

M.P.H. 2014

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Saad Dahleb de Blida

Faculté de médecine

Département de pharmacie

UNIVERSITE BLIDA
FACULTE DE MEDECINE



*Etiopathogénie, profil sérologique et
immunogénétique de la maladie lupique*

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juin 2014

Présenté par :

EL HAMICIA Wissem

BELAHADJI Meriem

SAADAoui Halima

le 22.06.2014
[Signature]

Devant le jury :

Président de jury : Pr. MEGHLOUI Ali. Professeur en immunologie, CHU BLIDA

Promoteur : Dr. BOUCHEDOUB Youcef. Maitre assistant en immunologie, CHU BLIDA

Membres de jury : -Dr. BOUDJELLA M. Lotfi. Maitre assistant en immunologie, CHU BLIDA

-Dr. ZELTNI M. Ilyes. Assistant en immunologie, CHU BLIDA

EXLU DU PRET

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Saad Dahleb de Blida

Faculté de médecine

Département de pharmacie

UNIVERSITE BLIDA
FACULTE DE MEDECINE



*Etiopathogénie, profil sérologique et
immunogénétique de la maladie lypique*

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juin 2014

Présenté par :

EL HAMICIA Wissem

BELAHADJI Meriem

SAADAoui Halima

Devant le jury :

Président de jury : **Pr. MEGHLOUI Ali**. Professeur en immunologie, CHU BLIDA

Promoteur : **Dr. BOUCHEDOUB Youcef**. Maitre assistant en immunologie, CHU BLIDA

Membres de jury : **-Dr. BOUDJELLA M. Lotfi**. Maitre assistant en immunologie, CHU BLIDA

-Dr. ZELTNI M. Ilyes. Assistant en immunologie, CHU BLIDA

Remerciements

Nous commençons par rendre grâce à ALLAH et à sa bonté, pour la patience, la compétence et le courage qu'il nous a donné pour arriver à ce stade.

Nous remercions :

Notre président de thèse, Monsieur le Professeur Meghlaoui :

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et pour avoir facilité notre accès au laboratoire.

Notre directeur de thèse, Monsieur le Docteur Bouchedoub :

Nous vous remercions de nous avoir permis de réaliser cette thèse, de nous avoir assisté de façon régulière, efficace et rigoureuse, avec un enthousiasme et une disponibilité sans faille.

Ce fut un honneur de travailler avec vous, et nous espérons que cela va continuer...

Nos membres de jury, Monsieur M.L. Boudjella et monsieur I. Zeltni

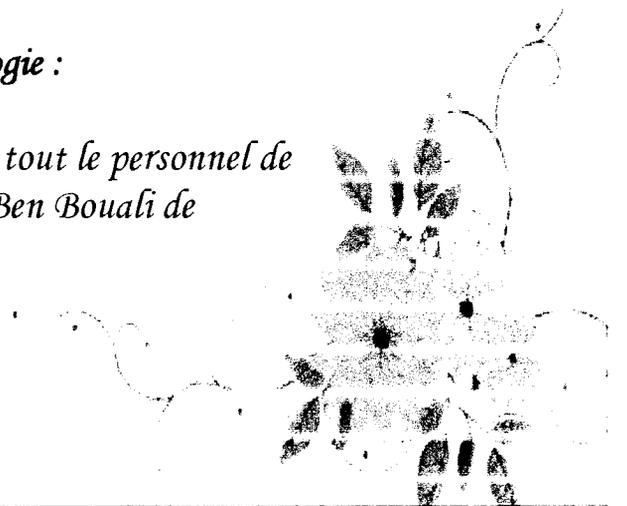
Maitres assistants en immunologie, unité hospitalo-universitaire d'immunologie, Blida.

Merci pour l'intérêt que vous portez à l'égard de notre mémoire, c'est un honneur que vous jugiez notre travail aujourd'hui. Pour cela, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

Tout le personnel du laboratoire d'immunologie :

Nous exprimons notre profonde gratitude à tout le personnel de service d'Immunologie du CHU de Hassiba Ben Bouali de Blida.

Et à toutes les personnes qui ont nous aidés de loin ou de près.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*À mes très **chers parents** qui n'ont jamais cessé de prier pour moi et de m'encourager dans les moments difficiles.
Que Dieu les protèges.*

*À ma **sœur** et mon **frère** que je les aime beaucoup.*

*À mes **grands-parents** et surtout à **mon grand-père** qui a décédé il n'ya pas longtemps.*

*À mes **oncles, tantes, cousins et cousines : Aicha, Asma, Khadidja, Sarah** et ces petits anges **Safaa et Oualid**.*

A celui qui est le plus proche à mon cœur, je te remercie pour ta patience, pour ton courage et surtout pour ton aide.

*À toute la famille **BELAHADJI** et **BENBLIDIA**.*

*À mes amies : **Safia, Yasmine, Ahlem, Sarah**.*

À tous qui me connaissent de près ou de loin.

*À mon binôme **WISSEM** et **HALIMA** et leurs familles.*

BELAHADJI MERIEM



Dédicace

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à tout qui ont participé d'une manière ou d'une autre dans son élaboration :

A ma mère, merci pour m'avoir encouragé, pour m'avoir épaulé moralement tous les jours dans la construction de ce mémoire, pour ses conseils et la confiance qu'elle m'accorde quotidiennement et surtout pour son amour .

Sa prière et sa bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

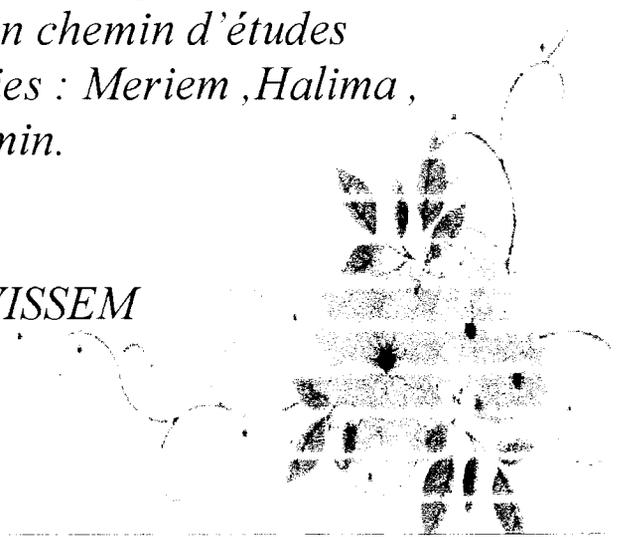
A mon très cher frère : Sami et à ma très chère sœur : Leila, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient pour leurs conseils, aides, et encouragements.

A mon fiancé NADJIB, en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi

A toutes ma très chère famille : ma grand mère, mon grand père, mes tantes et mes oncles. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amies : Meriem , Halima , Safia et Yasmin.

EL HAMICIA WISSEM



Dédicace

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions. Je dédie ce mémoire :

A tout qui ont participé d'une manière ou d'une autre dans son élaboration.

A mes bien aimés très chers parents, qui m'ont toujours soutenu, aimés et encouragés

A mes très beaux et chers frères et sœurs, le plus beau cadeau qu'ALLAH m'a donné que je les aime beaucoup

A ma grand-mère, qui m'a beaucoup donné pendant toutes ces années et qui m'a toujours aimé et chouchouté.

A tout les Beldjoudies qui m'ont toujours entourés, aimés, aidés, et qui sont partagés avec moi tout les moments et m'ont aidé à dépasser toute les difficultés.

A oncles et tantes, cousin et cousines

A mes chères amies : Lilia, Zineb, Safia, Meriem, Wissem et Yasmine.

SAADAoui HALIMA

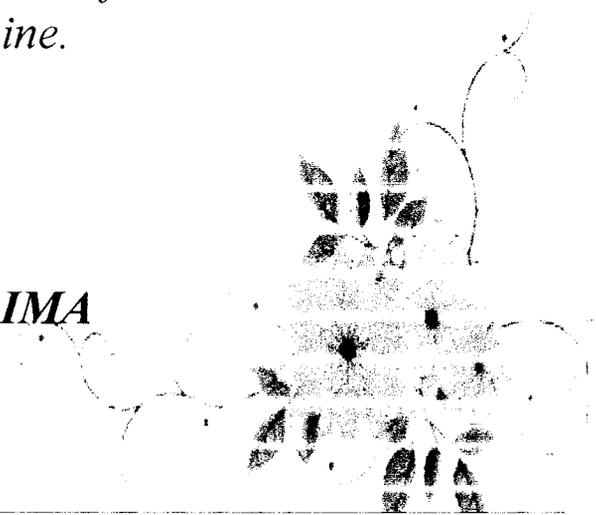


Table des matières :

Introduction :	1
I- Maladies auto-immunes :	2
I-1/ Généralités :	2
I-2/ Critères de définition d'une maladie auto-immune :	2
I-3. Classification des maladies auto-immunes :	3
I-4/ Pathogénicité des auto-anticorps :	3
I-5/ Tolérance et rupture de tolérance:	4
I-5-1/ Tolérance immunitaire :	4
I-5-1-1/ Tolérance centrale :	4
I-5-1-1-1/ les lymphocytes T :	4
I-5-1-1-2/ Des lymphocytes B :	5
I-5-1-2/ La Tolérance périphérique :	5
I-5-1-2-1/ L'anergie :	5
I-5-1-2-2/ L'ignorance immune :	6
I-5-1-2-3/ La délétion clonale par apoptose :	6
I-5-1-2-4/ Les lymphocytes régulateurs :	6
I-5-2/ Rupture de tolérance :	7
I-5-2-1/ Activation des lymphocytes auto-réactifs ignorants :	7
I-5-2-1-1/ La séquestration anatomique :	7
I-5-2-1-2/ La séquestration moléculaire :	8
I-5-2-2/ Activation les lymphocytes auto-réactifs anergiques :	8
I-5-2-2-1/ Mimétisme moléculaire :	8
I-5-2-2-2/ Activation polyclonale non spécifique des lymphocytes :	8
I-5-2-3/ Défaut de la délétion clonale et d'épuration des corps apoptotiques :	8
I-5-2-3-1/ Mutation de la voie Fas/Fas-Ligand :	8
I-5-2-3-2/ Défaut d'épuration des corps apoptiques par déficit en complément :	9
I-5-2-4 / La présentation de l'Ag :	9
I-5-2-6/ Rupture de la tolérance induite par lymphocytes T auto-réactifs :	9
I-5-2-6-1/ Défaut de la sélection thymique des lymphocyte T :	9
I-5-2-6-2/ Déficit qualitatif et quantitatif en Treg :	10
I-5-2-6-3/ Polarisation Th1,Th2 et Th17 :	10
I-5-2-7/ Déficit de contrôle humorale de l'auto-réactivité :	10
I-5-2-8/ BAFF et APRIL :	10

1-5-2-9/ La régulation des signaux des LB :	11
1-5-2-10/ Rupture de tolérance induite par des néo-antigènes :	11
Tableau 6 : Modification anti-génique et MAI. (voir annexe).....	11
II- lupus erythemateux systemique :	12
II-1/ Définition :	12
II-2/ Objectifs :	12
II-3/ Historique :	12
II-4/ Epidémiologie :	14
II-5/ Mécanismes physiopathologiques :	15
II-5-1/ Les acteurs de lupus :	15
II-5-1-1/ Source des auto-antigènes :	15
II-5-1-1-1/ Anomalie d'apoptose :	15
II-5-1-1-2/ Défaut d'épuration des corps apoptotiques :	16
II-5-1-1-3/ NETose et auto-Ag :	17
II-5-1-2/ Rôle de l'immunité innée dans la physiopathologie de LES :	18
II-5-1-2-1/ INF α :	18
II-5-1-2-2/ BAFF :	19
II-5-1-2-3/ IL-10 :	20
II-5-1-2-4/ INF γ :	20
II-5-1-2-5/ TGF β :	20
II-5-1-2-6/ TNF- α :	21
II-5-1-2-7/ IL- 17 :	21
II-5-1-2-8/ Plaquettes :	21
II-5-1-2-9/ Autres :	21
II-5-1-3/ Le rôle d'immunité adaptative :	22
II-5-1-3-1/ Lymphocytes T :	22
II-5-1-3-2/ Lymphocyte B :	23
II-5-1-3-3/ Défaut de régulation et de signalisation lymphocytaire :	24
II-5-2 / Mécanismes pathologiques et lésions tissulaires :	26
II-5-2-1/ Le rôle pathogène des auto-Ac :	26
II-5-2-1-1/ Néphropathie lupique :	26
II-5-2-1-2 / Lupus néonatal :	27
II-5-2-1-3/ Photosensibilité :	28
II-5-2-1-4/ Lésions neurologiques :	29
II-5-2-1-5/ Cellule endothéliale et pathologie cardiovasculaire :	31
II-5-2-1-6/ Hépatite lupique :	31

II-5-2-2/ Lymphocyte T cytotoxique :	31
II-6/ Facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le LES :	32
II-6-1/ Facteurs de prédisposition génétique :	32
II-6-1-1/ Place et analyse des facteurs génétiques dans le lupus :	32
II-6-1-2/ Les études génétiques familiales :	32
II-6-1-3/ Étude des différents gènes candidats :	33
II-6-1-4/ LES et complexe majeur d'histocompatibilité:	34
II-6-1-5/ LES et déficit en complément :	35
II-6-1-6/ LES et TNFalpha :	35
II-6-1-7/ LES et autres gènes candidats :	35
II-6-1-7-1/ La Mannose Binding Protéine (MBP) :	35
II-6-1-7-2/ LES, chaîne zéta, gène du récepteur de lymphocytes T (TCR), gènes des immunoglobulines (Ig) :	36
II-6-1-7-3/ LES, Fas et Fas ligand :	36
II-6-1-7-4/ Anomalies du métabolisme de la chromatine :	36
II-6-1-7-5/ Gènes d'activation lymphocytaire :	37
II-6-1-7-6/ LES et gène de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) :	37
II-6-1-7-7/ LES et gènes FcgammaRIIa et FcgammaRIIIA :	37
II-6-1-7-8/ LES et IL10 (1q31-32) :	38
II-6-2/ Facteurs environnementaux :	38
II-6-2-1/ Les rayons ultra-violet :	38
II-6-2-1-1/ Types de rayonnements pathogènes :	38
II-6-2-1-2/ Effet paradoxal de l'éviction solaire : la carence en Vitamine D :	39
II-6-2-2/ Les agents infectieux :	39
II-6-2-2-1/ Agents viraux :	39
II-6-2-2-2/ Agents bactériens :	39
II-6-2-2-3/ Mécanismes physiopathologiques : le modèle de l'EBV	39
II-6-2-3/ Le stress :	40
II-6-2-4/ Médicaments inducteurs de lupus :	40
II-6-2-5/ Lupus induits non médicamenteux :	41
II-6-2-5-1/ Lupus induits et alimentation :	41
II-6-2-5-2/ Lupus induits et produits capillaires :	41
II-6-2-5-3/ Lupus induits et cosmétiques :	41
II-6-2-5-4/ Lupus et produits toxiques :	42
II-6-2-6/ Le lupus et la vitamine D :	42
II-6-2-7/ Lupus et vaccination : [190]	43

II-6-3/ Les facteurs hormonaux :	43
II-6-3-1/ Oestrogènes :.....	44
II-6-3-1-1/ Contraceptifs oraux :.....	44
II-6-3-1-2/ Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause :.....	44
II-6-3-2/ Progestérone :.....	44
II-7 / La Clinique de LES :	45
II-7-1 / Signes cliniques :.....	45
II-7-1-1/ Signes généraux :.....	45
II-7-1-2/Atteinte articulaire :	45
II-7-1-3/ Atteinte cutanéomuqueuse :.....	46
II-7-1-4/ Néphrite lupique :.....	46
II-7-1-4-1/Classification ISN/RPS 2003 :.....	47
II-7-1-5/ Atteinte pulmonaire :	48
II-7-1-6/ Atteinte cardiovasculaire :	48
II-7-1-7/ Manifestations neurologiques et psychiatriques :	48
II-7-1-8/ Atteinte digestive :	49
II-7-2 / Formes cliniques :	49
II-7-2 -1/ Lupus et grossesse :.....	49
II-7-2 -2/ Lupus néonatal :	49
II-7-2 -3/ Lupus à début pédiatrique :	50
II-7-2 -4/ Formes débutant chez le sujet de plus de 50 ans :	50
II-7-2 -5/ Lupus masculins :	51
II-7-2 -6/ Lupus et groupes ethniques :	51
II-7-2 -7/ Lupus et déficit congénital en complément :	51
II-7-2 -8/ Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides :	51
II-8 . Manifestations biologiques du lupus :.....	52
II-8 -1 / Signes biologiques non spécifiques :	52
II-8 -1 -1/ Anomalies de l'hémogramme :.....	52
II-8 -1 -2/ Signes liés au Syndrome inflammatoire :.....	52
II-8 -1 -3/ Autres signes biologiques non spécifiques :	53
II-8 -2/ Signes immunologiques :.....	54
II-8 -2-1/Auto-anticorps :.....	54
II-8 -2-1-1/ Auto-anticorps anti nucléaires ANA :	54
A/ ANA insolubles :.....	54
B / ANA solubles :.....	56

B-5/ Auto-anticorps anti-PCNA :	58
C / Ac anti cytoplasmique :	59
C-1/ Anticorps anti-ribosomes :	59
D-1 /Anticorps anti-cofacteurs / antiphospholipides :	59
D-2 / Anticorps antiprothrombine :	60
D-3 / Anticorps antiphosphatidyl ethanolamine (PEA) :	60
D-4 / Anticorps anti-annexine V :	61
D-5 / Les facteurs rhumatoïdes (FR) :	61
D-6 / Le complément sérique :	61
II-9 / DIAGNOSTIC :	62
II-9 -1/ Critères de classification :	62
II-9 -2/ Diagnostic immunologique :	65
II-9 -2-1/ Auto AC :	65
II-9 -2-1-1/ ANA :	65
L'étude des ANA comporte deux étapes :	65
A/ La détection :	65
II-9 -2-1-2/ AC anti cytoplasmiques :	66
A / Anticorps anti-ribosomes :	66
A / AC anti C1q :	67
B /Anticorps antiphospholipides :	67
C / Facteurs rhumatoïdes :	67
D / Anti CCP :	67
II-10 / Évolution générale et pronostic :	67
II-11 / Suivi : [276].....	69
II-11-1/ Un Examen Clinique :	69
II-11-2/ Des Examens biologiques :	69
II-12/ Traitement du LES :	70
II-12-1/ Principales modalités thérapeutiques	70
II-12-1-1/ Traitement de lupus :	70
Tableau 7 : principales modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement du LES.....	70
II-12-1-3/ Traitements du future :	71
II-12-1-4/ Mesures générales :	73
II-12-1-4-1/ Éducation :	73
II-12-1-4-2/ Protection solaire :	74
II-12-1-4-3/ Éviction du tabac :	74

II-12-1-4-4/ Prévention de l'athérosclérose :	74
II-12-1-4-5/ Contraception et traitement hormonal substitutif (THS) :	74
II-12-1-4-6/ Vaccinations :	74
II-12-1-4-7/ Quand la grossesse est-elle possible et avec quels médicaments ?.....	75
III-2/ Objectifs :	76
III-3/ Matériel :	76
III-3-1/ Patients et échantillons biologiques :	76
III-1-2/ Matériel non biologiques :	77
III-4/ Méthodes :	77
III-4-1/ Technique de dépistage :	78
III-4-1-1/ Immunofluorescence indirecte :	78
III-4-1-1-1/Principe :	78
III-4-1-1-2/ Avantages /Inconvénients :	78
III-4-1-1-3 / Applications de l'IFI :	79
III-4-1-1-4/ Interprétation :	79
III-4-2/ Technique d'identification :	81
III-4-2-1/ ELISA :	81
III-4-2-1-1/ Principe :	81
III-4-2-1-2/ Avantages /inconvénients :	82
III-4-2-1-3/ Application :	82
III-4-3/ Biomole :	83
III-4-3-1/ Comment est réalisé un typage HLA ?	83
III-4-4/ Luminex :	83
III-4-4-1/ Principe :	83
III-4-4-2/ Les avantages de la technologie Luminex:	84
III-4-4-3/ Les applications actuelles de la technologie Luminex™ :	84
III-4-5/ Néphélométrie laser :	84
III-4-5-1/ Principe :	84
IV- Resultats :	86
V - Discussion :	103
Conclusion :	108

Listes des tableaux :

Tableau 1 : Critères de classification des MAI (voir annexe).

Tableau 2 : les principales MAI spécifiques d'organes (voir annexe).

Tableau 3 : Les principales MAI non spécifiques d'organes (voir annexe).

Tableau 4 : Les caractéristiques des Ac naturels et les Ac pathogènes (page 3).

Tableau 5 : Mimétisme moléculaire, auto-immunité et agents infectieux (voir annexe).

Tableau 6 : Modification anti-géniques et MAI (voir annexe) .

Tableau 7 : Principaux gènes candidats et leurs localisations dans les régions d'intérêt (page 34).

Tableau 8 : Classification de Gilliam des lésions cutanées associées au lupus(voir annexe).

Tableau 9 : Classification des néphropathies lupiques (page 47.48).

Tableau 10 : Les principales manifestations neurologiques, psychiatriques et cognitives observées au cours du LES (page 49).

Tableau 11 : SLICC (Index lésionnel séquentiel du Collège américain de rhumatologie) (voir annexe).

Tableau 12 : Index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (voir annexe) .

Tableau 13 : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasme au cours du LES (page 62).

Tableau 14: Critères de l'ACR (page 63).

Tableau 15: Critère de classification SLICC du LES (page 64).

Tableau 16 : Différents aspects retrouvés au cours de LES et principales Ac corrélés à ces aspects (page 65).

Tableau 17 : Principales modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement du LES (page 70).

Tableau 18: : Les principales modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement de SAPL (page 71).

Tableau 19 : Nouvelles molécules biothérapeutiques (page 71.72.73).

Tableau 20 : Répartition de 25 sujets lupiques en fonction de la durée d'évolution de la maladie (page 87).

Tableau 21 : Fréquence des manifestations cliniques chez 25 patients atteints de LES (page 87).

Tableau 22 : Nombres et fréquences des principales anomalies de l'hémogramme chez nos patientes (page 88).

Tableau 23 : Nombres et fréquences de VS chez les 25 patientes lupiques (page 89).

Tableau 24 : Fréquences des différents types d'inflammation chez les 25 patientes (page 89).

Tableau 25: Fréquences de variation de C3 et/ou C4 chez les 25 sujets (page 90).

Tableau 26 : Fréquences des aspects obtenus par IFI sur Hep2 (page 90).

Tableau 27 : Nombres et fréquences des titres d'ANA obtenus par IFI sur hep2 chez les 25 patientes (page 91).

Tableau 28 : Fréquences des associations entre les aspects et les anti-ENA chez les 25 malades (page 91).

Tableau 29 : Fréquences des associations entre les aspects et les anti-ADN db chez les 25 malades (page 91).

Tableau 30 : Fréquences des principales associations entre l'aspect moucheté et les anti-ENA (page 92).

Tableau 31 : Les fréquences des auto-Ac recherchés (page 93).

Tableau 32 : Fréquences des titres des anti-ADNdb obtenu chez les 11 patients (page 94).

Tableau 33 : Les fréquences des principales associations entre les auto-Ac obtenus chez les 25 patients lupiques (page 94,95).

Tableau 34 : Les nombre des associations entre les principales manifestations cliniques et les auto-Ac trouvés (page 95).

Tableau 35 : Les fréquences des principales associations entre les manifestations cliniques et les auto-Ac (page 96).

Tableau 36 : Les fréquences des associations de la baisse de C3 et de C4 avec les Anti-ADNdb et avec l'atteinte rénale chez les 25 sujets lupiques (page 97).

Tableau 37 : Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez les patients ayant des anti-ADNdb (page 98).

Tableau 38 : Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez les patients dont le rein est atteint (page 98).

Tableau 39 : Fréquences des principaux allèles trouvés chez les cas et les témoins (page 99).

Tableau 40 : Fréquences des associations entre HLADR β 1*15(DR15) et les différents auto-Ac (page 100).

Tableau 41: Fréquences des associations entre HLADR β 1*03(DR17) et les différents auto-Ac (page 101).

Tableau 42 : Fréquences de l'association de la baisse de C3 et de C4 avec les allèles candidats chez les 25 sujets malades (page 103).

Tableau 43 : Les principales association HLAII et auto-anticorps (page 107).

Listes des figures

Figure 1 : Deux cellules LE (page 14).

Figure 2 : Physiopathologie du lupus systémique (voir annexe).

Figure 3 : Physiopathologie de la photosensibilité (voir annexe).

Figure 4 : Les anticorps anti-nucléaires (voir annexe).

Figure 5 : Principe de la technique d'IFI (page 78).

Figure 6 : Anticorps anti-ADN natif sur frottis de crithidia luciliæ (fluorescence de la métochondrie géante) (page 79).

Figure 7 : Les quatre aspects historiques que prend la fluorescence du noyau des cellules qui servent de substrat quand on les incube avec des anticorps anti-nucléaires (page 80).

Figure 8 : Identification des sérums dont la fluorescence est positive (page 81).

Figure 9 : Principe de la technique d'ELISA (page 82).

Figure 10 : Les principales étapes de la réaction de PCR (page 83).

Figure 11 : Principe de la néphélométrie laser (page 84).

Figure 12 : Répartition des patientes en fonction d'âge (page 86).

Figure 13 : Répartition de 25 sujets lupiques en fonction de la durée d'évolution de la maladie (page 87).

Figure 14 : Fréquence des manifestations cliniques chez 25 patients atteints de LES (page 88).

Figure 15 : Fréquences des différents types d'inflammation chez les 25 patientes (page 89).

Figure 16 : Fréquences de variation de C3 et/ou C4 chez les 25 sujets (page 90).

Figure 17 : Fréquences des aspects obtenus par IFI sur Hep2 (page 90).

Figure 18 : Fréquences des titres d'ANA obtenus par IFI sur hep2 chez les 25 patientes (page 91).

Figure 19 : Fréquences des différentes associations entre les auto-Ac et les aspects (page 92).

Figure 20 : Fréquences des principales associations entre l'aspect moucheté et les anti-ENA (page 92).

Figure 21 : Les fréquences des auto-Ac recherchés (page 93).

Figure 22 : Fréquences des titres des anti-ADNdb obtenu chez les 11 patients (page 94).

Figure 23 : Les fréquences des principales associations entre les auto-Ac obtenus chez les 25 patients lupiques (page 95).

Figure 24 : Les fréquences des principales associations entre les manifestations cliniques et les auto-Ac (page 96).

Figure 25 : Les fréquences des associations de la baisse de C3 et de C4 avec les Anti-ADNdb et avec l'atteinte rénale chez les 25 sujets lupiques (page 97).

Figure 26: Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez la patients avec des anti-ADNdb et chez les patients avec une atteinte rénale (page 98).

Figure 27 : Fréquences des principaux allèles trouvés chez les cas et les témoins (page 100).

Figure 28 : Fréquences des associations entre HLADR β 1*15(DR15) et les différents auto-Ac (page 100).

Figure 29 : Fréquences des associations entre HLADR β 1*03(DR17) et les différents auto-Ac (page 101).

Figure 30 : Fréquences de l'association de la baisse de C3 et de C4 avec les allèles candidats chez les 25 sujets malades (page 102).

Figure 30 : Etape de dilution des échantillons (voir annexe : mode opératoire).

Figure 31 : Tampon de lavage (voir annexe : mode opératoire).

Figure 32 : Densitomètre pour la lecture de la plaque d'ELISA (voir annexe : mode opératoire) .

Figures 33 : Introduction de la plaque de Terasaki dans le thermocycleur (voir annexe : mode opératoire).

Figures 34 : Migration sur gel d'agarose (voir annexe : mode opératoire).

Figure 35 : Lecture et interprétation d'un résultat de typage par PCR SSP (voir annexe : mode opératoire).

Liste d'abréviations :

AAN: Anticorps Anti-Nucléaires.

Ac : Anticorp.

Ac Anti-Sm: Anticorps Anti-Smith.

ACL: Anticardiolipine.

ACR: American College of Rheumatology.

ADNdb: ADN Double brin.

Ag: Antigène.

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune.

AICD : activation-induced cell death .

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

AIRE : AutoImmune Regulatory Element = élément régulateur autoimmun.

APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy = polyendocrinopathie auto-immune, candidose, dystrophie ectodermique.

APL: Anticorps antiphospholipides.

APRIL: A Proliferation Inducing Ligand.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

AVK : Anti-Vitamine K.

Auto-Ac: Auto-Anticorp.

Auto-Ag: Auto-Antigène.

BAFF: B cell Activity Factor of the TNF Family.

BANK : Bcells caffold protein with ankyrinrepeats.

BAV : Bloes Auriculo-Ventriculaires.

BCMA: B cell Maturation Antigen.

BCR : Récepteur du Lymphocyte B.

BDCA2 : Blood DC Antigen 2.

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique.

BLK : B-Lymphocyte Kinase.

BLyS: B lymphocyte Stimulator.

B-2 GP 1: β -2 GlycoProtéine 1.

Breg : Lymphocytes B régulateurs.

BU : Bandelettes urinaires.

Cellule NK: Neutrorhil Killer Cell.

CETm : Cellules Epithéliales thymiques médullaires.

CIC : complexe immun circulant.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes.

