seraient associés aux atteintes neuropsychiatriques (états dépressifs).
- Fréquence variable selon l'origine ethnique (population asiatique).

Des anticorps reconnaissent d'autres constituants du ribosome, protéines ou ARN (anticorps anti-non P) ont une signification clinique mal connue.

Remarque : (141)

Chez les patients avec un diagnostic de LED établi, une association entre symptômes neuropsychiatriques et certains anticorps a été démontrée dans trois circonstances :

- 1) l'association d'anticorps anti-protéine P ribosomale avec un état dépressif sévère ou des troubles psychotiques ;
- 2) la présence d'anticorps anti-phospholipides avec des AVC, une démence, des crises comitiales, la chorée, la myélite transverse et des troubles cognitifs ;
- 3) l'association d'anticorps anti-neurones chez certains patients avec des troubles cognitifs.

3.2.3.2. Hypocomplémentémie

Fréquente au cours du LED, elle peut se relever de deux mécanismes :

- une consommation du complément (CH50, C3, C4), souvent associée à l'existence d'une atteinte rénale ;
- un déficit génétique d'une fraction du complément (C4, parfois C2), non réversible sous traitement (142).

Triple intérêt :

- **Diagnostic** : évocateur de lupus en présence de signes cliniques compatibles et d'anticorps anti-ADN db ;
- **Prédictif** d'atteinte viscérale grave (néphropathie, vascularite) ;
- **Surveillance** :
 - se normalise sous traitement en cas de consommation du complément;
 - Sa diminution fait craindre une rechute de la maladie ;

Le plus souvent, en pratique, on dose par les tests de routine les fractions C3 et C4, mais aussi le complément total, appelé CH50 (complément hémolytique total).

Ce dosage permet de suivre l'activité du lupus, car en cas d'activation anormale de l'immunité, le complément va être consommé. Ainsi, une « hypocomplémentémie » par consommation traduit généralement une période active de la maladie, avec assez souvent une atteinte rénale(128).

3.2.4. L'intérêt de la ponction lombaire

Elle vise en premier lieu à exclure une infection. En cas de NPSLE, plusieurs anomalies non spécifiques peuvent être présentes : pléiocytose modérée, protéinorachie ou baisse de la glycorachie. L'index d'IgG dans le LCR peut être augmenté et on observe souvent des bandes oligoclonales correspondantes dans le sérum et le LCR (143).

L'analyse de routine du LCR est habituellement normale chez les patients avec un LED cérébral, à l'exception de la méningite aseptique et de la myélite transverse. Des anomalies immunologiques du LCR, avec distribution en bandes oligoclonales, taux élevés d'anti-ADNdb, d'IgG, et d'anticorps anti-neurones ont été rapportées et suggèrent une participation des auto-anticorps dans la pathogenèse de l'atteinte SNC au cours du lupus. Leurs taux apparaissent être corrélés à l'activité de la maladie et à la réponse clinique au traitement (144, 145, 146).

3.2.5. Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

Il est défini par l'association de :

- manifestations cliniques (thromboses vasculaires ou avortements répétés) ;
- manifestations biologiques : présence d'anticorps anti-phospholipides à titre significatif et confirmée par deux recherches espacées d'au moins 6 semaines. Il existe plusieurs types d'anticorps de spécificité voisine dirigés contre des protéines associées aux phospholipides :

*anti-prothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté *in vitro* par des tests de coagulation (Allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides (exp: TCA) non corrigé par l'adjonction de plasma normal, et normalisé par addition des phospholipides ;

*anticorps anti-cardiolipine de type IgG ou IgM : recherchés par test immunologique ELISA, responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA négatif; réaction VRDL utilise des antigènes cardiolipine);

*anticorps antibêta2-glycoprotéine I, cofacteur associé à la cardiolipine.

Au cours du syndrome des APL, on note :

- des manifestations dermatologiques (livedo racemosa, purpura nécrotique, nécroses digitales, hémorragies sous-unguéales en flammèche) ;
- des manifestations vasculaires (thromboses veineuses et artérielles) ;
- des manifestations cardiaques (valvulopathies, endocardite de Libman-Sacks) ;
- des manifestations neurologiques ;
- des manifestations obstétricales (fausses couches spontanées répétées, mort foetale *in utero*, accouchement prématuré).

Le syndrome catastrophique des APL associe l'atteinte d'au moins 3 organes (reins, poumons, système nerveux, peau).

Le mécanisme des complications thrombotiques fait appel à l'interaction des anticorps anti-phospholipides avec l'endothélium vasculaire et les plaquettes. Au cours du SAPL, les thromboses relèvent donc d'un mécanisme différent de celui des vasculaires lupiques (inflammation pariétale).

Le syndrome des APL peut être primitif ou associé à diverses maladies dont le LED dont il représente un facteur potentiel de gravité.

Des APL sans manifestation clinique sont trouvés au cours de très nombreuses affections (maladies auto-immunes, affections malignes, maladies infectieuses) mais aussi dans 5 à 10 % de la population générale, en particulier chez les sujets âgés et lors de certaines prises médicamenteuses (147).

3. Physiopathologie

L'atteinte neurologique au cours du LED est hétérogène sur le plan clinique(148). Les mécanismes pathogéniques sont nombreux et partiellement incompris, sachant qu'il existe schématiquement des mécanismes immunologiques et/ou vasculaires.

L'identification du mécanisme responsable est importante car elle conditionne la prise en charge thérapeutique mais difficile du fait de la paucité de marqueurs biologiques spécifiques(148).

4.1. Les mécanismes immunologiques

De nombreux anticorps sont suspects de jouer un rôle dans la pathogenèse du «lupus neuropsychiatrique » en interagissant directement avec les cellules neuronales. Le rôle des anti-phospholipides est bien reconnu (149), celui des anticorps anti-protéine ribosomale P

classique mais controversé (150). D'autres anticorps à tropisme neuronal ou glial, tels que les anticorps anti-neuronaux, anti-NMDA ont également été suspectés.

Des lésions neuronales peuvent également être médiées par des dépôts de complexes immuns ou par la synthèse intrathécale de cytokines pro-inflammatoire dans le LCR (151).

4.1.1. rôle des auto-anticorps

Des Auto-anticorps multiples ont été rapportés en association avec NPSLE. Les anticorps les plus fréquemment rapportés sont des anticorps anti-phospholipides (APL), un sous-ensemble de l'anti-ADN double-brin (anti-NMDA) et des anticorps anti-ribosomes.

Les auto-anticorps obtiennent l'accès au système nerveux soit à travers BHE ou par production intrathécale directe (152), pour exercer un effet pathogénique sur les neurones. A moins d'agir au niveau des vaisseaux, comme c'est le cas pour les APL (143).

La BHE ne laisse passer qu'une infime quantité d'Ig, mais sa perméabilité peut varier sous l'effet de nombreux facteurs, comme un état inflammatoire systémique, en conditions d'ischémie, en cas d'intoxication ou sous l'effet de substances vaso-actives (143).

Il s'avère que différents événements, comme une infection ou un stress, dont la manifestation peut être aiguë ou chronique, peuvent augmenter la perméabilité de la BHE (Tableau 3) et inonder le cerveau d'auto-anticorps (154).

Il est probable que les cytokines sont cruciales pour moduler l'afflux des anticorps. Les cytokines peuvent avoir des effets différents sur les capillaires et les compartiments post-capillaires du cerveau.

Dans certains cas, les anticorps peuvent être synthétisés à l'intérieur du tissu cérébral par des cellules B après leur pénétration à travers la BHE, et les effets de l'anticorps seront proximaux à l'infiltration des lymphocytes B (155).

Les cellules endothéliales vasculaires peuvent être stimulées par les cytokines pro-inflammatoires ou auto-anticorps qui permettent de réguler l'expression des protéines d'adhésion à leur surface facilitant l'entrée des lymphocytes dans le système nerveux central. Les taux sériques solubles d'ICAM-1 augmente avec l'activité de la maladie chez les

patients lupiques, et se normalisent en cas de rémission (156). [Figure 2 (155), (Tableau 3) (154)]

4.1.1.1. Anticorps anti-phospholipides

Les Anticorps anti-phospholipides, présents chez environ 45% des patients avec LED, ont la capacité de se lier aux cellules endothéliales et aux plaquettes favorisant ainsi un état hypercoagulable et des thromboses locales(157).

Les études in vitro ont montré des effets de ces anticorps sur les propriétés anti-thrombotiques de l'endothélium (protéine C, fibrinolyse), sur les propriétés pro-thrombotiques de l'endothélium (augmentation de l'expression du facteur tissulaire) ou sur l'activation plaquettaire.

Il est désormais admis que les anticorps anti-phospholipides ne sont pas dirigés uniquement contre des phospholipides mais contre le complexe formé entre les phospholipides et des protéines plasmatiques ($\beta 2$ glycoprotéine I, prothrombine, protéine C, protéine S, annexine V, kininogènes...). Cette propriété permet d'expliquer que la diversité de reconnaissance de ces anticorps puisse correspondre à la pathogénie des complications cliniques observées chez ces patients(158).

Les anticorps APL ciblent des phospholipides anioniques et des complexes protéine-phospholipide. Plus précisément, ils peuvent cibler ceux chargé négativement (phosphatidyl glycérol, le phosphatidyl-sérine, phosphatidyl acide, le phosphatidylinositol, la cardiolipine et, en plus de l'éthanolamine de phosphatidyle de charge neutre, la phosphatidyl choline, le facteur d'activation des plaquettes, et la sphingomyéline (160), (159).

Les anticorps anti-phospholipides sont un groupe d'anticorps qui ciblent la protéine de liaison de phospholipide, altérant par conséquent l'expression et la sécrétion de pro-coagulants et la promotion de la thrombose(152).

Des études ont démontré une lésion neuronale médiée par APL en absence d'ischémie (161, 162) (159).

Ils ont été associés à différents syndromes NP, y compris les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie, la myélite transverse et les troubles cognitifs (152).

Les Ac anti-cardiolipine constamment élevés sont associés à une plus grande déficience cognitive (163, 164). Cervera et ses collègues ont démontré un risque accru d'événements thrombotiques, le plus courant étant les AVC qui a été observé chez 11,8% des sujets de la cohorte (165). Parmi les patients lupiques les deux événements, thrombotique et troubles cognitifs ont été systématiquement lié à la présence d'anticorps anti-phospholipides, comme le lupus anticoagulant et anticorps anti-cardiolipine (166, 167, 168). En outre, la myélite transverse est fortement associée à la présence d'APL (169).

4.1.1.2. Anti-récepteur N-méthyl-D-aspartate

Contrairement aux anticorps du même nom décrits dans l'encéphalite limbique et qui ciblent tous les NMDAR exprimés dans le cerveau, les anticorps du LES reconnaissent les sous-unités NR2A ou NR2B principalement exprimées dans l'hippocampe (143).

Dans les modèles murins de LED, ces anticorps ont la capacité d'induire une apoptose des neurones ciblés. Ceci implique un passage des anticorps à travers la BHE, soit par l'injection de LCR humain avec anti-NMDAR directement dans le SNC des souris, soit induit par l'administration d'adrénaline ou de LPS.

Une réactivité croisée des anticorps anti-ADdb humains sur les neurones murins exprimant le récepteur NMDA a également été observée. Les souris ainsi exposées aux anticorps ont montré des déficits dans les tâches de mémoire. Le rôle des anti-NMDAR chez l'humain et les altérations de la BHE nécessaires à leur passage dans le SNC doivent encore être précisés (143).

NMDA est un acide aminé excitateur libérée par les neurones. Kawal et ses collègues ont montré que les anticorps anti-récepteurs NMDA sont présents dans le tissu cérébral de patients atteints de lupus cérébral (173).

Les Anticorps anti-récepteurs de glutamate peuvent également jouer un rôle dans le dysfonctionnement cognitif et la maladie psychiatrique chez les patients atteints de LED.

Diamond et ses collègues ont démontré en premier que les sous-ensembles d'un anticorps lupiques anti-ADNdb ont une réaction croisée avec le récepteur du glutamate NR2 chez les patients atteints de LED (170). Ce groupe a montré que le récepteur NR2 est reconnue par les deux anticorps murins et humains anti-ADNdb et que ces anticorps sont à l'origine de la mort

cellulaire par apoptose des neurones *in vitro* et *in vivo*. La relation entre les anticorps anti-récepteurs de glutamate et les manifestations NP chez les humains atteints de LED a été en conflit. La plupart des études indiquent que ces anticorps sont observés chez 25 à 30% des patients atteints de LED (171, 172).

- **La double réactivité d'anticorps anti-ADNdb**

Les auto-anticorps dirigés contre l'ADNdb sont très fréquemment détectés dans le sérum et le LCR des patients atteints de lupus. L'équipe du Professeur Diamond a montré il y'a 15 ans que certains anticorps anti-ADNdb ont la capacité de reconnaître une séquence peptidique consensus (E/D)W(E/D)Y(S/G) (174). L'immunisation d'une souris par le peptide DWEYS (175) ou d'un lapin par le peptide équivalent DEWDYG génère un titre en anticorps anti-ADNdb. Cette séquence peptidique est appelée mimétope car elle possède la capacité d'induire une réponse anticorps croisée anti-peptide et anti-ADNdb. La séquence (D/E)W(D/E)Y(S/G) est présente dans un nombre restreint de protéines dont les sous-unités NR2A (aa283-287 DWDYS) et NR2B (aa284-288 EWDYG) du récepteur ionotrope activé par le glutamate (R-NMDA). Ces séquences sont situées dans le domaine extracellulaire du récepteur. Il est donc possible qu'une proportion importante des anticorps anti-ADNdb puisse reconnaître les séquences (E/D)W(E/D)Y(S/G) du R-NMDA et influencer la signalisation initiée par le recrutement de ce récepteur.

Un dimère des sous-unités NR2A ou/et NR2B associé a un dimère de la sous-unité NR1 forment le R-NMDA (tétramérique) qui est un canal ionique activable par le glutamate **(Figure n°3 et n° 4).**

Il est exprimé dans les différentes aires du cerveau, particulièrement celles impliquées dans l'apprentissage, la peur et la mémoire (154). L'anti-NMDAR se lie à l'extrémité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (156), l'hyper activation du R-NMDA induit l'apoptose neuronale par excito-toxicité qui pourrait causer des troubles de l'humeur ou plus dramatiquement des crises d'épilepsie, des crises de démence et des AVC. Sa sous-activité produit des symptômes de schizophrénie (154).

A la différence du sérum les études basées sur l'analyse du LCR de patients diagnostiqués avec un lupus ont montré une corrélation entre la présence des auto-anticorps dans le LCR et un nombre plus élevé d'atteintes neurologiques et de troubles neuropsychiatriques (176, 177). Comme la présence sérique de ces auto-anticorps est préalable à leur passage dans le LCR, où

leurs effets délétères sont observables, la détection sérique d'auto-anticorps anti-épitope NR2A/B serait une indication de la potentialité de manifestations neuropsychiatriques au cours de la maladie. Le développement de stratégies pour bloquer ces anticorps est un défi à relever mais les anti-ADNdb/R-NMDA ne sont probablement pas les seuls parmi de nombreux autres auto-anticorps neuro-pathogènes. Par ailleurs, le passage des anticorps à travers de la BHE constitue également une étape cruciale et le renforcement de la BHE est une cible thérapeutique intéressante (154).

4.1.1.3. Anticorps anti-ribosome P

Un sous-ensemble d'auto-anticorps spécifiques du LED est dirigé contre les phosphoprotéines ribosomale P (Rib-P) (178).

Les ribosomes de mammifères sont des particules de 80S formées de deux sous-unités. La petite sous-unité (40S) renferme un ARN 18S et au moins 33 protéines basiques différentes. La grande sous-unité (60S) renferme trois ARN distincts et environ 46 protéines basiques différentes, ainsi que trois protéines phosphorylées appelées P0 (38 kD), P1 (19 kD) et P2 (17 kD) (Figure N°5). Des Anticorps anti-P0, P1 et P2 se retrouvent dans 10 à 20 % des sérums de patients lupiques. Ces auto-Anticorps reconnaissent un épitope commun aux régions C-terminales des trois protéines. Ces protéines sont liées physiquement au domaine GTPase de la sous-unité 60S qui interagit avec des facteurs d'élongation nécessaires à la synthèse protéique. On retrouve aussi dans le lupus des Ac dirigés contre les autres constituants protéiques et nucléiques du ribosome, mais leur présence est toujours corrélée à la présence d'Ac anti-protéine P (179).

Les auto-Ac anti-protéines ribosomale P sont associés à la psychose et peuvent être associés à des complications du SNP (180). Les auto-Ac Anti-Rib-P ont une spécificité élevée pour LED, et la mesure de ceux-ci pourraient améliorer la précision du diagnostic du LED (178). Les Ac Anti-Rib-P sont dirigés contre les trois sous-unités, et sont capables de pénétrer certaines cellules, se lient aux protéines ribosomales et bloquent la synthèse des protéines. Des Ac anti-Rib-P présentent une réaction croisée avec une protéine de membrane neuronale, initiant la mort cellulaire par apoptose. Le rôle des Ac Anti-Rib-P dans la pathogenèse de NPSLE est controversé (152).

Les anticorps anti-ribosome P réagissent contre une protéine intégrale de la membrane neuronale appelée NSPA qui est exprimée par les neurones au niveau de régions spécifiques du cerveau impliquées dans les fonctions supérieures tel que la cognition, l'émotion et la mémoire. Ils entraînent l'apoptose par voie des caspase-3- et la mort neuronale (258).

Les anticorps anti-ribosome P réagissent également contre une protéine membranaire des lymphocytes T qui est analogue à P0 entraînant la mort cellulaire par apoptose et participent ainsi à la lymphopénie (259).

Les anticorps anti-ribosome P entraînent une augmentation de la production de TNF et d'IL-6 par les monocytes activés (230).

4.1.1.4. Les anticorps anti-neuronaux et lymphocytotoxiques :

Les manifestations diffuses (157) comme la psychose, les troubles cognitifs ou les crises d'épilepsie généralisées ont été corrélées avec la présence de taux sérique élevé d'Ac anti-neurones ou d'Ac anti-lymphocytes qui réagissent de façon croisée avec le tissu cérébral. La présence de ces Ac dans le LCR peut être considérée comme pathogénique et elle s'explique par une rupture de la BHE au niveau de lésions vasculaires ischémiques occlusives avec passage de sérum et par une production intrathécale locale (157).

4.1.1.4.1. Les anticorps anti-neuronaux :

Certains groupes ont rapporté une association entre les anticorps anti-neuronaux circulants et les manifestations NP de LED (181, 182, 183). La corrélation est forte entre les anticorps d'isotype IgG et les manifestations NP diffuse tels que la psychose.

Il y'a un rapport d'une corrélation positive entre la présence d'anticorps anti-neuronale circulants et les troubles cognitifs chez les patients lupiques(184),

Bluestein a suggéré la présence d'une Réactivité entre une variété d'antigènes de surface neuronale et les sérums des patients atteints de (185). Il a démontré au moins six différentes spécificités d'anticorps en utilisant un panel de lignées cellulaires de neuroblastome humain. Des études ultérieures ont démontré une réactivité croisée entre les anticorps anti-neuronaux avec des protéines de surface sur les lymphocytes (186, 187), les GR (183), et les cellules gliales(189).

Les gangliosides sont des membres de la famille des glycolipides majoritairement situés sur les membranes neuronales et de la myéline dans le système nerveux central et périphérique.

Des anticorps anti-gangliosides ont été trouvés à la fois dans le sérum (190, 191) et le LCR des patients atteints de LED et d'autres troubles neurologiques inflammatoires auto-immunes.

4.1.1.4.2. Les anticorps lymphocytotoxiques :

Deux classes de tels anticorps ont été mises en évidence chez les patients atteints de LED (192). Les anticorps de type IgM démontrent une liaison maximale à 4 ° C et sont

cytotoxiques pour les lymphocytes du sang périphérique (où le terme d'Ac lymphocytotoxiques réactif à froid). En revanche, les anticorps de type IgG démontrent une liaison maximale à 37 ° C, réagissent préférentiellement avec des lymphocytes activés, et entraînent la mort de la cellule cible par une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante d'anticorps en absence de complément. Les Ac Lymphocytotoxiques ont été mises en évidence dans le sérum et le LCR des patients atteints de LED et ont été associés à des manifestations du système nerveux, y compris un dysfonctionnement cognitif dans certaines études (193, 183, 187,194).

4.1.2. Rôle des cellules de l'immunité innée

4.1.2.1. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules mononucléées circulantes des patients lupiques se caractérisent par une augmentation de l'expression des gènes liés à l'IFN- α définissant la signature IFN (196). En effet, l'IFN- α est présent en grandes quantités dans le sérum des patients lupiques, avec des taux corrélés à l'activité de la maladie (197, 198). La production de cette cytokine est principalement assurée par les CDp, suite à leur activation et leur migration dans les organes cibles (199). Ces taux importants d'IFN- α permettent la différenciation des monocytes en CDm qui sont alors capables de phagocyter du matériel nucléaire et de présenter des auto-Ag aux lymphocytes T CD4+ naïfs (LT) (200). Ces CDm peuvent aussi, tout comme les LT précédemment activés, activer les fonctions cytotoxiques des LT CD8+ et supporter la prolifération et la différenciation des LB. Ce « ménage à trois » va ainsi générer des taux importants d'auto-anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des CI. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus par les CDp (via les TLRs) et perpétuer la production d'IFN- α .

a) Les responsables de la sécrétion inappropriée d'IFN- α

Les TLR7 et 9, récepteurs intra-cellulaires, sont les principaux responsables de la production d'IFN- α par les CDp, suite à leur interaction avec des fragments d'ARN simple brin pour le TLR 7 et des fragments d'ADN hypométhylé et riche en motifs CpG pour le TLR9. La source de ces fragments d'acide nucléique peut être exogène (virus, bactérie ...) ou endogène.

Pour être reconnu par les TLR7 et 9, les fragments d'ADN ou d'ARN doivent être endocytés par les CDp via le récepteur Fc γ RIIa (CD32), sous formes de CI (201).

De nouveaux récepteurs cytoplasmiques impliqués dans la production d'IFN- α sont régulièrement identifiés (204), mais leur rôle exact dans la physiopathologie lupique reste à préciser.

b) Conséquences de la sécrétion d'IFN- α

Les conséquences de cette sécrétion inappropriée d'IFN- α sont multiples et résumées ci-dessous (205) :

1. Sur les cellules dendritiques

- une activation, se traduisant par une augmentation de l'expression des molécules HLA et des co-signaux CD40, CD80, CD86. Ceci provoque la présentation d'antigène aux lymphocytes T auto-réactifs de faible affinité (200) ;
- une augmentation de la survie des cellules dendritiques ;
- une promotion par les cellules dendritiques de la maturation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, qui génèrent alors de grande quantité de nucléosomes et d'autres auto-antigènes (206).
- une production par les cellules dendritiques de cytokines BAFF, APRIL, favorisant la survie des lymphocytes B, leur différenciation en plasmocytes et le switch isotypique des IgM vers les IgG (207).

2. Sur les lymphocytes T

- une augmentation du taux et activation des lymphocytes T CD4+ CD25- ;
- une augmentation de la survie des lymphocytes T ;
- une orientation vers une réponse Th1 ;
- une inhibition des lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+, en s'opposant à l'action de l'IL2.

3. Sur les lymphocytes B

- une activation des lymphocytes B ;

- un switch isotypique (207).

Au total, cette production majorée d'IFN- α favorise la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B, notamment via l'augmentation de la production de BAFF et APRIL, mais aussi d'auto-antigène nucléaire. Ajouté à la perte des mécanismes classiques de régulation négative, ceci entretient l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes et donc la sécrétion d'IFN- α .