CRP : C Réactive Protéine.

CTLA-4 : Protéine 4 Associée aux Lymphocytes T Cytotoxiques.

DC : Cellules Dendritiques.

DCm : Cellules Dendritiques médullaire.

DCp : Cellules Dendritiques plasmocytoïdes.

DID : Diabète Insulino-Dépendant.

dRVVT : Temps de coagulation du Venin de Vipère Russell dilué.

EBV : Virus Epstein Barr.

ECBU : Etude Cytobactériologique des Urines.

EF : Facteur d'Elongation.

ELISA: enzyme linked immuno-sorbent assey.

ENA: Extractable Nuclear Antigen.

ERO : Espèces Réactives d'Oxygènes.

ET-1 : Endothélium-1.

FAN : Facteur Antinucléaire.

FOXP3 : Forkhead box p3.

GM-CSF: facteur de croissance de la lignée granulomonocytaire.

GNL : Glomérulonéphrite Lupique.

Hb : Hémoglobine.

HLA : Human Leucocyte Antigen.

HSP : Heat Shock Proteins.

HTA : Hypertension Artérielle.

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire.

IC : Insuffisance Cardiaque.

IDM : Infarctus du Myocarde.

IFI : Immunofluorescence Indirecte.

IFN: Interferon.

Ig: Immunoglobuline.

IL : Interleukines.

INR : International Normalized Ratio.

IR : Insuffisance Rénale.

IRF : Interferon Regulatory Factor.

IPEX : Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy and X-linked syndrom.

Jo1: hystidyl-t-rna synthetase.

Kd : kilo dalton.

LAC : Anticoagulants Lupiques.

LCR: Liquide Cephalo Rachidien.

LEA : Lupus Erythémateux Aigu.

LESA : Lupus Erythémateux Subaigûs.

LB: Lymphocytes B.

LES: Lupus Erythémateux Systémique.

LI : Lupus Induit.

LT: Lymphocytes T.

MAI : Maladie Auto-Immune.

MAP-kinases : Mitogen Activated Protein kinases.

MBG: Membrane Basale Glomérulaire.

MBP : Mannose Binding Protein.

MMF : Mycophénolate Mofétil.

MO : Moelle Osseuse.

MTX : Méthotrexate.

NET : Neutrophil Extracellular Trap.

NF- κ B : *nuclear factor-kappa B*= ou facteur nucléaire kappa B.

NL : Néphropathie Lupique.

NLR : NOD Like Receptors.

NK : Natural killer cell.

NPSLE : Lupus Neuro-Psychiatrique.

p-ANCA: Proliferating Cellnuclear Antigen.

PARP : Poly-ADP Ribose Polymérase.

PD1 : Programmed cell Death receptor 1.

Pde3b : cyclic nucleotide phosphodiesterase 3b.

PEA : Anticorps antiPhosphatidyl Ethanolamine.

PR: Polyarthrite Rhumatoïde.

PTP N22 : Protein Tyrosin Phosphatase Non receptor 22.

RAG : recombination-activating gene.

RNP: RiboNuclear Protein.

RR : Risque Relative.

SAPL: Syndrome des antiphospholipides.

Scl 70: antigène de la Sclérodemie.

SEP : Sclérose En Plaque.

SGS : Syndrome de Gougerot SjÖgren.

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

SLICC : Index Systemic Lupus International Collaboratory Clinics.

SNA : Système Nerveux Autonome.

SNC: Système Nerveux Central.

SnRNP: Small nuclear ribonuclear protein.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

SSA/SSB: antigène du syndrome sec type A/B.

TACE: TNF- α converting enzyme.

TACI: Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophin ligand Interactor.

TCA : Temps de Céphaline Activé.

TCK: Temps de Céphaline Kaolin.

TCR : Recepteur des Lymphocytes T.

TGF : Lymphocyte T growth factor.

THS: Le Traitement Hormonal Substitutif.

TLR: Toll Like Receptor.

TNF: Tumour Necrosis Factor.

TNF-AIP3 : Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein3.

TRAIL : Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand.

TSH: Thyroid Stimulating Hormone.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VS : Vitesse de Sédimentation.

UV : Rayons Ultraviolets.

Glossaire :

Accident vasculaire cérébral : perte soudaine et non convulsive des fonctions neurologiques due à un évènement vasculaire intracrânien ischémique ou hémorragique.

AICD : conséquence d'une activation répétée par les antigènes du soi, ou la reconnaissance des Ag du « soi » sans 2nd signal qui permet une élimination des lymphocytes autoréactifs.

Alopécie : La perte des cheveux.

Anticoagulant circulant : anticorps de type anticoagulant lupique qui allonge le TCA in vitro (d'où son nom) mais qui a un effet thrombogène in vivo.

Anticorps anticardioline : API. trouvés en association avec le LED, le SAPL et dans une variété d'autres maladies aussi bien que chez les individus en bonne santé. Les Ac sont détectés par ELISA en utilisant la cardioline, antigène phospholipidique purifié.

Apoptose : Mort cellulaire programmée, elle est sous contrôle génétique, résulte de l'activation d'un programme préétabli d'interactions cellulaires en réponse à stimuli.

Athérosclérose : accumulation de graisses dans la paroi des grosses artères, qui s'épaissit et peut entraîner un ralentissement, voire un arrêt de la circulation à son niveau .

Dermatomyosite : Inflammation des muscles (des éruptions sur la peau peuvent aussi se produire, d'où « dermato »-myosite).

Hallucinations : expérience perceptive sans un stimulus externe.

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

Livedo reticularis : Coloration marbrée de la peau, habituellement sur les poignets et les genoux.

Mononévrite : est une atteinte d'un seul nerf de système nerveux périphérique.

Ostéoporose : Déminéralisation du squelette.

Perte fœtale : fausse couche survenant après la 10ème semaine de gestation (soit la 12ème semaine d'aménorrhée).

Péricardite : Inflammation du feuillet entourant le cœur.

Plexopathie : est une lésion de plexus qui est composé d'un ensemble de nerfs.

Pré-éclampsie : syndrome général qui atteint 5 % de femmes enceintes, classiquement au dernier trimestre de la grossesse, et qui associe une HTA, une protéinurie, des œdèmes, une hyperuricémie, une thrombopénie, une augmentation des ASAT (activité sérique de l'alanine aminotransférase), et un retard de croissance in utero. Sans traitement l'évolution se fait vers l'éclampsie. La pré-éclampsie est plus fréquente en cas de grossesse gémellaire et de première grossesse.

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

Psychose : Processus de la pensée sévèrement affecté. Caractérisé, par exemple, par des hallucinations auditives (« des voix »).

Purpura : Taches rouges sous la peau dues à l'inflammation de petits vaisseaux sanguins ou à un taux très bas de plaquettes.

Risque relatif : est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement entre deux groupes.

Syndrome de Raynaud : est un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains). Ce syndrome est secondaire à la prise de certains médicaments ou à d'autres maladies, ce qui l'oppose à la maladie de Raynaud, aux mêmes manifestations mais sans cause définie.

TCK : un test semi-global de la coagulation sanguine, fait sur un prélèvement sanguin. Il s'agit de mesurer le temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur particulière (silice, kaolin, acide ellagique...).

Introduction :

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

Il touche toutes les populations du globe et toutes les races, mais prédomine chez la femme en âge de procréer, avec un sexe-ratio de 9 femmes pour 1 homme avant la ménopause et surtout de race noire.

Sa prévalence en France est évaluée de 38 à 43 personnes pour 100 000 et à ce titre, elle est considérée comme une maladie rare.

L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particuliers conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme.

Son pronostic à court et moyen terme s'est considérablement amélioré avec un taux de survie à dix ans proche de 95 %. Cette amélioration s'est faite au prix d'une morbidité et d'une mortalité iatrogènes non négligeables, de nature principalement infectieuse et cardiovasculaire.

Plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques, plus adaptées à la physiopathologie du lupus systémique que les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés, sont en développement et devraient permettre de diminuer les effets secondaires des traitements.

I- Maladies auto-immunes :

I-1/ Généralités :

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire entraînant une réponse immunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi à l'origine d'un processus pathologique. Les mécanismes à l'origine des MAI sont variés. L'apparition de manifestations auto-immunes est la conséquence d'un défaut de vigilance/contrôle du système immunitaire entraînant une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. Il peut s'agir d'un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines populations de lymphocytes dont le rôle est de réguler le système immunitaire (les lymphocytes T régulateurs ou Treg) ou de l'émergence d'un clone lymphocytaire T ou B auto-réactif.

On retrouve souvent un terrain génétique de prédisposition. D'autres facteurs favorisants, notamment environnementaux, sont impliqués à la fois dans la survenue des MAI [1] et dans le déclenchement de poussées (comme les rayons ultraviolets pour le LES) [2]. Des toxiques et des médicaments peuvent favoriser certaines MAI comme on peut le voir dans le LES induit. Les facteurs hormonaux sont également importants, même si cela n'a pas été formellement démontré, comme le suggèrent la prédominance féminine des personnes atteintes de MAI. Les facteurs infectieux sont souvent retrouvés comme facteur déclenchant d'une MAI.

I-2/ Critères de définition d'une maladie auto-immune :

En 1993, Rose et Bona, reprenant le postulat de Witebsky de 1957, ont proposé trois types de critères permettant d'établir l'origine auto-immune d'une maladie. Il s'agit de critères directs, indirects ou circonstanciels (**Tableau 1** : Critères de classification des MAI. voir annexe) [3,4].

Le critère direct nécessite la transmissibilité directe des lésions caractéristiques de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal. Soit par l'injection de sérum du malade ou par passage des auto-Ac à travers le placenta en fin de grossesse ou à l'occasion d'une allogreffe de moelle osseuse. Dans la très grande majorité des cas, seules des MAI spécifiques d'organes remplissent le critère direct.

Le critère indirect consiste à reproduire dans un modèle animal une MAI ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme.

Les critères circonstanciels consistent en la mise en évidence d'un effecteur auto-immun, qu'il s'agisse d'un auto-Ac, d'un clone lymphocytaire B ou T orientant vers une hypothèse auto-immune d'une pathologie sans apporter la preuve du caractère pathogène de cet effecteur.

I-3/ Classification des maladies auto-immunes :

Les MAI sont classées en MAI spécifiques d'organe et non spécifiques d'organe. Au cours des MAI spécifiques d'organe, le processus auto-immun est plus ou moins spécifiquement dirigé vis-à-vis d'un organe cible. Ces maladies se distinguent des MAI non spécifiques d'organe au cours desquelles le processus auto-immun est dirigé vis-à-vis de multiples organes ou de structures antigéniques retrouvées dans de nombreux organes. (**Tableau 2** : les principales MAI spécifiques d'organes et **Tableau 3** : Les principales MAI non spécifiques d'organes, voir annexe).

I-4/ Pathogénicité des auto-anticorps : [5]

Les MAI ne s'accompagnent pas obligatoirement d'auto-Ac, de la même façon que la présence d'auto-Ac ne traduit pas l'existence d'une MAI. En effet, les lymphocytes B autoréactifs sont présent dans le répertoire B périphérique d'un individu normal. Ces auto-Ac physiologiques encore appelés anticorps naturels présentent certains caractéristiques.

	Ac naturels	Ac pathogènes
Isotype	IgM (IgG .IgA)	IgG (IgM, IgA)
Gènes	Configuration germinale	Configuration germinale /mutée
Spécificité	polyspécifique	Polyspécifiques /monospécifiques
Affinité	Faible	Forte
Association	Individus sains	Maladies auto – immunes

Tableau 4 : les caractéristiques des Ac naturels et les Ac pathogènes.

Certains critères suggèrent le caractère pathogène d'une population d'auto-Ac :

- La mise en évidence d'une corrélation positive entre le taux d'anticorps circulant et l'activité de la maladie ;
- La présence des auto-Ac au sein des lésions caractéristiques de la maladie ;
- L'amélioration des manifestations cliniques obtenue après élimination des auto-Ac lors de plasmaphérèses.

Le LES constitue ici un modèle. C'est ainsi que l'on peut admettre avec une certaine réserve, que les anticorps anti-ADN pathogènes sont de classe IgG et plus particulièrement de sous classe capable d'activer le complément, ont une charge cationique favorisant le dépôt des Ig au niveau de la membrane basale glomérulaire [6].

En réalité, la meilleure façon de démontrer le pouvoir pathogène d'un auto-Ac est de mettre en évidence sa capacité à transférer *in vivo*, les lésions caractéristiques de la maladie.

I-5/ Tolérance et rupture de tolérance:

I-5-1/ Tolérance immunitaire :

I-5-1-1/ Tolérance centrale :

I-5-1-1-1/ les lymphocytes T :

La sélection positive est un processus destiné à favoriser la survie des thymocytes qui reconnaissent les peptides du soi complexés aux molécules du CMH exprimées par les cellules épithéliales de la corticale thymique.

La sélection négative a pour but d'éliminer les cellules fortement réactives vis à vis des peptides du soi présentés par les molécules du CMH qui sont exprimées par les cellules épithéliales de la médullaire thymique et les cellules dendritique, les cellules soumises à la sélection négative ou échappant à la sélection positive meurent rapidement par apoptose.

Les thymocytes en voie de différenciation ont aussi la possibilité d'effectuer, **une re-edition de leur TCR** ayant une forte affinité pour un Ag du soi. Dans ce cas, l'expression du TCR est diminuée et grâce aux recombinaisons RAG qui permettent le réarrangement des locus codant pour les chaînes α et β , la première chaîne α synthétisée est remplacée par une seconde chaîne [7].

Un autre mécanisme est l'anergie selon lequel l'interaction du TCR avec le complexe peptide/CMH conduit à l'inactivation intrinsèque du lymphocyte T.

Le thymus contribue aussi aux mécanismes de tolérance périphérique via la génération de lymphocytes T régulateurs.

Le gène AIRE [8], code pour un facteur de transcription fortement exprimé dans le thymus, notamment par les CETm. L'impact de AIRE sur la sélection négative pourrait être en partie

expliqué par son rôle dans l'expression thymique des antigènes spécifiques d'organes, qui permettent la délétion des LT autoréactifs reconnaissant ces antigènes.

Pitkanen a également émis l'hypothèse que AIRE interviendrait dans la sélection thymique en activant l'expression des molécules de costimulation, telles CD40, CD80 et CD86, qui sont indispensables à la maturation thymique des lymphocytes T [9].

Il est cependant nécessaire d'apporter quelques nuances. En effet, de nombreux gènes tissu-restreints sont exprimés dans les CETm matures en l'absence de AIRE qui ne constitue vraisemblablement pas l'inducteur exclusif de cette promiscuous gène expression [10].

I-5-1-1-2/ Des lymphocytes B :

Au niveau central, **la sélection négative** des LB a lieu dans la moelle osseuse, au stade immature.

Lorsque l'affinité du BCR pour l'Ag et la signalisation intracellulaire excèdent un certain seuil, les LB internalisent rapidement leurs BCR et stoppent temporairement leur programme de maturation. Trois événements vont résulter de cet état:

Les récepteurs de « homing » tel que le ligand de CD62, nécessaires à l'entrée des cellules B dans les ganglions lymphatiques, ne sont pas exprimés;

Les récepteurs pour le BAFF, une cytokine requise pour la survie des LB, ne sont pas induits;

Les recombinaisons RAG-1 et RAG-2 sont exprimées. Les cellules B immatures exprimant un BCR anti-soi de forte affinité ont alors la possibilité de **re-editer** leur récepteur. Le réarrangement du locus codant pour la chaîne légère par les recombinaisons permet le remplacement de la première chaîne légère par une deuxième chaîne et, enfin, la perte de la spécificité anti-soi [11]. Si leurs récepteurs autoréactifs n'ont pas été re-édités, les cellules B meurent après 1 à 2 jours c'est le processus de délétion clonale.

Une anergie des clones lymphocytaires B dirigée contre l'Ag du soi peut également être induite au niveau de la moelle osseuse par une diminution, soit de l'expression du BCR, soit des signaux d'activation de la voie de signalisation positive du BCR [12].

I-5-1-2/ La Tolérance périphérique :

I-5-1-2-1/ L'anergie :

Les CD immatures présentes dans les organes lymphoïdes secondaires et les tissus périphériques induisent l'anergie des LT qu'elles rencontrent par l'absence des molécules de co-stimulation **CD80** et **86** à leur surface[13].

Les CD immatures expriment PD-L1 une molécule de costimulation inhibitrice dont le récepteur est exprimé par les LT et LB activés[14]. L'interaction **PD-1/PD-L1** inhiberait la prolifération et la sécrétion de cytokines. Un autre rétro-contrôle négatif est l'induction de **CTLA-4** à la surface des

LT après stimulation [15]. Son affinité supérieure à celle de CD28 pour CD80/86 permet de passer d'une signalisation activatrice à inhibitrice et de limiter l'expansion et l'activité des clones T engagés dans la réponse.

I-5-1-2-2/ L'ignorance immune :

Malgré la démonstration de la présence d'une multiplicité d'Ag tissu-spécifiques dans le thymus humain, certains Ag sont exclusivement exprimés au niveau d'un tissu et ne permettent donc pas la sélection négative des clones T autoreactifs qui vont circuler en périphérie [16].

I-5-1-2-3/ La délétion clonale par apoptose :

Deux mécanismes d'apoptose sont impliqués dans la délétion clonale des LT : d'une part l'**apoptose passive** lorsque les lymphocytes sont privés 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-xl, d'autre part l'**apoptose active** induite par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (AICD) [17].

Le principal mécanisme de l'apoptose active repose sur l'induction de Fas L (CD 178) par l'IL-2 à la surface des LT activés, Fas-L, en se liant à Fas exprimé aussi à la surface des lymphocytes, induit un signal suicidaire de mort et l'activation de caspases.

De plus l'apoptose induite par l'IL-2 pourrait favoriser l'apparition de LT régulateurs. En effet, les cellules apoptotiques externalisent des résidus phosphatidylsérine qui favorisent leur élimination par des phagocytes possédant des récepteurs de phosphatidyl-sérine. La phagocytose de ces cellules apoptotiques pourrait induire la synthèse de cytokines immunorégulatrices, telles que l'IL-10 et le TGF- β , qui suppriment la réponse inflammatoire et régulent la réponse immunitaire en favorisant l'émergence LT régulateurs [18].

I-5-1-2-4/ Les lymphocytes régulateurs :

A/ Phénotype des cellules T régulatrices: [19]

À l'heure actuelle, la définition phénotypique admise des Tregs naturels est donc la suivante :

CD4⁺ CD25^{bright} FoxP3⁺ CD45RO⁺ CD127⁻, le CTLA-4 intracellulaire .

B/ Facteur de transcription Foxp3:

Une déficience spontanée de ce gène est la cause chez l'homme de l'IPEX une immunodéficiência grave caractérisée par des atteintes auto-immunes multiorganes [20].

Alors que chez les patients souffrants de l'IPEX, les fonctions régulatrices sont soit altérées, soit inexistantes, corrélant alors avec l'absence de FOXP3 [21].

C/ Cytotoxicité directe :

En outre, plusieurs études ont établi une cytotoxicité des Treg envers les LB avec lesquels ils interagissent en tant que CPA, soit par la voie perforine/granzyme [22], soit par l'interaction Fas/FasL [23].

D/ Sécrétion de cytokines immunosuppressives :

Le mécanisme majeur de l'action des Treg est l'induction d'anergie par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Ainsi l'IL-10, cytokine capable d'influencer la différenciation et les fonctions effectrices de la plupart des cellules immunitaires, est exprimée par les Treg. Il faut remarquer que par opposition à ses propriétés immunosuppressives[24], l'IL-10 a un effet stimulateur sur la prolifération et la cytotoxicité des LT CD8+ [25].

L'autre cytokine immunosuppressive majeure est le TGF- β et une part importante de l'action

des Treg lui est attribuée. Le TGF- β intervient entre autres sur la maturation des CD [26], la prolifération et la différenciation des LT CD4+ [27] et des LB [28], ou les fonctions cytotoxiques des LT CD8+ [29] et NK [30]. Une propriété non négligeable est de participer à la génération *de novo* de Treg à partir de LT CD4+Foxp3- [31].

Une nouvelle cytokine immuno-suppressive : l'IL-35[32] dont l'expression semble spécifique aux Treg régulée par Foxp3.

E / Expression de CTLA-4 :

Le principal mécanisme suppresseur *in vitro* semble nécessiter le contact cellulaire. L'expression constitutive de CTLA-4, molécule inhibitrice de l'activation T, par les Treg en a fait un candidat majeur, d'autant que ses ligands, CD80 et CD86, sont exprimés par les CPA et les LT CD4+ activés. L'utilisation effective de CTLA-4 par les Treg a été mise en évidence par une diminution de leur fonction en son absence [33], et par l'incapacité des Treg à contrôler la pathologie auto-immune de souris où CD80/86 n'ont une interaction productive qu'avec CD28.

I-5-2/ Rupture de tolérance :

I-5-2-1/ Activation des lymphocytes auto-réactifs ignorants :

I-5-2-1-1/ La séquestration anatomique :

La séquestration anatomique d'Ag du soi peut rendre compte de la rupture de la tolérance lorsque ces molécules sont anormalement libérées, apprêtées par les molécules du CMH et présentées aux cellules T auto-réactives passées à la périphérie [34]. A l'occasion d'un traumatisme (les spermatozoïdes ou le cristallin) ,d'une infection ou certains syndromes paranéoplasiques neurologiques, pouvant induire la survenue d'une MAI [35].

I-5-2-1-2/ La séquestration moléculaire : [36]

Au sein d'une protéine, certains peptides ont une forte affinité pour les molécules du CMH et sont présentés de façon privilégiée aux TCR par rapport à d'autres peptides de cette protéine. Il existe donc une hiérarchie peptidique des Ag du soi qui sont dits dominants, sous-dominants ou cryptiques selon leur capacité à s'associer aux molécules du CMH. Ce mécanisme aboutit donc à un défaut de tolérisation des LT spécifiques d'épitopes sous-dominants ou cryptiques qui gagnent alors la périphérie. Certaines circonstances contribuent à la présentation de déterminants antigéniques cryptiques aux cellules T et par conséquent, à l'induction d'une réponse auto-immune.

I-5-2-2/ Activation les lymphocytes auto-réactifs anergiques :

I-5-2-2-1/ Mimétisme moléculaire :[37]

Ce mécanisme ferait intervenir une infection bactérienne ou virale au cours de laquelle seraient activés des lymphocytes T et B qui reconnaîtraient à la fois des épitopes du pathogène et des Ag du soi. Après l'élimination du pathogène, les cellules T et B resteraient activées contre l'auto-Ag et induiraient une réponse contre le soi. (**Tableau 5** : Mimétisme moléculaire, auto-immunité et agents infectieux. voir annexe [38])

I-5-2-2-2/ Activation polyclonale non spécifique des lymphocytes :

Un superantigène provoque l'activation massive des lymphocytes T de façon non spécifique d'un antigène en se liant aux protéines du CMH de classe II des CPAg indépendamment du peptide associé à ces molécules. Elles se lient aussi à la région V β [39,40] du récepteur des cellules T (principalement des T CD4+) en dehors du contact entre le peptide et la molécule de classe II.

Une autre situation est la stimulation oligoclonale ou polyclonale des LB induite par un agent infectieux [41].

I-5-2-3/ Défaut de la délétion clonale et d'épuration des corps apoptotiques :

I-5-2-3-1/ Mutation de la voie Fas/Fas-Ligand :[42]

La liaison de Fas-Ligand sur son récepteur Fas induit l'apoptose lymphocytaire assurant la contraction de la réponse immunitaire et l'élimination des lymphocytes auto-réactifs.

Chez l'homme, les mutations en Fas/FasL sont responsables de l'ALPS (autoimmune lymphoproliférative syndrome), qui se caractérise par une lymphoprolifération diffuse, une auto-immunité à début précoce.

I-5-2-3-2/ Défaut d'épuration des corps apoptotiques par déficit en complément :[42]

La voie classique du complément joue un rôle primordial dans l'élimination des corps apoptotiques qui représentent la première source d'autoantigène ainsi que des complexes immuns circulants.

I-5-2-4 / La présentation de l'Ag :

Pour déclencher une MAI, un auto-Ag doit donc être efficacement présenté. La meilleure cellule présentatrice d'antigène est la cellule dendritique. L'importance du mode de présentation de l'antigène est incriminée dans le déclenchement de ces pathologies [43].

L'activation et l'augmentation du nombre de cellules présentatrices d'Ag jouent probablement un rôle dans l'induction des MAI. Cette hypothèse a été confirmée au cours LES [44].

I-5-2-6/ Rupture de la tolérance induite par lymphocytes T auto-réactifs :

I-5-2-6-1/ Défaut de la sélection thymique des lymphocyte T :

A/ APECED (*Auto-immune, PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy*) :[45]

Des mutations du gène AIRE sont associées à une MAI de transmission autosomale récessive : APECED.

En cas d'absence du facteur de transcription AIRE, l'expression de plus d'une centaine de gènes est diminuée au sein du thymus, notamment les gènes codant pour des protéines exprimées en périphérie ou associées à la différenciation terminale (exemple : cytochrome P450, insuline, protéines salivaires, caséine...) ce qui conduit à un défaut de la sélection négative des LT auto-réactifs dérivés contre ces antigènes.

B/ Autres :[46]

Le défaut de présentation du peptide en raison de la faible affinité du TCR pour les complexes CMH-peptide ou en raison d'un défaut dans « l'apprêtement » de l'antigène :

Une perturbation de l'architecture du stroma thymique ;

Défaut d'apoptose par déficit en TRAIL.

I-5-2-6-2/ Déficit qualitatif et quantitatif en Treg :

Un déficit quantitatif ou qualitatif en Treg a été mis en évidence dans de nombreuses pathologies auto-immunes dont la PR [47], la SEP [48], le LES [49] ou le diabète de type 1 ...[50]

Le déficit qualitatif de ces LTregs est mis en évidence dans l'IPEX lié à une mutation du facteur foxp3 [21].

L'existence d'un déficit quantitatif des Tregs favoriserait l'hyperactivation lymphocytaire B et T observée au cours de la maladie [51].

I-5-2-6-3/ Polarisation Th1, Th2 et Th17 :[52]

En périphérie, la cellule présentatrice de l'antigène active le LT par trois signaux : l'engagement du TCR avec le complexe CMH-peptide, les molécules de co-stimulation comme CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique. Selon la nature des signaux reçus par le LT helper, la réponse T est classée en Th1, Th2 et Th17.

Certaines MAI sont déclenchées par le profil Th1 retardées par Th2 comme DID, PR et SEP ; à l'inverse LES est aggravé par le profil Th2 alors que Th1 peut l'améliorer.

Le profil Th17 est associé à de nombreuses pathologies auto-immunes dont la PR et la SEP.

I-5-2-7/ Déficit de contrôle humorale de l'auto-réactivité :

Chez l'individu sain, des Ac anti-idiotypiques neutralisent les auto-Ac naturels présents dans le sérum. Un défaut de contrôle des auto-Ac, en particulier un défaut de contrôle des IgG par les IgM autologues anti-idiotypiques peut être observé au cours du LES ou de l'anémie hémolytique auto-immune [53].

I-5-2-8/ BAFF et APRIL :[52]

BAFF a la capacité de se fixer sur des récepteurs appelés BAFF récepteur (BAFF-R), TACI, et BCMA alors qu'APRIL se fixe sur TACI, BCMA et des protéoglycanes.

BAFF et APRIL sont produits de façon dominante par les CPA: en interagissant avec leur(s) récepteur(s) contribue par ailleurs à la survie des LB transitionnels dans la rate, favorise la persistance des centres germinatifs ainsi que leur maturation en follicule secondaire et permet d'induire une commutation isotypique entraînant la production d'IgG1, IgE ou IgA.

Les souris transgéniques pour BAFF développent des manifestations similaires à celles rencontrées au cours du LES et du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) et produisent des auto-Ac .

Les taux sériques de BAFF sont élevés au cours de PR, du LES, du SGS et à un moindre degré au cours de la sclérodémie systémique. Les LB auto-réactifs, normalement déléétés aux stades tardifs de la maturation B pourraient être sauvés par un excès de BAFF circulant.

I-5-2-9/ La régulation des signaux des LB : [54]

Le seuil à partir duquel un LB réagit à la sollicitation de l'Ag oscille entre un plafond où le propulsent CD19 et CD21 et un plancher où le retiennent CD5 CD22 , CD32 et CD72 .Les LB des malades souffrant d'une Scl arborent un excès de molécules CD19 à leur surface, et un LES se développe chez les souris dont on a ôté les molécules CD22 .

Le gène de la molécule CD5 comprend 11 exons. Nous venons de découvrir, en amont de l'exon 1, l'existence d'un exon supplémentaire . Ce nouvel exon 1 peut être préféré à l'exon 1 conventionnel dans les LB). En l'occurrence, la protéine CD5, qui est privée de son peptide leader, ne gagne pas la membrane. Par conséquent, elle n'y transfère pas la phosphatase SHP1 qui n'a donc pas la possibilité de freiner la transduction du RAg des LB autoréactifs. L'anergie est levée, les auto-Ac apparaissent. Au bout du compte, le LB est réhabilité.

I-5-2-10/ Rupture de tolérance induite par des néo-antigènes :

Une hypothèse est que la tolérance est établie vis à vis de la protéine non modifiée. Ainsi, quand la protéine modifiée et maturée est présentée au système immunitaire, comme par exemple :

- Après une lyse cellulaire massive, l'Ag modifié pourrait induire une réponse immunitaire et, par extension épitopique, conduire à une réponse auto-immune polyclonale contre la protéine entière. [55]
- Modifications de l'auto-Ag par les métaux lourds [56] ;
- Modifications de l'auto-Ag et cancer [57,58] ;
- Modifications de l'auto-Ag au cours des processus de réparation tissulaire.

Tableau 6 : Modification anti-génique et MAI. (voir annexe)

II- lupus erythemateux systemique :

II-1/ Définition : [59]

Le lupus est une maladie chronique auto-immune non spécifique d'organe, qui survient lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme et les détruit. Il peut toucher de nombreuses parties du corps, dont les articulations, la peau, les reins, le cœur...etc. C'est la raison pour laquelle on parle de lupus systémique.

II-2/ Objectifs :

- Etude de la physiopathologie du LES :
- Recherche des étiologies :
- Etude immunogénétique :
- Recherche d'association auto AC et signes cliniques recherche d'association HLA LES.

II-3/ Historique :

Le lupus érythémateux est l'exemple d'une maladie où quatre auteurs successifs auraient eu le droit de revendiquer que leurs noms soient attachés à la découverte, à la désignation et à l'individualisation de cette affection [60].

Laurent-Théodore Biett (1781–1840) d'origine suisse, a décrit le premier une dermatose localisée à la face comme un érythème centrifuge, mais il ne l'a pas publiée. Ce sont ses élèves, P.L.A. Cazenave et H.E. Schédel qui, à partir de 1828, ont publié ses leçons dans un abrégé pratique des maladies de la peau, régulièrement remis à jour [2]. Dans la 3^e édition de 1838, on peut lire : « Cet érythème est assez rare. Jusqu'alors il s'est présenté surtout chez des jeunes gens et principalement chez des femmes... Les causes de cette variété sont encore peu connues ».

Ferdinand von Hebra (1816–1880) fondateur de l'école dermatologique autrichienne, a décrit en 1845 une semblable dermatose localisée à la face, dans son « Systema morborum cutaneorum secundum » et l'a dénommée « seborrhea congestiva ». Sans donner de détails cliniques, il a décrit des foyers ronds, précis, marqués de squames sèches des deux côtés du nez.

Lors d'une conférence le 4 juin 1851, après avoir présenté quatre malades atteints de la même affection, rappelle surtout l'attention sur le fait que « cette maladie, que Biett avait signalée le premier sous le nom d'érythème centrifuge, est une variété de lupus » (le lupus des dermatologues est une forme de tuberculose cutanée). Il propose d'appeler cette variété « lupus érythémateux ». C'est Cazenave qui a ainsi introduit cette nouvelle notion sémantique, qui existe désormais dans la littérature.

Hebra le reconnaît en 1860 en écrivant dans son manuel « Der Lupus erythematoses, eine ebenfalls erst in letzter Zeit von Cazenave und von mir genauere präcisierte Hautkrankheit... » (le lupus érythémateux, une maladie de la peau décrite récemment avec précision par Cazenave et moi-même...).

Cette reconnaissance de paternité est exprimée de façon plus honnête, 20 ans plus tard, dans la traduction anglaise du manuel de Hebra en 1866. Elle est formulée ainsi « ... and I have been induced to adopt M. Cazenave's name for it in preference to that which I had myself originally chosen ».

Le terme de « séborrhée congestive », proposé en 1845 par Hebra, fut donc abandonné, de même que les termes de « flux sébacé », de « dartre rongeannte », d'« érythème crétacé », apparaissant dans des descriptions encore plus anciennes de lésions cutanées qui étaient probablement des lésions de lupus érythémateux chronique dit discoïde.

Moritz Kohn-Kaposi (1837-1902), le gendre de Hebra, a introduit en 1869 le terme latin de « lupus erythematosus » et a surtout fait la première description clinique de la variante systémique dans un article intitulé « Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus » (Nouvelles contributions à la connaissance du lupus érythémateux) paru dans *Archiv für Dermatologie und Syphilis* (1872 ; 4 : 36-78). En résumé, traduits en français, ses propos se lisent ainsi : « Comme nouvelles acquisitions, on peut ajouter que le lupus érythémateux peut aussi survenir sous la forme d'une éruption disséminée ou universelle, aiguë ou subaiguë, fébrile, affectant l'ensemble de l'organisme, dont l'existence même peut être menacée et détruite ».

Moritz Kohn-Kaposi, qui a définitivement choisi à partir de 1876 le seul patronyme de Kaposi, a ainsi anticipé la connaissance d'une entité clinique, le lupus érythémateux systémique (L.E.S.), qui a progressivement acquis ses titres de noblesse, mais seulement quelques décennies plus tard, par le truchement de la médecine interne et de l'immunologie.

Dans la découverte de la maladie dermatologique, le mérite sémantique revient donc incontestablement à L.T. Bielt et à P.L.A. Cazenave. F. von Hebra a beaucoup contribué à la diffusion des connaissances, mais c'est son gendre, M. Kaposi qui a eu l'intuition de la maladie systémique, dont les lésions cutanées sont révélatrices [60].

Les manifestations histologiques caractéristiques tels que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932 [61].

La suite de l'histoire est mieux connue : description des multiples manifestations viscérales de la maladie systémique, découverte des cellules dites de Hargraves <cellules LE> en 1948 et du « facteur de Haserick » en 1949, qui sont des PNN dont le noyau est refoulé en périphérie par une volumineuse inclusion cytoplasmique correspondant au noyau d'une autre cellule lysée et phagocytée (Fig. VI). Leur recherche était le test biologique essentiel dans le diagnostic du LES, démonstration de la présence des ANA et de leurs diverses spécificités antigéniques, ouvrages clés proposant les premières grandes synthèses, « Les maladies-vedettes » de F. Siguier en 1957, la première édition de « Lupus erythematosus » de E.L. Dubois en 1966.

En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'Ac anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection [61].

En 1945 a été rapportée pour la première fois une observation de lupus induit chez un patient traité par sulfadiazine. Depuis cette date, un nombre constamment croissant de publications a fait état de lupus induits médicamenteux [62].



Figure 1 : deux cellules LE.

II-4/ Epidémiologie :

Le LES touche 9 femmes pour 1 homme. L'âge de début (premier signe imputable de la maladie) se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies, le diagnostic étant souvent décalé de 5 à 10 ans.

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux malades par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays, de 0,2 à 10. La prévalence (nombre total de cas par an pour 100 000 habitants) varie, selon les enquêtes, de 15 à 60. La maladie est 2 à 5 fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux États-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est 3 fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens.

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries. Elle est plus élevée, atteignant 30 % dans les familles où les *propositus* atteints de LES sont de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 25 à 58 %, mais le phénotype du lupus est discordant dans 30 à 50 % des cas. Ces études soulignent donc le rôle de l'inné (facteur génétique) sur l'acquis (facteur d'environnement) [63].

Le LES est une maladie polygénique: plusieurs de ces gènes sont situés dans le complexe majeur d'histocompatibilité: ainsi les sujets B8 DR3 ont un risque relatif (RR) calculé à 8,3. Le *complotype* A1B8 DR3 est retrouvé chez 35 % des lupus et l'allèle DR2 ou DR3 est deux fois plus fréquent chez les lupus que chez les témoins. Certains allèles DQ sont très fortement associés à la présence de certains auto Ac définissant des sous-types sérologiques de lupus. D'autres gènes du complexe humain leucocyte antigen (HLA) interviennent également dans le déterminisme génétique. Citons le gène gouvernant le taux sérique du *tumour necrosis factor* α (TNF- α) et surtout certains allèles des gènes du C4A ou du C4B, tel le gène silencieux C4AQ0, deux fois plus fréquent au cours du lupus que chez les témoins. 10 à 18 % des lupus sont homozygotes pour cet allèle [64].

En dehors de la région HLA, d'autres régions chromosomiques ont été trouvées associées au lupus: citons la région 1q23 qui code pour les gènes des Fc récepteurs des immunoglobulines G (IgG), la région 1q25-31, la région 1q41-42 où se situe le gène de PAR (polyADPribose) synthétase, la région 2q35-37 qui code pour le gène PDC-01 de mort cellulaire programmée, la région 4p16- 15-2 et la région 16q12. Pour la plupart de ces régions, les gènes candidats sont inconnus et les études sont en cours pour délimiter le plus finement possible la partie du chromosome codant pour un gène d'intérêt[63].

II-5/ Mécanismes physiopathologiques :

(Figure 2: Physiopathologie du lupus systémique.voir annexe)

II-5-1/ Les acteurs de lupus :

II-5-1-1/ Source des auto-antigènes :[65]

La présence, chez les patients, de LB et T autoréactifs laisse supposer l'existence d'un ou de plusieurs « auto-antigènes lupiques ». La synthèse des données actuelles amène à penser que cet (ces) autoAg est (sont) associé(s) aux phénomènes d'apoptose .

La présence d'un environnement inflammatoire (débris cellulaires, microbiens et cytokines pro-inflammatoires) ou la survenue, lors de l'apoptose cellulaire, de modifications post-translotionnelles de certains auto-Ag faciliteraient le développement d'une réaction immune contre les corps apoptotiques.

II-5-1-1-1/ Anomalie d'apoptose :

A/ Apoptose excessive :

Apoptose comme source d'auto-Ag permet d'expliquer la coexistence chez certains patients d'une réponse immune dirigée à la fois contre des protéines du noyau, du cytosol et parfois de la membrane plasmique [65].

De plus, cette hypothèse permet d'expliquer (au moins en partie) pourquoi les infections virales et l'exposition solaire prolongée, responsables d'une augmentation brutale de matériel apoptotique, sont susceptibles d'entraîner des poussées de la maladie [66].

Tout d'abord, bon nombre d'auto-Ag lupiques sont représentés parmi les structures qui sont modifiées durant le processus apoptotique (par exemple via un effet direct des caspases) [67]. Ainsi le contenu des corps apoptotiques pourrait être présenté par des cellules présentatrices d'antigène professionnelles pour induire une réponse autoimmune spécifique du lupus [68].

En outre, n'oublions pas que les cellules "LE" ou cellules de Hargraves ont jadis représenté un des moyens permettant de faire le diagnostic de la maladie. Ces cellules sont des polynucléaires ayant phagocyté du matériel apoptotique [69].

B/Anomalies du métabolisme de la chromatine : [70].

L'exposition d'antigènes nucléaires pourrait également être secondaire à des anomalies du métabolisme de la chromatine. En effet, des délétions du gène du composant P de l'amylose, protéine capable de se fixer sur la chromatine et de masquer des sites de reconnaissance antigénique conduisent à l'apparition d'AAN et d'une glomérulonéphrite

Les déficits en DNase I, intervenant dans le métabolisme de la chromatine sont également associés à des manifestations auto-immunes chez la souris .

C/ La poly-ADP-ribose polymérase (PARP) : [70]

Elle possède des analogies structurales avec l'ADN et des auto-Ac anti-PARP sont observés dans les MAI ce qui est responsable d'une diminution de son activité qui est la réparation et la stabilité de l'ADN ,en faveur d'une apoptose anormale

D/ Modification antigénique au cours de l'apoptose :

Certains Ag reconnus au cours du LES subissent des modifications au cours d'apoptose et ce sont ces modifications qui interviendraient dans l'initiation et la propagation de la réponse auto-immune au cours de la maladie [55]. par exemple, le clivage par les caspases ou phosphorylation par des kinases des protéines pourraient générer des néo-épitopes vis a vis desquels les cellules T ne sont pas tolérisées qui contribueraient à l'activation des LB spécifiques de ces Ag [71,72,73,74,75,76,77,78].

Tout se passe donc comme si la génération et l'accumulation des vésicules apoptotiques et des Ag modifiés qu'elles contiennent constituent un des mécanismes immunogènes principaux des cellules T et B au cours du LES.

E/ Déficit d' apoptose par mutation de la voie Fas/Fas-Ligand :

Les souris mutantes pour Fas ou FasL (souris lpr ou gld respectivement) présentent une lymphoprolifération, une production importante d'auto-Ac, et une glomérulonéphrite [79]. Ces modèles ont été largement utilisés pour étudier la physiopathologie lupique.

Le défaut d'apoptose représente également une pierre angulaire de la physiopathologie du LES, responsable de la persistance en périphérie de clones autoréactifs et du développement de lésions tissulaires.

II-5-1-1-2/ Défaut d'épuration des corps apoptotiques :

A/ Déficit en complément et en MBP :

A-1/ Déficit en C1q, réduction de l'élimination des cellules apoptotiques: [80]

Bien que de multiples mécanismes contribuent à la clairance des cellules apoptotiques par les cellules phagocytaires, C1q, le premier composant du complément, mérite une attention particulière car il fait le lien entre les macrophages et les cellules apoptotiques

Les patients atteints de déficit en C1q développent dans la majorité des cas un LES accompagné de lésions inflammatoires organiques, et notamment rénales .

A-2/ Déficit en complément autre que C1q : [80].

Les déficits en fractions du complément C1 r/1 s. C4, C2 et C3 sont associés à la survenue d'un LES avec une prévalence d'environ 60 %, 75 %, 10-30 % et 10 % respectivement .

Le système du complément joue un rôle important dans l'élimination des complexes immuns. La voie classique est particulièrement impliquée dans cette fonction. Les complexes Ag-Ac sont capables d'activer cette voie *via* la fixation de C1q sur les fragments Fc des Ig agrégées. Cette activation permet l'opsonisation des complexes par C3b. C3b lié de façon covalente sur les complexes immuns va permettre leur élimination grâce à sa fixation sur ses récepteurs notamment CR1 présent en grande quantité à la surface des globules rouges qui vont transporter les complexes jusqu'au foie où ils seront éliminés par les cellules de Kupfer ; une élimination des complexes opsonisés par C3b est également possible *via* les cellules phagocytaires.

Enfin, la fixation de C3b sur ses récepteurs cellulaires permet également une modulation de la réponse immunitaire, notamment au niveau du seuil d'activation des LB et T, autorisant l'hypothèse que les déficits en complément entraînent un défaut de tolérance périphérique .

A-3/ La Mannose Binding Protéine (MBP) : [80]

La mannose binding protéine est une protéine de type lectine, impliquée dans l'activation des voies classiques et alternes du complément et l'opsonisation des bactéries. Plus récemment, MBL a également été impliquée dans l'élimination des corps apoptotiques.

Cette protéine MBP présente une analogie structurale avec le C1q. Une plus grande susceptibilité lupique semble être associée à des taux bas de la MBP.

B/ Défaut de la clairance d'origine macrophagique :

[81] Les modifications du micro-environnement, telle qu'une baisse du pH [82] l'accumulation de molécules électriquement chargées [83] ou à une augmentation de l'apoptose [84] se produisent au sein des sites d'inflammation chronique et pourraient altérer la prise en charge des cellules apoptotiques par les macrophages [85]. L'auto-immunité pourrait être la conséquence d'un défaut de clairance, mais pourrait être aussi sa cause, dans la mesure où de telles anomalies ont été rapportées au cours du LES [86].

Un exemple intéressant est fourni par l'étude des récepteurs pour le Fc γ (Fc γ). Quatre différents types de récepteurs Fc γ ont pu être individualisés [87]. Bien que leurs rôles soient très variables, il a été montré qu'ils modulaient la clairance des complexes immuns et leurs polymorphismes ont pu être associés au LES [88,89].

En outre, il a été montré que le nucléosome était capable d'inhiber la phagocytose par les macrophages de corps apoptotiques, comme s'il pouvait, en plus d'une anomalie intrinsèque, s'y ajouter un autre élément favorisant l'établissement d'un cercle vicieux [90].

II-5-1-1-3/NETose et auto-Ag :

Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto-Ag du LES [91] , au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, la NETose. le polynucléaire neutrophile subit un processus actif et rapide de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine sous l'influence de signaux extérieurs. Ce processus aboutit au relargage extracellulaire de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu

des granules sous la forme de filets (les neutrophil extracellular trap [NET]) qui ont un pouvoir bactéricide très important. Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-Ag nucléaires [92].

II-5-1-2/ Rôle de l'immunité innée dans la physiopathologie de LES :

II-5-1-2-1/ INF α :

A/ Sécrétion de l'INF α :

Le mécanisme qui conduit à la production de IFN est actuellement l'objet de débats . Il ya probablement deux voies à considérer : d'abord , une altération génétique qui empêche la fermeture rapide de la production d'IFN par pDC , et d'autre part, une boucle d' amplification qui résulte de l'activation par les complexes immuns (IC) des pDC et les cellules B par l'intermédiaire des TLR et non TLR.

A-1/ La voie de TLR :

Les DC circulantes productrices d'IFN α sont diminuées dans le sang des lupus actifs, du fait de leur mobilisation dans le tissu inflammatoire.

Ainsi, peu à peu l'IFN α produit en majorité par les pDC immatures, s'est imposé comme la cytokine à l'origine de l'excès d'autoAc durant les poussées de LES. Les mécanismes à l'origine de cette production élevée d'IFN sont sans doute à rechercher dans l'excès des produits de l'apoptose avec libération de grandes quantités de molécules endogènes capables de stimuler les récepteurs TLR 3, 4, 7, 8 et 9. Le défaut de clairance de ces produits , va concourir à l'augmentation des taux d'ADN ou de ribonucléoprotéines endogènes.

L'activation des pDC1 qui aboutit à une production de quantités élevées d'IFN α est régulée par un certain nombre de récepteurs, dont un récepteur lectinique de type C exprimé à la surface des pDC appelé *bloodDCantigen 2* (BDCA2).dont la stimulation aboutit à freiner la production d'IFN α par les pDC [41]. BDCA2 est moins exprimé sur les cellules mononucléées circulantes de patients lupiques que chez les contrôles sains [93].

A-2/ Les voies de stimulation de sécrétion de INF α autre que la voie TLR :

Les cellules dendritiques qui répondent à cette stimulation sont porteuses de marqueurs lymphoïdes immatures B290-, sDCA-, CD8- et après stimulation deviennent CD8+, le mécanisme supposé implique des récepteurs non TLR, sensibles aux acides nucléiques issus d'apoptose [94,95].

Ainsi l'ARN cytosolique, fixe et active les hélicases RIG-1 et MDR5de la famille des *NOD like receptors* (NLR). Ce mécanisme est opérant dans les mDC et les macrophages et aboutit à stimuler la production d'IFN α .

L'ADN double brin de structure B est capable de stimuler la production de cytokines inflammatoires par un mécanisme indépendant des TLR ainsi que la production de molécules de costimulation sur les LB. Il en résulte une plus forte présentation de l'antigène.

La mort cellulaire programmée, via le système Fas, induit, par un mécanisme indépendant des TLR, une production d'IFN de type I et une stimulation de LT spécifiques des antigènes des particules d'apoptose.

B/ L'IFN α à la base des anomalies immunologiques du lupus :

Les conséquences de cette sécrétion inappropriée d'IFN- α sont multiples et résumées ci-dessous [96] :

- Sur les cellules dendritiques
 - une activation, se traduisant par une augmentation de l'expression des molécules HLA et des cosignaux CD40, CD80, CD86. Ceci provoque la présentation d'antigène aux lymphocytes T autoréactifs de faible affinité [46] ;
 - 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 autoantigènes;
 - une production par les cellules dendritiques de cytokines BAFF, APRIL, favorisant la survie des LB, leur différenciation en plasmocytes et le switch isotypique des IgM vers les IgG .
 - Sur les lymphocytes T
 - une augmentation du taux et activation des LT CD4+ CD25- ;
 - une augmentation de la survie des LT ;
 - une orientation vers une réponse Th1 ;
 - une inhibition des LT reg CD4+ CD25+, en s'opposant à l'action de l'IL2.
 - Sur les lymphocytes B
 - une activation des LB ;
 - un switch isotypique;
 - une expansion des LB1 favorisant la production d'autoAc.
 - Sur les lymphocytes NK, avec une augmentation de l'expression de Fas contribuant à la lymphopénie.
 - Sur la lymphopoïèse
 - une inhibition de la lymphoïèse B et T ce qui limite la délétion des clones autoréactifs stimulés parmi les autres clones non autoréactifs.
- Au total, cette production majorée d'IFN- α favorise la production d'auto-Ac par les LB, notamment via l'augmentation de la production de BAFF et APRIL, mais aussi d'auto-Ag 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 .

II-5-1-2-2/ BAFF :

BLyS joue un rôle important dans la pathogénie du lupus humain [50] en provoquant la survie, l'activation et la prolifération des LB ainsi la production des plasmoblastes et des plasmocytes [97].

Des taux sériques élevés de BLYS sont souvent observées chez les patients lupiques et en corrélation avec l'activité de la maladie [98 ;99 ;100].

L'IFN profondément dérégulé dans le LES ou une augmentation des concentrations de BLYS résultant de la présentation des antigènes du soi sont les mécanismes les plus potentiellement impliqués dans LES [101].

II-5-1-2-3/ IL-10 :

L'IL-10 stimule la prolifération et la différenciation des LB. supprime la production d'IFN γ par les macrophages et les cellules de type Th1, et inhibe la synthèse de cytokines par les cellules NK [102,103,104,105].

Des études in vitro suggèrent que l'hypergammaglobulinémie observée au cours du LES est dépendante de l'IL-10 [106] et que l'IL-10 protège les cellules B de l'apoptose [107].

L'IL-10 est une cytokine immunosuppressive produite par les cellules mononuclées du sang principalement les monocytes et les lymphocytes B [103] qui est augmentée chez des patients atteints de lupus (aussi bien la protéine que l'ARNm) [105].

II-5-1-2-4/ INF γ :

Chez l'homme, bien que plusieurs auteurs aient constaté une diminution in vitro de la production d'IFN γ dans le LES et que le nombre de cellules le produisant soit diminué chez les malades en poussée [108], il est incontestable que certains patients lupiques ont des taux très élevés d'IFN γ dans leur sérum [109,110 ,111].

Dans le modèle de stimulation polyclonale des cellules mononuclées en sang total, nous avons montré une corrélation significative entre les taux d'IFN- γ et l'activité de la maladie [112]. Un déficit en IFN- γ induit une réponse de type Th2 avec une stimulation lymphocytaire B. Inversement, une forte production d'IFN- γ accélère le développement d'une glomerulonephrite [113 ,114]. De plus, le rôle activateur de l'IFN γ sur les monocytes/ macrophages permet de rendre compte de l'état inflammatoire qui caractérise le LES, et il participe à une boucle amplificatrice des événements immunitaires.

II-5-1-2-5/ TGF β :

TGF β inhibe, en présence d'IL-2 et d'IL-5, la prolifération des cellules B, T et des macrophages, ainsi que la sécrétion des IgG et des IgM par les LB activés [115 ,116,117,118].

Les cellules NK sont une source importante de TGF β qui a une propriété majeure de costimulation des LT CD8+ dans le but d'augmenter et de développer leur activité suppressive [119].

Dans le LES, Linker-Israeli et al ont montré que les LyT CD8+ soutiennent la production d'anticorps et ne la diminuent pas comme leur fonction suppressive le commande [120].

Par ailleurs, on sait que l'activité cytotoxique des NK et des LT CD8+ est diminuée dans le LES [121,122] en raison d'une baisse significative des taux de TGF- β ce qui pourrait expliquer leur rôle paradoxalement stimulateur sur la production des anticorps [123].

II-5-1-2-6/ TNF- α :

L'ensemble des résultats de rôle de TNF α chez des souris lupiques montrent une dualité de rôle du TNF dans le lupus, un bénéfique [124] et l'autre préjudiciable [125].

TNF α contribue à éviter le développement de l'auto-immunité et la production des auto-Ac [126,127,128,129] en induisant la libération des molécules anti-apoptotiques, son blocage peut entraîner une augmentation d'apoptose ainsi que l'élimination des LB auto-immunes par les cellules T cytotoxiques.

TNF- α est au sommet d'une "cascade" pro-inflammatoire conduisant à des lésions tissulaires.

II-5-1-2-7/ IL- 17 :

IL- 17 est une cytokine pro-inflammatoire qui favorise l'inflammation, à plusieurs niveaux, elle peut aussi stimuler la production d'anticorps par les LB [130,131].

Des études récentes ont indiqué que la production par LTh17 et les cellules T doubles négatives (CD3 + CD4- CD8-) (132) d'IL- 17 est anormalement élevée chez les patients souffrant LES, cette augmentation est corélée à l'activité de la maladie [133].

II-5-1-2-8/ Plaquettes :

Récemment, un impact des plaquettes sur la production d'IFN- α par les pDC a été rapporté [134]. En effet, outre l'activation des cellules dendritiques, les complexes immuns sont capables de stimuler les plaquettes et d'augmenter leur expression de CD40L [134] molécule de co-stimulation connue pour activer les cellules dendritiques et les LB. Au cours du lupus, ces plaquettes activées forment des agrégats avec les monocytes et les pDC. 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 [134].

De plus, les plaquettes activées interagissent aussi étroitement avec les polynucléaires neutrophiles en provoquant la dégranulation des neutrophiles et le relargage de NETose [135]. L'importance de l'interaction des plaquettes et des neutrophiles n'a à ce jour, pas été explorée dans le lupus.

II-5-1-2-9/Autres :

- Rôle des cellules NK :

Il a été montré que ces cellules étaient capables de s'activer via le Fc γ RIIIA (reconnaissance de complexes immuns) et d'augmenter la capacité de sécrétion d'IFN- α par les pDC [136].

Leurs capacités cytotoxiques globales tendaient à être diminuées au cours de LES [137].

- **IL-6** : [138,139,140,141]

L'IL-6 a un rôle dans la stimulation lymphocytaire B et la production d'anticorps pathogènes.

II-5-1-3/ Le rôle d'immunité adaptative :

II-5-1-3-1/ Lymphocytes T :

La preuve de l'existence de LT autoréactifs au cours du LES a été apportée à plusieurs reprises. Par ailleurs, plusieurs particularités concernant les LT ont été décrites dans le LES : ils sont anormalement activés et résistent à l'anergie et à l'apoptose, probablement à cause de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 [142]. Leurs voies de signalisation seraient anormales [143].

A/ Lymphocytes T CD4+ : [144]

Les LT CD4+ présentent un certain nombre d'anomalies entrant dans la physiopathologie de la maladie, soit au niveau de leur répartition (diminution des LT naïfs et régulateurs notamment), soit de leur capacité de répondre à la stimulation [145].

Les LT des patients lupiques sont activés comme en témoigne l'augmentation d'expression à leur surface du HLA-DR et sont capables de favoriser la sécrétion d'anticorps par les LB [146,147].

Ils sont caractérisés par une réponse anormalement puissante à la stimulation de leur récepteur de surface (TCR) [145]. Récemment, les radeaux lipidiques (*lipid rafts*) ont été associés à ces anomalies [148,149].

Les clones autoréactifs sécrètent préférentiellement de l'IFN γ mais également de l'IL6, cytokine par ailleurs impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB. En outre, ils pourraient être caractérisés par un défaut spécifique d'apoptose via la surexpression de C-FLIP [150].

Les LT régulateurs CD4+ CD25+ ont été trouvés diminués lors des poussées de la maladie [151,152].

Un modèle murin montre que ces LTreg spécifiques du nucléosome sont susceptibles d'améliorer la maladie [153].

Les LT CD4 de patients affectés de LES se caractérisent par une hyposécrétion d'IL2. Des anomalies d'expression de la chaîne zêta du CD3 ont été régulièrement retrouvées tant à l'échelon protéique qu'à l'échelon génomique [154]. Cette anomalie peut d'ailleurs être considérée comme centrale dans la physiopathologie de la maladie puisqu'elle est retrouvée de manière invariable chez une grande majorité de malades affectés de LES [155].

B/ Lymphocytes T CD8+ :

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 [156].

ces lymphocytes sont des effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et capables de générer de grandes quantités de nucléosomes et des fragments autoantigéniques uniques reconnus par les auto-Ac présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires [157]. De manière intéressante, ces lymphocytes pourraient être responsables directement de certaines lésions rencontrées dans le LES [158] : les lésions de la substance blanche de neurolupus et les lésions glomerulaires rénales [159,160].

II-5-1-3-2/ Lymphocyte B :

Leur capacité à sécréter des auto-Ac et à présenter les antigènes, les LB participent à l'entretien de la maladie au travers notamment :

- l'activation des lymphocytes T auto-réactifs ;
- la sécrétion de certaines cytokines (soit pro-inflammatoire comme l'IL-6, soit suppressive comme l'IL-10 [161]).

Une des caractéristiques centrales du lupus est l'hyperactivation des LB [161]. Cette activation est polyclonale et est, au moins en partie, auto-réactive. In vivo, les patients lupiques ont une hyperactivation des centres germinatifs et une augmentation du nombre des LB précurseurs de centres germinatifs et de cellules sécrétrices d'Ac (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes de l'hyperactivation des LB sont multiples. L'excès d'auto-Ag initie l'activation des LB, mais pour que l'activation soit optimale, les LB doivent recevoir des stimulations supplémentaires. Ces stimulations sont présentes en excès dans le lupus et, en conséquence, les LB sont constamment exposés à la pression de facteurs induisant leur activation et leur différenciation en cellules productrices d'Ac. Ces facteurs de co-stimulation sont apportés par les cellules dendritiques, les LT CD4 auxiliaires ainsi que le ligand de CD40, soluble ou membranaire.