4.1.2.2. Rôles des polynucléaires neutrophiles

Plus récemment, il a été montré que les PNN, sous l'influence de l'IFN- α , relâchent des particules appelées NETs, riches en ADN, formées de fragment membranaire et de protéines de la famille des cathélicidines telle la protéine LL37 (issue de la dégradation de la protéine cationique hCAP18 antimicrobienne) (208). Les NETs interagissent ensuite avec les CDp, et facilitent l'internalisation et l'acheminement de fragments d'ADN jusqu'aux TLRs endosomaux, tout en protégeant cet ADN d'une dégradation par des nucléases.

Il existe donc un cercle auto-entretenu entre PNN et CDp, avec la présence d'IFN- α favorisant la production de NETs, elle-même soutenant la sécrétion d'IFN- α (figure n°7 et 8) (208, 209). En outre, les NETs sont délétères pour les cellules endothéliales (118) et retrouvés en excès dans la peau et le rein des patients lupiques (210). (Tableau n°11)

4.1.2.3. Rôle des plaquettes

Les plaquettes sont capables de stocker dans des granules intra-cellulaires de nombreuses molécules biologiquement actives, mais aussi de synthétiser certains médiateurs.

Récemment, un impact des plaquettes sur la production d'IFN- α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes a été rapporté (211). En effet, outre l'activation des CD, les CI sont capables de stimuler les plaquettes et d'augmenter leur expression de CD40L (211), molécule de co-stimulation connue pour activer les CD et les LB. Au cours du lupus, ces plaquettes activées forment des agrégats avec les monocytes et les CDp. Il s'ensuit une augmentation de la production d'IFN- α , du fait de l'engagement du CD40 à leur surface par le CD40L. Les plaquettes jouent alors un rôle d'amplificateur de la production d'IFN- α . Il est aussi tentant de penser que l'athéromatose accélérée constatée chez les patients lupiques pourrait être liée à une activation inappropriée des plaquettes. Enfin, il a été démontré, dans un modèle murin

lupique, que la déplétion en plaquettes ou l'inhibition de leur activation par le clopidrogel (Plavix®) permettait l'amélioration de nombreux paramètres de suivi de la pathologie et la survie des souris (211).

4.1.2.4. Rôle des cellules NK

Le rôle des cellules NK dans la physiopathologie de la maladie lupique reste mal connu. Néanmoins il a été montré que ces cellules étaient capables de s'activer via le FcγRIIIA (reconnaissance de CI) et d'augmenter la capacité de sécrétion d'IFN-α par les CDp (212).

4.1.3. Rôle des cellules de l'immunité adaptative

4.1.3.1. Rôle des Lymphocytes TCD8+

Bien que leur implication directe dans la physiopathologie de la maladie reste à prouver, de nombreux arguments suggèrent que ces cellules pourraient avoir un rôle à jouer.

Ces lymphocytes ont été caractérisés : il s'agit de lymphocytes T effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et de générer de grandes quantités de nucléosomes et des fragments auto-antigéniques uniques. Ces éléments sont alors reconnus par les auto-Ac présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires. Ces lymphocytes pourraient être directement responsables de certaines lésions rencontrées dans le LED, notamment dans la néphrite lupique où ils ont une localisation péri-glomérulaire et corréler à la gravité de l'atteinte rénale. Les LTCD8 pourraient aussi être impliqués dans la physiopathologie du LUPUS neuropsychiatrique.

Une étude réalisée par E. Lazaro en 2010 a démontré qu'il y a présence de lymphocytes TCD8+ auto-réactifs dirigés contre la myéline chez des patients affectés d'un lupus neuropsychiatrique et dépourvus d'APL (213).

Durant l'étude Les patients ont été répartis en deux groupes selon la présence ou l'absence d'APL. Douze des 30 patients présentent une atteinte neurologique focale secondaire à une occlusion vasculaire liée à la présence d'un SAPL. Les 18 autres ont une atteinte neurologique en absence de SAPL.

4.1.3.2. Rôle des lymphocytes T CD4+ auxiliaire (120, 144)

Il existe au cours de LED, une diminution du nombre relatif et souvent absolu des lymphocytes T, avec une corrélation inverse entre le taux de lymphocytes T circulants et l'activité clinique de la maladie lupique. La baisse des lymphocytes T se fait essentiellement au détriment d'une sous-population de lymphocytes T CD4+ impliqués dans l'induction de la suppression et porteurs de l'antigène CD45RA. Cette baisse de lymphocytes T CD4+ CD45RA est particulièrement marquée chez les lupus évolutifs avec neuropathie ou atteinte neurologique.

4.1.3.3. Role des lymphocytes B (145, 146)

La perte de tolérance des lymphocytes B vis-à-vis des antigènes du soi est une caractéristique essentielle de la physiopathologie du LED, maladie caractérisée par une hyper-gammaglobulinémie polyclonale et la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes d'origine nucléaire. Ces auto-anticorps conduisent à la formation de CI qui se déposent dans les tissus, occasionnent une réponse inflammatoire locale et des dommages tissulaires. A côté de leur rôle dans la production d'anticorps, les lymphocytes B sont des cellules présentatrices d'antigène capables d'activer les lymphocytes T. de plus, les lymphocytes B activés produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'inflammation locale mais également des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) leur faisant jouer un rôle régulateur dans la réponse immune adaptative. Ainsi, il apparait de façon de plus en plus évidente que les perturbations de l'homéostasie des lymphocytes B jouent un rôle central dans la pathogenèse de LED selon des mécanismes dépendants mais aussi indépendants de la production d'auto-anticorps.

L'importance des lymphocytes B dans la physiopathologie du LED a conduit au développement des thérapeutiques ciblées.

4.1.4. Rôle des cytokines

Les Cytokines et chimiokines pro-inflammatoires jouent un rôle dans la pathogenèse de NPSLE. Des niveaux élevés de plusieurs cytokines , y compris l'IL- 6, IL-1, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- α , la protéine chimiotactique des monocytes 1 (MCP- 1) / CCL2 , IFN- δ , et IP-10/CXCL10 ont été trouvés dans le LCR de patients atteints de NPSLE (152).

Ils ont des effets différents, y compris la promotion de production de l'anticorps intrathécale, le recrutement des cellules immunitaires, ce qui affecte la perméabilité de la BHE, en modifiant la réponse neuroendocrine, et la libération de neurotransmetteurs (152).

Parmi d'autres effets, les cytokines sont capables d'induire la production d'enzymes protéolytiques, métalloprotéinases, avec la capacité de détruire le parenchyme cérébral (215).

Plusieurs études ont montré que le niveau de l'IL-6 dans le LCR est élevé chez les patients présentant NPSLE. Des niveaux aussi élevés d'ARNm de l'IL-6 dans l'hippocampe et le cortex cérébral ont été trouvés dans les autopsies sur des patients atteints NPSLE (215). L'IL-6 constitue un facteur de croissance pour les cellules B activées (214).

4.2. Les mécanismes vasculaires

Des lésions vasculaires sont le plus souvent de nature thrombotique, rarement inflammatoire, sous la forme de vascularite (131). Ces atteintes thrombotiques touchent préférentiellement les vaisseaux de petit calibre et sont le plus souvent liées à des anticorps antiphospholipides (216, 217, 131). Des atteintes des vaisseaux de moyen et gros calibre sont également possibles. Elles peuvent résulter d'une athérosclérose ou de phénomènes thromboemboliques liés à une endocardite. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (tabac, hypercholestérolémie, diabète ou HTA (131) et le rôle de l'inflammation systémique chronique (131) doivent être ici pris en compte.

4.2.1. Les métalloprotéinases matricielle (MMP) (27)

4.2.1.1 Définition des MMP

Comme enzymes protéolytiques, les MMP jouent un rôle important dans le développement et la physiologie. Ils sont donc liés à des activités physiologiques dans le SNC, tels que la formation de la myéline, la croissance axonale, l'angiogenèse et la régénération (218, 219).

Des marqueurs intrathécaux possibles pour NPSLE comprennent la MMP-9 et la PAI-1. MMP-9 est sécrétée par les cellules qui se trouvent dans les parois du système vasculaire, y compris les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales et le muscle lisse (159). Sa fonction principale est d'améliorer la migration des cellules T à travers le tissu conjonctif.

Une étude récente a montré que les neurones et les astrocytes sont endommagés au cours de NPSLE. Les MMP sont un groupe des enzymes dégradants les tissus se qui peut être impliqué dans la destruction du cerveau. Le but de cette étude était d'examiner les niveaux de l'activité enzymatique des MMP-2 et MMP-9 dans le LCR des patients atteint de LED. la production intrathécale des MMP-9 était significativement augmenté chez les patients avec NPSLE par rapport aux patients lupique sans atteinte du SNC et des sujets control sains.

Aussi, des corrélations significatives entre la MMP-9 et les niveaux intrathécales de produits de dégradation neuronales et gliales ont été observées, ce qui indique une dégénérescence intrathécale continue dans le cerveau des patients atteints de lupus et exprimant la MMP-9.

En outre, les niveaux intrathécales de l'IL-6 et IL-8 deux cytokines qui sont connues pour réguler à la hausse la MMP-9, ont présenté une corrélation significative avec la MMP-9 dans le LCR ($P < 0,0001$), ce qui suggère une voie potentielle d'activation de la MMP-9 (188).

De même, les niveaux intrathécale de PAI-1 ont été trouvés à être élevés de manière significative chez les patients atteints NPSLE comparant à ceux sans NPSLE et témoins sains (221). Les niveaux intrathécale de PAI-1 a également corrélées avec les niveaux de cytokines pro-inflammatoires, IL-6 et IL-8 dans le LCR.

L'association entre les lésions neuronales et déséquilibre intrathécale de l'homéostasie contribué par la libération de PAI-1 suggère un rôle thérapeutique potentiel de l'anticoagulation chez les patients atteints NPSLE même en l'absence du syndrome des anti-phospholipides (159).

4.2.2. Les Complexes immun

Une lésion tissulaire de complexes immuns est une caractéristique de LED, bien établie dans la pathogenèse de la maladie rénale et cutanée. Les CI peuvent activer l'endothélium, entraînant une augmentation de l'adhérence des leucocytes et amélioré la formation de thrombus. Toutefois, la preuve de l'inflammation déclenchée par le CI dans le SNC est rare. Dans les vaisseaux du cerveau les jonctions serrées restrictives peuvent empêcher l'accumulation péri-vasculaire de CI. Il ya des dépôts de CI dans le plexus choroïde également chez les patients sans signes NP. En outre, Les anomalies neurologiques ne sont généralement pas associées à la preuve de l'élévation active de CI circulants (226).

5. Approche diagnostique des manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé

Le diagnostic de LED et sa caractérisation repose sur un examen clinique approfondi et un bilan biologique adapté. (**Tableau N°4**) (195).

5.1. Critères de classification

Des critères de classification sont disponibles pour de nombreuses maladies incluant le lupus systémique. Il ne s'agit pas de critères diagnostiques, mais de critères permettant de classer de façon homogène les patients pour obtenir des groupes comparables lors des études et des essais thérapeutiques.

Les premiers critères de classification du LED ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988 (227). Ils ont été révisés en 1982 (228) puis en 1997 (229). Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 (230).

5.1.1. Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (**Tableau N°5**)
(202)

5.1.2. Critères diagnostiques de SLICC

Tableau N°10 : Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique. (203)

<u>Critères cliniques</u>
<p>1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants)</p> <p><u>Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)</u></p> <p><u>Lupus bulleux</u></p> <p><u>Nécrolyse toxique épidermique lupique Éruption maculo-papuleuse lupique Éruption lupique photosensible</u></p>

en l'absence de dermatomyosite

OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)

2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : Lupus discoïde classique

localisé (au-dessus du cou)

généralisé (au-dessus et en dessous du cou) Lupus

hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutanéprofondus Lupus chronique muqueux

Lupus tumidus

Lupus engelure

Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

3. Ulcères buccaux

Palatins bouche langue

OU Ulcérations nasales

en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behç et, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides

4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique

5. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement

OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes

6. Sérites

Pleurésie typique > 24 h

OU Épanchement pleural

OU Frottement pleural

Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24h

OU Épanchement péricardique

OU Frottement péricardique

OU Signes électriques de péricardite

en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler

7. Atteinte rénale

Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)

Ou cylindre hématique

8. Atteinte neurologique

Convulsions

Psychose

Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive

Myélite

Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et

diabète Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes
(toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse. . .)

9. Anémie hémolytique

10. **Leucopénie** ($< 4000/\text{mm}^3$, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue

(syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .)

OU Lymphopénie ($< 1000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause

(corticothérapie, médicaments, infections. . .)

11. **Thrombopénie** ($< 100\ 000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause

(médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

Critères immunologiques

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire

2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire

(> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)

3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm

4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :

*Présence d'un anticoagulant circulant

*Sérologie syphilitique faussement positive

Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort

Anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)

5. Diminution du complément

C3 bas ; C4 bas ; CH50 bas

6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

On retient un **lupus systémique** si :

4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique)

5.1.3. Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LED d'après le comité ad hoc de l'ACR pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique (213)

(Tableau N°1)

Une symptomatologie neuropsychiatrique chez une jeune patiente doit toujours faire évoquer un LES. C'est l'existence de manifestations extra-neuropsychiatriques, présentes ou passées qui éveilleront l'attention. L'interrogatoire détaillé du patient et de son entourage et l'examen physique complet rechercheront des éléments pour l'existence d'un LED et/ou d'un SAPL : photosensibilité, éruption en vespertilio, érosion endobuccale, arthralgie ou arthrite, péricardite ou pleurésie dans le cadre d'un LES ; livédo, hémorragies sous-unguénales en flammèche, souffle valvulaire dans le cadre d'un SAPL.

Les tests neuropsychiatriques (psychomoteurs) sont très utiles pour aider à différencier une maladie organique d'une atteinte fonctionnelle et sont surtout d'une aide capitale pour établir une ligne de base et suivre l'évolution du patient. Une évaluation psychiatrique est cependant parfois nécessaire lorsqu'il persiste un doute. Une atteinte fonctionnelle peut être retenue chez un patient avec des troubles cognitifs sans Ac anti-neurones ni Ac APL et chez qui les tests psychomoteurs excluent une atteinte organique.

5.2. QUAND LE DIAGNOSTIC DE LES EST ETABLI

5.2.1. SAVOIR Y PENSER ET ELIMINER LES AUTRES ETIOLOGIES D'ATTEINTE NEUROPSYCHIATRIQUE (131).

Devant toute manifestation neuropsychiatrique chez un patient lupique, la démarche diagnostic est identique à celle qui serait appliquée à un patient sans LED et présentant ce type de manifestation. Il n'existe à l'heure actuelle aucun élément diagnostique permettant de poser avec certitude le diagnostic de lupus neuropsychiatrique. Il s'agit donc d'un diagnostic par défaut, le clinicien devant s'efforcer, avec les moyens cliniques et paracliniques adaptés,

d'éliminer les diagnostics différentiels (tableau N°8) avant de proposer éventuellement un traitement spécifique dirigé contre le lupus ou le SAPL.

Le clinicien s'attachera donc, en raison des conséquences thérapeutiques qui en découlent, à différencier les manifestations liées directement au lupus de celles liées au SAPL, à l'athérosclérose accélérée, aux complications des traitements, aux infections, aux troubles métaboliques, à la pathologie psychiatrique primitive ou réactionnelle et aux pathologies de rencontre. C'est parfois l'évolution sous traitement qui confirmera ou infirmera a posteriori le diagnostic.

Tableau N°6 : Démarches diagnostiques devant des manifestations neuropsychiatriques au cours d'un LED (131).

Etablir le diagnostic de LES
<p>Peut-on attribuer l'événement neuropsychiatrique directement au LES ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Est-ce que les manifestations sont évocatrices d'un lupus neuropsychiatrique ? ➤ Est-ce que les manifestations neuropsychiatriques sont secondaires à un SAPL ? ➤ Existe-t-il des signes extra-neurologiques ou biologiques d'activité du LES ?
<p>Exclure les diagnostics différentiels :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recherche clinique et biologique ➤ Imagerie par résonance magnétique nucléaire cérébrale et/ou médullaire ➤ Ponction lombaire, principalement pour exclure une infection : JC virus, toxoplasmose...
Est-ce que les lésions sont susceptibles de régresser ?
Test thérapeutique ?

5.2.2. Analyser le contexte de la survenue des manifestations neurologiques (131)

Le diagnostic de lupus neuropsychiatrique reposera aussi sur la chronologie clinique et l'existence de manifestations lupiques non neurologiques, les manifestations neuropsychiatriques survenant une fois sur deux la première année de la maladie et une fois sur deux dans un contexte de maladie active sur le plan extra-neurologique.

Le recours à l'IRM cérébrale et à la ponction lombaire sera quasiment systématique. Ces examens seront souvent normaux même si le LED est la cause des manifestations, mais ils permettront d'objectiver des anomalies structurales et d'éliminer en première approche un processus infectieux (JC virus, toxoplasmose, herpes...).

5.3. Signes biologiques évocateurs

Tableau N°7 : Examens biologiques à pratiquer en cas de suspicion de LED (131).

➤ Hémogramme, vitesse de sédimentation, protéine C réactive
➤ Créatine sérique, protéinurie, compte cellulaire urinaire
➤ Etude du complément : CH50, C3 et C4
➤ Anticorps antinucléaires
➤ Anticorps anti-ADN natif
➤ Anticorps anti nucléosome
➤ Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (Anti-SSA, anti-SSA, anti-Sm et anti-RNP)
➤ Anticorps antiphospholipides (aCL et aβ2GP1)

5.3.1. Anomalies non spécifiques

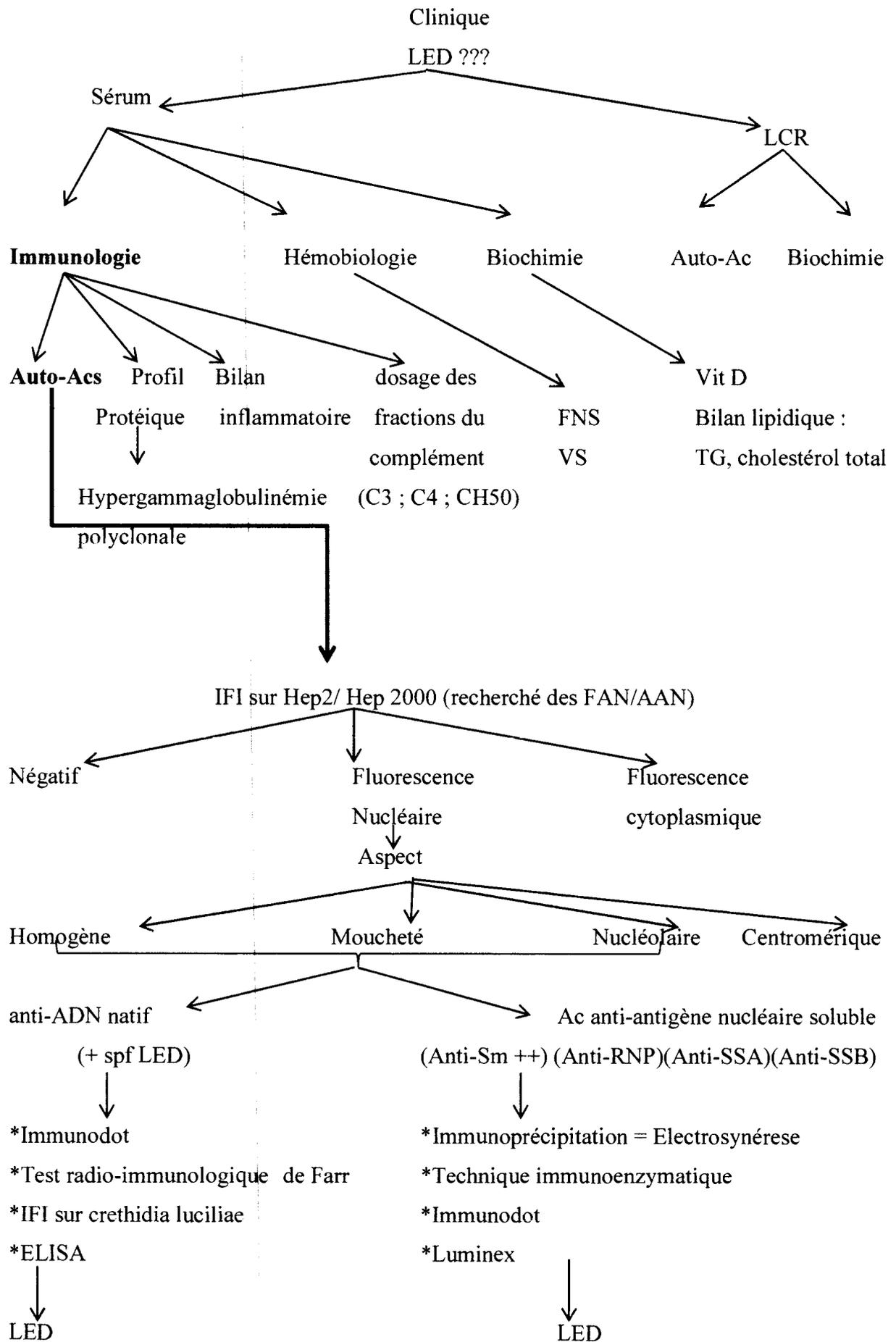
Certaines anomalies biologiques non spécifiques doivent attirer l'attention : anémie, thrombopénie, lymphopénie, insuffisance rénale, protéinurie, allongement du TCA, élévation de la vitesse de sédimentation. La protéine C réactive n'est le plus souvent pas ou peu augmentée au cours des poussées de LED.

Au cours de l'évolution de la maladie, il est fréquent d'observer des signes généraux dans 50 à 80 % des cas (fièvre, asthénie, anorexie). Il s'agit souvent de signes d'évolutivité de la maladie.

5.3.2. Marqueurs immunologiques spécifiques : les auto-Anticorps

L'élément pivot du diagnostic est la présence d'anticorps antinucléaire (AAN). Chez un patient jeune, une positivité des ANN est un élément fort orientant vers un LED. A la différence des atteintes rénales, les atteintes neuropsychiatriques sont mal corrélées à

l'existence d'une hypo-complémentémie par consommation et/ou la présence d'anticorps anti-ADN db. En l'absence d'Ac anti-ADN natif, la présence d'anticorps anti-nucléosome est très informative puisque spécifique du LED. La recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB et anti-RNP), d'anticorps anti- β 2 glycoprotéine 1 (a β 2GP1) sera systématique. Au total le diagnostic de LES repose sur l'association d'un faisceau de données cliniques et biologiques. Les critères de classification proposés par l'ACR n'ont pas d'intérêt pour poser le diagnostic du LED de façon individuelle (231). Certains de ces critères peuvent également se rencontrer dans le SAPL primaire, dépourvu des manifestations inflammatoires propres à la maladie lupique (232).



5.4. L'IRM

L'IRM est pathologique dans 65 % des cas lorsqu'il existe des signes cliniques neurologiques ou psychiatriques (233). Les lésions les plus fréquentes, observées dans 60 % des cas de neurolupus, apparaissent comme des lésions de petite taille, punctiformes ou nodulaires, touchant avec prédilection la substance blanche sous-corticale frontale et pariétale (233). Elles peuvent toutefois être visibles dans l'ensemble du parenchyme cérébral, y compris dans le tronc cérébral et le cortex. Leur nombre augmente avec la durée et la sévérité de la maladie. Elles sont relativement aspécifiques et demeurent compatibles avec des infarctus lacunaires, des zones de démyélinisation ou des lésions de vascularite. Les séquences d'angio-RM utilisées en routine ne sont généralement pas assez sensibles pour mettre en évidence les variations de calibre des petites artères atteintes au cours du LED (233).