- les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des LB : BlyS (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN γ , IL-6, IL-17, IL-21 ;
- les TLR7 et 9 La reconnaissance du composant microbien par les TLR active différents facteurs de transcription dont AP-1 (activating protein-1), NF-B (nuclear factor-B) et certains IRF, ce qui induit la sécrétion de multiples cytokines pro-inflammatoires et l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes.

La stimulation des TLR est probablement directement à l'origine de l'apparition des auto-Ac. En effet, l'engagement simultané du BCR et de TLR9 ou TLR7 par du matériel nucléaire active les LB auto-réactifs, sans l'aide des LT. Cette activation débute quand le matériel nucléaire, libéré lors d'une mort cellulaire est mal « nettoyé », il s'agit :

- d'ADN comportant des séquences particulières CpG hypométhylées. ces séquences, fréquentes dans les bactéries, sont rares dans le génome humain. Elles seraient enrichies dans les corps apoptotiques et les débris nucléaires et seraient peut être plus fréquentes chez les patients lupiques.

L'ADN est reconnu par le BCR, les séquences CpG hypométhylées sont reconnues par le TLR9 [161] :

- des complexes immuns formés entre des IgG2a anti-nucléosome et de l'ADN associé aux protéines nucléaires (chromatine, nucléosome). L'IgG2a est reconnu par le BCR et l'ADN est reconnu par le TLR9 [161].
- des complexes immuns formés par des auto-Ag associés à de l'ARN (par exemple l'auto-Ag Sm/RNP). Ces complexes activent les LB auto-réactifs par leur liaison simultanée au BCR et à TLR7 [161].

L'activation lymphocytaire B est facilitée dans le lupus par :

- un seuil d'activation des LB intrinsèquement plus bas. Ce phénomène pouvant être expliqué par la baisse d'expression des récepteurs inhibiteurs Fc gamma IIB [161] ;
- le nombre important de LB naïfs auto-réactifs anti-nucléaires ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique [161].

Les cellules productrices des auto-Ac pourraient également être différentes [162] .

Ainsi, une sous-population de LB, appelée B1, caractérisée par l'expression de CD5 semble produire plus particulièrement des auto-Ac naturels. Au contraire, la production d'Ac anti-ADN natif double brin de haute affinité au cours du LES est plutôt liée à la sous-population des LB2 (CD5 négative) [162]. L'expression de CD5 pourrait élever le signal requis via le récepteur B pour activer les LB auto-réactifs et prévenir ainsi l'apparition de manifestations auto-immunes [162].

La contribution des LB à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion des auto-Ac. Les LB sont également des cellules présentatrices d'Ag [162] beaucoup moins efficaces que les cellules dendritiques, mais beaucoup plus nombreuses.

Ils assurent aussi un rôle de sécrétion des différentes cytokines et chimiokines pro et anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNF α et les lymphotoxines α [162] .

Ils jouent aussi un rôle de régulation particulièrement bien décrits dans les modèles murins d'auto-immunité [163] assurant un rôle bénéfique via l'inhibition de la production de cytokines Th1 limitant ainsi les lésions tissulaires [163] , leur fonction régulatrice repose sur la sécrétion d'IL-10 qui limite l'activation des LT, des macrophages et des cellules dendritiques . Une défaillance de LB à fonction Bregs a aussi été identifiée chez l'homme dans le lupus humain [163] .

Les LB auto-réactifs pourraient jouer un rôle important dans l'amplification et l'entretien de la réponse auto-immune.

II-5-1-3-3/ Défaut de régulation et de signalisation lymphocytaire :

A/ Polymorphisme de BANK: [164] .

BANK1 est une protéine adaptatrice qui, après transduction du signal via le BCR, va réguler négativement:

- la mobilisation du calcium intracellulaire IP3R dépendante;
- la signalisation de la cellule B,CD40 dépendante .

Plusieurs polymorphismes modifiant la séquence protéique correspondant aux sites de fixation d'IP3R ont été observés associés au LES .

B/ BLK: [164]

L'expression de BLK est fortement limitée à la lignée lymphocytaire B , c'est l'une des tyrosine kinases de transduction de signal du récepteur des cellules B.

La signalisation des récepteurs des cellules B est importante pour établir le répertoire des cellules B par induction d'anergie , la suppression et la modification des récepteurs pendant le développement des cellules B .

les haplotypes à risque de LES étant corrélés à une diminution de l'expression de BLK .

C/ TNF AIP3: [164]

La mise en évidence de la participation du gène TNF-AIP3 va révéler le rôle primordial que joue la voie NF- κ B. dans les mécanismes physiopathologiques auto- immuns des LB. Ce gène qui est associé au LES code pour la protéine zing finger A20, principal régulateur négatif de la voie de signalisation NF- κ B TNF-dépendante.

D/ PTPN22 : [164]

PTPN22 fait partie de la famille des tyrosines phosphatases intracellulaires qui regroupe une centaine de protéines au sein desquelles une trentaine est exprimée dans le LT.

Il est généralement admis que ces tyrosines phosphatases exercent une activité de régulation négative du celluleT avec probablement un effet similaire sur la régulation de la signalisation du BCR .

On remarquera que PTPN22620W prédispose essentiellement à des MAI ou à des sous-phénotypes exprimant des autoAc, suggérant une forte participation dans la susceptibilité de la composante humorale du processus auto-immun au cours de LES .

E/ Surexpression des CD40 L :

Un trouble de régulation de l'expression de CD40L sur les LT a été rapporté chez les patients lupiques. Les *MT helper* lorsqu'ils sont activés, portent en effet le marqueur CD40L qui est le ligand de CD40 présent sur les LB activés, favorisant ainsi la coopération T *helper*-B [165]. Il a ainsi été montré chez les patients lupiques une augmentation du CD40L sur les LT *helper*, responsable d'une activation B accrue et de l'expression par les LB du marqueur CD80 (B7), ligand de CTLA4.

D'autres molécules accessoires semblent également présentes en excès et contribuent à l'hyperactivité des LT autoréactifs :

- LFA-1 (CD11a/CD18) ;

- le produit du gène *PDI* dont un allèle polymorphe est associé à un risque accru de lupus ;

Par ailleurs les caractérisations récentes des différentes sous populations de LT folliculaires permet de mieux comprendre les rôles de ces cellules dans l'activation de la réponse B [166,167].

II-5-2 / Mécanismes pathologiques et lésions tissulaires :

Les lésions tissulaires dans le LES peuvent être liées à différents mécanismes :

- des lésions induites par des auto-anticorps produits par des lymphocytes B auto-réactifs
- des lésions cytotoxiques liées à des lymphocytes T spécifiques auto-réactifs.

II-5-2-1/ Le rôle pathogène des auto-Ac :

II-5-2-1-1/ Néphropathie lupique :

La glomérulonéphrite (GN) est la complication la plus fréquente et la plus grave du LES [168] .

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses . Ceci réside en grande partie dans le fait que ces lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes. Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles :

- les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants : ces derniers proviennent de l'accroissement d'apoptose des leucocytes qui caractérise le LES.
- l'attaque rénale par des auto-Ac reconnaissant des antigènes rénaux (alphaactinine, héparane sulfate, laminine , ribosome) ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires , en effet l'ADN résultant de l'apoptose de cellules dans lesquelles la phagocytose aurait été incomplète. ne circule pas librement, mais sous forme de nucléosomes cationiques qui se fixent ensuite sur les charges négatives des sites laminine ou héparane sulfate des membranes basales, permettant la formation d'un complexe antiADN/nucléosome .
- les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti phospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires (cellules dendritiques, granulocytes, plaquettes....) reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal.

Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti- ADN dans la genèse de cette complication.

Les Ac anti-C1q ont également été incriminés dans la GN lupique . Ils ne semblent pas exercer une action pathogène par eux-mêmes puisque leur présence n'est pas toujours associés à une glomérulonéphrite . Ils seraient plutôt des amplificateurs du processus pathogène en se liant avec C1q des complexes imuns circulants déposés sur le glomérule ou formé in situ. Ils augmenteraient l'activation du complément et induiraient le développement de lésions inflammatoires .

II-5-2-1-2 / Lupus néonatal : [169]

Les manifestations cliniques de lupus néonatal ne sont pas seulement associées mais également dues à la présence d'auto-Ac, en particulier ceux dirigés contre les antigènes solubles du noyau SSA/Ro et SSB/La . Ces anticorps traversent la barrière placentaire à partir de 16 semaines de grossesse et gagnent les tissus fœtaux où l'apoptose physiologique survenant chez le foetus joue un rôle majeur en permettant la translocation des antigènes SSA/Ro et SSB/La à la surface cellulaire où ils peuvent se lier aux anticorps maternels et ainsi, induire une réponse inflammatoire impliquant les macrophages .

A / Pathogénicité des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La : [169]

Selon des résultats expérimentaux, il est tentant de penser que l'inhibition de l'activité des canaux calciques de type L est due à la pathogénicité des anti SSA/Ro et peut-être des anti-SSB/La dans le développement du BAV. Plusieurs éléments sont en faveur de cette hypothèse : l'électrogenèse du noeud auriculo-ventriculaire est dépendante du courant de type L. Les densités des canaux calciques et du réticulum sarcoplasmiques sont moins abondantes au niveau des cellules du coeur foetal comparativement aux cellules cardiaques de l'adulte, ce qui augmente la dépendance à l'entrée du calcium trans-sarcolemmial .

Une exposition prolongée des canaux calciques du foetus aux anti-SSA/Ro maternels peut entraîner une internalisation et une dégradation des canaux calciques qui conduit à la mort de la cellule et à la fibrose. Au niveau du ventricule, l'inhibition des canaux calciques peut être à l'origine d'une diminution de la contraction ventriculaire et des lésions congestives.

Pour l'instant, une interaction directe ou indirecte des anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La avec les canaux calciques de type-L reste à définir .

B/ Mécanisme de la fibrose du noeud auriculo-ventriculaire : [169]

L'existence d'une composante inflammatoire dans le développement du BAV est suggérée par l'infiltration cellulaire mononucléée dans les tissus myocardiques et également par les dépôts d'IgG, de complément (incluant C1q, C4, C3d, C6 et C9), et de fibrine .

La lésion cardiaque primaire peut être une pancardite globale aboutissant à une fibrose du système de conduction secondaire à une transdifférenciation des fibroblastes cardiaques en myofibroblastes induites par le TGF- β sécrétées par les macrophages.

Cette fibrose peut varier d'un simple état inflammatoire à la présence de calcifications

C/ Autres mécanismes pathogéniques : [169]

Un certain nombre d'observations ne sont pas encore expliquées. Ainsi, une minorité seulement de mères porteuses d'anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La donne naissance à des enfants atteints de lupus néonatal, et le bloc cardiaque affecte uniquement le fœtus et jamais la mère. Un autre élément surprenant est la discordance de la maladie chez certains jumeaux, même homozygotes .

Les hypothèses qui prévalent comprennent l'intervention de facteurs extrinsèques (infection virale intra-utérine, facteurs hormonaux, agents chimiques) et intrinsèques (prédisposition génétique de l'enfant, polymorphisme des récepteurs Fc gamma, typage HLA de la mère, variation de la perfusion placentaire ,microchimérisme , des polymorphismes du TNF-alpha et du TGF-bêta .

Par exemple, il a été suggéré que les anticorps anti- Ro n'étaient pas tous pathogènes ..il est possible qu'un processus infectieux concomitant puisse constituer un facteur environnemental capable de potentialiser l'action des anticorps anti-Ro/La en induisant des lésions inflammatoires chez certains enfants.

II-5-2-1-3/ Photosensibilité : [170]

Elle est multifactorielle et découle des effets photobiologiques que génèrent les différents types de rayonnement , ces effets inducteurs de la photosensibilité lupique sont :

*Des dégâts sur l'ADN : L'irradiation UVB crée dans les kératinocytes épidermiques un dommage ADN direct par excitation de la molécule d'ADN qui conduit à la formation de dimères de pyrimidine. L'effet des UVA sur l'ADN n'est pas direct mais médié par ERO qui interagissent dans l'ADN avec les bases puriniques ; Ces dégâts produits sur l'ADN des kératinocytes peuvent aboutir à leur apoptose .

*La translocation d'antigènes nucléaires à la surface des kératinocytes : Loannides et al. décrivent une augmentation jusqu'à un facteur 10 de l'expression des antigènes SSA/Ro et SSB/La dans la peau photo-exposée des patients lupiques photosensibles par rapport aux patients non photosensibles et par rapport aux contrôles sains . Le rayonnement UV induit, dans les kératinocytes, la production de protéines de choc thermique HSP qui assurent le transport de peptides de l'espace intracellulaire à la surface cellulaire.

Chez les patients présentant un LES, l'expression de la protéine HSP70 est augmentée.

Il est donc possible que la translocation des antigènes nucléaires vers la surface des kératinocytes après irradiation avec des UVB soit véhiculée par les HSPs photo-induites. La fixation d'auto-anticorps de type IgG1 sur les antigènes nucléaires, devenus accessibles à la surface des kératinocytes, induirait une réaction cytotoxique cellulaire par le complexe d'attaque membranaire C5b- 9 en activant le complément .

*L'apoptose kératinocytaire avec formation de néoantigènes :

Les UVB induisent l'apoptose kératinocytaire par les dommages ADN qui stimulent la protéine pro-apoptotique p53 , ou par l'activation directe du récepteur membranaire proapoptotique Fas .

Les UVA longs (UVA1) génèrent de ERO qui conduit à l'apoptose par l'attaque directe des membranes mitochondriales . Les UVA activent aussi la transcription des gènes codant pour les protéines pro-apoptotiques Fas ligand et Bax .L'apoptose produit des néo-antigènes ou expose des épitopes protéiques habituellement intracellulaires qui sont reconnus par des auto-Ac présents dans le sérum de certains patients lupiques . La présentation d'antigènes nucléaires et de néo-antigènes après irradiation UV peut à la fois initier le processus auto-immun et entretenir des lésions cutanées par l'opsonisation et la destruction des cellules apoptotiques.

*Une accumulation de corps apoptotiques chez le patient lupique : Le nombre élevé de kératinocytes apoptotiques dans le lupus après exposition solaire peut dépasser la capacité de phagocytose des kératinocytes et des macrophages locaux. Dans ce cas-là, les corps apoptotiques subissent une nécrose secondaire . Ils sont alors éliminés par un mécanisme alternatif, pro-inflammatoire : les débris cellulaires sont assimilés par des cellules dendritiques qui présentent au niveau ganglionnaire les antigènes absorbés aux lymphocytes naïfs . Ces cellules effectrices vont alors déclencher dans la peau une réaction cytotoxique dirigée contre les auto-antigènes kératinocytaires, ce qui aboutit aux lésions cutanées cliniquement visibles.

*L'expression de molécules d'adhésion lymphocytaire :

Les UV favorisent chez le patient lupique la migration des lymphocytes T mémoire vers la peau en stimulant l'expression de molécules d'adhésion (E-sélectine, ICAM-1 et VCAM-1) qui permettent une migration des lymphocytes depuis le lit capillaire jusque dans le derme .

*Expression épidermique de cytokines de lupus cutané :

Les UV activent les enzymes de réparation de l'ADN qui contrôlent également la transcription des gènes des cytokines épidermiques .

Les UV induisent dans les kératinocytes la sécrétion de TNF α : la photorégulation de son niveau de production est génétiquement déterminée .

Cette cytokine stimule également la translocation des antigènes SSA/Ro et SSB/La à la surface des kératinocytes. Elle a une action pro-apoptotique par fixation sur le récepteur TNF p55 (TNFR1) des kératinocytes. Elle active enfin les cellules de Langerhans épidermiques en se fixant sur leur récepteur TNF p75 (TNFR2), ce qui conduit à leur migration vers les ganglions locorégionaux.

Le TNF α et l'irradiation directe aux UVA1 , induisent l'expression de molécules d'adhésion telles que l'ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) qui est reconnue par le récepteur LFA- 1 à la surface des lymphocytes qui envahissent l'épiderme dans le cadre de la réaction inflammatoire, permettant ainsi la fixation des lymphocytes CD8 cytotoxiques sur les cellules épithéliales .

Enfin, les UVA augmentent la concentration d'interféron γ dans la peau . Cette cytokine a un rôle pro-apoptotique, son expression dans la peau d'un modèle murin conduit à une maladie qui ressemble au lupus érythémateux humain, associant des anticorps antinucléaires, des lésions cutanées inflammatoires et desquamatives, une alopecie et une glomérulonéphrite .

(**Figure 3** : physiopathologie de la photosensibilité, voir annexe)

II-5-2-1-4/ Lésions neurologiques :

A/ L'hypothèse du neurolupus médié par les auto-anticorps :[171]

Comme la présence d'auto-Ac est un critère majeur du lupus, leur toxicité dans le système nerveux a été recherchée. L'association entre les anticorps anti-ribosomes P et les manifestations

neurologiques du lupus a été évoquée. Par ailleurs, les anticorps anti-phospholipides peuvent être responsables d'atteintes vasculaires cérébrales chez des patients lupiques .

Pour avoir un impact sur le fonctionnement du cerveau, ces anticorps doivent passer la barrière hématoencéphalique (BHE). Cette barrière épithéliale protège le cerveau en contrôlant les échanges entre la circulation périphérique et le liquide céphalorachidien (LCR) . Grâce à l'action du récepteur néonatal pour la portion Fc des Ig, la concentration en anticorps du liquide rachidien est maintenue très faible. 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 barrière et inonder le cerveau d'auto-Ac . L'hypothèse propose qu'au cours du temps, les épisodes d'ouverture de la BHE se multiplient. Les auto-Ac induisent alors un contexte inflammatoire et des lésions neurologiques. Ce serait cette accumulation d'atteintes qui crée et accentue la survenue des symptômes neuropsychiatriques .

B/ La double réactivité d'anticorps anti-ADN : [172]

Les auto-Ac dirigés contre l'ADN double-brin (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 bientôt 15 ans, que certains anticorps anti-ADNdb ont la capacité de reconnaître une séquence peptidique consensus (E/D)W(E/D)Y(S/G) .

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 (aa283-287DWDYS) et NR2B (aa284-288EWDYD) du récepteur ionotrope activé par le glutamate (R-NMDA). Ces séquences sont situées dans le domaine extracellulaire du récepteur et forment une boucle entre deux hélices alpha. 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 et/ou NR2B associé à un dimère de la sous-unité NR1 forment le R-NMDA (tétramérique) qui est un canal ionique activable par le glutamate. Il est exprimé dans les différentes aires du cerveau, particulièrement celles impliquées dans l'apprentissage, le conditionnement à la peur et la mémoire. Ainsi, il est abondamment présent à la surface des neurones impliqués dans la neurotransmission excitatoire, en particulier dans l'hippocampe, le complexe amygdalien et le cortex. La suractivité du R-NMDA induit l'apoptose neuronale par excitotoxicité qui pourrait causer des troubles de l'humeur ou plus dramatiquement des crises d'épilepsie, des crises de démence et des accidents vasculaires cérébraux. Sa sous-activité produit des symptômes de schizophrénie et que les ouvertures de la BHE sont un prérequis à la survenue des symptômes.

C/ Rôle des cytokines dans le LES :

Des cytokines et des chimiokines ont été impliquées dans la physiopathologie de neuro-lupus : L'interleukine- 6 (IL- 6) a été démontré que la forte association positive avec NPSLE [171].

Des niveaux élevés de l'IL-6 ont été signalés dans le LCR des patients atteints de NPSLE sans détérioration de la barrière hémato-encéphalique, ce qui démontre une synthèse intrathécale d'IL-6 ; en outre, l'expression de l'ARNm de l'IL-6 a été élevée dans l'hippocampe cérébral et cortex, ce qui suggère que l'expression de l'IL-6 est augmentée à l'intérieur de l'ensemble du système nerveux central au cours de neuro-lupus [173].

Il ya des preuves solides chez l'homme et chez la souris que l'IFN α peut causer des manifestations neuropsychiatriques [174].

II-5-2-1-5/ Cellule endothéliale et pathologie cardiovasculaire : [175]

Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de décès au cours du LS. Les lésions vasculaires de la maladie sont probablement en partie à relier aux effets indésirables des corticoïdes et aux Ac anti-phospholipides. Il est également vraisemblable que l'initiation et la progression des lésions vasculaires soient secondaires à une atteinte directe des cellules endothéliales par des médiateurs immunologiques solubles, les poussées de la maladie étant clairement associées à une souffrance des cellules endothéliales. Récemment, l'IFN α et l'IL-18 ont été impliqués comme initiateur du dysfonctionnement endothélial au cours du LS et pourraient ainsi être à l'origine de l'athérosclérose accélérée.

Une étude prospective de 380 patients ayant un LES montre une relation claire entre la présence d'un accident thrombotique et l'existence d'un anticoagulant circulant lupique ou d'anticardiolipides [176].

Les accidents thrombotiques pourraient être responsables de : myélite [177] ; Pancréatite lupique [178] ; HTAP [179]....

II-5-2-1-6/ Hépatite lupique : [180]

- Au plan immunologique, l'auto-Ac anti-ribosome P, initialement décrit au cours des manifestations neuropsychiatriques du LES a été également rapporté lors de l'hépatite lupique.

Cependant, cette association n'a pas été confirmée par les études récentes.

Cette corrélation clinicobiologique était aussi décrite pour les anticorps anti-Sm, anti-ARNt, anti-thyroglobuline et antimicrosomaux.

Concernant les anomalies histologiques, les lésions constatées ne sont pas univoques, il s'agit le plus souvent d'une hépatite chronique active avec une infiltration lymphocytaire lobulaire, plus rarement une hépatite granulomateuse, une stéatose ou une cirrhose.

Une insuffisance hépatique sévère peut survenir dans de rares cas.

II-5-2-2/ Lymphocyte T cytotoxique :

Les LT CD8+ pourraient aussi avoir un rôle dans la genèse des lésions de par leurs propriétés cytotoxiques mais également de par leurs capacités à sécréter certaines cytokines pro-inflammatoires. Ainsi il a été montré que cette population de LT était majoritaire au sein des lésions

observées au cours du lupus tant sur le plan cutané, rénal [181] mais aussi neurologique avec chez les patients affectés de lésions de la substance blanche, un enrichissement dans le sang circulant de LT CD8+ ayant une réactivité contre des composants de la myéline [182].

II-6/ Facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le LES :

Le LES fait intervenir des facteurs endocriniens, environnementaux et génétiques dont l'importance relative reste à déterminer donc la maladie lupique est certainement multifactorielle. La conjonction de ces facteurs aboutit, par l'intermédiaire de mécanismes non encore élucidés, à la perte de tolérance au soi qui se traduit par une hyperactivation polyclonale B et la production de nombreux auto-Ac. dont certains ont un rôle pathogène direct [183].

II-6-1/ Facteurs de prédisposition génétique :

Le lupus se transmet selon un mode génétique complexe ou polygénique par opposition au mode de transmission mendélien qui définit les maladies héréditaires monogéniques. Les maladies à mode de transmission complexe se distinguent par leur pénétrance incomplète par le fait qu'elles impliquent plusieurs gènes de prédisposition pouvant interagir et par leur hétérogénéité qui fait que différents gènes ou allèles peuvent être impliqués selon l'origine ethnique considérée [184,185].

II-6-1-1/ Place et analyse des facteurs génétiques dans le lupus : [186]

L'importance des facteurs génétiques dans le lupus est mise en évidence par l'observation des formes familiales. La prévalence du lupus est estimée à 1/2000 et celle des formes familiales entre 5 à 12 % des cas . Le risque de développer la maladie chez un apparenté du 1er degré d'un patient lupique est d'environ 20 fois supérieur à celui de la population générale .

Les études des jumeaux homozygotes montrent un taux de concordance estimé entre 24 et 58 %, taux qui est parmi les plus élevés dans les maladies auto-immunes et il n'est que de 3 à 10 % chez les jumeaux dizygotes . Certains de ces gènes vont jouer un rôle dans la survenue du lupus, d'autres sont probablement importants dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (le phénotype). En particulier la production et la régulation des auto-anticorps semblent sous la dépendance de facteurs génétiques, comme le montre le taux de concordance élevé (70 à 80 % dans certaines études) des anticorps antinucléaires dans les familles de patients lupiques .

L'analyse des facteurs génétiques peut être réalisée par deux approches complémentaires : les études familiales et les études d'association de gènes candidats.

II-6-1-2/ Les études génétiques familiales : [186]

Plusieurs grandes études familiales ont été publiées, dont trois études nord-américaines et une étude suédoise. Les trois études nord-américaines ont analysé des familles de différentes origines ethniques : 187 familles dont 80 % de caucasiens ont été étudiées par Gaffney et al. ; 126 familles,

dont 32 % d'afro-américains par Moser et al. et 80 familles ont été étudiées en Californie, dont 43 familles d'américains d'origine mexicaine ; l'étude suédoise a analysé 17 familles dont 44 patients lupiques originaires d'Islande et du sud de la Suède. Les résultats de ces différents travaux ont permis de définir 48 régions chromosomiques d'intérêt, avec des variations selon les ethnies étudiées. Six régions chromosomiques apparaissent significativement liées au LES, avec un Lod score supérieur à 3.3. Deux régions sont situées sur le chromosome 1 : la région 1q41-42, dont la liaison avec la maladie lupique a été confirmée par des études familiales ciblées sur le chromosome 1, la région 1q22-24. Une autre région est localisée sur le chromosome 6, proche de la région HLA. Trois autres régions ont été trouvées : une région sur le chromosome 2 (2q37) dans l'étude scandinave ; une autre sur le chromosome 4 (4p15), une troisième sur le chromosome 16 (16q13). Les résultats actuels des études familiales ne permettent pas de conclure sur une région d'intérêt unique et confirment ainsi le caractère complexe de la génétique du lupus. Les études familiales sont difficiles en raison de faible fréquence du LES, du grand nombre de gènes impliqués dans la maladie et de la variabilité génétique liée aux différences ethniques des familles étudiées, diversité probablement accentuée par les variations phénotypiques de la maladie lupique. Une autre difficulté est liée à l'existence probable d'interactions entre différents gènes de susceptibilité, interactions qui ne sont pas démontrées chez l'homme, mais fortement suggérées par les études génétiques des lupus murins.

II-6-1-3/ Étude des différents gènes candidats :

Un gène peut être qualifié de gène candidat (ou potentiellement impliqué dans la prédisposition génétique pour la maladie considérée) pour différentes raisons :

- De par sa localisation à proximité d'une région génétique préalablement identifiée par analyse de liaison comme région de prédisposition (région chromosomique d'intérêt) ;
- S'il se trouve dans une région génétique homologue chez l'homme à une région identifiée comme région d'intérêt dans un ou plusieurs modèle(s) murin(s) de la maladie (région dite synténique) ;
- S'il est susceptible de par sa fonction de jouer un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie (par exemple, gène CD40 ligand pour le lupus).

Sans chercher à être exhaustif sur toutes les études publiées, les principales études d'association de la littérature peuvent être présentées en fonction des mécanismes pathogéniques suggérées par les études animales. Ces mécanismes comportent plusieurs grandes étapes. La première étape correspondrait à une perte de la tolérance aux antigènes nucléaires, conduisant à l'apparition d'auto-Ac. Des anomalies de l'apoptose, les déficits en composants du complément, des anomalies de la structure de la chromatine pourraient favoriser l'expression d'antigènes nucléaires présentés par des molécules HLA de susceptibilité. La seconde étape est l'activation anormale de la réponse immunitaire, favorisée par l'action de cytokines. La dernière étape est celle des lésions tissulaires pouvant être secondaires à des anomalies de clearance des complexes immuns [186].

Tableau 7 [186]

Principaux gènes candidats et leurs localisations dans les régions d'intérêt

	Gènes candidats	Régions d'intérêt
Complexe d'histocompatibilité majeur	Gènes HLA de classe II Gènes HLA de classe III (2 - C4 - TNF)	6 p11 - 6 p21
PARP et IL10	Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)	1q 41-42
	Interleukine 10	1q 31-32
Récepteurs des régions constantes des immunoglobulines :	Fc c RIIA	1q 23
	Fc c RIIIA	1q 23-24
	Chaîne zeta du complexe CD3	1q 22
	Fas ligand	1q23

II-6-1-4/ LES et complexe majeur d'histocompatibilité: [186]

De nombreux travaux ont mis en évidence une association de la maladie lupique avec le DRB1*03 (DR17) et le DR2 (DRB1*1501 et *1503) surtout chez les sujets caucasiens. L'interprétation des associations des allèles HLA avec la maladie lupique doit tenir compte du mode d'expression de la maladie et des déséquilibres de liaison des spécificités HLA entre-elles. Les spécificités HLA de classe II semblent surtout associées à des profils particuliers d'auto-Ac. Ainsi, les spécificités DR2 et DR3 sont fortement associées chez l'homme à la présence d'auto-anticorps tels les anti-DNA, anti-SSA et anti-SSB. La présence des anticorps anti-cardiolipines semble également associée aux spécificités sérologiques DR4 et DR7. Ces observations sont confortées par les études fonctionnelles réalisées chez la souris lupique. Dans une souche de souris prédisposée au lupus, la présence d'un transgène HLA DR2 influence le taux de production d'anticorps anti- DNA natif, mais n'a aucune action sur la sévérité de la glomérulonéphrite. Chez certains patients, la présence du DR3 pourrait être secondaire à un déséquilibre de liaison avec des spécificités DQ particulières ou avec certains allèles des gènes du complément de classe III. Dans un certain nombre de cas, l'augmentation de la spécificité DR3 est associée à la présence de l'haplotype A1 B8 DR3 qui est en déséquilibre de liaison avec l'allèle nul C4AQ 0, du composant C4A du complément. Mais, il est également démontré que les délétions en certains facteurs du complément peuvent survenir de façon indépendante de la présence du DR3.

II-6-1-5/ LES et déficit en complément :[186]

Les déficits complets en complément sont exceptionnels, mais ils sont d'un grand intérêt dans la pathogénie du lupus car très fortement associés à l'apparition d'une maladie lupique.

Le déficit homozygote en C2 est associé à une maladie lupique dans 50 % des cas et qu'à l'inverse six pour cent des lupiques tout-venant présentent cette particularité génétique, au moins à l'état hétérozygote.

La fraction C4 du complément est codée par deux gènes de classe III, les gènes C4A et C4B. Environ 70 % des sujets souffrant d'un déficit complet en C4 vont développer une maladie lupique. De plus, la fréquence de l'allèle C4AQ0 est augmentée chez les patients lupiques de différentes ethnies. Le gène codant pour le C1q, composant de la voie classique du complément, est localisé dans la région chromosomique 1p32. Le déficit complet conduit à une maladie lupique dans 98 % des cas. Ces résultats témoignent de l'importance, dans la survenue de la maladie, des composants de la voie classique du complément C1q, C1r, C1s, C4 et C2.

II-6-1-6/ LES et TNFalpha :[187]

Le gène *TNFalpha* est localisé au sein du CMH dans la région des gènes dits de classe III. Parmi les deux polymorphismes de ce gène situés dans la région promotrice (*TNFalpha*-238A et *TNFalpha*-308A), et à l'origine d'une transcription accrue de *TNFalpha*, seul le polymorphisme *TNFalpha*-303 a été associé de façon significative au LES chez des patients noirs américains comparés à des contrôles sains. Cette association n'a pas été confirmée dans d'autres groupes ethniques, et notamment chez les caucasiens où la présence du variant est due à un déséquilibre de liaison avec HLA-DR3.

Parmi les autres gènes portés par le CMH, une étude espagnole n'a pas montré d'association directe avec le LES en analysant un polymorphisme de restriction du gène codant pour la protéine de choc thermique (*HSP70-2*).

Les gènes des cytokines pourraient ne pas être des marqueurs de susceptibilité génétique, mais plutôt intervenir dans l'apparition de certaines formes cliniques, en particulier favoriser l'atteinte rénale.

II-6-1-7/ LES et autres gènes candidats :

II-6-1-7-1/ La Mannose Binding Protéine (MBP) : [186]

La mannose binding protéine est une protéine de type lectine, impliquée dans l'activation des voies classiques et alternes du complément et l'opsonisation des bactéries. Cette protéine MBP présente une analogie structurale avec le C1q.

Une plus grande susceptibilité lupique semble être associée à des taux bas de la MBP. Cette diminution du taux de la MBP serait secondaire à des mutations de la région du promoteur ou du premier exon du gène codant pour cette protéine. Malgré une plus grande fréquence de ces

mutations géniques dans la maladie lupique, le risque relatif reste faible, inférieur à 2 et son rôle semble modéré.

II-6-1-7-2/ LES, chaîne zéta, gène du récepteur de lymphocytes T (TCR), gènes des immunoglobulines (Ig) :[186,187]

Malgré la concordance des régions de variabilité du récepteurs T chez les jumeaux homozygotes, aucune famille des gènes de variabilité est associée de façon significative à la maladie lupique.

Avant la mise en évidence récente d'anomalies d'expression de la chaîne zéta (dzêta) du complexe CD3/TCR chez de patients lupiques, les précédentes études sur les gènes codant pour les différentes sous-unités du TCR et les régions constantes et variables des Ig s'étaient révélées plutôt décevantes. De par sa fonction dans la transduction du signal médiée par les LT et sa localisation dans la région 1q22, situées sur le chromosome 1, à proximité de régions d'intérêt, le gène dzêta est un gène candidat logique pour le LES. Néanmoins, si des anomalies d'expression de dzêta ont bien été rapportées au cours du lupus, les bases moléculaires de ces anomalies n'ont pas été clairement identifiées. Par ailleurs, les mutations du gène dzêta (exon 7) initialement rapportées chez quelques patients japonais n'ont pas été retrouvées par d'autres équipes et l'hypothèse d'anomalies de régulation post-transcriptionnelles de dzêta liées à un excès de dégradation dans le compartiment lysosomal mérite d'être confirmée.

II-6-1-7-3/ LES, Fas et Fas ligand :[187]

L'existence même et la nature éventuelle des perturbations des mécanismes d'apoptose au cours du LES restent sujets à controverse. Chez la souris lupique de souche MRL, des mutations des gènes Fas et Fas ligand ont été mises en évidence (souris MRL-*lpr/lpr* et *gld/gld*), et ont été rendues responsables d'une accélération de la maladie lupique et/ou d'une lymphoprolifération. Chez l'homme, de telles mutations ne sont que très rarement retrouvées chez les patients lupiques, et lorsqu'elles sont observées en dehors du contexte du LES, elles sont plus volontiers responsables d'un syndrome lympho-prolifératif, associé ou non à des signes biologiques d'auto-immunité que d'une maladie lupique proprement dite. Hormis la localisation en 1q23 du gène *FasL*, à proximité immédiate du gène *FcgammaRIIIA*, autre gène candidat pour le LES, il n'y a donc pas d'argument à ce jour en faveur d'une implication directe des gènes *Fas* et *FasL* dans la susceptibilité génétique au LES.

II-6-1-7-4/ Anomalies du métabolisme de la chromatine :

L'exposition d'antigènes nucléaires pourrait également être secondaire à des anomalies du métabolisme de la chromatine. En effet, des délétions du gène du composant P de l'amylose[186].

II-6-1-7-5/ Gènes d'activation lymphocytaire :

Des mutations dans le polymorphisme du gène de la molécule d'inhibition de l'activation lymphocytaire T, le CTLA-4 (protéine 4 associée au LT cytoxotiques). ont été observées dans une population de 113 patients lupiques japonais [188] méritent d'être confirmées par d'autre équipes.

II-6-1-7-6/ LES et gène de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) :[187]

La protéine PARP est une enzyme nucléaire qui catalyse la réaction de poly (ADP-ribosylation) qui permet l'addition de poly (ADP-ribose) sur des protéines nucléaires. Cette réaction activée par des cassures de l'ADN simple-brin joue un rôle important dans les mécanismes de régulation post-traductionnelle, notamment de réparation de l'ADN et indirectement dans les mécanismes d'apoptose. Certains auteurs ont montré que l'activité enzymatique de PARP était, pour des raisons inexplicées, réduite chez les patients lupiques. Outre sa fonction, le gène PARP est un bon gène candidat pour le lupus, du fait de sa localisation dans la région de susceptibilité 1q41-42 identifiée par Tsao. La même équipe a récemment mis en évidence chez des patients américains et par une approche de type TdT, une forte association ainsi qu'une liaison avec un polymorphisme (dinucléotide *CA repeat*) situé sur le promoteur de PARP. Ce résultat n'a cependant pas été confirmé par une étude d'association effectuée chez des patients français, ni reproduit par d'autres équipes américaines ayant utilisé la même approche du TdT (données non publiées). À ce jour, ces résultats contradictoires ne sont pas clairement expliqués, mais l'implication de PARP dans la prédisposition au lupus ne peut être considérée comme formellement établie.

II-6-1-7-7/ LES et gènes FcgammaRIIa et FcgammaRIIIA :[187]

Les gènes FcgammaRIIa et FcgammaRIIIA, localisés dans la région 1q23, codent tous deux pour des récepteurs de faible affinité pour le fragment Fc des IgG, impliqués dans les mécanismes d'opsonisation et de clairance des complexes immuns circulants. Ces récepteurs diffèrent par les isotypes des IgG qu'ils sont capables de fixer et par leur expression cellulaire. Les polymorphismes R/H131 du gène *FcgammaRIIA* et F/V176 du gène *FcgammaRIIIA* qui modifient la capacité de liaison de chacun des récepteurs vis-à-vis des IgG monomériques ou complexées ont été associés au LES dans certains groupes ethniques. Plusieurs équipes ont en effet montré que les allèles R131 et F176, dits de faible affinité, étaient sur-représentés chez des patients lupiques d'origine ethnique diverse comparés à des contrôles sains et en particulier chez les patients porteurs d'une néphropathie lupique. Cette association n'a toutefois pas été confirmée par d'autres équipes, notamment européennes. Chez des patients français caucasiens, nous avons montré qu'il existait une association significative entre l'allèle R131 de FcgammaRIIA et le LES, et que cette association était propre au lupus car non observée dans d'autres MAI spécifiques d'organe, mais une pareille association n'a pas été observée pour l'allèle F176 de FcgammaRIIIA (données non publiées). Deux des 3 équipes américaines ayant réalisé un criblage complet du génome à partir de familles de lupus multiplex ont par ailleurs mis en évidence une liaison significative avec le locus *1q23* en faveur de l'implication éventuelle des gènes FcgammaRIIA et/ou RIIIA.

II-6-1-7-8/ LES et IL10 (1q31-32) : [187]

Des taux sériques élevés d'IL10 ont été retrouvés chez des patients lupiques ainsi que chez leurs apparentés sains comparés à des contrôles sains non apparentés, et une corrélation des taux d'IL10 avec l'activité du lupus et les taux d'anticorps anti-ADN natifs a été suggérée. Cette cytokine pourrait jouer un rôle important par le biais de son action sur l'activation des LB et l'augmentation de l'apoptose.

Plusieurs polymorphismes situés en 5' de la région promotrice du gène, susceptibles d'influer sur la production d'IL10 ont été étudiés dans le LES. Deux études portant respectivement sur des patients mexicains et anglais ont pu montrer une association du LES avec certains allèles et/ou haplotypes de l'IL10, mais ces données n'ont pas été confirmées par d'autres, effectuées sur des effectifs de patients plus importants. Une étude américaine a en outre trouvé des arguments en faveur d'une liaison avec la région 1q31-32 qui englobe entre autres gènes le gène de l'IL10. Une équipe, enfin, qui a étudié en parallèle des polymorphismes de plusieurs gènes candidats chez des patients lupiques d'origine mexicaine, a montré des résultats intéressants, qui suggèrent un effet synergique pour la prédisposition au LES de certains génotypes de l'IL10 et du gène *bcl2*.

II-6-2/ Facteurs environnementaux :

Le rôle précis de l'environnement dans la pathogenèse et la progression du LES n'est pas encore très clair. Il existe de nombreuses théories expliquant les effets des médicaments, des rayons ultraviolets, de l'exposition à des métaux lourds et à d'autres produits chimiques, des organismes infectieux, du mode de vie et de l'alimentation [189].

II-6-2-1/ Les rayons ultra-violet :[190]

II-6-2-1-1/ Types de rayonnements pathogènes :

La photo-exposition solaire est un facteur de risque reconnu de LES. Les UV de la bande B ou ceux de longueur d'onde comprise entre 295 et 320 nm sont les plus érythématogènes, mais les UVA2 (320 à 340 nm) ne sont pas anodins.

A côté de l'exposition solaire, l'exposition au rayonnement ultraviolet des lampes à bronzer est pathogène et fortement déconseillée dans un contexte de lupus. L'imputabilité de la lumière d'éclairage est moins évidente néanmoins il existe un risque potentiel de photosensibilisation avec les lampes halogènes et fluorescentes capables d'émettre des UVB, UVC et UVA-2 à des taux non négligeables.

Les anticorps anti-SSA sont connus pour leur association à une photosensibilité importante au cours du lupus sub-aigu et du lupus néonatal.

Les rayons ultraviolets sont connus pour causer la méthylation de l'ADN, altérer la réponse immunitaire et accroître l'apoptose cellulaire entraînant la formation accrue d'auto-Ag.

II-6-2-1-2/ 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 LB, 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 maladies auto-immunes dont le lupus, ce qui sous-tend l'importance de la supplémentation en vitamine D chez ces patients.

II-6-2-2/ Les agents infectieux : [190]

L'imputabilité des agents transmissibles a été évoquée sur diverses données épidémiologiques faisant état de l'existence de « micro-épidémies » de lupus au Nevada ou en Arizona, de plus fortes anomalies dysimmunitaires chez les animaux et individus non apparentés vivant sous le même toit d'un patient lupique ou d'infections notamment virales prédisposant à des poussées de la maladie.

II-6-2-2-1/ Agents viraux :

Dans les études épidémiologiques, les virus les plus fréquemment impliqués dans la genèse ou l'exacerbation de poussées lupiques sont le parvovirus B19, le CMV et l'Epstein-Barr virus (EBV). D'autres virus tels que le virus de la rougeole ou les rétrovirus endogènes ont été rapportés de façon plus anecdotique.

II-6-2-2-2/ Agents bactériens :

Au cours du lupus, les infections bactériennes constituent une cause importante de morbi-mortalité et contribuent à l'aggravation de la maladie. Au delà de leur rôle pathogène direct, au même titre que les virus, les bactéries sont susceptibles de générer et entretenir une réponse auto-immune via une réaction croisée à partir des antigènes bactériens ou via les dégâts tissulaires générateurs d'auto-antigènes. Ces données ont été démontrées in vitro pour le pneumocoque, *Escherichia Coli* et *Chlamydia Trachomatis*.

II-6-2-2-3/ Mécanismes physiopathologiques : le modèle de l'EBV

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. Les mécanismes évoqués pour expliquer son rôle dans le déclenchement de phénomène dysimmunitaire sont les suivants :

- mimétisme moléculaire ;
- altération de la réponse lymphocytaire T ;
- altération de la réponse humorale ;
- activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes ;
- dérégulation de l'apoptose ;
- modifications du profil d'expression des gènes EBV .

II-6-2-3/ Le stress :[191]

Un stress est souvent retrouvé à l'interrogatoire comme élément déclencheur de la maladie ou d'une poussée de la maladie. Plusieurs études ont montré des taux de cortisol plasmatique bas chez des patients avec un lupus actif et non traités, témoignant d'une dysfonction de l'axe HHS. L'hypocorticisme pourrait être un facteur de vulnérabilité aux maladies. Cependant il n'est pas établi si cet hypocorticisme est la cause de la maladie ou la conséquence du stress prolongé occasionné par l'existence de la pathologie auto-immune chronique sous jacente. Un autre retentissement biologique du stress pourrait également expliquer l'émergence des MAI dont le lupus, c'est la diminution des cellules Treg. Le stress psychologique aigu créé en laboratoire chez des étudiants diminue en effet les cellules Treg. En cas de stress chronique, la diminution persistante de ces cellules régulatrices pourrait favoriser l'apparition de l'auto-immunité. La constatation d'une diminution du nombre ou d'un dysfonctionnement des cellules Treg au cours de nombreuses MAI est un argument séduisant.

II-6-2-4/ Médicaments inducteurs de lupus :[192]

Des modèles expérimentaux in vitro et in vivo ont été développés pour les médicaments et leurs métabolites actifs dans le déclenchement des lupus induits. Il est probable que le terrain génétique joue un rôle dans le déclenchement du lupus induit. En effet, seule une proportion infime de sujets recevant un traitement va développer un lupus médicamenteux. Dans cette optique, l'étude des groupes HLA dans les lupus induits a révélé une prévalence élevée de certains haplotypes :

– allèles : DR4 (non retrouvé dans le lupus idiopathique), DBQ1 et DR0301. Dans une série de lupus à la minocycline, les haplotypes HLA DR4 (69.2 %) et DBQ1 (100 %) étaient les plus fréquents.

Par ailleurs, chez des patients traités par sulfasalazine, une fréquence plus élevée d'HLA DR0301 a aussi été mentionnée dans le groupe ayant développé un lupus induit (75 % vs. 10,8 %) :

– allèle nul pour le complément C4.

Par ailleurs, une traduction phénotypique de cette prédisposition génétique est représentée par la vitesse d'acétylation des médicaments inducteurs (par exemple: hydralazine, procainamide, isoniazide, sulfonamides).

Les sujets acétylateurs lents pour le gène de la N-acétyltransférase sont les sujets les plus exposés au développement de lupus induits, car les métabolites réactifs sont plus lentement éliminés dans l'organisme.

Au cours des lupus induits par la sulfasalazine, un statut d'acétylateur lent pour l'enzyme N-acétyltransférase 2 a été noté dans 100 % des cas.

*Les médicaments inducteurs de lupus :

- Médicaments induisant un lupus
 - Chlorpromazine, D-pénicillamine, hydralazine, interféron alpha, isoniazide, méthylidopa, minocycline, procainamide, quinidine, sulfonamides.
- Médicaments induisant probablement un lupus
 - Agents antimétaboliques : fluoro-uracile, UFT, tégafur-uracile.
 - Allopurinol, cimétidine.

- Anticonvulsivants : acide valproïque, carbamazépine, diphénylhydantoïne, éthosuximide, phénytoïne, primidone, triméthadione, zonisamide.
- Antithyroïdiens : méthimazole, propylthiouracil, thiamazole.
- Bêtabloquants : acébutolol, aténolol, labétalol, métoprolol, oxprénolol, practolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertalol, timolol.
- Hydrochlorothiazide.
- Interféron : alpha, bêta, gamma.
- Méasalazine, olsalazine, sulfasalazine.
- Statines : atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, simvastatine.
- Terbinafine.
 - Médicaments suggérés comme inducteurs de lupus
- acide para-aminosalicylique, captopril, ciprofloxacine, clobazam, clonidine, contraceptifs oraux, déféripone, diltiazem, gemfibrosil, griséofulvine, hydroxyurée, léflunomide, lithium, nitrofurantoïne, oméprazole, pénicilline, phénylbutazone, propafénone, pyriéthoxine, réserpine, rifabutine, rifamycine, sels d'or, streptomycine, tétracycline, ticlopidine, tolazamide, triméthadione.
 - Médicaments récemment suggérés comme inducteurs de lupus
- Bupropion, clobazam, clozapine, étanercept, infliximab, interleukine 2, lisinopril, tocainide, zafirlukast.

II-6-2-5/ Lupus induits non médicamenteux :

II-6-2-5-1/ Lupus induits et alimentation : [192]

Des substances présentes dans l'alimentation, et notamment dans les graines de différents légumes (haricots, etc.) qui contiennent un acide aminé non protéique : la L-canavanine (alfalfa), sont susceptibles d'induire un syndrome lupique.

II-6-2-5-2/ Lupus induits et produits capillaires : [192]

Les amines aromatiques sont relevées dans la tartrazine, qui est présente dans les teintures capillaires. De fait, des observations de lupus induits par ces amines aromatiques ont été publiées; des poussées de lupus ont aussi été observées chez des coiffeurs, coïncidant avec les périodes d'activités professionnelles et disparaissant totalement après le reclassement professionnel.

II-6-2-5-3/ Lupus induits et cosmétiques : [192]

En 1969, Burry a été le premier à incriminer l'éosine, en tant que colorant fondamental de nombreux rouges à lèvres, d'être potentiellement responsable de lupus chez les femmes. Une observation de lupus a aussi été décrite après application de crèmes dépilatoires; le composant favorisant serait le thioglucolate de potassium. Aujourd'hui, ces cas cliniques restent très rares, et l'association entre cosmétiques et lupus demeure par conséquent à prouver.

II-6-2-5-4/ Lupus et produits toxiques : [192]

A/ Silice :

L'imputabilité de la silice dans le lupus a tout d'abord été évoquée, car des études expérimentales de lupus induits par la silice ont montré l'apparition d'auto-Ac, de complexes immuns circulants, de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1) ainsi que celle d'une auto-immunité médiée par apoptose [16, 44, 47-49].

Depuis, de nombreux travaux ont été menés, qui ont corroboré l'existence d'une association entre l'exposition à la silice et le développement de lupus [16, 48, 50, 51].

À l'heure actuelle, même si au vu de ces travaux, le lien entre l'exposition à la silice et le lupus semble fort, le lupus n'est pas encore reconnu comme maladie professionnelle chez les sujets exposés à la silice (qu'ils aient ou non développé une silicose).

B/Amiante :

Le rôle de l'amiante a aussi été évoqué au cours du lupus.

C/ Métaux et solvants :

Les métaux lourds, tels que le chrome, l'or, le molybdène ou encore le chlorure de mercure, seraient capables d'engendrer des manifestations d'auto-immunité pouvant aller jusqu'au lupus.

D/ Tabac :

Des travaux ont suggéré le rôle du tabac dans les poussées de lupus (notamment cutanées) ainsi que dans la réduction de l'efficacité des traitements par antipaludéens de synthèse chez ces patients.

Des paramètres génétiques sont suspectés, faisant intervenir les effets mutagènes du tabac sur les gènes immunorégulateurs ; en effet, la proximité d'un cluster de gènes des récepteurs olfactifs et des gènes HLA de classe I pourrait être à l'origine de cette prédisposition génétique au lupus chez les sujets tabagiques.

II-6-2-6/ Le lupus et la vitamine D :[192]

Il existe un lien entre le lupus et la perturbation de cellules T régulatrices (qui jouent un rôle important dans le maintien d'un système immunitaire sain), les LT auxiliaires et des cellules B. La vitamine D a été démontré que l'incidence sur le nombre et la fonction d'un grand nombre de ces cellules immunitaires. En raison de ce contexte, les chercheurs dirigés par Benjamin - Terrier, MD; Patrice Cacoub, MD, PhD, et Nathalie Costedoat-Chalumeau, MD, PhD; du service de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière hôpital à Paris, France - étudiée 24 personnes atteintes de lupus pour déterminer leur statut en vitamine D et de déterminer si la supplémentation en vitamine D serait bien toléré et potentiellement bénéfique pour le système immunitaire. Seuls les patients qui n'ont pas ou légère activité de lupus ont été inclus dans cette étude.

Chaque participant à une carence en vitamine D a reçu supplémentation en vitamine D (100 000 UI de cholécalciférol) chaque semaine pendant quatre semaines, suivi par le même montant chaque mois pendant six mois. Les chercheurs ont évalué chaque participant au début de l'étude, à deux mois, et de nouveau à six mois pour voir comment ils toléraient la supplémentation et quels étaient les effets de leur système immunitaire. Les chercheurs ont également analysé les lymphocytes du sang de chacun des participants à trois points dans le temps de suivre l'évolution de cellules T régulatrices, les LT auxiliaires et les cellules B sous traitement de vitamine D.

Parmi les 24 patients de l'étude, 20 (qui étaient autour de 30 ans) avaient un faible taux de vitamine D et ont reçu la supplémentation. Les chercheurs ont noté la supplémentation était sûre, et les participants ne se développent pas trop de calcium dans leurs dépôts de sang ou de calcium (tels que des calculs rénaux).

Une diminution des LT auxiliaires, précédemment montré être augmenté dans le lupus, a été noté après deux mois de supplémentation en vitamine D. Enfin, les chercheurs ont observé une diminution des cellules B à mémoire à deux mois et dans les cellules T CD8 + activés à six mois. Pris ensemble, ces résultats fournissent des preuves de normalisation des nombres de lymphocytes anormaux chez ces patients.

"Cette étude préliminaire fournit des résultats encourageants et suggèrent le rôle bénéfique des suppléments de vitamine D chez les patients atteints de LES, avec une augmentation des cellules T régulatrices et une diminution des cellules B mémoire et les cellules T effectrices," explique le Dr Terrier. "Toutefois, ces résultats doivent être confirmés dans les grands essais randomisés contrôlés."

II-6-2-7/ Lupus et vaccination : [190]

Les vaccins sont considérés comme des facteurs déclenchant potentiels de poussée lupique, du fait de leur contenu bactérien, viral, des solvants ou des adjuvants susceptibles de déclencher une réponse auto-immune inappropriée. Il s'agit surtout de cas rapportés et aucune étude n'a pu établir une relation de causalité entre une vaccination récente et la survenue d'une poussée lupique. Le risque théorique d'induire un lupus par le biais de la vaccination existe cependant et peu d'études sont disponibles quant à l'innocuité des vaccins dans une population de patients lupiques. Les plus larges études ont été faites avec le vaccin anti-grippal et ont démontré l'absence d'impact évident sur l'activité de la maladie. Plus récemment, les données issues des nouvelles campagnes de vaccination, notamment contre la grippe H1N1, ont permis de confirmer que les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque étaient bien tolérées et n'exposaient pas à des risques de poussée. Ces vaccinations sont le plus souvent efficaces, avec toutefois une réponse spécifique du système immunitaire légèrement réduite. Les traitements utilisés dans le lupus n'ont pas d'effet majeur sur la réponse vaccinal, à l'exception du rituximab.

II-6-3/ Les facteurs hormonaux : [190]

La maladie lupique touche les femmes dans 85 à 90 % des cas avec une prévalence maximale dans la tranche d'âge 15-45 ans, donc en période d'activité génitale, et une rythmicité des poussées

temporellement associée à la période prémenstruelle, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux, plus particulièrement des oestrogènes.

II-6-3-1/ Oestrogènes :

Les oestrogènes ont un effet immunomodulateur établi via leurs récepteurs présents à la surface de la plupart des cellules immunitaires. Des données récentes leur font également jouer un rôle important dans la survie des LB autoréactifs et la sécrétion d'interféron α par les cellules dendritiques, mécanismes étroitement impliqués dans la physiopathologie des MAI.

À l'instar de nombreuses hormones sexuelles, les oestrogènes peuvent se lier à l'acide désoxyribonucléique (ADN) directement dans les cellules et par conséquent, ils peuvent modifier la transcription génique directement ou en association avec d'autres activateurs ou répresseurs. Les oestrogènes peuvent également affecter la transcription génique via les *mitogenactivated protein kinases* (MAP-kinases) régulée par des signaux extracellulaires.

II-6-3-1-1/ Contraceptifs oraux :

Pendant des années, l'utilisation d'oestroprogestatifs était déconseillée chez la patiente lupique par crainte d'une exacerbation de la maladie. Deux essais cliniques randomisés n'ont pas validé la toxicité des oestrogènes dans ce contexte avec toutefois une tendance à un nombre de poussées plus faibles dans le bras progestatifs seuls.

D'autres études observationnelles corroborent ces résultats et incitent à une certaine prudence quant à leur utilisation au cours du lupus.

Si l'utilisation d'une contraception oestroprogestative au cours du lupus ne semble pas avoir de retentissement direct sur l'activité de la maladie, se pose le problème du risque thrombotique artériel et/ou veineux chez ces patientes, surtout en présence d'anticorps antiphospholipides.

II-6-3-1-2/ Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause :

Les patientes lupiques sont parfois exposées précocement à la ménopause du fait de leurs traitements immunosuppresseurs et notamment du cyclophosphamide. L'innocuité des THS sur l'activité du lupus a été suggérée par plusieurs études randomisées ou observationnelles. Le plus large essai randomisé contrôlé ne l'a cependant pas démontré, avec un risque de poussée lupique supérieur chez les patientes recevant un THS.

II-6-3-2/ Progestérone :

Chez la femme, la grossesse est reconnue comme étant un facteur de risque de poussée lupique, essentiellement en cas de poussée dans les 6 mois précédant la conception. Malgré ces constatations épidémiologiques, le rôle délétère de la progestérone sur la maladie n'a pas fait ses preuves et son innocuité en tant que contraception a été validée dans l'essai thérapeutique randomisé publié par Sanchez Guerrero et al. La progestérone pourrait même avoir un rôle protecteur en limitant la sécrétion d'IFN- α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC).

II-7 / La Clinique de LES :

Le LES représente l'archétype des MAI. Il est caractérisé par une atteinte multiviscérale . Bien que polymorphe, on distingue deux types de tableau cliniques [193].

- Formes bénignes cutané-articulaires:

Caractérisées par des lésions dermatologiques et des atteintes rhumatologiques :

Les lésions dermatologiques peuvent précéder les signes systémiques de plusieurs années, et sont le plus souvent localisées dans les zones photo exposées. On observe un érythème du visage d'aspect maculeux ou maculo-papuleux avec une topographie en vesperilio ou loup. D'autres types de lésions cutanées peuvent également s'observer : livedo, urticaire, purpura vasculaire, alopecie, lésions muqueuses érosives.

Les atteintes rhumatologiques réalisent classiquement un tableau de polyarthralgie ou polyarthrite non destructrice aiguë, bilatérale et symétrique avec atteinte préférentielle des articulations interphalangiennes proximales, métacarpophalangiennes, du carpe et des genoux.

- Formes plus rares et sévères avec atteintes viscérales :

L'atteinte rénale est révélée le plus souvent par un syndrome néphrotique pur ou impur. La ponction biopsie rénale permet d'observer dans la grande majorité des cas une atteinte glomérulaire et de classer l'atteinte histologique.

Une péricardite caractérise le plus souvent **l'atteinte cardiaque**, myocardites et endocardites lupiques (endocardite verruqueuse de Libman-Sacks) étant plus rares.

L'atteinte pleuro-pulmonaire se caractérise le plus souvent par une pleurésie exsudative lymphocytaire.

Un phénomène de Raynaud, des thromboses artérielles ou veineuses, une vascularite peuvent parfois compléter le tableau.

Des atteintes neurologiques ou psychiatriques peuvent également être observées.

II-7-1 / Signes cliniques :

II-7-1-1/ Signes généraux :

Une asthénie, une fièvre et/ou un amaigrissement sont très fréquemment observés dans le LES.