5.5. Analyse du LCR

5.6. Autres paramètres

Cryoglobulinémie

5.7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS (131).

Les diagnostics différentiels seront toujours, il faut les évoquer systématiquement et envisager différents examens complémentaires dont l'IRM cérébrale et la PL qui seront essentielles, en première approche, les causes infectieuses et tumorales.

Tableau N°8 : lupus neuropsychiatrique : principaux diagnostics différentiels (131).

Manifestation d'origine vasculaire
➤ Accident ischémique cérébral transitoire ou constitué secondaire à un SAPL
➤ Accident vasculaire cérébral secondaire à une athérosclérose, une valvulopathie ou une HTA
➤ HTA maligne
➤ Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES syndrome)
➤ Hémorragie intracrânienne secondaire à une thrombopénie sévère
➤ Microangiopathie thrombotique
Autres
➤ Effets secondaires centraux des corticoïdes
➤ Infection méningo-encéphaliques : - Bactéries (<i>Listeria monocytogene</i>) - Mycobactéries - Virus (JC virus)
➤ Champignons et parasites (toxoplasmose, histoplasmose)
➤ Anticorps antiprotéine citrulinée (anti-CCP) (diagnostic différentiel entre LES et polyarthrite rhumatoïde) ;
➤ Septicémie, endocardite infectieuse
➤ Manifestations psychologique ou psychiatriques réactionnelles
➤ Troubles métaboliques : hyponatrémie, insuffisance rénale
➤ Troubles endocriniens : hypothyroïdie
➤ Sclérose en plaque
➤ Lymphome cérébrale
*les antipaludéens de synthèse et certains immunosupresseurs tels que le mycophénolate mofétil peuvent, plus rarement, avoir des effets secondaires centraux.

EN PRATIQUE

Les manifestations neurologiques au cours d'un lupus érythémateux systémique doivent bénéficier des mêmes démarches diagnostiques que celles en vigueur en absence de lupus.

Une atteinte secondaire à la présence d'anticorps anti-phospholipides doit être recherchée. La

responsabilité propre au lupus et le traitement spécifique qui en découle ne peuvent être retenus qu'au terme de cette démarche systématique et notamment après avoir éliminé les atteintes infectieuses et iatrogènes (131).

6. Traitement

Les choix de traitement ont tendance à varier et sont adaptés à la présentation clinique des patients, la gravité de la maladie, et le mécanisme pathogène potentiel. (236) Il est également important de se rappeler que pour beaucoup de syndromes NP, un traitement symptomatique peut également être nécessaire en plus de la thérapie immuno-modulatrice.

(235) Actuellement, seuls trois médicaments sont approuvés par la FDA (Food and Drug association) pour le traitement du LED aux États-Unis: les glucocorticoïdes, l'aspirine et l'hydroxychloroquine.

6.1. Les glucocorticoïdes (236)

Le traitement par glucocorticoïdes est largement utilisé dans la gestion des crises d'épilepsies, des maux de tête réfractaire, la chorée, la myélite transverse et d'autres manifestations du SNC au du cours LED.

Les glucocorticoïdes sont utilisés à fortes doses par voie orale (1-2 mg / kg par voie orale par jour), ou par voie intraveineuse (généralement 1 gramme par jour pendant 3 jours, puis tous les jours de fortes doses de glucocorticoïdes par voie orale) pour crises aiguës et graves.

Le traitement par glucocorticoïdes porte une morbidité à long terme et de nombreux effets secondaires bien connus, y compris la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires accéléré, et une susceptibilité accrue à l'infection et à l'ostéoporose. En outre, ces médicaments peuvent provoquer des effets néfastes sur le fonctionnement cognitif et les symptômes psychiatriques.

6.2. l'hydroxychloroquine (236)

Les médicaments antipaludiques, en particulier l'hydroxychloroquine, ont des propriétés immuno-modulatrices présumés, qui peuvent aussi fournir des effets hypolipémiants et antiagrégants plaquettaires, empêchant ainsi les événements thromboemboliques. L'hydroxychloroquine peut être utilisé comme traitement d'entretien pour éviter les reflets de la maladie et peut également améliorer la fatigue et peut-être un dysfonctionnement cognitif.

La dose initiale est de 200 mg par jour avec une dose d'entretien de 200 à 400mg par jour et inférieure à 6,5 mg / kg de poids corporel idéal.

6.3. Traitement anticoagulant (236)

Le traitement anticoagulant est le pilier de la thérapie avec ou sans immunosuppresseurs dans le NPSLE liées à la thrombose et à la présence d'anticorps anti-phospholipides. Les agents antiplaquettaires, en particulier l'aspirine, ont également été prescrit chez les patients présentant des anticorps anti-phospholipides mais sans antécédents de thrombose .

6.4. Le Cyclophosphamide (236)

Le Cyclophosphamide est un immunosuppresseur et agent cytotoxique alkylant utilisé dans le lupus y compris les manifestations NP graves, et autres MAI.

Le Cyclophosphamide peut être administré en doses intraveineuse mensuels (500-1000 mg / m²) pour une période d'induction de 6 mois, suivie de doses d'entretien trimestriels pour une période de 2 ans.

Les effets secondaires les plus importants de cyclophosphamide comprennent la susceptibilité à une variété d'infections opportunistes, la cystite hémorragique à partir de l'acroléine (métabolite toxique), un risque accru de malignité.

6.5. Atres immunosuppresseurs

Des Immunosuppresseurs avec meilleur profil d'effets secondaires, tels que le mycophénolate mofétil (MMF), ont été fréquemment utilisés pour l'entretien et même le traitement initial des manifestations NP. D'autres agents tels que l'azathioprine et le méthotrexate ont été utilisés également.

L'azathioprine, le méthotrexate, et le MMF sont des anti-métabolites, qui inhibent la synthèse de novo des purines et / ou pyrimidine.

Ces immunosuppresseurs non cytotoxiques sont plus couramment utilisés chez les patients lupiques avec atteinte du système nerveux périphérique tel que la neuropathie périphérique et crânienne. En outre, le MMF peut être utilisé comme traitement d'entretien après un traitement initial avec le cyclophosphamide chez des patients atteints de NPSLE sévère. (236)

6.6. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), la plasmaphérèse, et le rituximab

A été utilisé dans les manifestations du SNC qui ne répondent pas à la corticothérapie et / ou un traitement cytotoxique.

6.6.1. Les immunoglobulines intraveineuses

L'Ig IV a des effets immuno-modulateurs par interaction avec le réseau anti-idiotypique, l'interférence avec le complément et le réseau de cytokines, la cytolysse des cellules cibles par l'intermédiaire du complément ou de l'ADCC et l'induction de l'apoptose de cellules cibles par l'intermédiaire des récepteurs Fc, la neutralisation des anticorps pathogènes et la modulation de l'activation et la co-stimulation de molécules de la différenciation des cellules T, les cellules B et les cellules dendritiques. IGIV supprime également l'expansion des lymphocytes B auto-réactifs par l'intermédiaire de la signalisation FcγRIIB, l'inhibition de l'idiotypic B médiée par les récepteurs des cellules et la neutralisation des cytokines telles que les facteurs de survie des cellules B. (236)

IGIV a été donné en 2 g / kg avec plusieurs doses réparties sur deux à cinq jours pour traiter une thrombocytopénie, une maladie rénale, les manifestations du système nerveux central, et les avortements associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides. (236)

6.6.2. La Plasmaphérèse (236)

La raison de l'échange de plasma est basée sur l'élimination rapide des auto-anticorps pathogènes circulants, des Ig, des CI et des toxines.

La Plasmaphérèse, administré quatre à six séances sur une à deux semaines, peut-être une autre option pour le traitement des manifestations NP.

6.6.3. Le rituximab (236)

Le rituximab, anticorp monoclonal chimérique anti-CD20 (CD 20 retrouvé à la surface des LB), a démontré son efficacité dans le traitement du LED réfractaire dans les rapports de cas, y compris ceux qui ont une myélite transverse et la vasculite du SNC.

6.7. Les médicaments d'appoint couramment utilisés pour le traitement symptomatique

Les crises d'épilepsie sont gérées avec des anticonvulsivants standards.

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent l'inflammation aiguë légère et peuvent soulager la migraine fréquemment observée chez les patients atteints de LED. Cependant, l'utilisation des AINS chronique peut également aggraver les maux de tête.

Ils peuvent être administrés seuls ou en combinaison avec des glucocorticoïdes, ce qui permet une diminution de la dose de glucocorticoïde. Il existe de nombreuses options au moment de choisir les AINS et l'efficacité est très variable, donc les doses doivent être individualisées.

Les effets indésirables des AINS comprennent la néphropathie induite non stéroïdienne, saignement gastro-intestinal, et méningite aseptique induite par l'ibuprofène.

Les médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques atypiques) peuvent avoir un rôle d'appoint important chez les patients lupiques avec un trouble affectif ou psychose.

Un Traitement pharmacologique visant à l'amélioration cognitive n'a pas été étudié dans le NPSLE. Cependant, l'utilisation régulière d'aspirine chez les patients lupiques âgées atteints de diabète a été associée à une amélioration de la fonction cognitive dans l'étude SALUD .

Les approches non pharmacologiques, comme les programmes de réadaptation cognitive ou intervention de groupe psychologique peut être important chez les patients lupiques ayant des troubles psychiatriques tels que la dépression, l'anxiété ou le dysfonctionnement cognitif avec facultés affaiblies d'attention, de la concentration et de la mémoire.

(Tableau N°9) (131).

7. Evolution et pronostic

Les Syndromes NPSLE peuvent se produire en un seul événement ou en plusieurs événements à tout moment au cours de la maladie, même pendant les périodes dans lesquelles aucune activité de la maladie n'est détectée à l'extérieur du système nerveux. Environ 28% à 40% des manifestations NPSLE se développent avant le début de LED, ou au moment du diagnostic, et 63% dans la première année après le diagnostic (237, 238).

La fréquence des manifestations NP au cours de l'évolution du lupus est très diversement évaluée puisqu'elles concerneraient selon les études...37 à 95 % des malades. Une approche plus raisonnable situe la prévalence de ces troubles à environ 30 % (17-30 %) des cas. Ils sont très variés allant de quelques céphalées, à un état psychotique majeur, en passant par des dysfonctionnements cognitifs, leurs conséquences étant sans doute très différentes suivant les patients (239). A court terme, il existe un retentissement sur la qualité de vie, la fatigue, la mortalité, et l'activité professionnelle (239).

L'évolution à long terme est mal connue. À long terme le NPSLE a été rapporté comme étant un facteur de mauvais pronostic. Dans une étude récente, la survenance d'événements NP chez les patients nouvellement diagnostiqués a été associée à une qualité de vie réduite et des dommages aux organes augmentés (237).

Le taux de mortalité dans le NPSLE varie de 7 à 40% en fonction de la manifestation particulière, et la Participation NP constitue la deuxième cause la plus fréquente de décès dans le lupus après l'insuffisance rénale (238, 239).

Partie I Partie II

1. Matériel

1.1. Lieu et période de stage

Notre lieu de stage était l'unité d'immunologie du laboratoire d'analyses médicales du centre hospitalo-universitaire de Blida, unité Hassiba Ben Bouali.

Le travail effectué couvre une période allant du mois de Février au mois de Juin.

1.2. Objectif

L'objectif de ce stage pratique était d'effectuer une étude dans laquelle on détermine l'incidence des atteintes neurologiques et/ou psychiatriques chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé. Ceci par la recherche des paramètres caractéristiques du lupus neuropsychiatriques : manifestations cliniques (voir 2.1. signes cliniques), recherche et dosage des paramètres sérologique (anti-ADN db, APL, et anti-Rib P), profil protéique dans des sérums humains par les différents méthodes suivantes : ELISA, IFI, et néphélométrie laser.

1.3. Matériel biologique :

Notre étude a été menée sur 13 patients de sexe féminin, âgé entre 25 à 64 ans, et présentant en moins un signe neurologique et/ou psychiatrique. Ces patients font partie de 29 patients lupiques et présentant au moins 4 critères des critères d'inclusion de l'ACR.

Arrivé au niveau de notre laboratoire, ces patients font l'objet d'un interrogatoire détaillé (nom, âge, sexe, état pathologique et antécédents...).

On effectue ensuite un prélèvement sanguin sur tube sec (EDTA/ Citraté pour FNS et la VS) sur lequel on mentionne le nom, prénom et la date du prélèvement. Les tubes sont numérotés puis centrifugés. (Les échantillons peuvent être conservés à température ambiante pour moins de 8 heures).

Les sérums sont ensuite conservés à -80°C pour une utilisation ultérieure.

Ces sérums seront utilisés pour la recherche des différents auto-anticorps (anti-ADN, APL, et anti-Rib P)

Les sérums contaminés par des agents microbiens, prétraités par la chaleur ou contenant des particules visibles ne doivent pas être utilisés. Les sérums ou échantillons hémolysés ou lipémiques sont à éviter.

Remarque :

Si le test ne peut pas être fait dans les 8 heures, conserver les échantillons à 2-8°C. Si le test ne s'effectue pas dans les 48 heures, les congeler à -20°C ou à plus basse température. Bien agiter les échantillons décongelés.

1.4. Matériel du laboratoire :

Automate

- Microscope à fluorescence « JENAMED 2 ».
- Lecteur ELISA.
- Néphélomètre laser « DADE BEHRING BN prospec ».
- Centrifugeuse « jouan BR 3.11 ».
- Bain marie.
- Micropipettes : 5ul, 10ul, 100ul, 500ul, 1000ul.
- Congélateur « jouan ».

Consommable :

- Embout, gants, compresses, eau distillée, tubes sec, papier absorbant, portoir, récipients.
- Coffret QANTA Lite ELISA (anti-phospholipides, anti-ribosome) :
 1. Fiche technique.
 2. Plaque microtitration ELISA (12-1 x 8 puits), avec support (Figure. 11)
 3. 1,2 ml Contrôle ELISA Négatif pré-dilué.
 4. 1,2 ml Contrôle ELISA faiblement positif pré-dilué.
 5. 1,2 ml Calibrant ELISA hautement positif pré-dilué.
 6. 50 ml diluant HRP pour échantillons.
 7. 25 ml tampon de lavage HRP concentré 40X.
 8. 10 ml conjugué humaines de chèvre.
 9. 10 ml substrat TMB.
 10. 10 ml solution d'arrêt HRP (acide sulfurique 0,344M).
- Coffret QANTA Lite Hep2/ Hep2000 :
 1. Lames HEP-2/ Hep2000 ANA substrat ; 12 puits/lame ou 6 puits/lame
 2. Sérum contrôle positif donnant un aspect homogène. Il est fourni prédilué et

- contient 0,09% d'azide de sodium.
3. Sérum contrôle positif donnant un aspect centromère. Il est fourni prédilué et contient 0,09% d'azide de sodium.
 4. Sérum contrôle négatif, universellement négatif pour tous les auto-anticorps. Il est fourni prédilué et contient 0,09% d'azide de sodium.
 5. Conjugué FITC IgG (H+L), à la fluorescéine. Il est fourni prédilué et contient 0,09% d'azide de sodium.
 6. Bleu d'Evans, solution à 1%.
 7. Tampon PBS. Solution liquide 40 fois concentrée.
 8. Milieu de montage.
 9. Lamelles.

2. méthodes :

Dans les MAI systémiques comme le LED, ces auto-Ac sont dirigés contre des constituants cellulaires très variés du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires ; certains d'entre eux sont utilisés comme éléments de diagnostic de certaines MAI.

Le développement de nouvelles techniques, ainsi que la caractérisation biochimique d'un bon nombre d'Ag reconnus par les auto-Ac, ont permis d'affiner la détection des auto-Ac et de préciser plus étroitement leur spécificité (240).

2.1. ELISA

L'ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique de dosage immunologique qui permet de quantifier les concentrations de diverses molécules présentes notamment dans les liquides biologiques (241).

2.1.1. Principe

L'antigène est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles prêt-à-l'emploi et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les Ac présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits. Les molécules non liées aux Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les

auto-Ac du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré, la présence ou l'absence d'auto-Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage à 5 points (Figure N°9) (242).

2.1.2. Applications

1/ détection des Ac anti-ADN double brin (db) dans le sérum humain. La recherche d'Ac anti-ADNdb peut être utilisée conjointement aux signes cliniques et à d'autres tests de laboratoire pour faciliter le diagnostic du LED (243).

2/ détection quantitative des Av anti- β_2 glycoprotéines 1 (β_2 GP1) d'isotype IgG ou IgM dans le sérum humain. La recherche des Ac anti- β_2 GP1 IgG, utilisée conjointement aux signes cliniques et à d'autres tests de laboratoire, contribue à l'évaluation des risques de thromboses auto-immunes comme les thromboses secondaires chez les sujets atteints de Lupus Erythémateux Disséminé (LED) ou de pathologies qui s'en rapprochent (244).

3/détection semi-quantitative des anticorps IgG anti-cardiolipine dans le sérum humain. La présence d'anticorps anti-cardiolipine peut-être utilisée conjointement avec des résultats cliniques et d'autres tests effectués en laboratoire afin d'aider à évaluer le risque d'une thrombose chez les personnes atteintes de LED (245).

4/détection des auto-anticorps anti-ag solubles.

5/détection des auto-anticorps anti-ribosomes.

6/screening pour les AAN.

2.1.3. Mode opératoire (246) voir annexes

2.1.4. Calcul et Interprétation des résultats (246)

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur(en UI/ml) affectée au contrôle faible. La valeur assignée au contrôle faible est indiquée sur son flacon.

2.2.1. Principe (220) (Fig.13)

L'immunofluorescence consiste à visualiser un complexe Ag-Ac à l'aide d'une Ig rendue fluorescente à l'aide d'un fluorochrome colorant fluorescent, comme l'isothiocyanate de fluorescéine, qui se fixe sur l'Ig sans en modifier les caractères immunologiques.

On parlera d'immunofluorescence directe lorsque l'antigène, incubé avec l'anticorps fluorescent, forme un complexe antigène- anticorps fluorescent.

Ag + Ac conjugué fluorescent → lavage → complexe Ag-Ac fluorescent

On parlera d'immunofluorescence indirecte lorsque l'anticorps fluorescent n'est pas spécifique de l'antigène mais d'une immunoglobuline anti-antigène

Ainsi utilise-t-on des anticorps lapin (ou de chèvre) fluorescents spécifiques des IgG ou IgM humaines.

Ag + Ac spécifique non fluorescent → lavage → complexe Ag-Ac + conjugué fluorescent (AC anti-Ag spécifique) → lavage → complexe ternaire fluorescent

2.2.2. Substrat (240)

Au cours du lupus, L'IFI utilise généralement des coupes de foie de rat ou des cellules tumorales humaines HEP-2 et Hep-2000 qui sont incubées avec le sérum des patients.

Les lames sont ensuite étudiées en microscopie à fluorescence et l'on définit des images de fluorescence, par exemple une fluorescence nucléaire homogène ou mouchetée, une fluorescence des mitochondries ou des centromères.

2.2.3. Applications

- dépistage et titrage des auto-ac circulants dans le sérum humain. Parmi Les principaux auto-ac détectés : les anti-nucléaires(ANA) (222).
- Pour identification et titrage des auto-anticorps anti-ADNdb sur cultures d'un parasite flagellé de la mouche (*Crithidia luciliae*) riche en ADN double brin (db) (240).

2.2.4. Mode opératoire (223) voir annexe

2.2.5. Interprétation des résultats (223)

Réaction négative.

Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.

Réaction positive.

Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules HEp-2/Hep 2000.

Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des auto-anticorps présents dans l'échantillon. Les aspects suivants peuvent être observés :

MARQUAGE	ASPECT	ANTIGENES IMPLIQUES	PRINCIPALES MALADIES ASSOCIEES
Homogène	Fluorescence franche du noyau (Scl-70 peut avoir un aspect moucheté)	ADN double brin ADN simple brin Histones Scl-70	Les titres élevés correspondent au LED, les titres plus faibles sont associés au LED ou d'autres connectivités ⁵
Moucheté	Aspect moucheté fin ou granulaire (grossier) du noyau généralement sans marquage des nucléoles	Sm, SS-A, SS-B, RNP entre autres	Les titres élevés correspondent au LED, aux connectivités mixtes, aux sclérodermies ou aux syndromes de Sjögren. Les titres plus faibles correspondent aux autres connectivités.
Nucléolaire	Gros grains fluorescents dans le noyau. Généralement moins de six par cellule avec ou sans aspect moucheté fin.	Pm-Scl, Nucleoline, Ku et autres antigènes nucléaires inconnus	Les titres élevés sont associés aux sclérodermies et aux syndromes de Sjögren ⁶
Centromère	Aspect moucheté discret (souvent multiples de 46)	Centromère chromosomal	Fortement associés aux syndromes de Crest ⁷
Mitochondrie	Aspect moucheté à gros grains sur les filaments cytoplasmiques partant du noyau et traversant le cytoplasme	M2 ^{9,10}	Fortement associés aux syndromes de Crest ⁷
Jo-1	Aspect moucheté fin concentré autour du noyau	Jo-1 (hisyl-tRNA synthase)	Polymyosites, dermatomyosites associées à une maladie pulmonaire interstitielle

2.2.6. Avantage (223)

- Spécificité et Sensibilité
- Possibilité de réaliser des marquages multiples sur un même échantillon de cellules,
- La rapidité et la facilité d'utilisation de cette méthode et aussi une bonne fiabilité de celle-ci.
- De plus en immunofluorescence indirecte, on a une augmentation de l'intensité lumineuse, car il y a plusieurs sites de fixation sur les anticorps primaires, ce qui permet d'avoir plusieurs anticorps secondaires fixés dessus.

2.2.7. Inconvénients

- possibilité de réaction faussement positive ou faussement négative ; (224, 225, 231)
- problèmes de bruits de fond observés peuvent être dus à une dilution non optimale de l'Ac primaire ou une trop forte concentration du fluorochrome;(225)

Pour pallier à ces inconvénients, il existe plusieurs techniques. Tout d'abord, réaliser un témoin négatif pour l'immunofluorescence indirecte, c'est-à-dire mettre que les anticorps secondaires (marqués) en contact avec l'échantillon à analyser. Après une étape de lavage, si le témoin négatif est bon, il ne doit pas avoir de fluorescence émise, car les anticorps secondaires n'ont pas pu se fixer, et ils sont donc partis après l'étape de lavage.

2.3. luminex

2.3.1. Principe (figure n° 15)

Ce système multi-analytique ou multiplex est constitué d'un ensemble de microsphères et d'un cytomètre en flux à deux lasers. La puissance de ce système réside dans le fait qu'il est possible d'analyser simultanément jusqu'à 100 types de microsphères par puits (chaque type de microsphères étant reconnaissable par un code-couleur différent selon son contenu en fluorescence) (232).

Selon l'application envisagée, les microsphères sont recouvertes soit d'un antigène, soit d'un oligo-nucléotide, soit d'un substrat si l'on veut respectivement révéler une liaison antigène-anticorps, une hybridation moléculaire ou une activité enzyme-substrat après addition d'un révélateur marqué par une autre fluorescence, la phycoérythrine (*reporter*) (234).

2.4. Néphélométrie laser

2.4.1. Principe (Figure n°16)

La néphélométrie est considérée comme la méthode de référence du dosage des protéines spécifiques. Elle nécessite un appareillage spécifique qui n'est pas présent dans tous les laboratoires (250).

La néphélométrie permet d'évaluer la concentration d'une protéine spécifique (albumine, immunoglobuline, transferrine, etc.), précipitée par l'anticorps correspondant du sang (153).