II-7-1-2/Atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire est très fréquente au cours du LES. Il s'agit principalement de simples arthralgies ou arthrites, mais aussi d'ostéonécroses aseptiques ou d'ostéoporose induites par la corticothérapie.

II-7-1-3/ Atteinte cutanéomuqueuse :

Au même titre que l'atteinte articulaire, les manifestations cutanéomuqueuses sont très fréquentes au cours du LES, intéressant plus de 80% des patients [194]. Leur expression est extrêmement polymorphe (**Tableau 8** : Classification de Gilliam des lésions cutanées associées au lupus, voir annexe).

La fréquence des différentes manifestations cutanées au cours du LES est différente suivant le type d'atteinte. En effet, tous les types de lupus cutané peuvent être associés à un LES, mais la fréquence de cette association est très variable selon le type de lupus cutané. Par exemple, 90% des malades avec un Lupus Erythémateux Aigu (LEA) ont ou auront un LES. A l'inverse, 60 à 80% des LES ont des lésions de LEA. Autre exemple, 50% des malades avec des lésions de Lupus Erythémateux Subaiguës (LESA) ont un LES. Mais 7 à 21% des malades seulement avec un LES ont des lésions de LESA et, enfin, seulement 5 à 10% des malades avec un lupus discoïde ont ou auront un LES.

Les lésions inflammatoires sont souvent aggravées par les ultraviolets. Les lésions plus chroniques peuvent s'avérer défigurantes et justifier de thérapeutiques agressives afin de minimiser les cicatrices ou les troubles de la pigmentation.

La photosensibilité et l'alopecie cicatricielle sont des complications fréquentes au cours de lupus. La photosensibilité survient, chez 60 à 100% des patients atteints d'un LES. L'incidence est aussi plus forte chez les patients avec des anticorps anti-Ro/SSA [194].

L'alopecie cicatricielle est une complication typique du lupus cutané discoïde et intéresse principalement le cuir chevelu [195]. Les lésions précoces sont bien circonscrites et érythémateuses, associées à une hyperkératose folliculaire. Dans un second temps, les lésions forment une plaque atrophique, lisse et légèrement déprimée.

II-7-1-4/ Néphrite lupique :

La néphropathie lupique constitue une atteinte classique du LES intéressant 30 à 60% des patients au cours de l'évolution de la pathologie [196,197]. Elle se caractérise le plus souvent par une élévation de la protéinurie sans modification initiale de la créatininémie [197]. Cette atteinte rénale est fréquemment asymptomatique ce qui explique quelque fois son diagnostic tardif et justifie un dépistage systématique lors du diagnostic de lupus et régulièrement au cours du suivi. Le contrôle de l'atteinte rénale nécessite une mesure régulière de la tension artérielle, un dosage de la créatininémie, la recherche d'une protéinurie et/ou hématurie.

On retrouve le plus souvent des perturbations du bilan rénal rapidement après le diagnostic (dans les 6 à 36 premiers mois). Les hommes jeunes (moins de 33 ans au diagnostic) et non caucasiens sont à plus à risque de développer une atteinte rénale précoce [198]. On retiendra aussi l'apparition de néphrite lupique des années après le diagnostic initial, suite à l'arrêt de toute thérapeutique, notamment l'hydroxychloroquine.

II-7-1-4-1/Classification ISN/RPS 2003 :

La classification actuelle des glomérulopathies lupiques, ISN/RPS 2003, élaborées par les sociétés internationales de néphrologie et d'anatomopathologie rénale, [199,200] permet de classer les atteintes glomérulaires en 6 différents types, en fonction des données de la biopsie rénale. Certains patients peuvent développer, au cours de l'évolution de leur lupus, différents types d'atteinte glomérulaire (spontanément ou après traitement) [201]. Le plus commun est le passage d'une classe IV à une classe II ou V après un traitement immunosuppresseur. Globalement au diagnostic, 5 à 10% des patients ont une classe II, 10 à 15 % une classe III, 50 à 75% une classe IV, et 10 à 25 % une classe V [202]. La présence de nombreuses structures tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales glomérulaires est relativement spécifique du lupus. Ces inclusions correspondent à des membranes et des ribonucléoprotéines dont la synthèse est stimulée par l'interféron-alpha [203].

CLASSIFICATION 2003 DES NEPHROPATHIES LUPIQUES PAR LA SOCIETE INTERNATIONALE DE NEPHROLOGIE / LA SOCIETE RENALE D'ANATOMOPATHOLOGIE	
Classe I	Glomérulonéphrite lupique (GNL) mésangiale minime Glomérules optiquement normaux, accumulation mésangiale d'immun complexes détectés en IF
Classe II	GNL mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF. Quelques dépôts isolés sous endothéliaux peuvent être visibles en IF/ME mais pas en MO
Classe III	GNL focale Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant < 50% des glomérules, avec dépôts immuns sous endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales.
Classe III (A)	Lésion actives associées
Classe III (A/C)	Lésions actives et chroniques associées
Classe III (C)	Lésions chroniques inactives avec des glomérules scléreux cicatriciels
Classe IV	GNL diffuse Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant \geq 50% des glomérules avec des dépôts immuns diffus sous endothéliaux avec ou sans altérations mésangiales. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand \geq 50% des glomérules atteints ont respectivement des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire
Classe IV-S(A)	Lésions actives de la GNL segmentaire diffuse
Classe IV-G (A)	Lésions actives de la GNL globale diffuse
Classe IV-S (A/C)	Lésions actives et chroniques associées dans la GNL segmentaire diffuse
Classe IV-G (A/C)	Lésions actives et chroniques associées dans la GNL globale diffuse
Classe IV-S (C)	Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL

	segmentaire diffuse
Classe IV-G (C)	Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL globale diffuse
Classe V	GNL extra-membraneuse Dépôts d'immun complexes sous épithéliaux globaux ou segmentaires. Ce type de GNL peut être associé à une prolifération endo ou extracapillaire, on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
Classe VI	GNL scléreuse avancée Plus de 90% des glomérules sont scléreux

Tableau 9 : Classification des néphropathies lupiques

II-7-1-5/ Atteinte pulmonaire :

Au cours de l'évolution de leur pathologie, de nombreux patients atteints de LES présentent une atteinte pulmonaire : vasculaire, pleurale, et/ou diaphragmatique [204,205]. Une douleur thoracique, une toux et/ou une dyspnée peuvent être un signe d'atteinte.

L'atteinte spécifique du système immunitaire, ainsi que la prescription de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, sont autant de facteurs de risque d'infections broncho-pulmonaire au cours du LES [206].

II-7-1-6/ Atteinte cardiovasculaire :

L'atteinte cardiaque au cours du LES est fréquente et doit être systématiquement recherchée. Les trois tuniques cardiaques, le péricarde, le myocarde et l'endocarde peuvent être touchées. On retiendra aussi les pathologies ischémiques qui représentent désormais une des principales causes de mortalité du LES [207].

II-7-1-7/ Manifestations neurologiques et psychiatriques :

Leur fréquence globale est variable selon les séries et les définitions employées, et varie donc entre 10 et 80% [208-209].

Ces manifestations peuvent être classées en deux catégories différentes :

- les atteintes spécifiques directement liées à l'agression du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) par la pathologie lupique. Il s'agit principalement d'atteinte vasculaire ou inflammatoire ;
- les atteintes secondaires dues à une complication de la maladie ou des traitements. Ces atteintes secondaires représentent la plupart des manifestations neuropsychiatriques observées au cours du lupus. Elles regroupent principalement les infections, les complications vasculaires et les effets secondaires des traitements (notamment les corticoïdes).

L'American Collège of Rheumatology a proposé une définition des principales manifestations neurologiques, psychiatriques et cognitives observées au cours du lupus, ainsi que des recommandations pour optimiser leur diagnostic. Dix neuf syndromes ont été retenus qui sont résumés ci-dessous [210].

Centrale	Périphérique
<ul style="list-style-type: none"> • Méningite aseptique • Pathologie cérébrovasculaire • Atteinte démyélinisante • Céphalées • Mouvements anormaux • Convulsions • Myélopathie • Confusion aiguë • Anxiété • Troubles cognitifs • Troubles de l'humeur • Psychose 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Guillain-Barré • dysautonomie • Mononévrite simple/multiple • Myasthénie • Neuropathie des nerfs crâniens • Plexopathie

Tableau 10 : les principales manifestations neurologiques, psychiatriques et cognitives observées au cours du LES.

II-7-1-8/ Atteinte digestive :

Une atteinte digestive est retrouvée chez 25 à 40% des patients lupiques [211]. On observe le plus souvent des anorexies, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50 %). Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite, hémopéritoine, mais surtout on se méfiera d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite.

II-7-2 / Formes cliniques :

II-7-2 -1/ Lupus et grossesse :

Le risque de poussée lupique grave chez la mère est important si la maladie est évolutive au début de la grossesse, s'il existe une néphropathie et/ou une HTA préalables, et si le traitement corticoïde est interrompu par erreur. A l'inverse, la grossesse n'est pas déconseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale.

Les risques pour le fœtus sont divers. La présence chez la mère d'anticorps antiphospholipides expose au risque d'avortements spontanés. Après un premier avortement, la probabilité de mener spontanément une grossesse à terme est très réduite, mais les traitements sont souvent efficaces.

II-7-2 -2/ Lupus néonatal :

Le lupus néo-natal (bloc auriculo-ventriculaire complet, éruption cutanée néonatale de type annulaire transitoire) est lié à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA. Les risques de

prématurité, de souffrance foetale et de mortinatalité sont accrus chez les enfants de mère lupique. la fréquence des manifestations cliniques (lupus cutané et BAV).

Le lupus cutané néonatal est une éventualité rare. Ils se développe alors que la mère est porteuse d'anti SSA et ou d'anti SSB et se traduit par une éruption cutanée des zones photoexposées , débutant souvent quelques semaines après la naissance , parfois une thrombopénie et /ou une hépatite cytolytique. L'éruption guérit en quelque semaines , laissant parfois des cicatrices télangéctasiques pour ne plus récidiver ultérieurement. Ce lupus néonatal peut s'associer ou non a un BAV congénital est la conséquence d'une myocardite foetale. Ces blocs surviennent exclusivement chez les enfants de mère porteuse d'AC anti SSA(RO) ou SSB(La). La fréquence de cet accident est estimée à 1/60 au cours de lupus tout -venant . à 1/120 si la mère est porteuse d'anti -SSA et à 1/6 -1/3 si une grossesse précédente est déjà compliquée d'un BAV.

II-7-2 -3/ Lupus à début pédiatrique : [212]

Environ 10 % des malades ont un début clinique remontant à la première décennie. Le sex-ratio est alors de sept femmes pour trois hommes environ.

Le diagnostic est souvent retardé à cet âge devant un début en général viscéral, rénal, neurologique ou hématologique.

Ces formes semblent volontiers plus graves que les formes de l'adulte au moment du diagnostic avec plus d'atteintes rénales (85 à 90 %) et plus d'atteintes neurologiques, et se prolongent volontiers à l'âge adulte.

Les taux de survie du lupus pédiatrique sont voisins de ceux décrits chez l'adulte dont l'état est de gravité égale. Un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4, plus rarement en C1q.

II-7-2 -4/ Formes débutant chez le sujet de plus de 50 ans : [212]

Elles représentent environ 10 % des maladies lupiques. La prédominance féminine est moins importante que chez l'adulte jeune, avec cinq femmes pour un homme.

Les manifestations générales et la polyarthrite dominant l'expression clinique, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune, du moins au début.

Les pleuropéricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé. Il existe souvent un syndrome de Sjögren associé et, sur le plan immunologique, des anticorps anti-SSA et anti-SSB, contrastant avec des taux bas d'anticorps anti-ADN natif [213].

Le risque d'athérome compliqué est plus élevé chez les patients âgés, mais le score de lésions irréversibles (Index Systemic Lupus International Collaboratory Clinics [SLICC]) ne semble pas différent chez les sujets âgés (**Tableau 11** :SLICC (Index lésionnel séquentiel du Collège américain de rhumatologie)(voir annexe)[214].

L'index d'activité SLEDAI est souvent plus bas chez les sujets âgés, du moins en Europe [215] (**Tableau 12** : Index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)(voir annexe).

II-7-2 -5/ Lupus masculins : [216]

Environ 10 % des sujets atteints de lupus sont de sexe masculin, plus chez l'enfant et après 55 ans. La fréquence relative des principales manifestations cliniques et sérologiques par rapport au lupus féminin diffère d'une étude à l'autre. Peut-être existe-t-il une prévalence augmentée des atteintes neurologiques, voire de l'atteinte rénale ou de la thrombopénie. Les manifestations arthritiques seraient plus rares.

Dans les séries anciennes, le pronostic du lupus masculin était plus favorable que celui du lupus féminin.

Dans les séries les plus récentes, il est identique dans les deux sexes, hormis le risque coronarien qui est plus élevé chez l'homme lupique .

II-7-2 -6/ Lupus et groupes ethniques : 217,218

La prévalence du lupus est plus élevée chez les femmes de race noire ou asiatique. En termes de mortalité ou de survie à 10 ans, les principales études concluent à une survie diminuée chez les sujets de race noire.

Cette surmortalité est d'origine discutée: pour certains auteurs, il s'agit d'une influence génétique du groupe ethnique, les sujets d'origine noire, asiatique ou hispanique ayant plus souvent une atteinte rénale sévère et résistant au traitement. Pour d'autres, elle est liée à des facteurs socioéconomiques, les patients éduqués et plus fortunés consultant plus précocement et bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique plus précoce que les sujets d'origine socioéconomique plus défavorisée. Ces deux explications conjointes ont la faveur de la majorité des auteurs .

II-7-2 -7/ Lupus et déficit congénital en complément : [213]

Certains déficits congénitaux en facteurs du complément prédisposent à une maladie lupique. Le déficit le plus fréquemment observé au cours du lupus est le déficit congénital en C2, puis viennent les déficits en C4, C1r, C1s. Les caractéristiques principales de ces lupus sont les suivantes : un début souvent précoce durant la première ou deuxième décennie, une fréquence élevée d'atteintes lupiques familiales et d'infections bactériennes à répétition. Ces maladies lupiques se manifestent très habituellement par des signes cutanés florides, mais s'accompagnent exceptionnellement d'une atteinte rénale grave. Sur le plan biologique, les anticorps antinucléaires sont présents à des taux faibles et les anticorps anti-ADN natif peuvent être absents. Le CH50 est indosable, le dosage protéique ou hémolytique des différentes fractions de la voie classique permet d'affirmer le déficit complet en un facteur. L'analyse directe du génome du patient affirme l'origine génétique du déficit.

II-7-2 -8/ Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides : [219]

Ces formes sont caractérisées par la fréquence des accidents de thrombose ou artérielle, les avortements et morts in utero répétés, et des manifestations hématologiques avec thrombopénie,

anémie hémolytique à test de Coombs positif. Au plan biologique, on retrouve un ou plusieurs des anticorps antiphospholipides suivants: fausse sérologie syphilitique, anticoagulant de type antiprothrombinase, anticorps anticardiolipine de type IgG ou IgM, à titre élevé, persistant à plusieurs dosages. Ce syndrome peut être inaugural, en l'absence d'autres critères cliniques ou immunologiques de lupus. On parle, à ce stade, de syndrome primaire des anticorps antiphospholipides. Le suivi longitudinal à long terme de ces malades a montré que moins de 3 % d'entre eux évoluaient vers un LES classique après plusieurs années. Après un traitement immunosuppresseur puissant, il n'est pas rare de voir le lupus s'éteindre alors que persistent les manifestations thrombotiques du syndrome des antiphospholipides qui réclame son traitement propre.

II-8 / Manifestations biologiques du lupus :

Les examens de laboratoire constituent un complément indispensable de la clinique pour le diagnostic de lupus. Leur intérêt est multiple : confirmé le diagnostic de la maladie et évaluer l'évolutivité de l'affection ainsi que l'efficacité thérapeutique.

Parmi les signes biologiques de la maladie lupique, on distingue :

- ✓ Les anomalies non spécifiques reflétant souvent l'existence d'un syndrome inflammatoire ;
- ✓ Les anomalies spécifiques ou immunologiques liées à la présence d'auto-Ac.

II-8 -1 / Signes biologiques non spécifiques :[220 ,221]

II-8 -1 -1/ Anomalies de l'hémogramme :

Elles portent sur les trois lignées. On peut observer :

• une anémie :

Le plus souvent inflammatoire, lors des poussées hémolytiques auto-immunes 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, (50 %des cas) 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.

II-8 -1 -2/ Signes liés au Syndrome inflammatoire :

Au cours du lupus , les modifications des protéines de l'inflammation sont dissociées. On observe en effet une augmentation de l'haptoglobine et l' α -1-glycoprotéine acide contrastant avec un taux normal de CRP .De façon générale on note que :

- La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100 % des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique.
- La protéine C réactive s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse.
- Les anomalies de protidogramme sont :
 - ✓ Hypo-albuminémie (50% des cas) ;
 - ✓ Hypergamma-globulinémie (75 % des cas) le plus souvent polyclonale ;
 - ✓ Le déficit isolé en IgA serait plus fréquent que dans la population générale .

II-8 -1 -3/ Autres signes biologiques non spécifiques :

Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper-a-2- globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente.

- Le taux sérique de la β -2-microglobuline est augmenté au cours du lupus . Il est d'autant plus élevé que le lupus est actif et qu'il existe une atteinte rénale ;
- Une cryoglobulinémie , presque toujours de type III , serait présente dans 20à 100 % des lupus ;
- Exploration du complément :

Des signes d'activation du complément plasmatique par la voie classique et plus occasionnellement par la voie alterne existent dans 40 à 60 % des LES .

L'abaissement porte sur le CH50 et les fractions C3 , C4 et C1q.

Il est important de distinguer les hypocomplémentémies primitives et secondaire. Les hypocomplémentémies primitives sont le reflet d'un déficit complet ou plus souvent partiel, des gènes codant les protéines de la phase précoce d'activation de la voie classique du complément (C1q, C2 ,C4). Ces déficits sont plus fréquents dans la population atteinte de connectivites et notamment le lupus . Il est important de les dépister parce qu'ils altèrent les résultats de l'exploration du complément (dosage néphélométrique du C4 et exploration du CH50) , qu'il est utile de suivre pour apprécier l'évolution du lupus .

Les hypocomplémentémies secondaires dites de consommation sont le résultat d'une activation du complément soit par des immuns complexes (dans les néphropathies lupiques) soit par des autoAC anti C1q qui sont mis en évidence dans le sérum de 20 à 40 % des patients lupiques . L'intérêt de l'exploration du complément dans le lupus est triple :

1. Etablir un diagnostic : l'association hypocomplémentémie et taux élevé d'AC anti ADN natif est hautement suggestive de la maladie lupique.
2. Evaluer l'évolutivité de la maladie : les poussées lupiques s'accompagnent fréquemment d'un syndrome de consommation par activation de la voie classique du complément et l'on peut prévoir les atteintes viscérales graves comme les néphropathies et vascularites .

3. Etablir une surveillance car la normalisation des explorations biologiques du complément est fréquente sous traitement.

On peut noter également que dans les lupus induits, on n'observe habituellement pas de diminution des fractions de complément dans le plasma .

II-8 -2/ Signes immunologiques :

L'apport essentiel du laboratoire d'immunologie en pratique médicale consiste à détecter les nombreux auto-Ac qui peuvent être présents au cours des maladies auto-immunes : auto-Ac antinucléaires (ANA), anti-tissus, anticytosol des polynucléaires (ANCA), anti-phospholipides et facteurs rhumatoïdes. Les complexes immuns circulants et le complément sérique y sont également étudiés [222,223].

Leur détection et leur caractérisation sont des étapes déterminantes devant toute manifestation clinique évoquant une maladie systémique [224].

Le LES est une MAI dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par la production d'une grande variété d'autoanticorps dont certains ont un rôle pathogène direct [225].

II-8 -2-1/Auto-anticorps :

II-8 -2-1-1/ Auto-anticorps anti nucléaires ANA :

Les ANA constituent un groupe d'auto-Ac contre les constituants du noyau cellulaire (ADN natif ou dénaturé, désoxyribonucléoprotéines, histones, antigènes nucléaires solubles...). Cependant, seul un nombre très limité d'entre eux a une réelle valeur diagnostique et/ou pronostique ou encore un intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Les ANA, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus.

A/ ANA insolubles :

A -1 / Auto-anticorps anti-ADN natif : [223]

Les anticorps anti-ADN natifs sont découverts en 1957 , leur détection chez un patient est l'un des critères majeurs de diagnostic du LES , et les poussées de la maladie sont précédées d'une augmentation du taux des anti ADN. De ce fait, la surveillance de la pathologie comprend le dosage de ces anticorps afin de prévoir une éventuelle rechute.

leur pathogénicité est influencée par la charge, l'isotype, leur capacité à fixer le complément, leur affinité pour l'ADN, les réactions croisées, la séquence d'acides aminés des protéines associées, la taille des immun complexes et la cryoprécipitation de ces complexes .

De même, les anti ADN peuvent réagir avec d'autres antigènes. De telles réactions croisées peuvent jouer un rôle pathogène.

La recherche d'Anti ADN simple brin n'est pas utilisée dans le diagnostic de LES car ces anticorps peuvent être présents chez les sujets normaux et au cours des syndromes inflammatoires.

En effet, quelques patients atteints de LES gardent des titres élevés d'anticorps anti ADN double brin de nature IgG pendant une longue période en absence de poussée de la maladie et sans atteinte glomérulaire. En général, une élévation brutale du titre des anticorps anti ADN au cours du suivi sérologique de la maladie augmente de 2 à 3 fois le risque de survenue d'une poussée de la maladie dans les semaines qui suivent.

Les poussées de glomérulonéphrite, de vascularite ou des deux sont les manifestations les plus habituellement annoncées par l'élévation du titre des anticorps anti ADN double brin.

Les anticorps anti-ADN natif sont présents chez 70 % des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs) [227].

Ils sont recherchés soit par IFI sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae*, soit par la méthode radioimmunologique de Farr, soit plus récemment par Elisa permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, voire IgA.

La spécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'Elisa [228].

Pour conclure :

Les anticorps anti-ADN db sont d'excellents marqueurs diagnostiques et de suivi du LES. Moins spécifiques que les Ac anti-Sm, les Ac anti-PCNA ou les Ac anti-ribosomes P, ils sont néanmoins beaucoup plus fréquents ; leur sensibilité et leur spécificité pour le LES leur confèrent une valeur diagnostique telle qu'ils font partie des critères préconisés par l'American Rheumatism Association pour le diagnostic de cette maladie.

A -2 / Auto-anticorps anti-histones :

Les histones sont des protéines basiques riches en arginine et en lysine. Ces protéines sont des éléments constitutifs de la chromatine nucléaire et sont couplées à la double hélice d'ADN. Il existe 5 classes différentes d'histones: H1, H2A, H2B, H3 et H4.

Des anticorps contre les différentes classes d'histones ont été décrits dans le lupus, mais ne sont pas limités à cette maladie. Elles sont retrouvées au cours de très nombreuses pathologies et donc leur intérêt diagnostique est faible [229].

Ils sont détectés chez 70 % des patients non sélectionnés et peuvent atteindre 80 % des patients en phase active de la maladie.

Dans le LES, des anticorps anti-histones de toutes spécificités ont été décrits, avec cependant une plus grande fréquence des anti-H1 et des anti-H2B.

Tous les lupus induits par les médicaments comportent des anticorps anti-histones [230].

La détection des anticorps anti-histones n'est vraiment utile que pour le diagnostic différentiel entre LES et lupus induit. Seul un résultat négatif permet de trancher le diagnostic différentiel en faveur d'un LES idiopathique, puisque ces anticorps peuvent être présents dans les deux cas mais plus souvent au cours du lupus induit où ils sont constants.

A -3 / Auto-anticorps anti-nucléosome :

Le nucléosome est la sous-unité élémentaire de la chromatine. Il s'agit d'un complexe plurimoléculaire constitué d'un corps protéique formé de l'association de 4 paires d'histones H2A-H2B, H3 et H4, protéines basiques autour desquelles s'enroule un ADN double brin (natif) d'une longueur moyenne de 146 paires de bases formant deux tours de spire, l'ensemble étant rendu cohérent par l'histone H1 qui sert d'écarteur entre deux paires de nucléosomes (**Figure 4** : les anticorps anti-nucléaires. Voir annexe) [231] .

Dans certains cas, l'épitope réside dans le nucléosome. Dans d'autres cas, l'épitope appartient à des particules poly-nucléosomiques que l'on appelle la chromatine- H 1.

Des anticorps anti-nucléosomes, généralement d'isotype IgG, sont détectés chez environ 85 % des patients lupiques [232] et persistent souvent lorsque le lupus est inactif (62 %) et précèdent souvent l'apparition des anticorps anti-ADNn, suggérant ainsi fortement et précocement le diagnostic. De plus, ils jouent un rôle pathogénique et sont associés à la survenue de glomérulonéphrites.

Ils s'observent au cours d'autres maladies auto-immunes (lupus induit ,sclérodémie, syndrome de Sjögren...) ainsi que dans l'infection à VIH.

Une corrélation a pu être établie entre le taux des antinucléosomes de type IgG3 et l'indice d'évolutivité SLEDAI pour un groupe d'individus lupiques. En effet, il semble que la sous-classe IgG3 des antinucléosomes soit la plus intéressante sur le plan du pronostic puisque Amoura et coll ont montré l'augmentation élective de cette sous-classe d'IgG au cours des poussées de lupus, et en particulier lorsqu'il existe une atteinte rénale glomérulaire alors que cela ne semble pas être le cas pour les IgG3 anti-ADN natif. L'étude récente de Bruns et coll [231] a également montré une corrélation significative entre l'évolutivité du lupus et les IgG antinucléosome, avec l'atteinte glomérulaire et avec les troubles psychiatriques.

B / ANA solubles :

B -1/ Auto-anticorps anti-Sm :

L'antigène Sm (Smith) a été identifié en 1966 par Tan et Kunkel , Il s'agit d'une glycoprotéine non histone soluble saline, non dépendante de l'ADN ou de l'ARN quant à son antigénicité [233] . L'incidence des Ac anti-Sm au cours du LES diffère considérablement d'une série à l'autre «de 30 à 50 % dans les séries nord-américaines ; de 3 à 8 % dans les séries caucasiennes des Européens » .

Cette extravagance procède davantage de l'ethnie à laquelle appartiennent les malades, que de la technique qui a été choisie pour dépister les Ac.

Ces Ac sont considérés comme un marqueur très spécifique en raison de leur degré élevé de spécificité au LES et ils sont associés à la néphropathie évolutive et à la cérébrite [234-235].

Dans la majorité des cas, ils coexistent avec des Ac anti-Sm/U1-RNP, puisque la protéine D du complexe heptamerique qui reconnaissent certains Ac anti-Sm fait partie du complexe Sm/U1-RNP.

Les fréquences de ces Ac anti-Sm/U1-RNP, sans Ac anti-RNP, sont capricieuses. Ils ne sont pas spécifiques du LES, alors qu'ils sont consubstantiels de la CM (connectivité mixte) et qu'on les trouve dans la PR.

A la différence des Ac anti-Sm susceptibles d'être incriminés dans l'agression auto-immune du rein, les Ac anti-Sm/U1-RNP seraient un facteur de bon pronostic.

B -2 /Auto-anticorps anti-SSA :

La première description des anti-Ro/SSA et des anti-La/SSB remonte à 1962. Ils sont constitués par des particules intracellulaires composées de protéines complexées à de petits ARN. Le motif antigénique reconnu par les anticorps est porté par la partie protéique de la ribonucléoprotéine. L'Ag Ro/SSA est composé d'au moins deux protéines de 60 et 52 kD complexées avec de petits ARN cytoplasmiques appelés Y1, Y2, Y3, Y4 et Y5.

Ces ARN sont synthétisés dans le noyau sous le contrôle d'une ARN polymérase III. La fonction de la protéine Ro est inconnue.

La présence des Ac anti-Ro est associée à deux grandes connectivités: le LES (30 % des LES) et le syndrome de Gougerot-Sjögren (GS) (70 % des GS primaires, 30 % des GS secondaires).

Au cours du LES, les anti-Ro sont associés environ une fois sur trois à des anticorps anti-La/SSB. Des études immunogénétiques ont montré l'association de l'anti-Ro avec l'Ag DR3 et un déficit en C4A ou avec l'Ag DR2 et un déficit en C2. Les lupus avec déficit en C2 ont rarement des taux élevés ANA et d'anti-ADN, mais ils ont plus d'une fois sur deux des anti-Ro. Moins de 5 % des malades atteints de LES n'ont pas ANA. Chez plus de la moitié de ces patients, les anticorps anti-Ro constituent le seul stigmate biologique.

Les formes négatives en ANA et positives en anti-Ro correspondent généralement à des lupus subaigus caractérisés par une atteinte cutanée extensive.

Les Ac anti-Ro sont possiblement associés à deux types de complications: des troubles du rythme cardiaque et une éruption lupique transitoire qui caractérisent le lupus néonatal [236].

Le bloc auriculo-ventriculaire congénital et le bloc de branche surviennent chez 2 % des nouveau-nés de mère lupique ayant un anti-Ro [237], mais aussi chez le nouveau-né de mère atteinte de toute connectivité avec anticorps anti-Ro. Dans sa forme modérée, le bloc auriculo-ventriculaire peut être transitoire. Dans sa forme grave, il peut aboutir à la mort foetale.