Elle consiste à faire traverser la suspension par un rayonnement laser et à recueillir avec une cellule photoélectrique le rayonnement diffusé (153), dont l'intensité de la lumière diffusée est proportionnelle à la concentration de la protéine d'intérêt dans l'échantillon. Le résultat est évalué par comparaison avec un étalon de concentration connue (252).

2.4.2. Interprétation des résultats

Profil protéique : dosage des protéines sériques (chaque protéine séparément) et les résultats sont fournis directement par l'automate.

2.5. Autres

D'autres méthodes sont également utilisées pour la détection des auto-anticorps mais au niveau de notre laboratoire seules l'ELISA, l'IFI et la néphélométrie laser sont disponibles.

- Immunodot: voir annexes;
- Immunodiffusion ;
- Western blot;
- Electrosynérèse.

1. Résultats

1.1. Analyse statistique :

Au cours de cette étude nous avons travaillé avec le test statistique de X^2 avec correction de Fisher (analyse de variance à un facteur) en cas de nécessité pour la comparaison des effectifs, avec un intervalle de confiance de 95% ($p=0.05$).

L'hypothèse nulle est l'absence d'association. Si $p < 0.05$ la différence est dite significative c'est-à-dire que l'association entre les deux variables du test n'est pas liée au hasard.

On a calculé le « p » à l'aide d'un logiciel statistique « compare ».

1.2. Données épidémiologiques

Notre série comporte 13 patients, cinq (38,46%) avaient un âge strictement inférieur à 35 ans, et deux (15,38%) un âge strictement supérieur à 50 ans.

La population de notre étude est totalement féminine. Les 13 patients inclus ont une moyenne d'âge au moment de l'étude de 38 ans [25-64 ans].

Tableau 12 : Répartition des 13 patients selon l'âge

Classe d'âge (ans)	Homme	Femme
[25-35[0	4
[35-45[0	5
[45-55[0	2
[55-65[0	2



Figure 20: Répartition des 13 patients selon l'âge

47% des patients sont originaire du centre, 23 % du sud, 15 % de l'Est et 15 % de l'Ouest.

Les différents traitements utilisés sont : les antipaludéens de synthèse chez 53.84 % des patients, la corticothérapie chez tous les patients sauf deux patients dont on ne dispose pas de renseignement.

1.3. Manifestations cliniques

Le diagnostic clinique des 13 patients présentant des signes NP était assuré par les médecins traitants des différents services du CHU de Blida et conforté par nos résultats: 53,84 % des patients étaient envoyés par le service de médecine interne, 30,77% par le service de Rhumatologie, et 15,38 % étaient des externes. Aucun malade lupique n'a été adressé par le service de psychiatrie et de neurologie. (Tableau 13)

Tableau 13 : Répartition des 13 patients selon les services du CHU de Blida.

Service	MI	Rhumatologie	Externe	Neurologie	Psychiatrie
pourcentage	53,84	30,77	15,38	(0)	(0)

MI : médecine interne

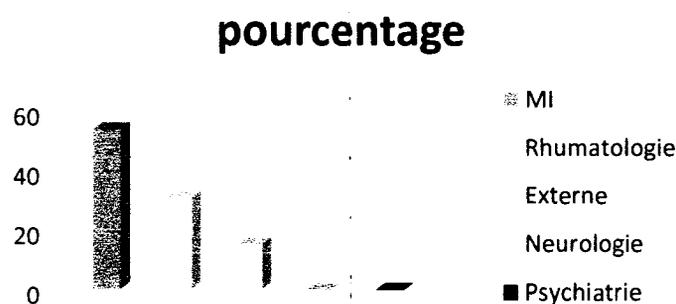


Figure 21: Répartition des 13 patients selon les services du CHU de Blida

13 patients (44,82%) présentent des signes neuropsychiatriques (Tableau 14), parmi 29 patients lupiques explorés.

Les principales manifestations neurologiques et/ou psychiatriques signalées sont :

Les céphalées sont présentes à 61,54%, l'anxiété à 53,85%, le vertige, l'insomnie, la paresthésie des extrémités et l'AVC à 7,79% pour chaque manifestation. Nous n'avons pas observé au cours de notre étude des signes neuropsychiatriques comme la dépression et les démences, ni de convulsion ni de méningites lymphocytaires aseptiques ou autres atteintes médullaires. (tableau14).

Tableau 14 : Manifestations neuropsychiatrique chez les 13 malades.

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage %
Céphalées	8	61.54
Anxiété	7	53.85
Vertige	1	7.69
Insomnie	1	7.69
Paresthésie des extrémités	1	7.69
AVC	1	7.69
Tremblement	1	7.69

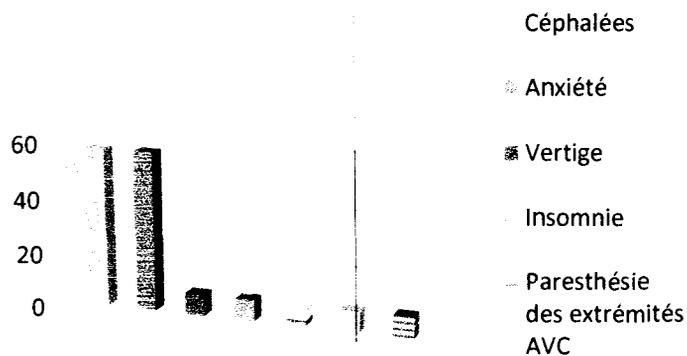


Figure 22 : Manifestations neuropsychiatrique chez les 13 malades.

Plus de 46 % des patients ont une RIC en poussée évolutive, 30,77% ont une RIC non évolutive, 23,08% ont un profil inflammatoire normal. (Tableau 15)

Tableau 15 : Profil inflammatoire de 13 malades.

Profil inflammatoire	Pourcentage %	Nombre
Normal	23,08	3
RIA	0	0
RIC	30,77	4
RIC en poussé évolutive	46,15	6

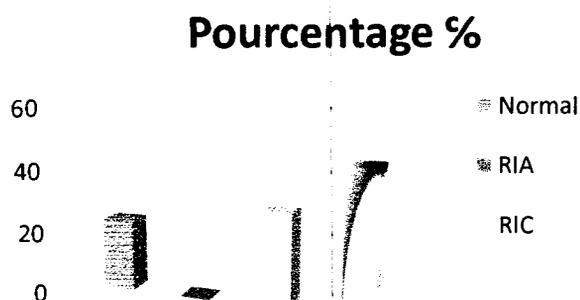


Figure 23 : Profil inflammatoire de 13 malades.

Parmi les 13 patientes, neuf (69,23%) présentent un taux en C3 normal et 4 (30,77%) diminué. Pour le dosage de la fraction C4, sept patientes (53,85%) ont un C4 normal, quatre (30,77%) un C4 diminué, et deux (15,38%) un C4 élevé. Aucune patiente ne présente un taux en C3 élevé et un seul patient avec C3 et C4 diminué. (Tableau 16)

Tableau 16 : exploration du complément chez les 13 patients.

	C3			C4		
	Nle	↘	↗	Nle	↘	↗
n	9	4	0	7	4	2
%	69.23	30.77	0	53.85	30.77	15.38

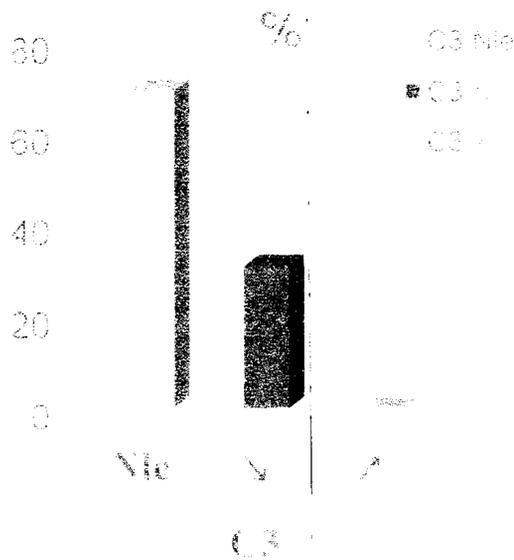


Fig 24: Exploration du C3 chez les 13 patients.

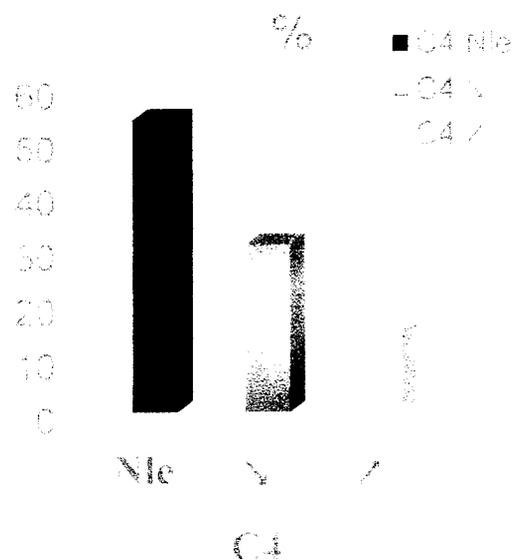


Fig 25: Exploration du C4 chez les 13 patients.

1.4. Les Auto-anticorps

Tous les malades avaient des AAN avec un aspect le plus souvent moucheté (61,54%) ou homogène (38,46%). (Tableau 17)

Tableau 17 : aspect des FAN chez les 13 patients.

	Anti-ADN db	Anti-ribosome	APL
effectif	7	3	1
%	53.85	23.08	7.69

Pourcentage %

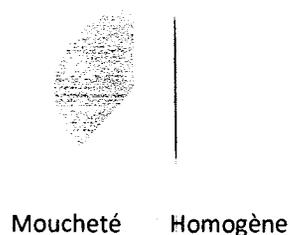


Figure 26 : Aspect des FAN chez les 13 patients.

Dans cette étude, 38,46% des patients ont des Ac anti-ADN db positifs seul ; 15,38% ont des Ac anti-ADN db positifs en association avec l'anti-Rib, 07,69% ont des Ac anti-ribosome seul, 07,69% ont des APL seuls positifs de type β 2GP1.

Aucun patient ne présente des APL en association avec l'anti-ribosome et l'anti-ADN db et 15,38% des patients ne présentent aucun auto-anticorps recherché (APL, anti-ribosome et anti-ADN db). (Tableau 18)

Tableau 18 : Profil sérologique de 13 patients.

Auto-anticorps	Anti-ADN db seul	Anti-Rib seul	APL seul	Anti-Ribosome en association avec l'anti-ADN db
Nombre	5	1	2	2
Pourcentage %	38,46	07,69	15,38	15,38

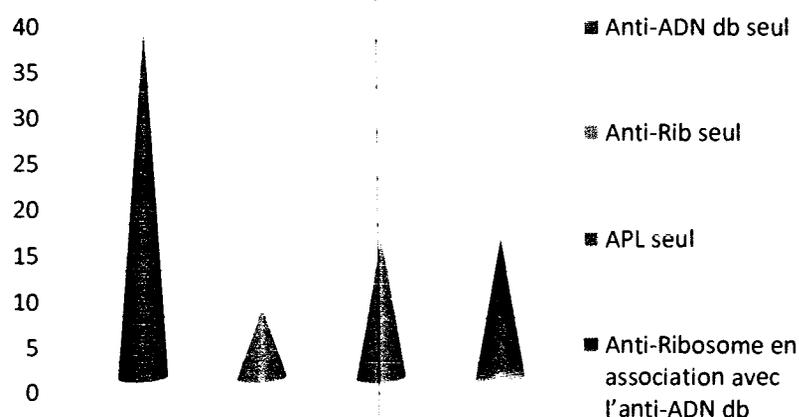


Figure 27 : Profil sérologique de 13 patients.

Aucune corrélation significative n'a été établie entre les signes neuropsychiatriques (céphalées et anxiété) et la présence dans le sérum des trois auto-anticorps (Anti-ADN db/ Anti-ribosome/ APL). (Tableau 19)

Tableau 19 : Association entre les signes neuropsychiatriques (céphalées/anxiété) et les différents auto-anticorps.

	Anti-ADN db			Anti-ribosome			APL		
	N	%	p(IC95)	N	%	p(IC95)	n	%	p(IC95)
Céphalées	3	37,5	0,17	2	25	0,6	1	12,5	0,6
Anxiété	2	33,33	0,2	/	/	/	1	14,29	0,5

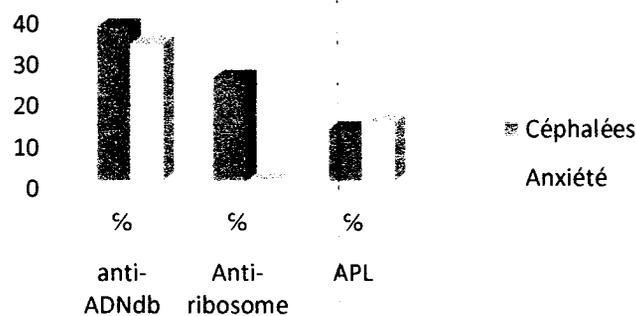


Figure 28 : Association entre les signes neuropsychiatriques (céphalées/anxiété) et les différents auto-anticorps.

Le facteur significativement associés à l'atteinte neuropsychiatrique dans notre série d'étude était l'anti-ADN db ($p=0.02$). Aucune corrélation significative n'a été trouvée avec les autres auto-Ac : anti-Ribosome, APL, anti-Sm et anti-SSA. (Tableau 20)

Tableau 20 : Association entre le lupus neuropsychiatrique et les auto-anticorps

	Anti-ADN db			Anti-Rib			APL			Anti-Sm			Anti-SSA		
	N	%	p(IC95)	n	%	p(IC95)	n	%	p(IC95)	N	%	p(IC95)	n	%	p(IC95)
NPLED	7	77,78	0,02	3	33,33	0,2	1	11,11	0,6	4	44,44	0,49	8	88,88	0,5

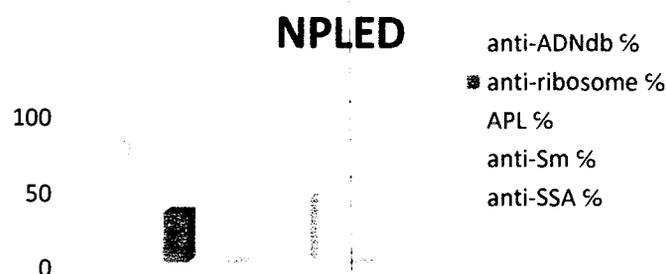


Figure 29 : Association entre le lupus neuropsychiatrique et les auto-anticorps.

Aucune association n'a été trouvée entre le lupus neuropsychiatrique et l'hypocomplément-émie (C3 et C4). (Tableau 21)

Tableau 21 : Association entre le lupus neuropsychiatrique et l'hypocomplémentémie.

	N	%	p(IC95)
NPLED	5	55,56	0.5

Nous avons établi une association significative entre l'hypocomplémentémie et l'anti-ribosome ($p= 0,05$), aucune autre association n'a été trouvée avec les autres auto-anticorps. (Tableau 22)

Tableau 22: Association entre l'hypocomplémentémie et les différents auto-anticorps.

	Anti-ADN db			Anti-ribosome			Anti-SSA		
	n	%	P(IC95)	n	%	P(IC95)	n	%	P(IC95)
Hypocomplémentémie	4	80	0.8	3	60	0.05	5	100	0.4

hypocomplémentémie

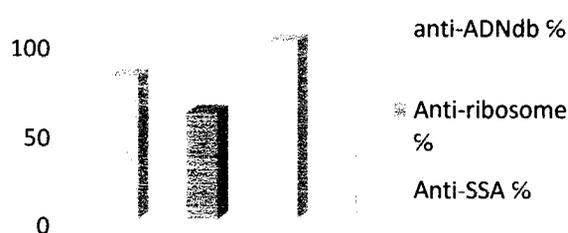


Figure 30 : Association entre l'hypocomplémentémie et les différents auto-anticorps

2. Discussion

La discordance de la fréquence des manifestations neuropsychiatrique entre la littérature (27,3%) (253) et notre étude (44,83%) serait due au nombre faible des personnes inclus dans notre étude mais comme dans la littérature la fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique est assez importante. La fréquence des céphalées au cours du lupus neuropsychiatrique dans notre série est conforme à la littérature, elles sont retrouvées chez 8 patients (61.54%). (253)

Dans la littérature (254), La présence d'anticorps anti-Rib-P chez les patients atteints de LED a été signalé à être associée à un plus jeune âge au début de la maladie, à l'atteinte de plusieurs organes, et à une évolution globalement grave de la maladie, y compris la présence d'une atteinte du système nerveux central. La discordance entre la littérature et les résultats de notre étude serait probablement due à la taille d'échantillonnage relativement faible. Les données indiquent également que les différences dans la pureté des peptides P ribosomique utilisés pourraient être une raison majeure

pour les résultats contradictoires dans la littérature concernant l'association de l'anti-ribosome-P avec le lupus neuropsychiatrique (256,257).

Nous avons aussi constaté que ces auto-anticorps semblent être très spécifiques pour le LED, mais leur valeur pour le diagnostic de lupus neuropsychiatrique semble être limitée, peut-être parce que la positivité de l'anti-Rib-P et les symptômes neuropsychiatriques sont relativement rares. Les incohérences dans leur prévalence et les corrélations cliniques sont devenues un obstacle à leur utilisation en tant que marqueur de diagnostic de la maladie. Ce manque de cohérence peut provenir de plusieurs facteurs, tels que la période entre les manifestations cliniques et le moment du prélèvement sanguin; le nombre des personnes recrutés dans l'étude ; ou les différentes méthodes utilisées pour la détection de ces anticorps.

Selon la littérature, Les deux anticorps anti-ADN db et anti-Sm ont également été signalés à être très spécifique pour les patients atteints de LED; Nous avons confirmé l'association rapportée entre le neurolupus et l'anticorps anti-ADN db.

Dossier N 01 : Cas de médecine interne

Une femme âgée de 43ans, originaire de Laghouat. Elle présente un lupus érythémateux disséminé diagnostiqué en 2001 après son accouchement (1ère grossesse). La polyarthralgie et l'anémie étaient les signes révélateurs de la maladie.

En 2010 son bilan immunologique a donné :

- ✓ FAN positif d'aspect homogène,
- ✓ Ac anti-RNP positif,
- ✓ Ac anti-SSA positif
- ✓ taux de C4 effondré.

En mars 2014 la malade s'est rendue au niveau de notre laboratoire, elle présente des signes cutanés, articulaires, néphrite lupique et souffre de migraine atroce. Elle est sous corticoïde, plaquenil ainsi qu'un TRT antihypertenseur.

On a recherché les FAN par IFI sur cellule Hep2, l'Ac anti-ADN db par IFI sur *Crithidia luciliae*, les APL (anti β 2GP1 et anti-cardiolipine) et l'anti-ribosome par Elisa. La **néphélométrie laser** nous a servi au dosage des classes d'Immunoglobulines ainsi qu'au dosage des fractions C3 et C4 du complément.

Résultat :

- ✓ FAN négatif
- ✓ Anti-ADN db négatif
- ✓ APL négatif

- ✓ Anti-ribosome positif > 20 UI/ml (77,99 UI/ml)
- ✓ C4 effondré.
- ✓ Ig G \nearrow

Discussion :

L'hypocomplémentémie (\searrow C4) avec C3 normal est probablement due à un déficit congénital en C4.

Le profil protéique de la malade témoigne une réaction inflammatoire chronique (Ig G \nearrow).

Les résultats négatifs des FAN et Ac anti- ADN db sont probablement dus au traitement.

Les résultats ont aussi montré un taux très élevé de l'Ac anti-ribosome, un Ac qui est très associé à l'atteinte neuropsychiatrique au cours de lupus. L'atteinte neurologique chez la malade est la migraine qui est rebelle au TRT et qui perturbe sa vie quotidienne.

Une récente étude affirme que les anticorps anti-Rib P peuvent être détectés chez environ 15 à 20% des patients atteints de lupus et ils peuvent être utilisés en tant que marqueur de diagnostic pour la maladie. Le cas de notre malade confirme les données de la littérature la non-négativité de l'anti-ribosome par rapport aux autres auto-Ac montre son importance dans l'établissement d'un diagnostic de LED et essentiellement en présence d'une manifestation neuropsychiatrique.

Conclusion

En absence d'étude contrôlée, le diagnostic du « neurolupus » demeure largement basé sur l'empirisme et l'expérience à la différence des atteintes rénales de la maladie.

La fréquence des manifestations neurologiques est très variable dans les séries de la littérature (24-75%). La constatation de troubles neuropsychiatriques inhabituels doit évoquer et faire rechercher un LES chez la femme jeune.

L'atteinte neurologique et/ou psychiatrique au cours d'un LED est très fréquente et est associé à un taux élevé en anti-ribosome.

L'anti-Ribosome-P a une spécificité élevée pour le LED, la mesure de ce dernier pourrait améliorer la précision du diagnostic du LED. Il peut également être trouvé chez des patients négatifs pour l'anticorps anti-ADN db et anti-Sm et doit donc être discutées dans le classement à venir et les critères de diagnostic de LED.

En raison de la forte valeur prédictive de l'anticorps anti-Rib-P, les patients anti Rib-P positif doivent être soigneusement surveillés et examinés cliniquement. Sur la base de notre étude et d'autres études apparentées, nous proposons que, comme l'anti-Sm et l'anti-ADN double brin, l'anti-Rib-P détecté par une méthode convenable peut être inclus en tant que critère de classification de SLE.

L'idéal pour le diagnostic du NPLED serait la recherche des auto-anticorps spécifique de l'atteinte neuropsychiatrique au cours du lupus dans le LCR, ceci nous permettra de comparer le profil sérologique sanguin et celui du LCR.

A la fin, une collaboration entre les médecins neurologues et psychiatres avec les immunologistes (laboratoire d'immunologie) est importante pour une meilleure prise en charge des patients.

Résumé :

Le lupus érythémateux disséminé peut entraîner des troubles neuropsychiatriques dont les formes peuvent être très différentes selon les patients. Les symptômes pouvant révéler un neurolupus sont très divers et non spécifiques, rendant parfois le diagnostic difficile. Les causes profondes de ces atteintes neuropsychiatriques sont mal connues. Les conséquences sont variables et tardives et peuvent aller de très légers troubles neuropsychiatriques (Migraine/Anxiété) à un état dépressif, psychotique ou AVC.

La place des auto-anticorps dans ces atteintes neuropsychiatriques est encore incertaine. La présence d'anticorps dirigés contre l'ADN db reste un trait particulier du NPLED, ceci a été confirmé par les résultats de notre étude. Il apparaît que ces anticorps sont également capables d'interagir avec les récepteurs NMDA du glutamate. L'implication de l'auto-anticorps anti-ribosome est controversée.

Les anticorps anti-P-ribosome ont été associés à des manifestations du système nerveux central chez les patients lupiques, au cours de notre étude leur prévalence était assez importante (23,07%). Aussi l'association entre l'anti-Rib P et l'hypocomplémentémie était significative mais cela pourrait être dû au nombre relativement faible des patients inclus dans notre étude.

Abstract:

Systemic lupus erythematosus (SLE) can cause neuropsychiatric disorders that manifestations can be very different for each patient. Symptoms that may indicate a neurolupus are diverse and unspecific, and can make diagnosis difficult. The major causes of neuropsychiatric attacks are poorly understood. The consequences are variable and late and can range from minor neuropsychiatric disorders (migraine / anxiety) to depression, psychosis or stroke.

The role of autoantibodies in neuropsychiatric manifestations is still uncertain. The presence of antibodies anti-dsDNA remain a particular trait of NPSLE, this was confirmed by the results of our study. It appears that these antibodies are also capable of interacting with glutamate receptors (NMDA). The involvement of anti - ribosome autoantibodies is controversial.