Les anticorps anti-Ro ont une responsabilité directe dans le trouble de la conduction, en se fixant sur les cellules du faisceau de His dont ils favorisent l'apoptose. La présence d'anticorps anti-Ro dans le sang maternel impose donc une surveillance accrue du fœtus.

L'éruption lupique se manifeste par une éruption cutanée annulaire du visage du nouveau-né, de son cuir chevelu et de son tronc parfois dès la naissance, plus souvent après quelques jours d'exposition

à la lumière. Cette éruption disparaît en moins de 6 mois pour ne plus récidiver. Les anti-Ro sont directement impliqués dans la pathogénie du lupus néonatal par lymphocytotoxicité dépendante des anticorps.

Ainsi, une recherche d'anticorps anti-Ro doit toujours accompagner la prescription d'anticorps antinucléaires si la clinique le justifie, en particulier en cas de grossesse ou de suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren.

B -3 / Auto-anticorps anti-SSB : [238]

Le complexe La/SSB est constitué d'une protéine phosphorylée de 48 kD couplée à des ARN transcrits par l'ARN polymérase III. Les ARN identifiés correspondent aux précurseurs de l'ARNt et de l'ARN ribosomal 5S et 7S. Certains ARN d'origine virale (Epstein Barr Virus, virus de la stomatite vésiculeuse) peuvent être associés à la protéine La.

Les anticorps anti-SS-B (La) sont rares dans le lupus (10 %), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital.

Les anti-SSB et les anti-SSA sont des marqueurs de manifestations cliniques particulières de l'affection associée, les signes les plus caractéristiques étant la **photosensibilité, le syndrome sec, le purpura hypergammaglobulinémique et le lupus néonatal.**

La présence de ces anticorps est souvent associée à des anomalies biologiques comme des cytopénies, une hypocomplémentémie ou une hypergammaglobulinémie.

B -4 / Auto-anticorps anti-RNP : [239,240]

Les anti-U1-RNP, également présents au cours des connectivites mixtes, ils sont observés chez 40 % des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud, et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave .

B-5/ Auto-anticorps anti-PCNA : [244]

Cet antigène a été identifié comme une protéine auxiliaire de la polymérase δ de l'ADN , c'est une protéine hautement conservé de 36 KD dont la forme active est un trimère. Son expression est corrélée à la synthèse d'ADN dans de nombreuses cellules.

Les anticorps anti-PCNA sont des IgG ils sont détectés par IFI sur cellules HEP-2. leur positivité se traduit par un aspect moucheté hétérogène en intensité ou pléiomorphe des noyaux coexistant dans certains cas avec un marquage nucléolaire ponctué ; l'anti PCNA peut aussi être détecté par technique d'immunodiffusion.

Cet anticorps est retrouvé essentiellement dans le LES avec une fréquence de 2 à 10 % «très spécifiques mais rare » et ne semble pas accompagner de présentation cliniques particulières .

C / Ac anti cytoplasmique :

C-1/ Anticorps anti-ribosomes :

- **Anti –phosphoprotéine (P0, P1, P2)**

Ils reconnaissent un épitope commun COOH terminal aux 3 protéines P0 ,P1,P2. Ces protéines sont liées physiquement au domaine GTPase de la sous unité 60S. Ce domaine interagit avec les deux facteurs d'élongation EF-1 α et EF-2 nécessaires à la synthèse protéique. les AC bloquent cette interaction.

Les anticorps anti –protéine P se dépistent par IFI sur cellules Hep-2 ou par une double diffusion en gélose et par des méthodes ELISA utilisant la protéine Po ribosomale. [241]

Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus , on les retrouve aussi dans d'autres connectivites :MTCD /UCTD [242] quelques sclérodermie avec ou sans Sjogren secondaire [243] quelque PR.

Trois types de manifestations cliniques lupiques ont été associés à la présence d'anticorps anti –protéine P :

*neuropsychiatriques avec au premier chef la dépression ;

*hépatiques ;

*rénales.

D- Autres auto-Ac de valeur diagnostique ou pronostic :

D-1 /Anticorps anti-cofacteurs / antiphospholipides :

Le LES se complique, dans 10 à 20 % des cas dans les grandes séries, de manifestations thrombotiques veineuses et/ou artérielles associées à la présence d'anticorps antiphospholipides, qu'il s'agisse d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardioline IgG ou IgM .

Les cofacteurs protéiques liés aux phospholipides semblent être la cible principale sinon exclusive des autoanticorps observés dans le syndrome des antiphospholipides. Seuls les anticorps immuns produits en réponse à une stimulation bactérienne (ou virale) reconnaîtraient réellement le phospholipide lui-même et non les cofacteurs protéiques. Les plus fréquentes étant la b2glyprotéine I (b2GPI) et la prothrombine.

Certains anticorps anticofacteurs ont la propriété d'allonger les tests de coagulation in vitro et sont ainsi assimilés à un anticoagulant circulant. Ainsi les antiprothrombines allongent préférentiellement le temps de kaolin (KCT) (1/3 des anticoagulants circulants lupiques), alors que certains antib2GPI (mais pas tous) allongent préférentiellement le temps de coagulation du venin de vipère Russell dilué (dRVVT) (2/3 des anticoagulants circulants lupiques).

Une corrélation a été établie entre la présence de ces anticorps et les manifestations de thrombose, les pertes fœtales et la thrombopénie au cours du lupus [245].

Cette association au sein d'un groupe d'individus est cependant inconstante [246].

Ainsi, chez des patients lupiques ayant un syndrome clinique des antiphospholipides, les IgG anti-2GPI ne sont présents que chez 30 à 60 % d'entre eux [232, 247].

Des IgG anti-2GPI sont parfois présents dans un sérum de lupiques avec manifestations cliniques de SAPL, alors qu'il n'est pas possible de mettre en évidence des anticardiolipine ou d'autres antiphospholipides [248].

Cette éventualité ne dépasse pas 5 % des LES avec SAPL [247]. Ainsi la sensibilité des IgG et IgM anti-2GPI pour les thromboses lupiques semble se situer entre 30 et 60 % et la spécificité autour de 85 à 95 %, meilleure cependant que celle des anticardiolipine (66 et 75 % dans les mêmes études de Swaldba et coll [249].

La signification clinique des IgA anti-2GPI n'est pas clairement établie. En effet, les IgA mises en évidence chez 25 à 58 % des lupus sont très souvent associées aux IgG anti-2 GPI [250, 251, 252]. Cependant, dans une étude récente de Greco et coll [253], 30 % des patients avec des signes cliniques de SAPL mais sans anticardiolipine avaient des anti-2GPI et parmi eux, les 3/4 avaient des IgA anti-2GPI.

D-2 / Anticorps antiprothrombine :

Deux tiers des anticoagulants circulants ont une activité antiprothrombine. Ces Ac sont dosés par ELISA.

Environ 20 à 30 % des lupus ont des IgG antiprothrombine et 15 à 40 % des IgM [249, 254]. La valeur prédictive pour les thromboses des anticorps antiprothrombine reste encore très discutée au vu d'études toutes transversales.

D-3 / Anticorps antiphosphatidyl ethanolamine (PEA) :

On sait que ce phospholipide zwitter-ionique se lie au kininogène de haut ou bas poids moléculaire (HMWK et LMWK). Un pourcentage important de plasmas avec un anticoagulant circulant et des accidents de thrombose serait dépendant de la PEA [255]. Des anticorps anti-PEA sont parfois les seuls marqueurs autoimmuns de pertes fœtales répétées sans autre manifestation de syndrome antiphospholipidique. Au cours du lupus, les anti-PEA d'isotype IgG, M et A ont été mis en évidence par ELISA dans une série de 207 cas chez 3, 5 et 10 % des cas, mais sans association avec les manifestations cliniques du SAPL [256]. Dans un petit groupe de 26 lupus avec signes de SAPL, mais sans anticardiolipine ni anticoagulant circulant, les anti-PEA sont exceptionnels (4 % d'IgA anti-PEA) dans l'expérience de la même équipe. Ces résultats décevants ne sont pas venus confirmer les prévalences de 17 et 22 % rapportées précédemment d'anti-PEA au cours du lupus

[257,258]. Ces anticorps sont probablement plus fréquents dans le SAPL primaire et le syndrome de Sneddon [259].

D-4 / Anticorps anti-annexine V :

L'annexine V possède une fonction anticoagulante en empêchant la prothrombine de s'activer sur la surface des membranes des villosités placentaires [260]. Des anticorps anti-annexine V sont ainsi potentiellement responsables de pertes fœtales répétées au cours du SAPL.

Des IgG anti-annexine V sont présents chez 20 % des lupus et s'associent aux antécédents thrombotiques et aux pertes fœtales de façon significative. Ainsi 30 % des lupus avec SAPL avaient des anti-annexine V contre 4 % des lupus sans SAPL. Une association avec l'ostéonécrose aseptique est soulignée par Sugiura et coll [261].

D-5 / Les facteurs rhumatoïdes (FR) :

C'est des anticorps dirigés contre le fragment Fc des IgG. Le plus souvent, ces anticorps sont de type IgM. [262]

Auparavant, il s'agissait du marqueur biologique essentiel du diagnostic de la PR. Mais on peut les rencontrer dans d'autres maladies systémiques [263]

Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec FR ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes.

D-6 / Le complément sérique :

L'activité fonctionnelle du système du complément peut être mesurée globalement par dosage de l'activité hémolytique totale (CH 50) ou de façon plus précise sur l'une des deux voies d'activation du complément, voie classique ou voie alterne, par des méthodes immunochimiques qui permettent le dosage pondéral des différentes fractions (C3, C4 surtout).

D-6-1 / Ac anti-C1q

Ils reconnaissent la partie « collagène-like » de la molécule C1q. Des Ac anti-C1q d'isotype IgG apparaissent dans 10 à 30 % des LES en phase active en particulier ceux qui présentent une NL (80—100 %). ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère. [264]

Comme pour les anti-alpha-actinine, la valeur prédictive positive (VPP) des Ac anti-C1q pour la néphrite lupique avoisine les 50 % car de nombreux patients avec LES peuvent posséder ces Ac, même à des titres élevés, sans qu'il y ait atteinte rénale. Cependant, si l'on associe ces deux Ac, la VPP tend vers 100 %. Ce qui suggère que l'association anti-actinine+/- anti-C1q+ est peut être

suffisante pour induire une NL. À l'inverse, l'absence d'Ac anti-C1q permet pratiquement d'exclure une récurrence rénale avec une valeur prédictive négative proche de 90 %. Enfin, une augmentation ou une réapparition des Ac anti-C1q suggère qu'une rechute rénale est en cours. Y. Renaudineau Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique Immuno-analyse et biologie spécialisée.

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN natif	70 -90	+++
ADN dénaturé	70-100	0
Histones (H2A-H2B)	50-80	± (médicament)
Sm	5-30	+++
U1-RNP	30-40	±
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	5-10	0
Protéine Po ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/phospholipides	40	0

Tableau 13 : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasme au cours du LES.

II-9 / DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de LES et sa caractérisation repose sur un examen clinique approfondi et un bilan biologique adapté.

II-9 -1/ Critères de classification :

Les critères de l'ACR (American College of Rheumatology), publiés en 1997, et ceux plus récent du groupe SLICC font désormais référence publier. Les critères ACR [266,267] nécessitent la présence de 4 critères, présents soit de façon simultanée soit successive, parmi 11 critères (**Tableau 14:** Critères de l'ACR) pour classer la maladie comme lupique. Les critères SLICC permettent la classification de la maladie lupique en présence là aussi de 4 critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations (**Tableau 15** : Critère de classification SLICC du LES) ou, fait nouveau, en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des auto-Ac caractéristiques.

Ces différents critères (ACR et SLICC) sont complémentaires et devraient dans les prochaines années être utilisés ensemble pour les inclusions dans les essais cliniques sur le lupus.

Il ne faut pas perdre de vue que toutes ces listes de critères ont un défaut essentiel : il s'agit de critères de classification et non pas de critères diagnostiques [268]. Leur utilisation comme outil diagnostique leur fait perdre leur sensibilité essentiellement au moment du diagnostic et de la présentation initiale. Il faut en effet parfois attendre de longues années pour voir apparaître le dernier critère permettant de classer correctement le patient.

1. Erythème facial en aile de papillon	
2. Lupus discoïde	
3. Photosensibilité	
4. Ulcération buccale ou nasopharyngée	
5. Arthrite non déformante, atteinte d'une ou plusieurs articulations périphériques avec douleurs à la mobilisation, sensibilité, épanchement ou gonflement des parties molles sans déformation	
6. Pleurésie ou péricardite (séríte)	
7. Atteinte rénale : protéinurie persistante > 0,5 g/24 heures ou cylindres urinaires	
8. Atteinte neurologique : psychose ou convulsion (en l'absence de cause médicamenteuse et/ou métabolique)	
9. Atteinte hématologique	- Leucopénie < 4 000 à deux reprises
	- Thrombopénie < 100 000 (en l'absence de drogue cytopéniante)
	- Lymphopénie < 1500 à deux reprises
	- Anémie hémolytique
10. Anomalies immunologiques	- Présence d'anti-ADN à un taux significatif
	- Présence d'anti Sm
	- Présence d'anticorps antiphospholipides : soit sérologie syphilitique dissociée positive à 2 déterminations à 6 mois d'écart, soit anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine et IgG et/ou IgM
- 11 Taux anormal d'anticorps anti-noyaux identifié par immunofluorescence ou une autre technique, persistant et en l'absence de médicaments inducteurs	

Tableau 14 : Critères de l'ACR.

	Critères de classification du LES	Détails
Critères cliniques	Lupus cutané aigu ou subaigu	Rash malaire Lupus bulleux Nécrolyse épidermique toxique Rash maculo-papuleux Rash dans le cadre d'une photosensibilité Lésion psoriasiforme Lésion annulaire polycyclique
	Lupus cutané chronique	Rash discoïde Lésion verruqueuse Panniculite lupique Lupus tumidus Lupus engelure Lésion type lichen plan
	Lésion muqueuse orale ou nasale	Palais, bouche, langue ou nez
	Alopécie non-cicatricielle	Lésion diffuse avec des cheveux cassés visibles
	Synovites ≥ 2 articulations Ou douleur ≥ 2 articulations + dérouillage matinal	
	Sérite	Pleurésie ≥ 1 jour Péricardite ≥ 1 jour
	Atteinte rénale	Protéinurie $> 0,5g/24h$ Ou hématurie
	Atteinte neurologique	Epilepsie, psychose, mononévrite, myélite, neuropathie périphérique, état confusionnel aigu
	Anémie hémolytique	
	Leucopénie	Leucocytes $< 4000/mm^3$ Ou lymphocytes $< 1000/mm^3$
Thrombopénie	$< 100000/mm^3$	
Critère immunologique	Auto-anticorps ou anomalie de certaines fractions du complément	Anticorps anti-noyaux $>$ norme du laboratoire Anticorps anti-ADN double brin $>$ norme du laboratoire Anti-Sm Anticorps anti-phospholipides Complément abaissé Test de Coombs direct positif

Tableau 15 : Critère de classification SLICC du LES :

II-9 -2/ Diagnostic immunologique :

La sensibilité et la spécificité des différents tests utilisés pour la détection des auto-Ac peuvent varier passablement d'une étude à l'autre, et ce pour plusieurs raisons : il n'y a pas de standardisation internationale des méthodes de détection et les valeurs normales peuvent varier selon les populations étudiées.

La Conduite à tenir immunologique consiste a rechercher :

II-9 -2-1/ Auto AC :

II-9 -2-1-1/ ANA :

L'étude des ANA comporte deux étapes :

A/ La détection :

- Dans un premier temps on recherche leur présence. L'examen de base pour cette recherche reste l'immunofluorescence sur culture de cellules HEp2. / HEp2000.

- L'IFI fournit deux informations, Elle indique d'abord un titre. Le seuil de positivité est important car il permet de définir si les ANA sont présents à un titre significatif. c'est à dire corrélé à une maladie. Les titres inférieurs au seuil n'ont aucune signification clinique. L'IFI fournit aussi une autre donnée importante, c'est l'aspect de la fluorescence et sa localisation dans la cellule. Cet aspect peut orienter directement vers des circonstances pathologiques précises et guider le choix des techniques complémentaires à mettre en œuvre pour identifier les anticorps détectés. La fluorescence est le plus souvent homogène, parfois mouchetée ou périphérique rarement nucléolaire.

Aspect de la fluorescence	Anticorps	Fréquence
Homogène, mitose +	Anti-ADN Anti-histones	LES 90% LES et lupus induit
Moucheté gros grains	Anti-Sm Anti-RNP	LES 10% LES 30%
Aspect pleiomorphe	Anti-PCNA	LES 2%
Moucheté fin Nucléoles – Nucléoles +	Anti-SSA Anti-SSB	LES 50% Lupus cutané sub-aigu LES 20%
Moucheté fin et nucléolaire	Anti-Ku Anti-Ki	Rares dans le LES

Tableau 16: Différentes aspects retrouvés au cours de LES et principales Ac corrélés à ces aspects.

B/ L'identification :

L'identification peut être réalisée par différentes techniques, comme l'IFI, l'ELISA, l'immuno-dot ou la radioimmunoprécipitation.

Deux types d'ANA doivent être identifiés avec précision, les antinucléosomes et anti-ADN et les anticorps anti antigènes solubles généralement appelés anti-ENA.

a) Les anticorps anti-nucléosome :

La recherche des anticorps anti-nucléosomes est un examen capital lors de rétablissement du diagnostic de LES et apparaissent précocement. La recherche des anti-ADN reste indispensable, surtout pour suivre l'évolution de la maladie. En effet, les anti-nucléosomes ne sont souvent présents qu'au début de l'affection et ont tendance à disparaître pour ne laisser subsister que les anti-ADN.

b) La recherche des anti-ADN :

elle est indispensable, surtout pour suivre l'évolution de la maladie. Elle peut être réalisée par différentes techniques qui ne présentent pas la même sensibilité et la même spécificité.

- Le test sur *Crithidia luciliae* par l'IFI est très spécifique mais peu sensible puisqu'il n'est positif que dans la moitié des LES et uniquement dans les phases actives de la maladie.

- Le test de Farr est quantitatif et plus sensible. Il ne reconnaît cependant que les anti-ADN de haute avidité.

- L'ELISA est la technique la plus sensible, mais également la moins spécifique des trois.

Les anticorps anti-histones n'ont aucun intérêt dans l'étude des lupus iatrogènes.

c) Les anticorps anti-ENA sont recherchés par différentes techniques. L'ELISA et l'immunodot sont encore les plus utilisées.

Plus récemment encore sont apparues les méthodes fluorimétriques en flux permettant de rechercher plusieurs anticorps simultanément. Leur sensibilité et leur spécificité varient suivant que les réactifs utilisés sont des protéines cellulaires immunopurifiées ou des protéines recombinantes. Ces techniques permettent de caractériser facilement les anticorps anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Scl70, anti-PMScl, et anti-Jol, anti-PCNA, anti-PL7 et anti-PL12,

II-9 -2-1-2/ AC anti cytoplasmiques :

A / Anticorps anti-ribosomes :

Ils se dépistent par IFI sur cellules HEP-2 et par des méthodes Elisa utilisant la protéine Po ribosomale.

II-9 -2-1-3 / Autres :

A / AC anti C1q :

La recherche des Ac anti-C1q est faite par ELISA. Cet examen doit être réalisé en condition hypertonique (NaCl 1M), afin de s'affranchir de la captation des CI qui reconnaissent le C1q lorsque la force ionique est physiologique.

B /Anticorps antiphospholipides :

Les méthodes Elisa permettent un dosage direct des anticorps anticardioline ou éventuellement anticofacteurs protéiques telle la β -2-glycoprotéine I ou la prothrombine.

C / Facteurs rhumatoïdes :

Ils sont recherchés par les test d'agglutination (latex et wooler rose), par ELISA et par néphélométrie laser.

D / Anti CCP :

II-10 / Évolution générale et pronostic :

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives, entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variées. Les rémissions spontanées surviennent habituellement dans les formes cutanées ou articulaires, beaucoup plus rarement en cas d'atteinte rénale, cardiaque ou neurologique.

À l'origine des poussées ultérieures, on recherche un épisode infectieux, une prise médicamenteuse (par exemple oestroprogestatifs, antibiotiques comportant un cycle aromatique), une exposition aux rayonnements ultraviolets, plus rarement une grossesse ou une tentative de FIVE survenant sur un lupus non stabilisé. Divers index d'évolutivité ont été proposés afin de chiffrer le degré d'évolutivité à un instant donné et d'aider au suivi et à la décision thérapeutique. Ces index sont donc utiles pour la pratique quotidienne car ils sont reproductibles et permettent de schématiser le profil évolutif d'un patient. À titre d'exemple, le Tableau 6 résume l'index SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) bien corrélé aux autres index proposés (SLAM, BILAG, RIFLE ...et SLEDAI-K) [269].

Sur le plan évolutif, il est possible d'isoler deux types de formes cliniques de pronostic différent : les formes bénignes, cutanées ou articulaires, et les formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital. Les formes graves se révèlent habituellement précocement, durant les cinq premières années d'évolution, voire les deux premières années. L'évolution de ces formes graves peut être schématisée de la façon suivante : 30 % gardent une maladie grave, 45 %

voient leur maladie stabilisée, 10 % sont dans un état de guérison apparente, et 15 % environ vont décéder après un délai moyen de 6 ans. Les formes bénignes correspondent environ à 50 % des patients vus en rhumatologie, avec un recul moyen supérieur à 7 ans, 60 % sont dans un état considéré comme proche de la guérison ou stabilisés par une petite corticothérapie, environ 10 % des patients considérés initialement comme bénins, sont cependant décédés 8 ans après le début de la maladie. Il s'agit dans la plupart des cas d'un décès sans rapport direct avec le lupus. Il est en fait impossible de schématiser le devenir de la maladie puisque 20 % des formes jugées bénignes initialement vont brutalement évoluer vers une forme grave, et 50 % des formes initialement graves vont évoluer favorablement. 25 La ménopause semble être un événement favorable dans l'évolutivité d'un lupus. De fait, l'activité de la maladie est souvent modeste dès la préménopause et ne diffère pas de celle observée après [270].

Après plus de 10 ans d'évolution, la maladie lupique reste souvent active avec 2 à 11 % de poussées sévères et des périodes de fatigue (42- 60 %), polyarthrite (20-25 %), éruption cutanée (32-40 %), migraine (15-20 %), anémie (15 %), leucopénie (17-19 %) [271].

index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles a été proposé par le SLICC (Systemic Lupus International Collaboratory Clinics). Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients [272].

Le pronostic de la maladie lupique évalué en termes de taux de survie à 5 ou 10 ans laisse espérer, toutes formes confondues, un taux de survie à 5 ans de 85 à 95 %, à 10 ans de 80 à 85 % et à 20 ans de 70 %.

Le lupus est responsable d'environ 1 150 décès par an aux États-Unis (moyenne sur 20 ans), Parmi les facteurs épidémiologiques intervenant dans le pronostic, les formes à début infantile ou chez l'adulte jeune seraient pour certains auteurs plus graves. Il en serait de même des lupus ayant débuté après 50 ans.

Beaucoup moins contestable est l'influence du type d'atteinte viscérale sur le pronostic. Ainsi les taux de survie diffèrent selon qu'il existe ou non une atteinte rénale sévère : la survie à 10 ans est de 90 % en cas de lésions mésangiales, 70 % en cas de glomérulonéphrite segmentaire et focale, et 55 à 70 % en cas de glomérulonéphrite proliférative diffuse.

L'hypertension artérielle est de pronostic très défavorable. Les atteintes du système nerveux central viennent également diminuer les taux de survie, qui chutent de 83 à 50 % dans l'expérience de certains auteurs.

D'une manière générale, le taux de survie à 10 ans est d'autant plus bas que le nombre de critères de l'ACR présents au moment du diagnostic est plus élevé.

Les paramètres immunologiques tels que la persistance de taux élevés d'anticorps anti-ADN natif ou une chute persistante du complément ont peu d'influence sur le taux de survie.

Le score de l'index lésionnel séquellaire SLICC64 s'est avéré un bon facteur prédictif d'une évolution fatale lorsqu'il atteint deux unités ou plus 5 ans après le diagnostic [273].

La mortalité, analysée à partir de 222 patients lupiques nord-américains décédés, fait ressortir en premier les complications infectieuses, (33 %), l'insuffisance rénale chronique, (18 %), les complications cérébrales et cérébrovasculaires, (10 %) puis les autres localisations lupiques, (7 %), 3 % des patients décèdent d'un infarctus du myocarde.

La cohorte EuroLupus de 1 000 patients suivis 10 ans a permis l'analyse de 68 décès qui se décomposent en décès liés à l'évolutivité du lupus (26 %), infection (25 %), thromboses (26,5 %) et cancers (6 %) [274].

Les courbes de mortalité ont souvent un caractère bimodal, avec un pic précoce dans les premières années du diagnostic du fait de complications directement liées au lupus, et un pic plus tardif lié aux complications iatrogènes, septiques et surtout ischémiques, néoplasiques (risque relatif de cancer solide multiplié par 2,24 et de lymphome non hodgkinien de 11,6) [275].

II-11 / Suivi : [276]

Puisque le LES est une maladie chronique qui évolue par poussées, le suivi des malades est indispensable et il doit être effectué régulièrement pour :

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister des atteintes viscérales infracliniques ;
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher une éventuelle comorbidité.

Pour cela il faut effectuer des consultations et des examens dont la fréquence est adaptée :

- à l'état clinique du patient ;
- à la sévérité et à l'évolution de la maladie sous traitement ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

Cette surveillance repose principalement sur :

II-11-1/ Un Examen Clinique :

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale.

La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est :

- tous les 3 à 6 mois en période de quiescence ;
- plus rapprochée, mensuelle, en cas de lupus évolutif, notamment en cas d'atteinte viscérale grave.

Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

La recherche de protéinurie par bandelette urinaire (BU) devra être effectuée au minimum à chaque consultation.

II-11-2/ Des Examens biologiques :

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires, est adaptée :

- à l'état clinique du patient ;
- à l'activité et à la sévérité de la maladie ;
- aux traitements.

Ces examens sont faites pour le dépistage et au suivi des complications et des atteintes viscérales survenant classiquement au cours du lupus systémique. D'autres examens pourront être réalisés en fonction de l'évolution de chaque patient.

– Les examens biologiques systématiques à chaque visite, adaptés au rythme du suivi clinique sont :

- Hémogramme ;
- Ionogramme sanguin, créatininémie, albuminémie ;
- C-réactive protéine, VS, fibrinogène ;
- Mesure du rapport protéinurie/créatininurie sur une miction ou la protéinurie/24 h en cas de présence de protéinurie à la BU, ECBU ;
- Anticorps anti-ADN natifs ;
- Dosage des fractions C3 et C4 du complément. Il faut cependant souligner qu'une maladie active rénale peut s'associer à un taux normal de C3 et inversement ;
- Les anticorps antinucléaires et les autres anticorps spécifiques du lupus ne sont pas marqueurs d'évolutivité de la maladie. Ils ne doivent pas être répétés systématiquement ;
- Le titre des anticorps antiphospholipides pouvant varier dans le temps et les anticorps antiphospholipides pouvant parfois apparaître ou disparaître, il peut être utile de contrôler 1 fois/an les taux d'anticardioline et la présence d'un anticoagulant circulant ;
- Exploration des anomalies du bilan glucidique et lipidique : 1 fois/an.

II-12/ Traitement du LES :

Les traitement cortisoniques et immunosuppresseurs ont amélioré le pronostic vital du LES [277]. Cependant, leurs effets indésirables ont conduit à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques plus spécifiques [278].

II-12-1/ Principales modalités thérapeutiques [277]

II-12-1-1/ Traitement de lupus :

Formes	Molécules	Effets secondaires
Formes mineures cutané-articulaires	<ul style="list-style-type: none"> - Antimalariques de synthèse - Aspirine - Autres antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Corticothérapie (si lupus articulaire) 	<p><u>L'hydroxychloroquine</u> (Plaquenil®) : toxicité rétinienne qui impose son arrêt, neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculoventriculaire.</p> <p><u>AINS</u> : sont digestifs, cutanés, neurosensoriels et rénaux (baisse réversible de la filtration glomérulaire).</p>
Formes viscérales	<ul style="list-style-type: none"> - Corticothérapie (méthylprednisolone (Solumédrol®), prednisone) - Vitamine D, de calcium et de bisphosphonates - Immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou Endoxan Asta®, Mofétil (Cellcept®), azathioprine (Imurel®), méthotrexate, leflunomide, ciclosporine A.) 	<p><u>Corticothérapie</u> : l'accélération de l'athérogénèse, risques infectieux.</p> <p><u>Cyclophosphamide</u> : Les menaces infectieuses, oncogènes, risque de stérilité.</p>

Tableau 17 : principales modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement du LES

II-12-1-2/ Traitement de SAPL : [277]

Suivi biologique	Traitement
<i>En prévention primaire</i>	Aspirine à dose antiagrégante plaquettaire Héparinisation préventive
<i>En prévention secondaire</i>	Antivitamines K Si rechute thrombotique sousAVK, l'aspirine est volontiers proposée en association.
<i>SAPL catastrophique</i>	Héparinisation à forte dose Corticothérapie échanges plasmatiques ou perfusions d'IgIV.
<i>En cas de SAPL obstétrical</i>	Aspirine à dose antiagrégante.