Anti -Protein P-ribosomal antibodies were associated with central nervous system manifestations in patients with SLE, in our study the prevalence was quite high (23.07 %) . Also the association between anti- P and Rib hypocomplementemia was significant but it could be due to the relatively small number of patients included in our study.

Mots clés: LED, NPLED Anti-rib P, anti-ADN db,

Key words: SLE, NPSLE, anti-dsADN.

REFERENCES :

1. Matzinger, P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science* 296, 301-305.
2. Yasmeen Un Ahmad et Ian Bruce N . Genitic epidemiology : systemic lupus erythematosus .*Arthritis Res.* 2001; 3 (6) : 331-336.
3. Anisur Rahman, Ph.D., et David A. Isenberg, MDN Engl J. Lupus érythémateux disséminé *Med* 2008; 358:929-939 Février 28, 2008
4. Dantchenko N, le juge Satia, Anthony MS. Epidémiologie du lupus érythémateux disséminé. Une comparaison du fardeau de la maladie dans le monde. *Lupus* 2006; 15: 308-318
5. Brey RL, SL Holliday, Saklad AR, et al. Syndromes neuropsychiatriques dans le lupus:. Prévalence utilisant des définitions standardisées. *Neurology* 2002; 58 :1214-1220 .
6. Harel L, Sandborg C, Lee T, et al. Manifestations neuropsychiatriques dans pédiatrique lupus érythémateux disséminé et d'association avec des anticorps antiphospholipides. *J Rheumatol.* 2006; 33 : 1873-1877 .
7. Hanly JG, Urowitz Mo, Sanchez-Guerrero J, et al. Événements neuropsychiatriques au moment du diagnostic du lupus érythémateux disséminé. Une étude internationale mise en place de la cohorte. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 265-273 .
8. Sibbitt WL, Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. L'incidence et la prévalence des syndromes neuropsychiatriques dans pédiatrique début lupus érythémateux disséminé. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1536-1542.
9. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Manifestations neuropsychiatriques dans pédiatrique lupus érythémateux:. Une étude de 20 ans. *Lupus* 2006; 15: 651-657
10. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, et al. La mortalité liée à la maladie cérébro-vasculaire dans le lupus érythémateux disséminé. *lupus.* 2006; 15 : 835-839.
11. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé Revue du Rhumatisme Volume 73, Issue 12, December 2006, Pages 1293–1300.
12. ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 599-608.
13. Sibbitt WL, Sibbit RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-38.
14. *Revue Médicale Suisse* led, syndrome antiphospholipide et SNC M. Gil C. Chizzolini J.-M. Dayer Numéro : 2290 Sujet: Allergologie
15. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults .Eyal Muscal et Robin L. Brey.*Neurol Clin.* Février 2010; 28 (1) : 61-73.
16. . Ainiuala H, J Loukkola, Peltola J, et al. La prévalence des syndromes neuropsychiatriques du lupus érythémateux systémique. *Neurology.* 2001; 57 . :496-500
17. Zhu TY, Tam AS, Lee VWY, et al. Systémique lupus érythémateux avec des manifestations neuropsychiatriques entraîne des coûts élevés de Disease:. Une étude du coût de la maladie à Hong Kong. *Rhumatologie* 2009; 48 . :564-568
18. .Benseler SM, Silverman ED. . Participation neuropsychiatrique dans pédiatrique lupus érythémateux disséminé *Le lupus.* 2007; 16 . :564-571
19. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire et les résultats à long terme de pédiatrie lupus érythémateux:. Une étude longitudinale . *J Pediatr* 2008; 152 . :550-556
20. Heller T, Ahmed M, Siddiqi A, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: Morbidity and mortality in multiethnic population. *Lupus.* 2007;16:908–914.

21. AlSaleh J, Jassim V, ElSayed M, Saleh N, Harb D. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus*. 2008;17:62–6.
22. Bernard Weill, Frédéric Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur, 12 mars 2003 :
23. Mark S Anderson and Maureen A Su, « AIRE and Tcell development », dans *Current opinion in Immunology*, 2011.
24. WILLIAMS MB, BUTCHER EC. Homing of naive and memory T lymphocyte subsets to Peyer's patches, lymph nodes, and spleen. *J Immunol*, 1997, 159, 1746-1752.
25. LECHLER R, GARDEN OA, TURKA LA. The complementary roles of deletion and regulation in transplantation tolerance. *Nature Rev Immunol*, 2003, 3, 147-158
26. KARIM M, BUSHELL AR, WOOD KJ. Regulatory T-cells in transplantation. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14, 584-591
27. De Franco, Robertson, Locksley, *Immunité, Les réponses immunitaires dans les maladies infectieuses et inflammatoires*, éditions De Boeck, 2009, pp. 286-287.
28. ZHENG XX, SANCHEZ-FUEYO A, SHO M et al. Favourably tipping the balance between cytopathic and regulatory T cells to create transplantation tolerance. *Immunity*, 2003, 19, 503-514.
29. Ethan M. Shevach, « *Mechanisms of Foxp3+ T Regulatory Cell-Mediated Suppression* », *Immunity*, 22 mai 2009, volume 30, pages 636 à 645
30. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*2001;294:1540–3
31. Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *ArthritisRheum* 2010;62:1693–701
32. Berghofer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J Immunol* 2006;177:2088–96
33. Seillet C, Laffont S, Tremollieres F, Rouquie N, Ribot C, Arnal JF, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha signaling. *Blood*2012;119:454–64.
34. Munoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Schett G, Voll RE, et al. [The role of incomplete clearance of apoptotic cells in the etiology and pathogenesis of SLE]. *Z Rheumatol*. 2010;69(2):152, 4-6. Die Bedeutung einer unvollständigen Beseitigung apoptotischer Zellen für Ätiologie und Pathogenese des SLE.
35. Nagata S, Hanayama R, Kawane K. Autoimmunity and the clearance of dead cells. *Cell*. 2010;140(5):619-30.
36. John B. Harley, and Judith A. James, Everyone comes from somewhere Systemique lupus erythematosus(SLE) and Epstein-Barr Virus, induction of host interferon(INF) and humoral anti-EBNA1 immunity *Arthritis Rheum*. 2010 June; 62(6): 1571–1575.
37. Maier LM, Wicker LS. Genetic susceptibility to type 1 diabetes. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17:p601.
38. Gregersen PK, Silver J, et al. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1987, 30(11):p1205.

39. Teller K, Budhai L, et al. HLA-DRB1 and DQB typing of hispanic american patients with rheumatoid arthritis : the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol*, 1996, 23(8):p1363.
40. Rizzi M, Ferrera F, et al. Disruption of immunological tolerance : role of AIRE gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 2006, 5:p145.
41. Peterson P, Nagamine K, et al. APECED : a monogenic autoimmune disease providing new clues to self tolerance. *Immunol Today*, 1998, 19(9):p384.
42. Anderson MS, Venanzi ES, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 2002, 298(5597):p1395
43. Bennett ST, Lucassen AM, et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet*, 1995,9(3):p284
44. Pugliese A, Zeller M, et al. The insulin gene is translocated in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet*, 1997, 15(3):p293
45. Gebrehiwet B, Peerschke EI. Role of C1q and C1q receptors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimm*, 2004,7 :p87.
46. Botto M, Agnola CD, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*, 1998, 19:p56 .
47. Taylor PR, Carugati A, et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med*, 2000, 192(3):p359.
48. Anderson, AP, *Annu Rev Immunol*,2004.
49. Karassa FB, Trikalinos TA, et al. Role of the Fcgamma receptor IIa polymorphism in susceptibility to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis : a meta analysis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(6): p1563.
50. Zuniga R, Ng S, et al. Low-binding alleles of Fcgamma receptor types IIA and IIIA are inherited independently and are associated with systemic lupus erythematosus in hispanic patients. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(2):p361.
51. Edberg JC, Langefeld CD, et al. Genetic linkage and association of Fcgamma receptor IIIA(CD16A) on chromosome 1q23 with human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8):p2132.
52. Zuniga R, Markovitz GS, et al. Identification of IgG subclasses and C-reactive protein in lupus nephritis : the relationship between the composition of immune deposits and Fcgamma receptor type IIA alleles. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2):p460
53. Wicker LS, Clark J, et al. Type 1 diabetes and pathways shared by humans and NOD mice. *J Autoimmun*, 2005, 25p29.
54. Kuchroo VK, Umetsu D, et al. The TIM gene family : emerging roles in immunity and disease *Nat Rev Immunol*, 2003, 3:p454.
55. Okazaki T, Maeda A, et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Nat Acad Sci*, 2001, 98(24):p13866.
56. Carter LL, Fouser LA, et al. PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4+ and CD8+ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol*, 2002, 32:p634.
57. Prokunina L, Castillejo-Lopez C, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet*, 2002, 32:p666.
58. Prokunina L, Padyukov L, et al. Association of the PD-1.3 allele of the PDCD1 gene in

- patients with rheumatoid arthritis negative for rheumatoid factor and the shared epitope. *Arth Rheum*, 2004, 50(6):p1770.
59. Smyth D, Cooper JD, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes*, 2004, 53:p3020.
 60. Kyogoku C, Langefeld CD, et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet*, 2004, 75:p504.
 61. Begovitch AB, Carlton VEH, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*, 2004, 75:p330.
 62. Simkins HM, Merriman ME, et al. Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand caucasian cohort. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7):p2222.
 63. Gregersen PK, Batliwalla F. PTPN22 and rheumatoid arthritis : gratifying replication. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(7):p1952.
 64. Hill RJ, Zozulya S, et al. The lymphoid protein tyrosine phosphatase Lyp interacts with the adaptor molecule Grb2 and functions as a negative regulator of T-cell activation. *Exp Hematol*, 2002, 30:p237.
 65. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999 ; 190(11) : 1697- 1710. Epub 1999/12/10.
 66. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J Neurovirol*, 2000, 6(suppl2):pS134.
 67. Hammond SR, English DR, et al. The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 2000, 123:p968
 68. Manson JJ, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Netherlands J Med*, 2003, 61(11):p343.
 69. Werth VP, Bashir M, et al. Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2004, 9(1):p57
 70. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(2):114-7. Epub 2006/01/25.
 71. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepány T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1155-7. Epub 2010/05/05.
 72. Lockshin MD. Sex ratio and rheumatic disease. *Autoimmun Rev*, 2002, 1:p162.
 73. Bynoe MS, Grimaldi CM, et al. Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proc Nat Acad Sci*, 2000, 97(6):p2703.
 74. Kretz-Rommel A, Rubin RL. Disruption of positive selection of thymocytes causes autoimmunity. *Nat Med*, 2000, 6(3):p298.
 75. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A271-6. Epub 2009/11/26.
 76. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002, 347(12):p911.

77. Kamradt T, Göggel R, et al. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends in immunol*, 2005, 26(5):p260.
78. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000, 13(3):p470
79. John B. Harley, and Judith A. James, Everyone comes from somewhere Systemique lupus erythematosus(SLE) and Epstein-Barr Virus, induction of host interferon(INF) and humoral anti-EBNA1 immunity *Arthritis Rheum*. 2010 June; 62(6): 1571–1575.
80. Katz-Levy Y, Neville KL, et al. Endogenous presentation of self myelin epitopes by CNS-resident APCs in Theiler's virus-infected mice. *J Clin Invest*, 1999, 104:p599
81. Katz-Levy Y, Neville KL, et al. Temporal development of autoreactive Th1 responses and endogenous presentation of self myelin epitopes by central nervous system-resident APCs in Theiler's virus-infected mice. *J Immunol*, 2000, 165:p5304
82. Huang, X, Yuang J, et al. Interferon in the pancreases of patients with type I diabetes. *Diabetes*, 1995, 44(6):p658.
83. Somoza N, Vargas F, et al. Changes in HLA, adhesion molecules and autoantigens, restricted T cell receptor V beta usage, and cytokine profile. *J Immunol*, 1994, 153(3):p1360.
84. Bennett L, Palucka AK, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*, 2003, 197(6):p711.
85. Baechler EC, Batliwalla FM, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Nat Acad Sci*, 2003, 100:p2610.
86. Stewart TA. Neutralizing interferon alpha as a therapeutic approach to autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14:p139
100(5):p2610.
87. Fabbri C, Jaboli MF, et al. Gastric autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before, during and after interferon-alpha therapy. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(7):1487.
88. Shioh LR, Rosen DB, et al. CD69 acts downstream of interferon- α/β to inhibit S1P1 and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature*, 2006, 440:p540.
89. Bekeredjian-Ding IB, Wagner M, et al. Plasmacytoid dendritic cells control TLR7 sensitivity of naive B cells via type I IFN. *J Immunol*, 2005, 174:p4043
90. M. Vadacca et al. Il lupus neuropsichiatrico.reumatismo, 2006 ; 58(3) :177-186
91. Kovacs JAJ, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:795–814.
92. Denburg and al. cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1993; 19:815-31.
93. Hanly JG, Urowitz Mo, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. L'analyse rétrospective des événements neuropsychiatriques dans une cohorte de départ de la maladie internationale des patients atteints de lupus érythémateux disséminé. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 . :529-35.
94. Brey RL, SL Holliday, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Syndromes neuropsychiatriques dans le lupus:.. Prévalence utilisant des définitions standardisées *Neurology* 2002; 58: 1214-20
95. G. Lefèvre^a et autres ,Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (2nd part).; La Revue de Médecine Interne, Volume 33, Issue 9, September 2012, Pages 503–513

96. Chehadeh W, Weill J, et al. Increased level of interferon- α in blood of patients with insulin - dependent diabetes mellitus : relationship with Cocksackievirus B infection. *J Infect Dis*, 2000,181:p1929
97. Sibbitt WL, Sibbit RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2026-38.
98. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 129-58.
99. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus : A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995 ; 99 : 153-63.
100. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In : Dubois' *Lupus Erythematosus*, 5th ed. New York : Wallace, 1997 ; 723-54.
101. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GRV. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 568-71.
102. Glanz BI, Schur PH, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr* 1998 ; 29 : 128-31.
103. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine* 1968 ; 47 : 337-69.
104. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallarés L, Chamorro A, Ingelmo M. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine* 1997 ; 76 : 203-12.
105. Stafford-Brady FJ, Urowitz MB, Gladman DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 1105-10.
106. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. *Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum* 2009;60:3378-87. [[Medline](#)]
107. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. *Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol* 2008;65:78-83.
108. Mok CC, Lau CS, Chan EYT, Wong RWS. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus : Clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 467-73
109. Greenberg BM. *The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. Neurologist* 2009;15: 115-21.
110. Levine SR, Langer SL, Albers JW, Welch KMA. Sneddon's syndrome : An antiphospholipid antibody syndrome ? *Neurology* 1988 ; 38 : 798-800.
111. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. *Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis* 2011;70:1726-32.
112. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations : Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.
113. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1819-27.
114. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986 ; 174 : 357-64
115. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 863-7.

116. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive deficit associated with rheumatic diseases : Neuropsychological perspectives. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1363-74.
117. Sofia Madrane, Camillo Ribí. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Suisse* 2012;8:848-853.
118. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:265–273.
119. Eyal Muscal. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* Feb 2010; 28 (1): 61-73.
120. Foster MH. T cells and B cells in lupus nephritis. *Semin Nephrol.* 2007;27(1):47-58.
121. DM levy. Neurocognitive impairment in children and adolescents with SLE. *Nat Clin Pract Rheumatol.* Feb 2009; 5 (2) : 106-114..
122. 32Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. *Lupus.* 2006;15:651–657.
123. Eyal Muscal. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* Feb 2010; 28 (1): 61-73.
124. Luna B, Garver KE, Urban TA, Lazar NA, JA Sweeney. Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev.* 2004 sep-oct;75(5):1357-72.
125. Hoffman IEA, Lauwerys BR, DeKeyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:412–415
126. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2026-38.
127. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 129-58.
128. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus : A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995 ; 99 : 153-63.
129. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In : Dubois' *Lupus Erythematosus*, 5th ed. New York : Wallace, 1997 ; 723-54
130. Sibbitt WL, Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimagerie dans neuropsychiatrique lupus érythémateux disséminé. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 . :2026-2038
131. DAN LIPSKER, JEAN SIBILIA. *Lupus érythémateux.* 2013 ELSEVIER MASSON.
132. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, et al. . Cognition, neurometabolites MRS, et volumétrie IRM non neuropsychiatrique lupus érythémateux systémique: données préliminaires . cognitive et comportementale *Neurology* 2005; 18 . (3) :159-62

133. Piette JC, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome : reflection about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992 ; 19(12) : 1835-7.
134. Glanz BI, Schur PH, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr* 1998 ; 29 : 128-31.
135. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1189-1201
136. Amal Alkhotani. Neuropsychiatric lupus. *Sultan Qaboos University Med J*. 2013 Février; 13 (1) : 19-25.
137. J.-M. Bonnetblanc. Item 117 —Lupus érythémateux disséminé.Syndrome des antiphospholipides. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2012) 139, A102—A111.
138. GOETZ J. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 134-141
139. Accuracy of Anti-Ribosomal P protein Antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54/1. 321-324.
140. Kiss E, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Feb;32(1):37-46.
141. M. Gil C. Chizzolini J.-M. Dayer. Led,syndrome antiphospholipides et SNC. *Revue Médicale Suisse* N° -710 Numéro d'article : 20365. publiée le 01/03/2000.
142. H. AITOUAMAR, B. CHKIRATE, F. JABOURIK, A. ROUICHI, A. BENTAHILA, A.M BELHADJ. LES DÉFICITS EN PROTÉINES DU COMPLÉMENT EN PATHOLOGIE. *Médecine du Maghreb* 1999 n°78.
143. Sofia Madrane, Camillo Ribi. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Suisse* 2012;8:848-853
144. Crispin JC, Kyttaris VC, Terhorst C, Tsokos GC. T cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(6):317-25.
145. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33. Epub 2009/12/30.
146. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. Epub 2012/01/11.
147. Auteurs et membres du Collège des enseignants en dermatologie de France. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* Volume 139, Issue 11, Supplement, October 2012, Pages A3.
148. Lazaro, E. ; Bordes, C. ; Richez, C. Les lymphocytes TCD8 + autoréactifs dirigés contre la myéline sont présents dans le sang des patients affectés d'un lupus neuropsychiatrique.*La Revue de médecine interne* , Volume 31, numéro (Juin 2010), p. . S61

149. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus : prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30 : 985-992.
150. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1) : 312-324
151. Efthimiou P, Blanco M, Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* 2009 ; 19 : 457-468.
152. Amal Alkhotani. neuropsychiatric lupus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Feb 2013; 13(1): 19–25. Published online Feb 27, 2013.
153. Larousse medical. edition 2006. Page 669
154. J.F.G. Cohen-Solal and B. Diamond. Neuropsychiatric lupus and auto-antibodies against ionotropic glutamate receptor (NMDAR). *Rev Med interne*. Feb 2011; 32(2): 130–132.
155. Betty diamant and all. Losing your nerves, maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol*. Jun 2009; 9 (6) : 449-456.
156. Kowal C , Diamant B. *Methods Mol Biol*. 2012; 900:181-206.
157. M. Gil C. Chizzolini J.-M. led, syndrome antiphospholipide et SNC. Sujet: Allergologie. *Dayer Revue Médicale Suisse* . Numéro : 2290
158. Périard P and al. Le syndrome des antiphospholipides. *Revue Médicale Suisse*..Numéro : 2471
159. Alexandra Popescu .neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol*. Sep 2011; 9 (3) : 449-457.
160. Greenwood DL, Gitlits VM, Alderuccio F, Sentry JW, Toh BH. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002;35(2):79–86.
161. Kent M, Alvarez F, Vogt E, Fyffe R, Ng A, Rote N. Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system. *J. Rheumatol*. 1997;24(9):1725–1733. (27)
162. Caronti B, Pittoni V, Palladini G, Valesini G. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies bind to central nervous system. *J. Neuro Sci*. 1998;156(2):211–219. (27)
163. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*. 1987;9:323–339. (27)
164. Hanly J, Robichaud J, Fisk J. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 2006;33(8):1553–1558. (27)
165. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydintug O, Jedryka-Goral A, De Ramon E, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ingelmo M, Hughes GR. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus-clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1, 000 patients. The european working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1993;72:113–124.
166. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):728–734.

167. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anti-cardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):735–741. (27)
168. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 1995;99(4):397–401. (27)
169. Rodriguez AS, Oterino JAM, Hernandez PA. Lupus myelitis. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(20):2267–2268. (27)
170. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. Un sous-ensemble d'anticorps anti-ADN lupus réaction croisée avec le récepteur du glutamate NR2 dans le lupus érythémateux disséminé. [Voir commentaire] *Nat Med.* 2001; 7 . :1189-1193
171. Husebye ES, Stoeber ZM, Dayan M, et al. Les auto-anticorps à un peptide NR2A du récepteur de glutamate / NMDA dans le sérum des patients atteints de lupus érythémateux disséminé. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 . :1210-1213
172. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, et al. Troubles neuropsychiatriques dans SLE sont associés à des anticorps contre les récepteurs NMDA. *Eur J Neurol.* 2005; 12 . :392-398
173. Rahman, Ph.D., et David A. Isenberg, MD *N Engl J Med* 2008; 358:929-939
174. Gaynor B, Putterman C, Valadon P, Spatz L, Scharff MD, Diamond B. Peptide inhibition of glomerular deposition of an anti-DNA antibody. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:1955–60. (45)
175. Putterman C, Diamond B. Immunization with a peptide surrogate for double-stranded DNA (dsDNA) induces autoantibody production and renal immunoglobulin deposition. *J Exp Med.* 1998;188:29–38. (45)
176. Yoshio T, Onda K, Nara H, Minota S. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:675–8. (45)
177. Frago-Loyola H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One.* 2008;3:e3347. (45)
178. Diana Carmona-Fernandes et al. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus : diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med.* 2013; 11: 98. Published online Apr 4, 2013.
179. Sylvie Fournel, Sylviane Muller. revue: lupus. *Médecine thérapeutique.* Volume 6, Numéro 7, 537-46, Août - Septembre 2000.
180. Briani C, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies : an inception cohort study. *J Autoimmun.* 2009 Mar; 32(2):79-84.
181. Wilson HA, Winfield JB, Lahita RG, Kffler D. association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1979;22(5):458-462
182. How A, Dent PB, Liao SK, Denburg JA. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1985;28(7):789-795.
183. Brisnahan B, Oliver M, Williams B, Hughes GR. An antineuronal antibody cross-reacting with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1979;22(4):313-320.

184. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiana GD, Bellisai F, Campanella V, Ferrara GB, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serologic, and HLA class II gene associations. European concerted action on the immunogenetics of SLE. *J Rheumatol* 2000;27(1):135-1341.
185. Bluestein HG. Heterogeneous neurocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin exp immunol* 1979;35(2):210-217.
186. Bresnihan B, Oliver M, Grigor R, Hughes GR. Brain reactivity of lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. *Clin exp immunol* 1977;30(3):333-337.
187. Bluestein HG, Zvaifler NJ. Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J clin invest* 1976;57(2):509-516.
188. Estelle Trysberg et al. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther* 2004, 6:R551-R556.
189. Zvaifler NJ, Bluestein HG. The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 1982;25(7):862-866.
190. Hirano T, Hashimoto H, Shiokawa Y, Iwamori M, Nagai Y, Ksai M, et al. Antiglycolipid autoantibody detected in the sera from systemic lupus erythematosus patients. *J clin Invest* 1980;66(6):1437-1440.
191. Martinez X, Tintore M, Montalban J, Ordi J, Vilardell M, Codina A. antibodies against gangliosides in patients with SLE and neurological manifestations. *Lupus* 1992;1(5):299-302.
192. Winfield JB. Anti-lymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1985;11(3):523-549.
193. Bluestein HG. Neurocytotoxic antibodies in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75(8):3965.
194. Ochola J, Hussain M, Khamashta M, Hughes GR, Vergani D. Detection of brain-reactive autoantibodies in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and cerebral involvement. *J Immunol Methods* 1995;185(2):259-261.
195. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-74. Epub 2009/11/07.
196. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003;197(6):711-23.
197. Gill MA, Blanco P, Arce E, Pascual V, Banchereau J, Palucka AK. Blood dendritic cells and DC-poietins in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2002;63(12):1172-80.
198. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *The New England journal of medicine*. 1979;301(1):5-8.
199. Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nature medicine*. 1999;5(8):919-23.

200. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001;294(5546):1540-3. Epub 2001/11/17.
201. Richez C, Blanco P, Rifkin I, Moreau JF, Schaefferbeke T. Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2011;78(2):124-30. Epub 2010/10/22.
202. Olivier Meyer. Critères de classification : mode d'emploi pour le diagnostic de lupus systémique. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 142 – 149.
203. Michelle Petri, Ana-Maria Orbai et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. Aug 2012; 64(8): 2677-2686.
204. Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA. *Immunity*. 2013;38(5):870-80. Epub 2013/05/28.
205. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annual review of immunology*. 2005;23:307-36. Epub 2005/03/18.
206. Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):201-11
207. Joo H, Coquery C, Xue Y, Gayet I, Dillon SR, Punaro M, et al. Serum from patients with SLE instructs monocytes to promote IgG and IgA plasmablast differentiation. *J Exp Med*. 2012;209(7):1335-48. Epub 2012/06/13.
208. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2011;3(73):73ra20.
209. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2011;3(73):73ra19.
210. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(21):9813-8. Epub 2010/05/05.
211. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, Richez C, Lazaro E, Douchet I, et al. Platelet CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2010;2(47):47ra63.
212. Hagberg N, Berggren O, Leonard D, Weber G, Bryceson YT, Alm GV, et al. IFN-alpha production by plasmacytoid dendritic cells stimulated with RNA-containing immune complexes is promoted by NK cells via MIP-1beta and LFA-1. *J Immunol*. 2011;186(9):5085-94.
213. M. Gil C. Chizzolini J.-M. Dayer. Led, syndrome antiphospholipides et SNC. *Revue Médicale Suisse* N° -710 publiée le 01/03/2000.
214. Trysberg E, Tarkowski A. Cerebral inflammation and degeneration in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:527-33

215. Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol* 2009;19:457-68
216. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979 ; 8 : 212-221.
217. Allen IV, Millar JH, Kirk J, Shillington RK. Systemic lupus erythematosus clinically resembling multiple sclerosis and with unusual pathological and ultrastructural features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42 : 392-401.
218. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. . Métalloprotéinases de la biologie et de la pathologie du système nerveux *Avis Nature Neuroscience* . 2001; 2 . (7) :502-511
219. Agrawal SM, L Lau, Yong VW. MMP dans le système nerveux central: Où les bons vont mal *Séminaires en biologie cellulaire et développementale* . 2008; 19 . (1) :42-51
220. C. AUDIGIÉ, G. DUPONT, F. ZONSZAIN. Principes des méthodes d'analyse biochimique: tome 2 / CI AUDIGIÉ 1992
221. Kwiecinski J, Klak M, Trysberg E, Blennow K, Tarkovski A, Jin T. Relations entre les niveaux de liquide céphalo-rachidien élevés de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 et la destruction neuronale chez les patients atteints de neuropathologie lupus érythémateux disséminé. *Arthritis Rheum*.2009; 60 (7) :2094-2101.
222. nova lite 704170
223. NOVA Lite® HEP-2. 704230, 704235
224. VECTOR LABORATORIES. VECTASTAIN troubleshooting guide.
225. SCHNELL and al. reduction of lipofuscin-like autofluorescence in fluorescently labeled tissue. *J. histochem. Cytochem.* 1999, 44, 719-730
226. Moore et Lisak 1995, Abbott et al 2006, Senecal et Raymond 2004

227. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-8.
228. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
229. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
230. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
231. NEUMANN M., GABEL D. simple method for reduction of autofluorescence in fluorescence microscopy. *J. histochem. Cytochem.* 2002,50,437-439

232. Fulton RJ, McDade RL, Smith PL, Kienker LJ, Kettman JR. Advanced multiplexed analysis with the FlowMetrix™ system. *Clin Chem* 1997 ; 43 : 1749-56
233. Jennings J.E., Sundgren P.C., Attwood J., McCune J., Maly P. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance *Neuroradiology* 2004 ; 46 : 15-21
234. A. Cesbron-Gautier et al. Technologie Luminex: application aux typages HLA par biologie moléculaire (PCR-SSO) et à l'identification des anticorps anti-HLA. *Annales de Biologie Clinique*. Volume 62, Numéro 1, 93-8, Janvier - Février 2004, Dossier
235. Eyal Muscal. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* Février 2010; 28 (1) : 61-73.
236. Alexandra Popescu. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol*. Septembre 2011; 9 (3) : 449-457.
237. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194-9.
238. Burnett et al. Systemic lupus erythematosus. *MedLink Neurology* 2005.
239. Dr Laurent Laloux Wang M et coll. : Long-term outcome of early neuropsychiatric events due to active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2012; 64 : 833-837
240. Sylvie Fournel, Sylviane Muller. Les auto-anticorps dans le lupus. *Revue : Lupus*. Volume 6, Numéro 7, 537-46, Août - Septembre 2000
241. Voller A, Bartlett A, Bidwell DE. Enzyme immunoassays with special reference to ELISA techniques. *J Clin Pathol*. 1978 Jun;31(6):507:20
242. Erickson, E., S. Najmey, L. Keil, H. EL-Kadi, and V. DeBari. Reference calibrators for IgG antibodies to α 2-glycoprotein I: preparation, properties and availability to investigators. *Clinical Chemistry*, 42: 1116-1117, 1996.
243. Quanta lite ds DNA Elisa 708510.
244. Quanta lite B2GPI IgM/IgG 708670
245. Quanta lite ACA IgG III 708625
246. QUANTA Lite® α 2GPI IgG ELISA 708665
247. Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Conférence de consensus *Helicobacter pylori* - Révision 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:C95-C104.
248. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* . Serologic testing. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:853-62.
249. GEERTS, 2006
250. F Thuillier, C Demarquilly, and al. Turbidimétrie ou néphélémétrie : quel choix pour les dosages de l'albumine, l'ApoA, la CRP, l'haptoglobine, l'IgM et la transthyréline. *Annales de Biologie Clinique*. Volume 66, Numéro 1, 63-78, Janvier-Février 2008, article original
251. www.ceaeq.gouv.qc.ca/methodes/pdf/MA103Tur10.pdf
252. DADE BEHIND. CardioPhase*hsCRP. OQIY G21 E0542 (1771).

253. H Bachir ; W Ammouri ; H Harmouche et al. Les manifestations neuropsychiatriques au cours du lupus systémique. Etude monocentrique de 95 cas. Revmed 2011.

254. Diana Carmona-Fernandes, Maria José Santos et al. Anti –ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. BMC Med.2013;11; 98.

255. Kiss E, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? . Clin Rev Allergy Immunol. 2007 Feb;32(1):37-46.

256. Mahler M, Ngo JT, Schulte-Pelkum J, Luetlich T, Fritzler MJ: Limited reliability of the indirect immunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies. Arthritis Res Ther 2008, 10:R131.

257. Olesinska M1, Chwalinska-Sadowska H, Wiesik-Szewczyk E, Mielnik P, Zabek J. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in patients with antiribosomal P protein antibodies. Pol Arch Med Wewn. 2010 Mar; 120(3):76-81.

258. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Farías P, et al. Antiribosomal-P auto-anticorps du lupus psychiatrique ciblent une protéine roman de surface neuronale provoquant l'afflux de calcium et de l'apoptose. J Exp Med. 2007; 204 . :3221-34.

ANNEXES :

Tableau n°1 : Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LED d'après le comité ad hoc du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique (213).

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
1. Méningite aseptique	1. Syndrome de Guillain-Barré
2. Atteinte cérébro-vasculaire	2. Syndrome dysautonomique
3. Syndrome démyélinisant	3. Mono-neuropathie
4. Céphalées	4. Myasthénie
5. Convulsions	5. Atteinte des paires crâniennes
6. État confusionnel aigu	6. Plexopathie
7. Myélite transverse	7. Polyneuropathie
8. Mouvements anormaux	
9. Dysfonctions cognitives	
10. Troubles de l'humeur	
11. Troubles anxieux	
12. Psychose	

Tableau n°2 : Atteintes neurologiques et psychiatriques pouvant survenir dans le cadre d'un lupus érythémateux systémique (LED) (117).

Types d'atteintes

Troubles cognitifs

10-20% (si recherches systématiquement un tiers des patients)
3-5% dysfonction sévère
Surtout troubles de l'attention, de la mémoire visuelle ou verbale et ralentissement psychomoteur

Troubles de l'humeur

6-12% (principalement épisodes dépressifs)

Troubles anxieux

4-6%

Psychose

3% (survient dans 2/3 des cas au moment du diagnostic ou dans l'année qui suit)

Crises comitiales

7-10% (habituellement crises tonico-cloniques généralisées, le plus souvent épisode unique)

Maladie cérébrovasculaire

5-10% (-80% accidents vasculaires ischémiques ou transitoires, atteintes ischémiques multifocales 7-12%, hémorragies intracérébrales 3-5%, thromboses sinusiennes 2%)

Céphalées

20-40%

Mouvements anormaux

0,6%, le plus souvent choréa et la plupart du temps atteinte bilatérale

Etat confusionnel aigu

3%

Myélopathie

1-1,5% (le plus souvent myélite transverse aiguë)

Myélopathie (suite)

Méningite aseptique

Causes secondaires à exclure et mécanismes impliqués dans le cadre du LES

Médicaments

Bêta-bloquants, antihistaminiques, antidépresseurs, antiepileptiques, AINS

Autres causes secondaires

Désordre métabolique, AVC, néoplasies du SNC, traumatismes, encéphalopathie hypertensive

Facteurs confondants

État dépressif, stress émotionnel, asthme général, troubles du sommeil, syndrome douloureux diffus, âge avancé, faible niveau d'acquisition

Atteinte spécifique du LES

(atteintes sévères associées à un LES actif ou ayant entraîné des dommages)

Anticorps APL, anti-NMDAR, insuffisance mitrale ou endocardite verruqueuse

Causes sans lien direct avec LES

Infections, AVC, troubles électrolytiques, insuffisance rénale ou hépatique, néoplasies du SNC, traumatismes, décompensation de troubles psychiatriques préexistants

Médicaments/toxiques

Corticostéroïdes systémiques à forte dose, médicaments neurotoxiques, abus de substances et syndrome de sevrage

Atteinte spécifique du LES

ARP, anti-NMDAR

Causes organiques sans lien direct avec LES

Infections du SNC, troubles électrolytiques, urémie, hypertension maligne, néoplasies intracérébrales

Médicaments/toxiques

Antimalariques surdoses, cyclophosphamide, PRES, syndrome de sevrage

Atteinte spécifique du LES

(majorité des crises dans l'année suivant le diagnostic et en association avec une maladie systémique active)

Action prothrombotique ou neurotoxique directe des APL, anticorps anti-5m, associés à d'autres manifestations de NPSLE (atteinte cérébrovasculaire, psychose)

Facteurs de risque classiques

Hypertension, hyperlipidémie, âge, sexe masculin, hyperhomocystémiémie, fibrillation auriculaire, etc.

Atteinte spécifique du LES

(association avec un LES actif ou ayant entraîné des dommages d'organes, avec moitié des accidents vasculaires cérébraux survenant dans les 2 à 4 ans après le diagnostic)

- Ischémie par occlusion de grands vaisseaux (APL, rupture de plaque d'athéromatose accélérée, embolies sur endocardite verruqueuse ou paradoxales)
- Ischémie plus diffuse sur angiopathie non inflammatoire des petits vaisseaux (prolifération endothéliale, microthromboses), vasculite franche rare

Céphalées primaires

Migraines, céphalées de tension, cluster headache

Céphalées secondaires: causes sans lien direct avec LES

Processus infectieux, néoplasie, AVC, hémorragie sous-trachnéidienne

Céphalées secondaires: atteinte spécifique du LES

Méningite aseptique, TVC, hypertension intracrânienne bénigne, névrite optique, céphalées réfractaires au traitement (lupus headache)

Médicaments

Œstrogènes

Atteinte spécifique du LES (signe précoce d'une atteinte cérébrale)

APL

Causes sans lien direct avec LES

Infections, AVC, troubles électrolytiques, insuffisance rénale ou hépatique, néoplasies du SNC, traumatismes

Atteinte spécifique du LES (le plus souvent dans le cadre d'une maladie systémique active)

Associée à d'autres manifestations NPSLE, en particulier maladie cérébrovasculaire

Causes non immunologiques

Compression médullaire, myélite virale ou bactérienne, myélopathies toxiques

Cause immunologique en dehors du LES

Sclérose en plaques, syndrome de Sjögren, sarcoidose

Atteinte spécifique du LES

(moitié des cas, présentation inaugurale du LES ou survenant dans la première année du diagnostic)

Vasculite secondaire à la formation de complexes immuns, occlusion vasculaire due aux APL, effet cytotoxique médié par anticorps, dégénérescence de la substance blanche, lésions plus segmentaires, anticorps anti-AQP4

Infections et néoplasies

Virus, mycobactéries, borreliose, infections fongiques, parasites, abcès paravertébraux, méningite carcinomateuse

Médicaments déclencheurs

Ibuprofène, diclofénac, azathioprine, cotrimoxazole, pyrazinamide et immunoglobulines intraveineuses

NPSLE: lupus neuro-psychiatrique, APL: anticorps antiphospholipides, AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens, SNC: système nerveux central, NMDAR: récepteur N-méthyl-D-aspartate, PRES: syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, AQP4: aquaporine 4 (neuromyélite optique), TVC: thrombose veineuse cérébrale, AVC: accident vasculaire cérébral, ARP: anticorps antiribosomes P

Tableau n°3 : Modulateurs de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (154).

Situation clinique	Médiateurs	Substances	effet sur la BHE
Infection bactérienne ou virale	Lipopolysaccharides	LPS	Destabilization
	Protéines virales	VIH	Destabilization
Réaction inflammatoire	Cytokines	TNF-alpha	Variable
		IL1-béta	Destabilization
		IL-6	Destabilization
		IFN de typel	Renforcement
	Anticorps circulants	<u>Anti FHA*</u>	Destabilization
		<u>Anti AQ4**</u>	Destabilization
Stress, Traumatismes Ischémie	Epinéphrine	Epinéphrine	Destabilization
	Glutamate	Glutamate	Destabilization
	Substances Vasoactives	Bradykinine	Destabilization
		Histamine	Destabilization
Déséquilibre hormonal	Estrogènes	17 béta-estradiol	Renforcement
	Glucocorticoides	Dexaméthasone	Renforcement
Substances addictives	Alcool	Ethanol	Destabilization
	Narcotiques	Cocaïne	Destabilization
	Tabac	Nicotine	Destabilization
	Café	Caféine	Renforcement

* Hémagglutinine filamenteuse

** Aquaporine (adapté d'après Diamond et al.

Tableau n°4 : Les recommandations publiées par l'EULAR pour le diagnostic de LED résumées dans le tableau (Principaux signes clinico-biologiques caractéristiques du lupus systémique) (195).

Bilan biologique	Hémogramme, VS, CRP et Electrophorèse des protéines sériques (principalement albuminémie et gammaglobulinémie), créatininémie, ECBU (leucocyturie, hématurie, bactériurie) et protéinurie des 24 heures,
Bilan immunologique	- Au moment du diagnostic : Fraction C3 et C4 du complément, anticorps anti-noyaux, anti-ADN, anti-Ag nucléaires solubles, anti-phospholipides - Ré-évaluation chez patient préalablement négatif : anti-phospholipides : avant une grossesse, une chirurgie, une transplantation, l'introduction d'un traitement contenant des oestrogènes, lors d'un nouvel épisode neurologique ou vasculaire
Atteinte articulaire	Interrogatoire : arthralgies et/ou arthrite Clinique : nombre d'articulations touchée
Atteinte cutanéomuqueuse	Caractérisation des lésions : - spécifiques - non spécifiques - mimant des lésions lupiques - iatrogènes
Atteinte rénale	Protéinurie des 24 heures, ECBU et tests immunologiques (complément et anti-ADN) Tension artérielle
Atteintes du système nerveux central	Recherche d'antécédents neuro-psychiatriques (convulsion, paresthésie, parésie, céphalées, épilepsie, dépression ...)
Atteinte pulmonaire	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, toux Clinique : râles ou crépitants dans les champs pulmonaires, épanchement pleural
Atteinte cardiaque	Interrogatoire : douleur thoracique, dyspnée, facteurs de risque d'athérosclérose Clinique : oedème des membres inférieurs, tension artérielle, souffle cardiaque ou carotidien, rythme cardiaque
Atteinte ophtalmologique	Examen par un ophtalmologiste
Atteinte vasculaire	Recherche d'un syndrome de Raynaud, de facteurs de risque de thrombose, et d'une claudication intermittente
Atteinte digestive	Interrogatoire : recherche de symptômes digestifs

Tableau n°5 : Critères ACR 1982 révisés, mis à jour en 1997, pour la classification du lupus érythémateux disséminé (202).

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
 - anémie hémolytique ou
 - leucopénie (< 4000/mm³ à 2 occasions au moins) ou
 - lymphopénie (< 1500/mm³ à 2 occasions au moins) ou
 - thrombopénie (< 100000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique :
 - anticorps anti-DNA natif ou
 - anticorps anti-Sm ou
 - présence d'anticorps antiphospholipides : anticorps anti-cardiolipine IgG ou IgM ou anticoagulant circulant par deux tests validés ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois) confirmée par un test de Nelson ou un FTA abs négatifs
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Tableau n°6 : Démarches diagnostiques devant des manifestations neuropsychiatriques au cours d'un LED (131). Voir partie. 5.1.3. Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LES d'après le comité ad hoc du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuropsychiatrique

Tableau n°7 : Examens biologiques à pratiquer en cas de suspicion de LED (131). Voir partie 5.3. signes biologiques évocateurs.

Tableau n°8 : lupus neuropsychiatrique : principaux diagnostics différentiels (131). Voir partie 5.7. diagnostics différentiels.

Tableau n°9 : récapitulatif des traitements des manifestations neuropsychiatriques du LED inspiré des recommandations de l'EULAR 2011.

récapitulatif des traitements des manifestations neuropsychiatriques du LED inspiré des recommandations de l'EULAR 2011 (131).

Manifestations présumées inflammatoires :

SNC : myélites, névrites optiques et autres syndromes démyélinisants, méningites aseptiques, syndromes confusionnels

SNP : polyneuropathies présumées inflammatoires (polyradiculonévrite, multinévrite, ganglionopathie)

A discuter: psychoses, troubles de l'humeur caractérisés, syndromes épileptiques, troubles cognitifs non associés à des lésions vasculaires, chorée, myasthénie*

Manifestations thrombotiques associées aux

aPL**(accidents ischémiques cérébraux dont accidents ischémiques transitoires)

A discuter : troubles cognitifs, chorée, myélite ou neuropathie optique associée à des aPL**avec des arguments pour une atteinte ischémique***

Autres manifestations :

SNC : troubles de l'humeur caractérisés, psychoses, syndromes épileptiques, troubles cognitifs, chorée

SNP : polyneuropathies axonales longueur-dépendantes ou neuropathie des petites fibres, myasthénie

Dans tous les cas

Glucocorticoïdes

Méthylprédnisolone 500 à 1000 mg/j, 3-5j, puis relais par corticothérapie orale à 1 mg/kg/j en décroissance progressive

+/- immunosuppresseurs

CYP(750mg/m², mensuel, 6-12 mois), éventuellement relayé par AZA/MMF ou AZA/MMF d'emblée dans les cas les moins sévères

A discuter :IgIV, plasmaphérèse, rituximab(cas sévères et/ou réfractaires)

Prévention secondaire : anticoagulants

(warfarine)

Objectif d'INR controversé(entre 2 et 3, HAS 2008)

Prévention primaire : anticoagulants

plaquettaires aspirine à faible dose ou clopidigrel

+Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires et de l'inflammation systémique (e.g traitement antimalarique)

Traitement symptomatique :

Antiépileptiques, antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur, antipsychotiques, neuroleptiques, rééducation cognitifs, coantalgiques, pyridostigmine

A discuter : traitement à visée anti-inflammatoire*(cf.supra)

Ecarter une cause iatrogène ou

infection opportuniste**+ correction des facteurs****aggravants(infection, hypertension, métabolique)**

CYP : cyclophosphamide; AZA :azathioprine; MMF :mycophénolate mofétil ; Iglv : immunoglobulines intraveineuses.

*cas sévères et/ou réfractaires et/ou associés à des signes d'inflammation systémique.

**présents à titre moyen à élevé de façon persistante.

*** lésions vasculaires de la substance blanche cérébrale, amputation du champ visuel altitudinale, atteinte du cordon antérieur de la moelle, survenue brutale ou évolution par à-coups.

Tableau n°10 : Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique. Voir partie N°5: diagnostic (203).

Tableau n°11: rôle potentiel des NETs dans l'auto-immunité (210).

NET proteins with potential roles in autoimmunity.

Protein	Present in disease-specific NETs (by IF)	Present in PMA-induced NETs (by proteomics)	AutoAbs	Role(s) in auto-immunity
Histones	All by definition	Yes	SLE, Felty's	AutoAg in SLE and Felty's; pro-thrombotic
MPO	SLE, psoriasis, SVV, gout	Yes	SVV, SLE	AutoAg in SVV, oxidative stress?
Proteinase 3	SVV	Yes	SVV, SLE	AutoAg in SVV
CD11b	SLE	No	SLE	Binds ICs to activate pDCs
HNP α-defensins	SLE	Yes	SLE	Binds ICs, predisposes to CVD?
HMGB1	SLE, gout	No	Unknown	Binds ICs, pro-inflammatory
IL-17	SLE, psoriasis	No	SLE, psoriasis	Pro-inflammatory
C1q	SLE	No	SLE	Activates complement, protects from degradation?
Elastase	SLE, psoriasis	Yes	SLE	Unknown
Lactoferrin	Unknown	Yes	SLE	Unknown
Cathepsin G	Unknown	Yes	SLE	Unknown
Calprotectin	Unknown	Yes	Unknown	Unknown
α-amylase	Unknown	Yes	SLE	Unknown
Catalase	Unknown	Yes	SLE	Oxidative stress?

*Urabev et al. (2017) auto-Ab, autoantibody; auto-Ag, autoantigen; IC, immune complex.

NET, neutrophil extracellular trap; IF, immunofluorescence; SLE, systemic lupus erythematosus; SVV, small vessel vasculitis; CVD, cardiovascular disease.

Tableau n°12 : les principales anomalies sérologique.

Signes Neuropsychiatrique	Aspect FAN	Anti-ADN double brin	Anti-Ribosome	Anti-phospholipides		TRT
	Moucheté	-	-	-	-	+ /plaquénil
	Homogène			-	-	+ /plaquénil
	Moucheté		-	-	-	+ /plaquénil
	Homogène			-	-	+ /plaquénil
	Moucheté		-	-	-	+ /plaquénil
	Homogène	-		-	-	/
	homogène		-	/	/	+
	moucheté	-	-	-	-	+ /plaquénil
	moucheté	-	-	-	-	+ /plaquénil
	moucheté	-	-	-	-	+
	homogène		-	-	-	
	Cent+moucheté	-	-	-	-	+ /plaquénil
	moucheté		-	-	-	+

Tableau n°13 :

	Origine	service
	Médea	MI
	Constantine	EXT
	Addrar	MI
	Addrar	MI
	Blida	MI
	Laghouat	MI
	Ain Eldefla	MI
	Blida	Ext
	Blida	Rhumatologie
	Tipaza	MI
	Tizi-Ouzou	Rhumatologie
	Chelef	Rhumatologie
	Djidjel	Rhumatologie

Figure n°1: Diffusion-weighted image in a 50-year-old male patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome showing right cerebellar infarction (infarctus cérébelleux droit) (136).

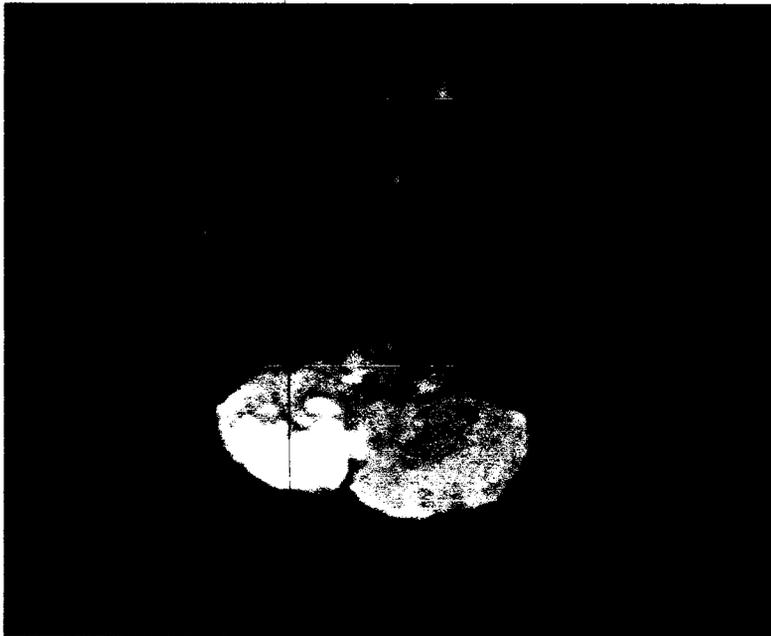


Figure n° 2: Représentation schématique des mécanismes possibles de régulation de l'afflux et l'efflux des anticorps à travers la barrière hémato-encéphalique (155).

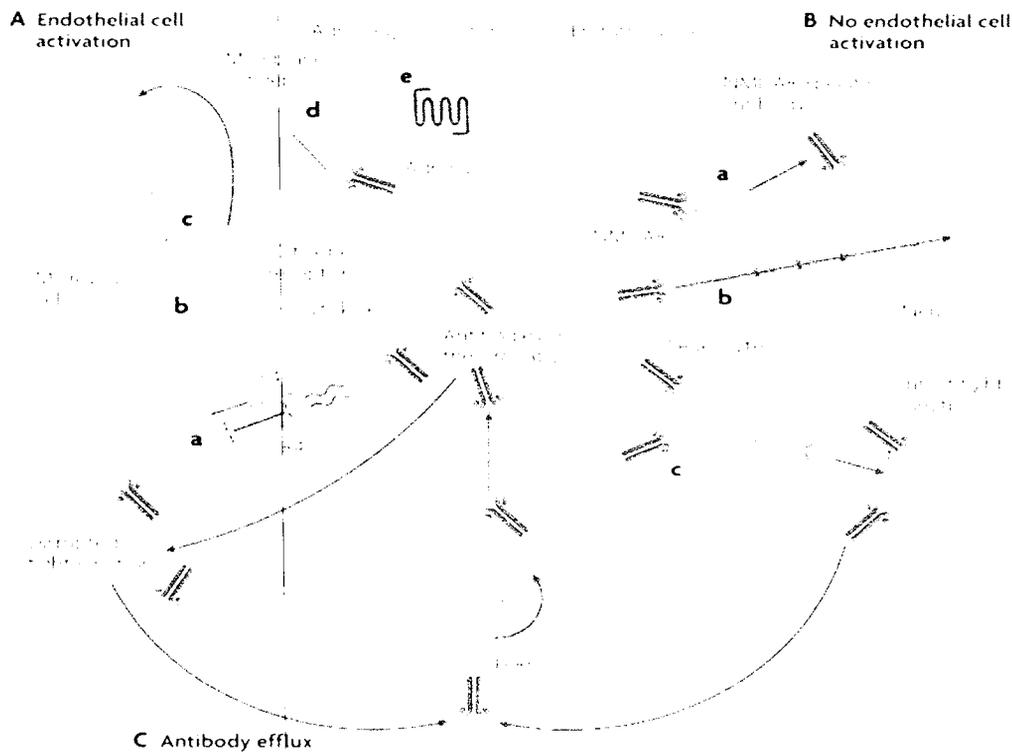


Figure n°3 : récepteur NMDA

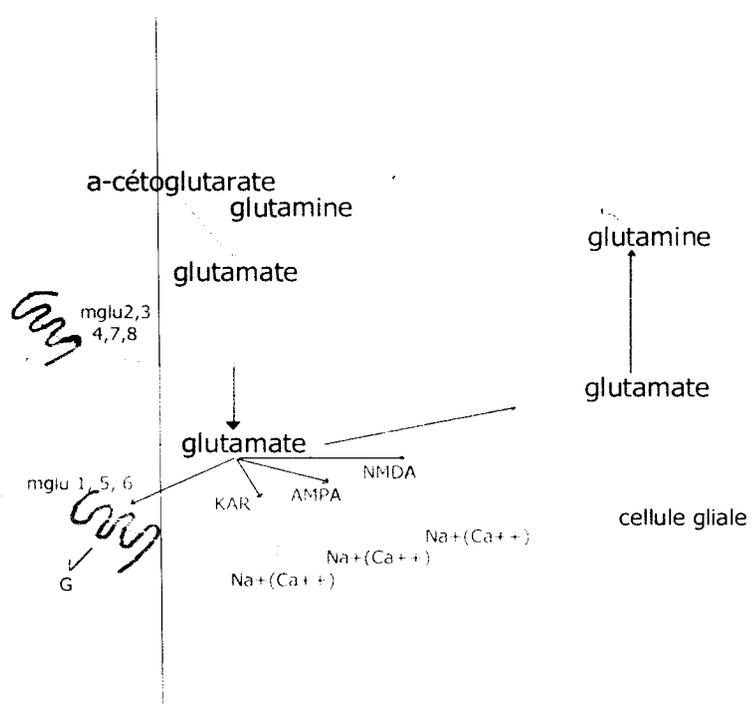


Figure n° 4: récepteur NMDA

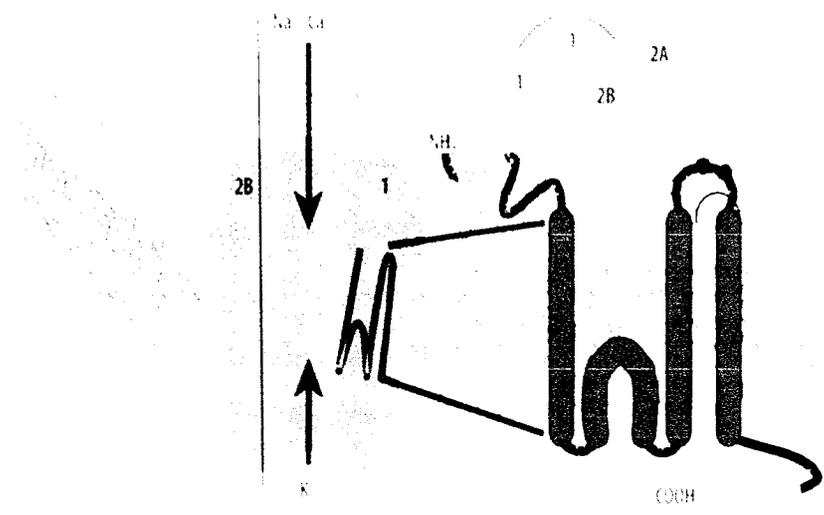


Figure n° 5: Les principaux complexes supramoléculaires reconnus par les auto-Ac dans le LED (179).

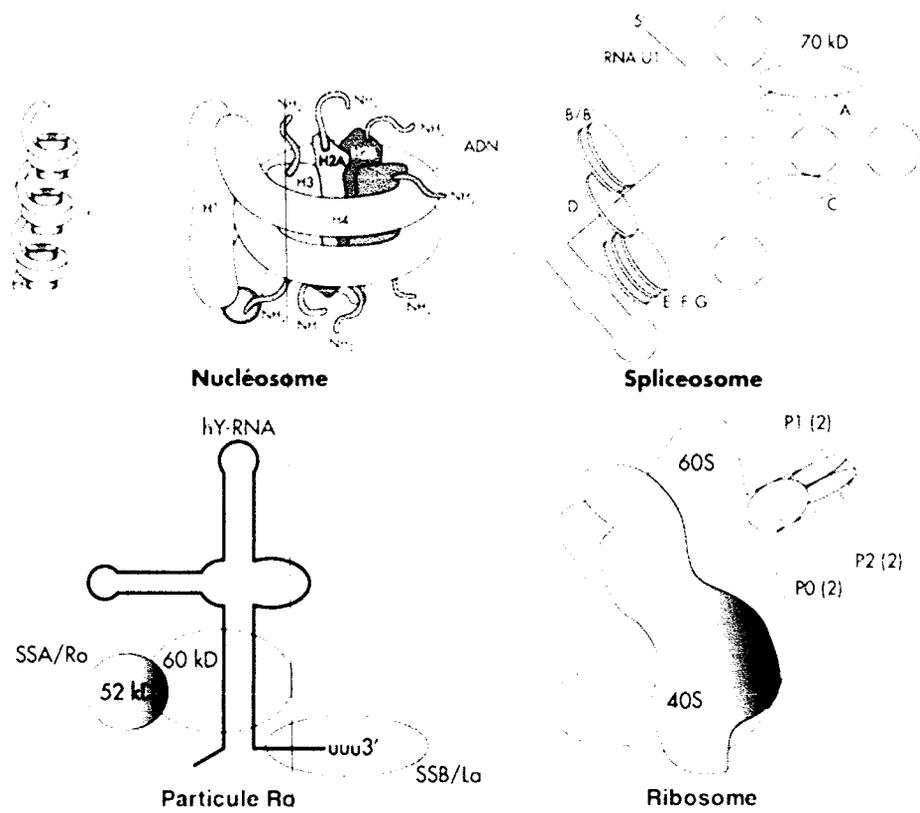


Figure n° 6: Principaux signes clinico-biologiques caractéristiques du lupus érythémateux systémique (227).

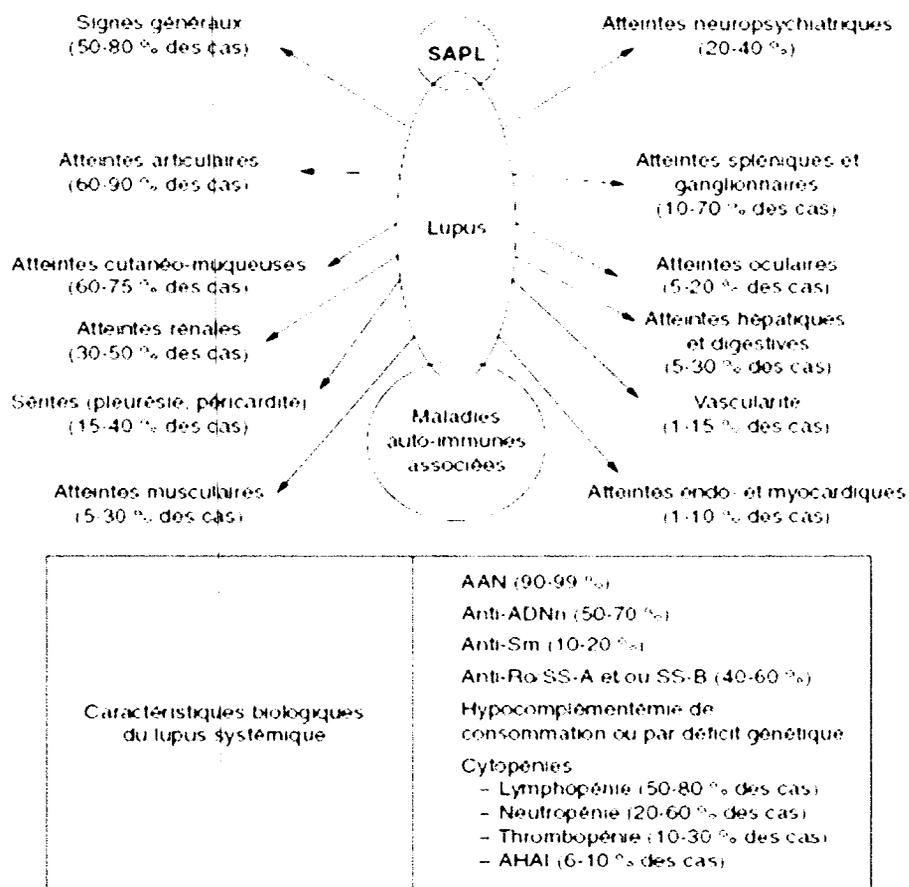


Figure N°7 :Netose : libération de « neutrophil extracellular traps » (NETs) par les PN activés (208).

Netose : libération de « neutrophil extracellular traps » (NETs) par les PN actives

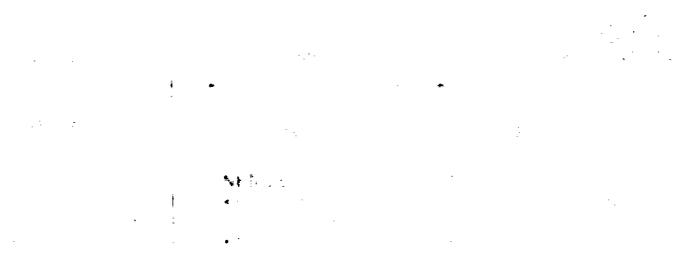
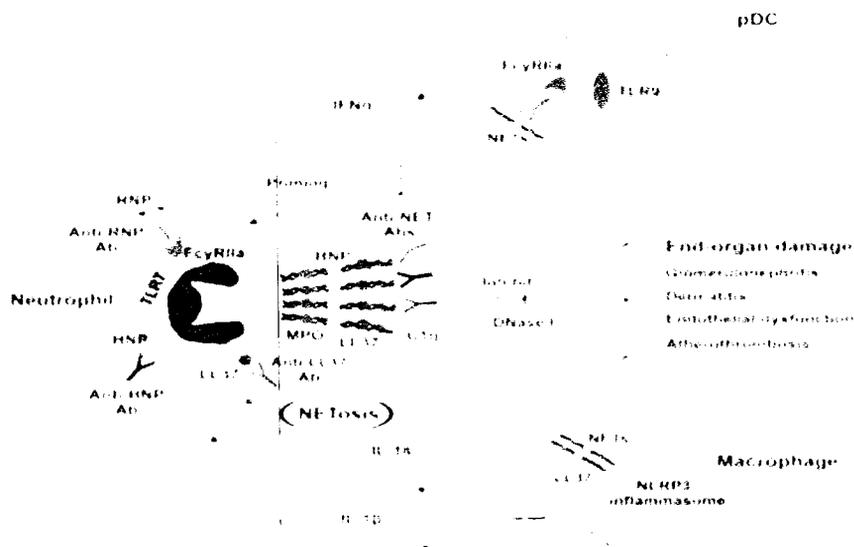


Figure N°8 : rôle des NETs au cours du lupus (209).

Rôle des NETs au cours du lupus



Yu C et al / Clin cell Immunol, 2023

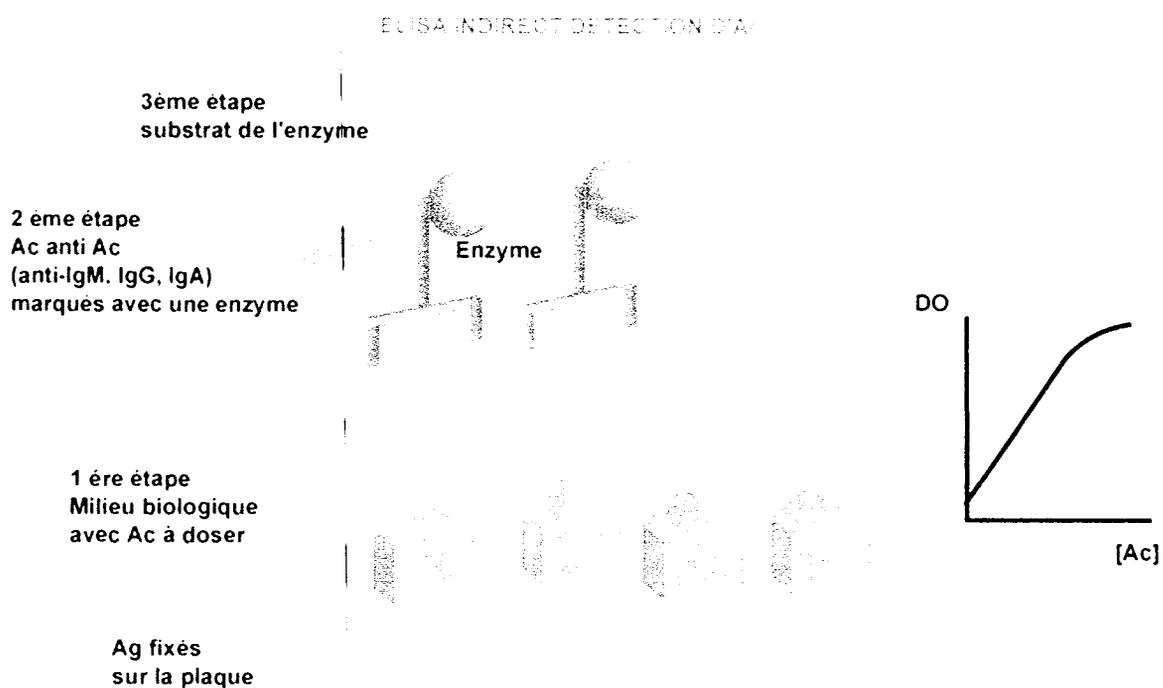
Mode opératoire de l'ELISA :

1. PORTER TOUS LES REACTIFS ET LES ECHANTILLONS À TEMPERATURE AMBIANTE (20-26°C) AVANT DE LES UTILISER. Placer le nombre nécessaire de micro puits ou de barrettes sur le portoir. Remettre immédiatement les barrettes non utilisées dans la pochette en aluminium avec le dessiccant, fermer hermétiquement pour éviter toute condensation de vapeur d'eau.

1. Distribuer 100 µl des 5 Calibrants, des échantillons de patients dilués, des contrôles négatifs et positif ELISA dans les puits. NOTE: Les contrôles ELISA négatifs et positif sont pré-dilués et prêts à l'emploi. La valeur et les limites de validité du contrôle positif ELISA sont indiquées sur l'étiquette du flacon. Si le contrôle positif n'est pas compris dans ces limites, le test devra être recommencé.
2. Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Le temps d'incubation commence après l'ajout du dernier échantillon.
3. Lavage: aspirer le contenu de tous les puits. Ajouter 200-300µl de tampon dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant, pour enlever tout liquide de lavage résiduel. Pour l'aspiration, maintenir la même séquence que celle utilisée lors de la distribution des échantillons.

4. Distribuer 100 µl de conjugué dans chaque puits. Le conjugué doit être prélevé du flacon dans des conditions aseptiques. Prélever en une seule fois la quantité de conjugué nécessaire à la réalisation de la série. **POUR EVITER LE RISQUE DE CONTAMINATION, NE JAMAIS REMETTRE LE RESTE DU CONJUGUE NON UTILISE DANS LE FLACON.** Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 minutes à température ambiante, comme décrit à l'étape 3.
5. Lavage: Répéter la procédure décrite à l'étape 4.
6. Distribuer 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.
7. Ajouter 100 µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits. Maintenir la même séquence et le même timing lors de l'addition de la solution d'arrêt que ceux utilisés lors de la distribution du chromogène TMB. Tapoter délicatement les plaques pour bien mélanger le contenu des puits.
8. Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction. Pour une lecture bichromatique, la longueur d'onde de référence peut être 620nm.

Figure N°9 : principe de l'Elisa.



Chaque étape est précédée de lavages qui éliminent les molécules non fixées

Figure N°10 : coffret QUANTA Lite pour recherche des anti-ribosomes P par ELISA.

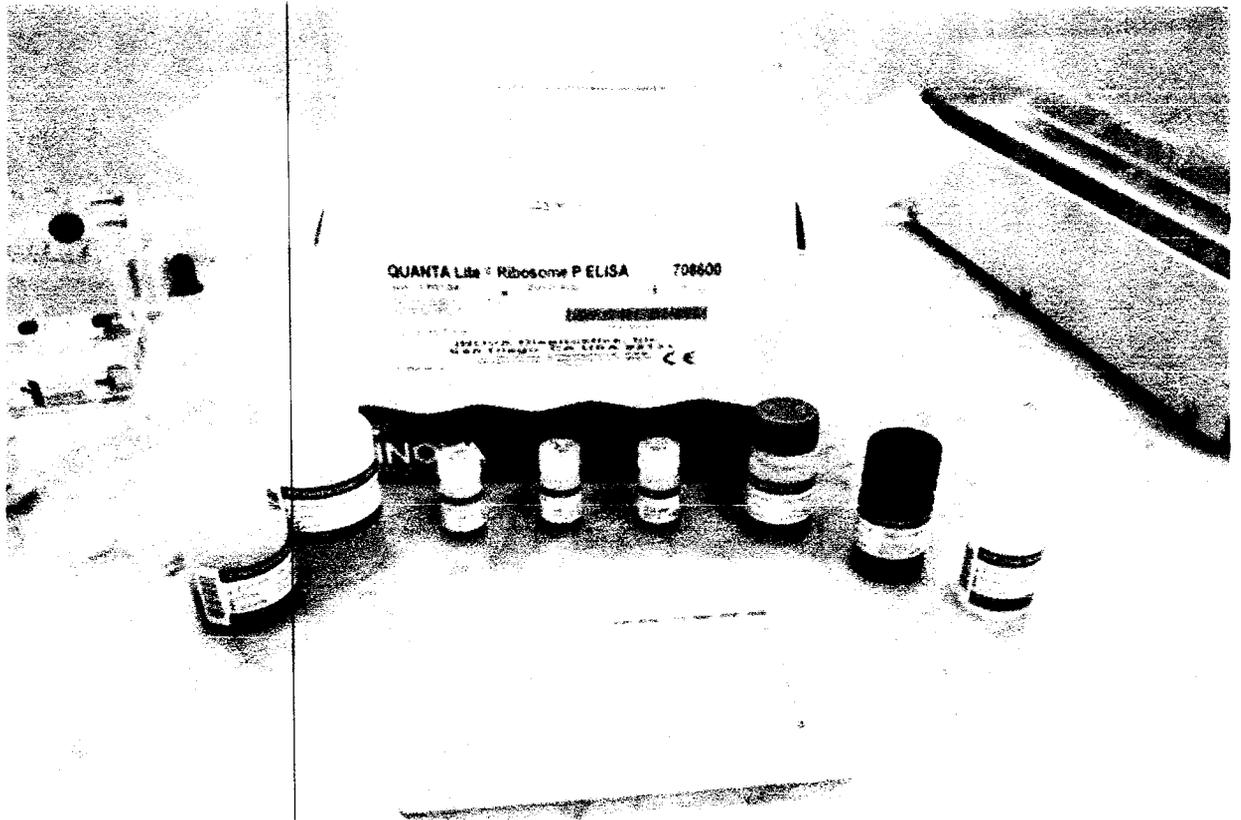


Figure N°11 : plaque ELISA.

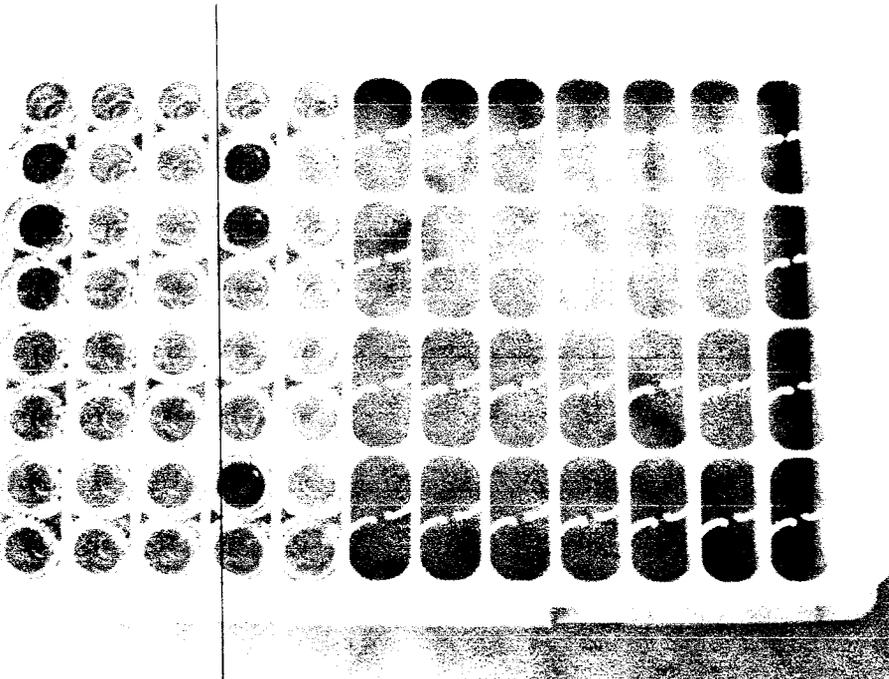
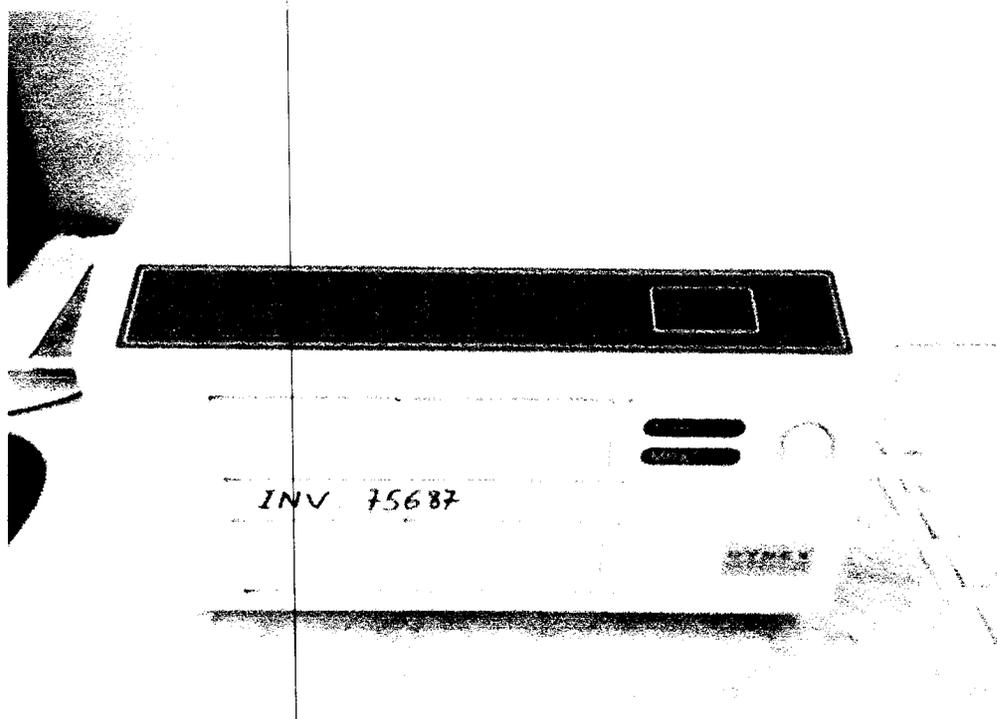


Figure N° 12: lecteur ELISA.



Mode opératoire de l'immunofluorescence indirecte :

Les contrôles positifs et négatifs doivent être déposés lors de chaque série.

1. Milieu de montage : Sortir le milieu de montage du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante (18-28°C) avant d'être utilisé.
2. Diluer le PBS concentré. Diluer le PBS dans de l'eau distillée (1 volume de PBS pour 39 volumes d'eau) et mélanger. Ne diluer que le volume nécessaire à la manipulation. Le PBS est utilisé pour diluer les échantillons et comme tampon de lavage.
3. Dilution des échantillons.

Pour le dépistage : diluer les échantillons au 1/40 (mettre 25µL de sérum dans 975µL de PBS dilué).

Pour la titration : faire une gamme de dilution du sérum en PBS (1/80, 1/160, 1/320, 1/640, etc.) Ex: Prendre 500µL de la dilution au 1/40 et ajouter 500µL de PBS pour obtenir une dilution au 1/80. Continuer les dilutions en cascade pour obtenir les dilutions suivantes.

4. Lames. Les ramener à température ambiante (18-28°C) pendant 30 minutes avant de les sortir de leur emballage. Les marquer puis les déposer dans la chambre humide avant le dépôt des contrôles positifs et négatifs (1 goutte) dans les puits 1, 2 et 3 respectivement. Déposer 25µL d'échantillons dilués dans les autres puits.

5. Incubation des lames. Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide ambiante (18-28°C). (Des feuilles d'essuie-tout imbibées d'eau maintiendront le degré d'humidité nécessaire.)
6. Lavage. Sortir les lames de la chambre humide et les rincer rapidement à l'aide d'une pissette contenant le tampon PBS. Placez les lames dans une cuvette de Coplin contenant du PBS dilué ou sur un portoir immergé dans du PBS pendant 5 minutes maximum.
7. Conjugué fluorescent. Eliminer l'excès de PBS. Remettre les lames en chambre humide et couvrir immédiatement chaque puits avec une goutte de conjugué fluorescent. **NE PAS LAISSER LES PUIITS A L'AIR PENDANT PLUS DE 15 SECONDES. LE DESSECHEMENT DES CELLULES ENTRAINE UNE ALTERATION DU SUBSTRAT.**
8. Incubation des lames. Incuber les lames pendant 30 minutes en chambre humide à température ambiante (18-28°C). Recouvrir la chambre humide de papier pour éviter l'exposition à la lumière.
9. Lavage. Procéder comme dans la section 6. Il est possible d'ajouter 2 à 3 gouttes de Bleu d'Evans à 1% pour 100mL de PBS. Ceci permettra une contre coloration.
10. Montage des lames. Sortir les lames une à une du PBS. Sécher rapidement le pourtour des puits puis déposer une goutte de milieu de montage dans chaque puits. Déposer la lamelle en évitant la formation de bulles d'air. Ne pas essayer d'éliminer les bulles d'air éventuellement apparues. Essuyer l'excès de milieu de montage.
11. Lecture des lames. La lecture se fait à l'aide d'un microscope fluorescent le plus rapidement possible. Cependant il est possible de les stocker une semaine à 2-8°C sans affecter l'intensité de la fluorescence

Figure N° 13 : principe de l'IFI.

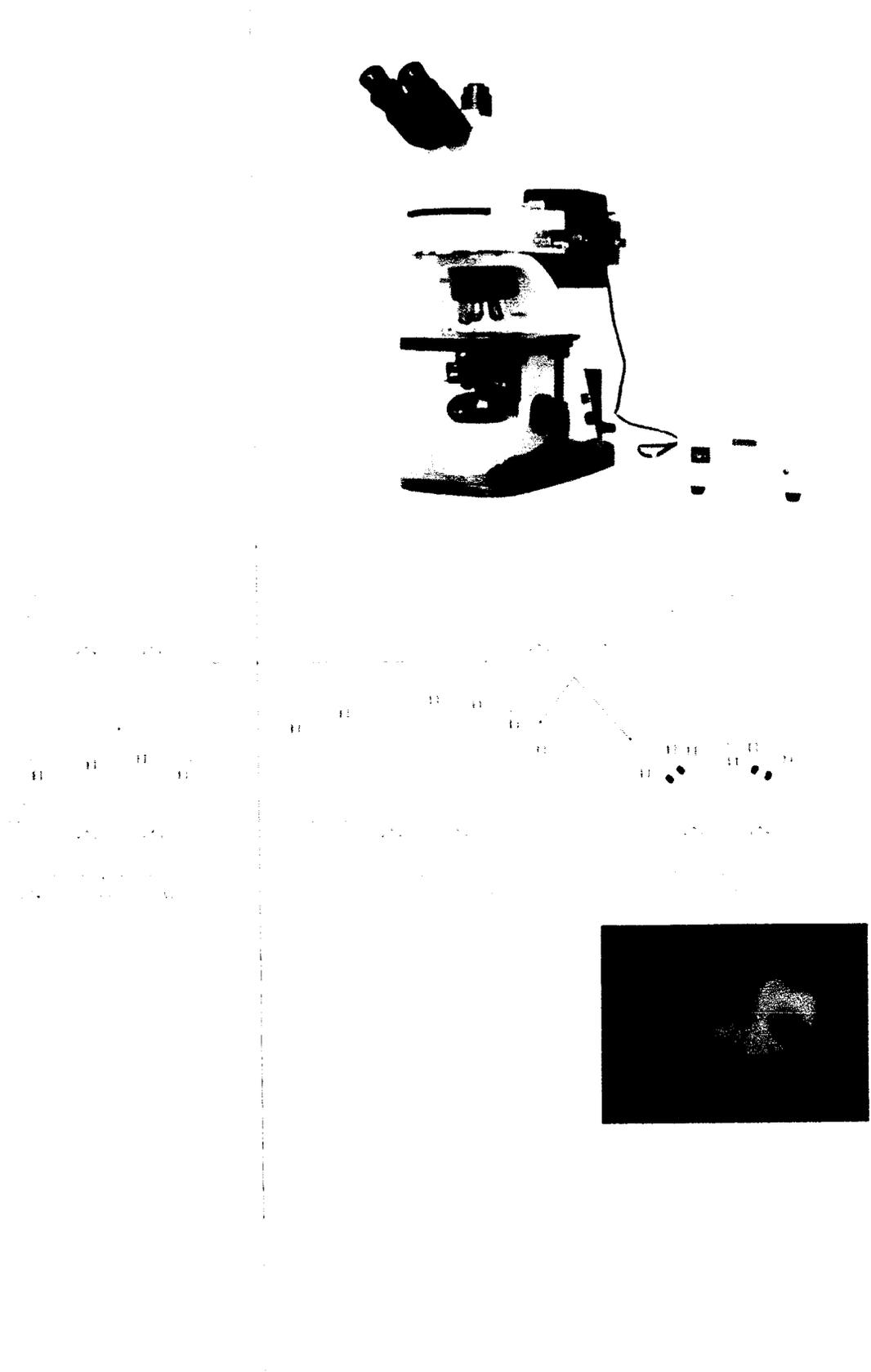


Figure N°14 : microscope à fluorescence.

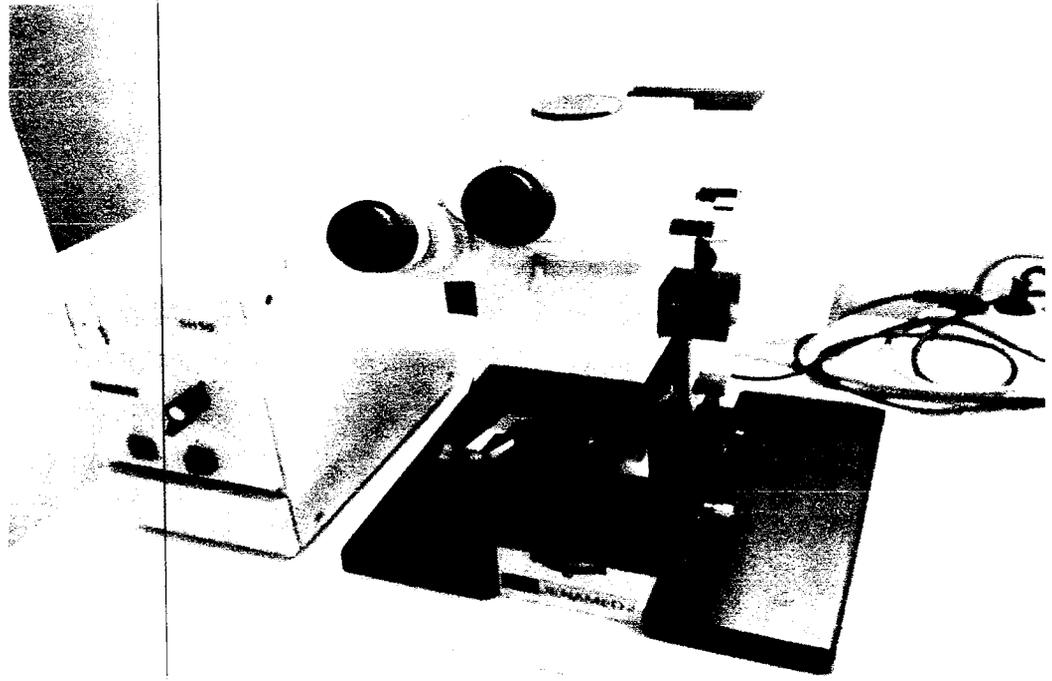
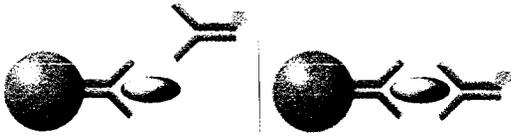


Figure N°15 : principe LUMINEX (232, 234).

Immunoassay



Nucleic Acid Assay



Enzyme Assay



Receptor-Ligand



Figure N°16: principe Néphélémétrie laser.

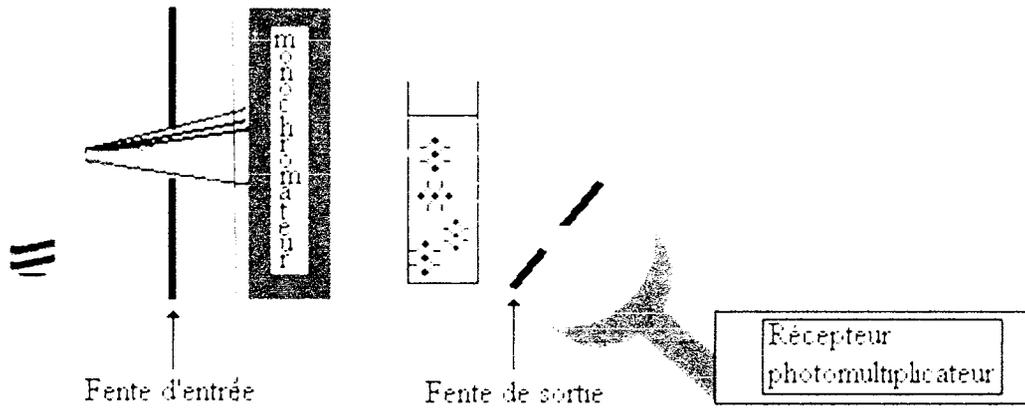


Figure N°17: Néphélémètre laser.

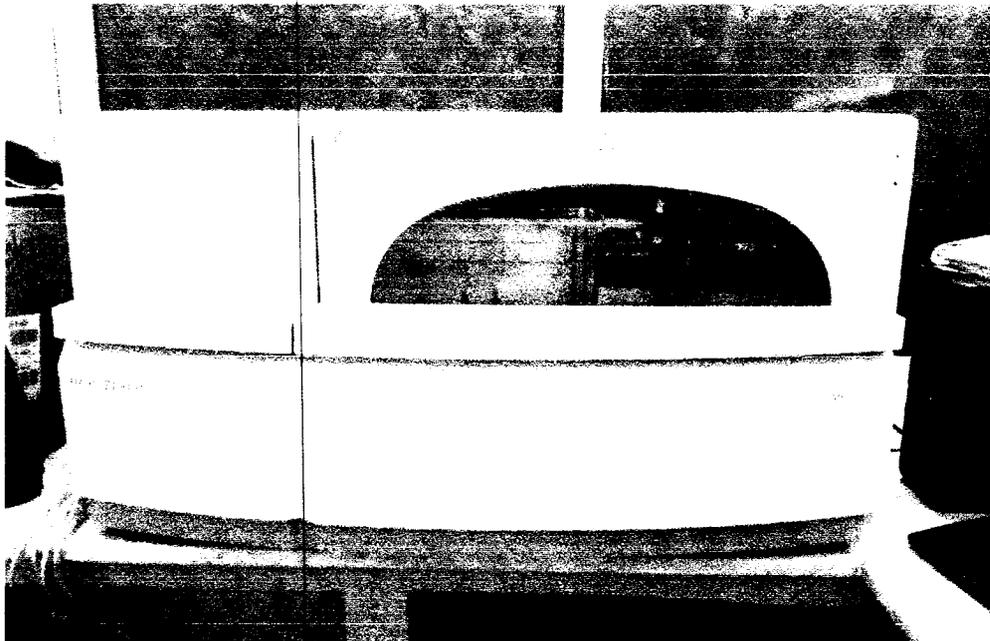


Figure N°18 : centrifugeuse.

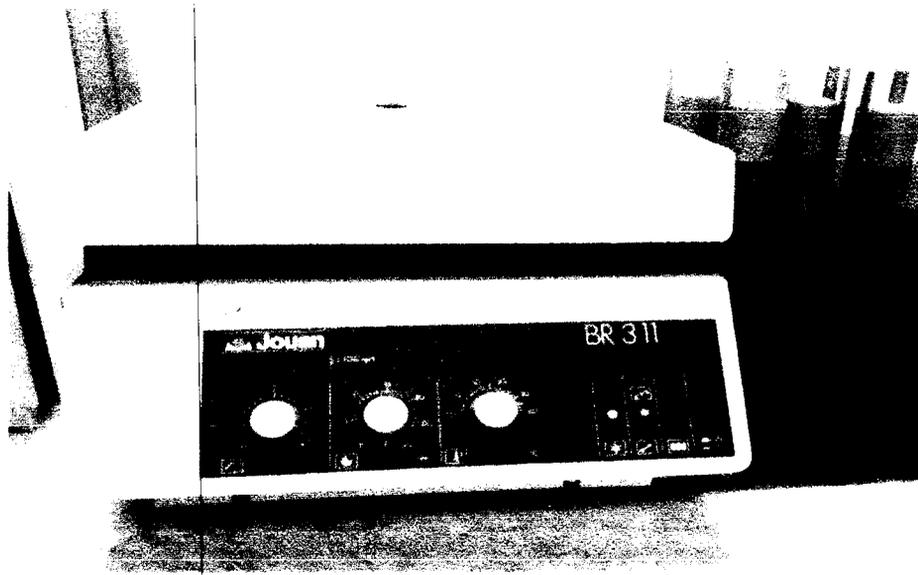
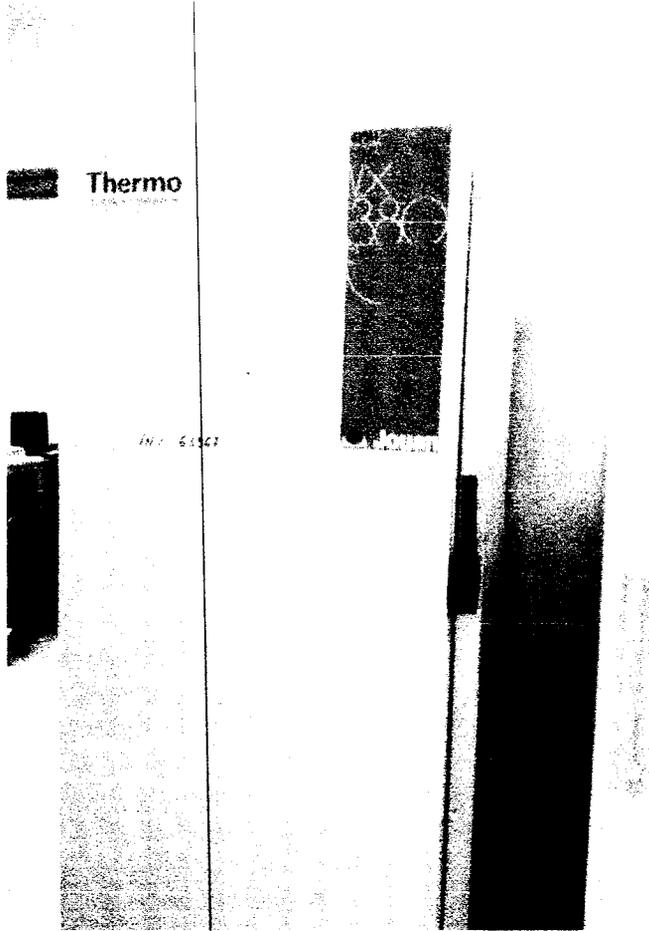


Figure N°19 : congélateur.



Nom et prénom 1: Benaouda Safia	Nom et prénom 2 : Zaouali Yasmine
Adresse Mail : Safiasafouche@hotmail.com	Adresse Mail : Zaouali.leila62@gmail.com

Résumé :

Le lupus érythémateux disséminé peut entraîner des troubles neuropsychiatriques dont les formes peuvent être très différentes selon les patients. Les symptômes pouvant révéler un neurolupus sont très divers et non spécifiques, rendant parfois le diagnostic difficile. Les causes profondes de ces atteintes neuropsychiatriques sont mal connues. Les conséquences sont variables et tardives et peuvent aller de très légers troubles neuropsychiatriques (Migraine/Anxiété) à un état dépressif, psychotique ou AVC.

La place des auto-anticorps dans ces atteintes neuropsychiatriques est encore incertaine. La présence d'anticorps dirigés contre l'ADN db reste un trait particulier du NPLED, ceci a été confirmé par les résultats de notre étude. Il apparaît que ces anticorps sont également capables d'interagir avec les récepteurs NMDA du glutamate. L'implication de l'auto-anticorps anti-ribosome est controversée.

Les anticorps anti-P-ribosome ont été associés à des manifestations du système nerveux central chez les patients lupiques, au cours de notre étude leur prévalence était assez importante (23,07%). Aussi l'association entre l'anti-Rib P et l'hypocomplémentémie était significative mais cela pourrait être dû au nombre relativement faible des patients inclus dans notre étude.

Abstract:

Systemic lupus erythematosus (SLE) can cause neuropsychiatric disorders that manifestations can be very different for each patient. Symptoms that may indicate a neurolupus are diverse and unspecific, and can make diagnosis difficult. The major causes of neuropsychiatric attacks are poorly understood. The consequences are variable and late and can range from minor neuropsychiatric disorders (migraine / anxiety) to depression, psychosis or stroke.

The role of autoantibodies in neuropsychiatric manifestations is still uncertain. The presence of antibodies anti-dsDNA remain a particular trait of NPSLE, this was confirmed by the results of our study. It appears that these antibodies are also capable of interacting with glutamate receptors (NMDA). The involvement of anti - ribosome autoantibodies is controversial.

Anti-Protein P-ribosomal antibodies were associated with central nervous system manifestations in patients with SLE, in our study the prevalence was quite high (23.07 %). Also the association between anti- P and Rib hypocomplementemia was significant but it could be due to the relatively small number of patients included in our study.

Mots clés: LED, NPLED Anti-rib P, anti-ADN db,

Key words: SLE, NPSLE, anti-dsADN.