Tableau 18 : les principales modalités thérapeutiques utilisées dans le traitement de SAPL[277].

II-12-1-3/ Traitements du future : [278]

	classes	Molécules	Mécanisme d'action	Résultats
Les inhibiteurs des lymphocytes B	<i>Anticorps monoclonal anti-CD20</i>	<u>Anticorps chimérique</u> : (rituximab, Mabthéra®) <u>Anticorps humanisé</u> : Ocrelizumab(en cours de développement).	L'antigène CD20 est exprimé spécifiquement sur le lymphocyte B. L'anticorps monoclonal anti-CD20 fait l'objet de nombreuses études au cours des maladies auto-immunes .	- Amélioration de l'atteinte rénale . -évolution favorable sous rituximabdans le cas d'un LS avec atteinte du SNC.
	<i>Anticorps monoclonal anti-CD22</i>	Epratuzumab	L'antigène CD22 est présent dans le cytoplasme des pro-B et des pré-B, mais n'est exprimée qu'à la surface des LB. Cette molécule n'est pas présente sur le plasmocyte. L'épratuzumab est une IgG1 monoclonale humanisée anti-CD22	-Diminution des LB. - Les anticorps anti-ADN double brin restent à des taux.
	<i>Inhibiteur du système BLyS</i>	-LymphoStat-B(anticorps monoclonal humain anti-BlyS) -L'atacept (TACI-Ig) Les deux molécules sont en cours de développement chez l'homme	Le système BLyS est un système d'activation spécifique des LB qui permet leur prolifération et la synthèse des immunoglobulines. Il peut se fixer sur trois récepteurs appelés TACI, BCMA et BAFF-R.	TACI-Ig améliore la survie et réduit la progression de la maladie.
	<i>un tolérogène spécifique des</i>	LJP 394 (abetimus sodium [Riquent®])	-Ces molécules peuvent se fixer sur les anticorps membranaires,	-Chute rapide des taux d'anti-ADN

	<i>lymphocytes producteurs d'anti-ADN natif</i>		les « ponter » et induire l'anergie ou l'apoptose des lymphocytes B « autoréactifs ». - peuvent également complexer les anticorps circulants et faciliter ainsi leur élimination.	natif. - L'effet préventif des poussées rénales des patients ayant des antécédents de néphropathie .
	<i>un tolérogène spécifique des anticorps anti-ADN natif pathogènes</i>	Édratide (est un peptide de 19 acides aminés)	Les anticorps anti-ADN natifs considérés comme pathogènes partageraient certaines séquences idiotypiques. L'injection de ces peptides ou des anticorps portant ces séquences permet d'interférer avec la production des autoanticorps anti-ADN « pathogènes » du receveur exprimant ces idiotypes. Deux peptides des segments <i>complementary-determining-region-1</i> (CDR-1) et CDR-3 d'une IgG anti-ADN natif murine portant l'idiotype 16/6 sont capables d'inhiber la prolifération de lymphocytes humains lupiques induite par l'idiotope 16/6 .	-Ces peptides sont capables de réduire la réponse T en particulier par l'induction de la synthèse du TGF_ B et par l'induction d'une réponse T régulatrice
Les inhibiteurs de la costimulation	<i>Inhibiteurs de la costimulation CD40-CD40 ligand</i>	-BG9588 (IgG1 humanisée) - IDEC-31(IgG1 kappa chimérique) .	Il y a une hyperexpression du CD40 ligand à la surface des lymphocytes T et B qui serait impliquée dans l'hyperactivité du LB connue au cours du LS. CD40 et CD40 ligand sont hyperexprimés dans les lésions tubulaires et glomérulaires des glomérulonéphrites lupiques. Chez la souris lupique, le blocage de cette voie par un anticorps monoclonal anti-CD40 ligand permet d'améliorer la survie en retardant l'apparition de l'atteinte rénale .	BG9588 entraîne une réduction du taux d'anti- ADN natif, une amélioration de l'hypocomplémentémie et de la protéinurie.
	<i>Inhibiteurs de la co-stimulation B7-CD 28</i>	-Le CTLA-4-Ig (abatacept, Orencia®) -belatacept	Le belatacept se fixent sur B7 avec une affinité supérieure à CD28 et permettent d'inhiber ainsi l'interaction activatrice B7-CD28.	Chez le modèle murin le CTLA4-Ig prolongeait la survie, réduisait l'intensité de la néphropathie lupique et bloquait la production d'autoanticorps . effet semble amplifié par

				la combinaison avec le cyclophosphamide.
Immunomodulation cytokinique	<i>Inhibiteurs de l'interleukine-10</i>	Anticorps monoclonal murin (IgG1 anti-IL-10)	L'IL-10 est une cytokine importante dans le lupus. Ses taux sériques sont corrélés à l'activité clinicobiologique de la maladie.	-réduction des lésions cutanées et des manifestations articulaires. -amélioration du score SLEDAI. -réduction de la corticothérapie. Cependant, ce bénéfice ne s'accompagne pas d'une réduction significative des taux d'anti-ADN natif.
	<i>Inhibiteurs de l'interféron alpha</i>	MEDI-545	L'interféron-alpha (IFNalpha) est une cytokine pleiotropique qui joue un rôle essentiel dans la physiopathologie du LS. Un anticorps monoclonal humain est actuellement testé en phase I chez des patients lupiques.	
	<i>Inhibiteurs de l'interleukine-6</i>	MRA	Est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6.	
	<i>Inhibiteurs du Tumor Necrosis Factor</i>	infliximab et étanercept	Sont des antagonistes du TNF	-Il n'y a pas de poussée de la maladie lupique. -certaines atteintes rénales se sont améliorées.

Tableau 19 : Nouvelles molécules biothérapeutiques.

II-12-1-4/ Mesures générales :[278]

II-12-1-4-1/ Éducation :

Souvent négligée à tort, l'éducation du malade et de sa famille est un élément fondamental de la prise en charge thérapeutique. Le LES est une maladie *chronique* qui survient chez des patients jeunes et évolue par poussées entrecoupées de rémission. Ces notions doivent toujours être présentes à l'esprit et justifient la mise en place de mesures « éducatives » inscrites dans un véritable programme thérapeutique.

Le profil évolutif du LES doit être expliqué au patient ainsi que les objectifs thérapeutiques qui en découlent. L'éducation soulignera, bien sûr, les risques de l'arrêt intempestif du traitement et ceux liés à l'utilisation de médicaments potentiellement inducteurs de lupus et/ou de poussée.

II-12-1-4-2/ Protection solaire :

Le patient est mis en garde contre les risques d'une exposition prolongée au soleil.

II-12-1-4-3/ Éviction du tabac :

La nocivité du tabac qui outre, son risque cardiovasculaire, interfère avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmente l'activité du LES .

II-12-1-4-4/ Prévention de l'athérosclérose :

L'athérosclérose accélérée est devenue une des principales causes de mortalité du LES. Elle est liée non seulement à la corticothérapie prolongée, mais aussi au lupus lui-même sans que le rôle des anticorps antiphospholipides soit clairement démontré. La prévention de cette athérosclérose doit être une préoccupation précoce et durable : réduction des facteurs de risques classiques, limitation des doses

de corticoïdes, large emploi de l'hydroxychloroquine et de l'aspirine en attendant de disposer de données sur l'utilisation des statines.

II-12-1-4-5/ Contraception et traitement hormonal substitutif (THS) :

La grossesse devant être programmée, une contraception efficace est indispensable et doit être évoqué dès la première consultation. Les estroprogestatifs restent contre-indiqués même si deux études récentes suggèrent qu'à l'avenir ces contraceptifs pourront peut-être être utilisés chez la patiente lupique. On préférera pour l'instant les micropilules progestatives (Cérazette®, Lutéran®), l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de cyprotérone .

Le dispositif intra-utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.

Concernant le THS, il est accusé d'augmenter le risque de voir apparaître un LES. Quelques cas rapportés dans la littérature semblent indiquer que le THS peut favoriser les poussées de lupus de femmes en rémission.

II-12-1-4-6/ Vaccinations :

On craint toujours au cours d'une maladie auto-immune de stimuler les lymphocytes autoréactifs en administrant un antigène vaccinal. Les complications infectieuses constituant la 2e cause de mortalité des patients lupiques, une attention particulière doit être portée à la vaccination. Il a été

démontré que la vaccination antipneumococcique et anti- Haemophilus influenzae de type B est possible chez les patients lupiques, même sous-immunosuppresseurs.

II-12-1-4-7/ Quand la grossesse est-elle possible et avec quels médicaments ?

Les craintes de démarrer une grossesse au cours du LES sont légitimes. Au cours de la grossesse peut survenir une poussée de la maladie lupique, la grossesse peut s'accompagner d'un retard de croissance intra-utérin, d'une augmentation de risque de fausse couche, d'une maladie thromboembolique et d'un risque de lupus néonatal.

Si la mise en route d'une grossesse est souvent possible chez la femme lupique, quelques contre-indications de principe persistent : poussée de la maladie en cours ; hypertension artérielle sévère non contrôlée ; hypertension artérielle pulmonaire ; valvulopathie sévère ; clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/minute; corticodépendance supérieure ou égale à 0,5 mg/kg ; antécédent thrombotique grave récent.

Le lupus est une maladie auto-immune aux manifestations cliniques protéiformes, dont le pronostic est dominé par les atteintes rénales, neurologiques et thrombotiques. L'utilisation des immunosuppresseurs et la corticothérapie dans le traitement de la maladie reste à l'heure actuelle en attendant les nouvelles stratégies, qui devraient permettre une prise en charge mieux adaptée du lupus si les résultats des essais thérapeutiques en cours sont conformes aux espoirs soulevés. Il convient toutefois de garder en mémoire que l'innocuité à long terme de ces nouvelles molécules n'est pour l'instant pas démontrée [277,278].

III-Matériel et méthodes :

III-1/ Lieu et période :

Notre stage a eu lieu à l'unité d'immunologie du laboratoire d'analyses médicales du centre hospitalo-universitaire de HASSIBA BEN BOULAIID.

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

III-2/ Objectifs :

- 1- Etude du bilan d'auto-immunité et le profil protéique de sujets atteints de LES connus ;
- 2- Recherche des associations entre le profil sérologique et les signes cliniques ;
- 3- Etude du typage HLA pour chaque malade lupique et établir les principales corrélations entre les allèles et le LES.

III-3/ Matériel :

III-3-1/ Patients et échantillons biologiques :

25 patients atteints de LES anciennement diagnostiqué se sont présentés au niveau de l'hôpital de Hassiba ben boulaïd à Blida et 50 sujets sains indemnes de toute affection cliniquement et biologiquement décelable, provenant des donneurs des reins, constituant un groupe témoin afin d'effectuer l'étude des association HLAI avec le LES. Une fiche de renseignements cliniques a été établi pour chaque patient. Après consentement verbale, nous avons effectué sur chaque malade un prélèvement sanguin sur différents tubes :

- **Secs** : pour récupérer le sérum qui est utilisé en auto-immunité à la recherche des FAN(ADN, Sm ,SSA, SSB,RNP), APL, ANCA, FR, CCP et en immunochimie pour le profil protéique et la CRP.
- **EDTA** : 1 tube pour effectuer la FNS.
- **Citraté** : est utilisé pour effectuer la VS.
- **ACD** : est utilisé pour réaliser le tyage HLA.

Les prélèvements sanguin sur les tubes secs, un des deux tubes d'EDTA sont centrifugés, puis les plasma et les sérums sont conservés à -80°C jusqu'au réalisation des différentes analyses biologiques.

Le tube d'ACD est centrifugé et l'extraction de l'ADN doit se faire le jour même dans un extracteur d'ADN automatisé appelé BIOROBOT.

III-1-2/ Matériel non biologiques :

Il représente l'ensemble de matériels que nous avons utilisés au laboratoire :

- **Appareillages**

pour typage HLA: thermoblok, vortex, micro-centrifugeuse, centrifugeuse, extracteur d'ADN automatisé BIOROBOT, cuve de migration, générateur, thermocycleur, BIO-RAD Geldoc pour la lecture des gels d'agarose, voltmètre, logiciel de lecture de microplaque.

pour ELISA : Lecture ELISA à micro plaque.

pour l'IFI : microscope à fluorescence.

commun : centrifugeuse, bain marie, micro pipettes (100µl, 10µl et réglable de 10à100µl).

profil protéique : appareil néphélométrie BN :ProSpec.

- **Réactifs :** kits utilisés :

Pour le typage HLA : One LAMBDA, kit Quiagen DNA Blood, Micro- SSP DNA typing Tray classII.....)

ELISA : kits pour anti ribosomes, kits pour les antigènes solubles EUROIMMUN Elisa antiENA profil plusI(IgG), kits pour les APL EUROIMMUN Elisa antiB2 glycoprotéine 1 (IgM,IgG) et EUROIMMUN Elisa anticardiolipine (IgM,IgG) et les ANCA Test system.

Consommables : eppendorfs, embots, papier absorbant, étiquettes, bande à gaze, gants.

- Ainsi que **les dossiers des malades :** composés d'une fiche de renseignements sur laquelle sont mentionnées des informations relatives à chaque malade, une fiche de résultats de la recherche et d'identification des Ac, le profil protéique, la FNS, et la VS.

III-4/ Méthodes :

La caractérisation des auto-anticorps, se fait généralement en 2 étapes :

- la première étape implique généralement un examen de dépistage, le plus souvent une technique d'immunofluorescence indirecte.
- la seconde étape est orientée par les résultats du premier test et fait habituellement appel à des méthodes ayant la capacité de caractériser précisément le ou les antigène(s) cibles de ces auto-anticorps ; il s'agit généralement de techniques immuno-enzymatiques de type ELISA ou de l'immunodot, plus rarement de l'immuno-empreinte (ou Western Blot) ou de l'immunodiffusion radiale d'Ouchterlony et actuellement par la technique luminex.

III-4-1/ Technique de dépistage :

III-4-1-1/ Immunofluorescence indirecte :

III-4-1-1-1/Principe : [279]

L'IFI utilise généralement des coupes de foie de rat ou des cellules tumorales humaines HEP-2 qui sont incubées avec le sérum des patients. Les Ac éventuellement liés sont révélés par un deuxième Ac anti-immunoglobuline (Ig) humaine marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les lames sont ensuite étudiées en microscopie optique 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. Cette technique permet par exemple de détecter des Ac antinucléaires mais non d'identifier quelle structure nucléaire est reconnue par les Ac (ADN ou histones). Pour avoir des renseignements plus précis en IFI, des cultures de cellules transfectées avec le gène d'une protéine connue ou des cultures d'un parasite flagellé de la mouche (*Crithidia luciliae*) riche en ADN double brin (db) peuvent être utilisées.

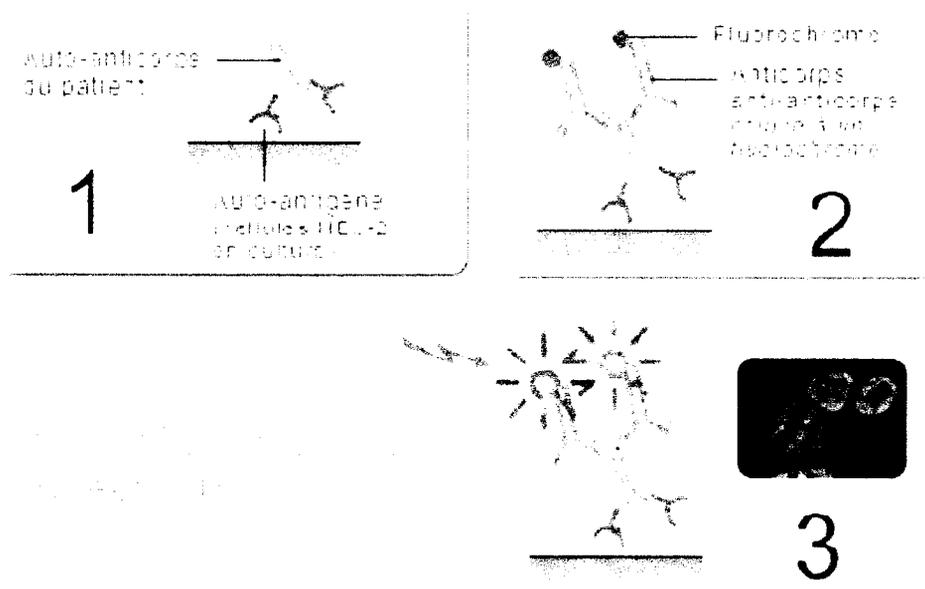


Figure 5 : principe de la technique d'IFI .

III-4-1-1-2/ Avantages /Inconvénients :

A/Avantages :

- Facilité d'exécution ;
- Sensibilité ;
- Possibilité de détecter plusieurs auto-anticorps à la fois ;
- Maintien de l'antigène dans sa confirmation native et quasi assurance de détecter les autoanticorps dirigés contre tous les types d'épitopes, séquentiels et conformationnels.

B/Inconvénients :

- Les résultats peuvent être altérés par la qualité des lames HEp2, l'antiglobuline, le tampon de dilution ou la qualité du microscope utilisé ;
- Par immunofluorescence sur *crithidia luciliae*. Il s'agit d'un test spécifique, adapté aux petites séries, mais moins sensible et semi-quantitatif ;
- L'investissement dans un microscope à fluorescence avec des objectifs de qualité ;
- Réactions faussement positives et réactions faussement négatives ;
- Le caractère non automatisable pour la totalité de la méthode avec le nécessaire contrôle de qualité de chaque étape ;
- L'expertise de lecture indispensable à une interprétation pertinente des résultats.

III-4-1-1-3 / Applications de l'IFI :

A/Auto-anticorps anti-nucléaires :

Divers substrats peuvent être utilisés en raison de la non spécificité d'organes et d'espèce de la plupart des anticorps anti-nucléaires cependant, la comparaison des résultats entre les laboratoires nécessite de se limiter au coupes de foie, de rat ou mieux aux cellules Hep-2 et Hep-2000 cultivées sur lames, celle-ci en raison des anti-centromères rarement visibles sur le foie de rat, l'utilisation de *hypnosomides* en particulier *Crithidia luciliae*, permet de détecter des anticorps anti-ADN double brin, permet de détecter les anticorps anti-ADN bicaténaire sur le kinétoplaste, ce teste cependant légèrement moins sensible que la méthode de Farr [280].

III-4-1-1-4/ Interprétation :

A/Type de fluorescence :



Figure 6 : anticorps anti-ADN natif sur frottis de *crithidia luciliae* (fluorescence de la métochondrie géante) [281].

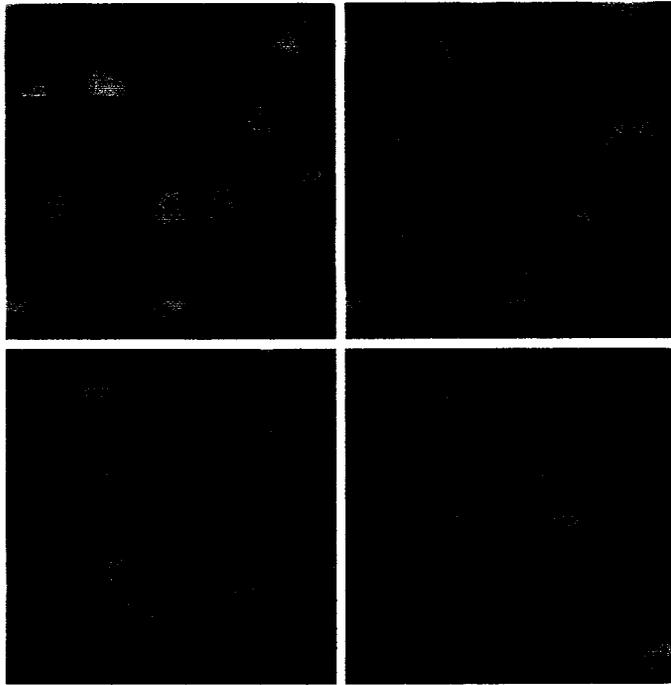


Figure 7 : Les quatre aspects historiques que prend la fluorescence du noyau des cellules qui servent de substrat quand on les incube avec des anticorps anti-nucléaires. À partir de 12 heures et dans le sens des aiguilles d'une montre : la fluorescence est homogène, mouchetée, nucléolaire et homogène à renforcement périphérique [282].

L'image obtenue va permettre de s'orienter vers le type d'antigène reconnu en observant l'image des cellules en repos mais aussi l'image des cellules en mitose.

Les quatre types principaux de fluorescence sont : l'aspect homogène, moucheté, nucléolaire ou centromère.

Pour l'interprétation des résultats, un seuil de positivité est fixé à une dilution de 1/160 [282].

Chez de nombreux patients, des titres en ANA de l'ordre de 1/80 peuvent être rencontrés sans qu'aucune affection précise puisse leur être attachée avec certitude.

De même de nombreuses pathologies non autoimmunes (virales, néoplasiques,...) peuvent s'accompagner d'ANA positifs, mais généralement à des taux peu élevés.

Les ANA constituent un groupe d'auto-Ac contre les constituants du noyau cellulaire (ADN natif ou dénaturé, désoxyribonucléoprotéines, histones, antigènes nucléaires solubles...). Cependant, seul un nombre très limité d'entre eux a une réelle valeur diagnostique et/ou pronostique ou encore un intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients.

B/Titrage des ANA : [283, 284, 285, 286, 287]

Lorsque le dépistage est positif, des dilutions de raison deux du sérum permettent de préciser le titre des ANA c'est-à-dire l'inverse de la dernière dilution donnant encore une fluorescence.

Chaque laboratoire doit définir son seuil de positivité et préciser sur la feuille de résultat si le titre observé est significatif (pathologique) ou non.

Lorsque le titre est élevé, le résultat est souvent rendu supérieur à une dilution limite (généralement 1/1 280).

III-4-2/ Technique d'identification :

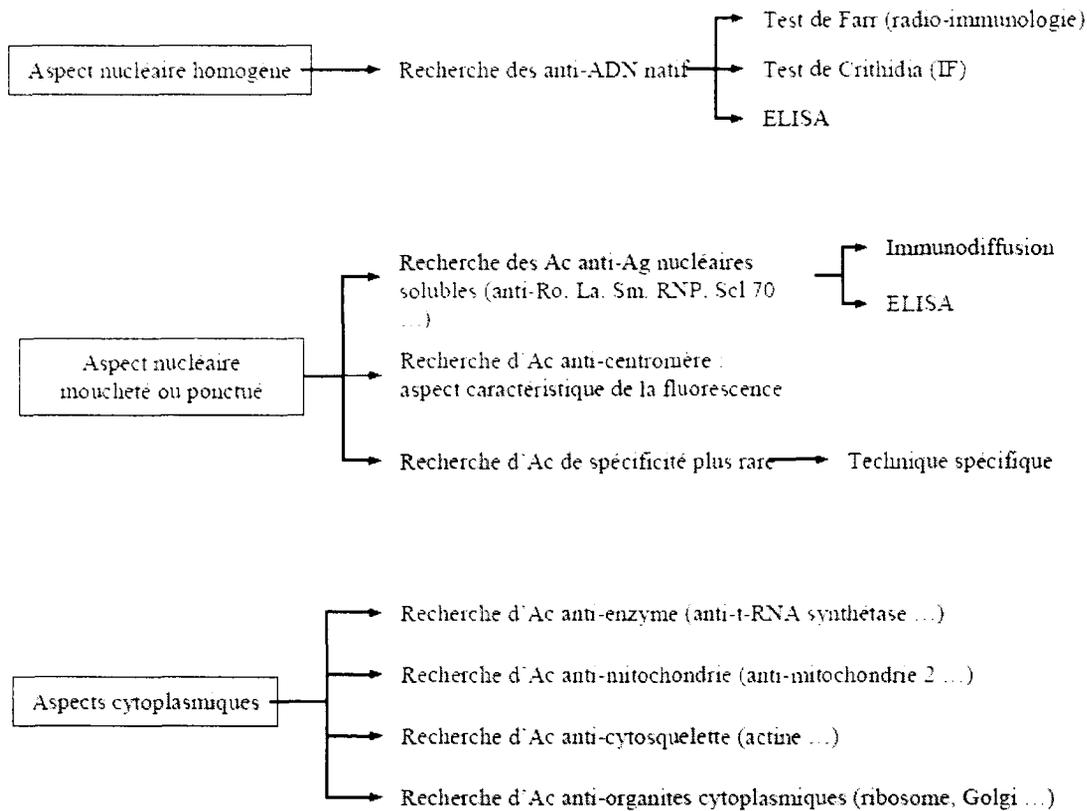


Figure 8 : Identification des sérums dont la fluorescence est positive

III-4-2-1/ ELISA : [288]

III-4-2-1-1/ Principe :

L'ELISA se fait avec des plaques "plastiques" comportant 96 puits au fond desquels on peut déposer le ou les auto-antigène(s) de notre choix. L'étape initiale est le dépôt d'un sérum dilué dans ces puits "plastiques". S'il y a fixation auto-antigène/auto-anticorps, la réaction immunitaire est révélée par un "conjugué" marqué par une enzyme. Après des lavages à chaque étape, la réaction auto-anticorps/auto-antigène est révélée en rajoutant le substrat colorimétrique de l'enzyme portée par le conjugué. Ainsi, les réactions immunitaires seront révélées par une couleur dont l'intensité est proportionnelle à l'importance de la fixation des auto-anticorps sur l'auto-antigène présent dans le fond des puits "plastiques". Cette réaction colorimétrique sera lue par un densitomètre.

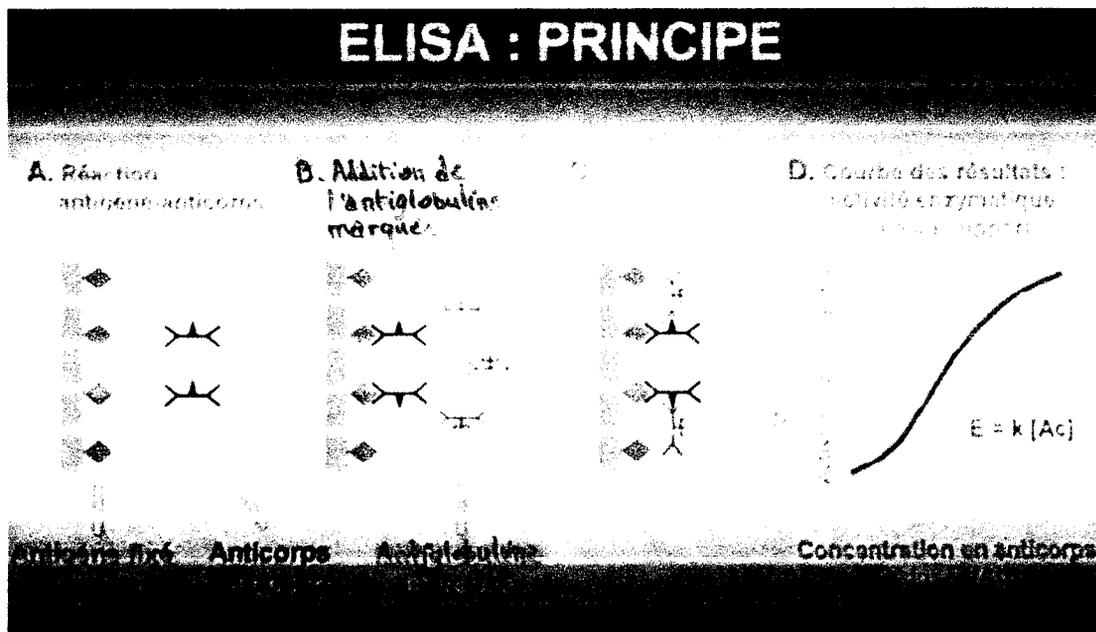


Figure 9 : principe de la technique d'ELISA [288].

III-4-2-1-2/ Avantages /inconvénients :

A/Avantages :

- ELISA est une analyse quantitative, adaptée aux grandes séries, mais de spécificité variable.

B/Inconvénients :

- Pas d'identification des anticorps rares .
- Des résultats faussement positifs sont possibles, notamment lors de l'évaluation de sérums contenant des FR.

III-4-2-1-3/ Application :

- Elle est également utilisée pour la mise en évidence des anti-antigènes nucléaires solubles ;
- C'est la technique de référence pour l'identification des spécificités antigéniques des ANCA qui ont démontré un intérêt clinique, à savoir les anti-MPO en cas de pANCA et les anti-PR3 face à un aspect cANCA ;
- Cette méthode constitue à la fois la méthode de dépistage et de seconde intention pour la mise en évidence des anti-cardiolipides/anti-phospholipides et, en cas de positivité de ces derniers, des anti-glycoprotéine I dont la présence est fortement associée à des événements thrombotiques.

III-4-3/ Biologie moléculaire :

III-4-3-1/ Comment est réalisé un typage HLA ?

Un typage HLA peut également être réalisé en faisant appel aux différentes techniques de biologie moléculaire, basées sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), qui permet la synthèse d'un brin d'ADN complémentaire à partir d'un brin unique qui sert de matrice. Chaque réaction met en oeuvre deux amorces oligonucléotidiques, dont les extrémités 3-prime pointent l'une vers l'autre. Les amorces ou primers en anglais définissent alors, en la bornant, la séquence à amplifier. La polymérisation se fait de l'extrémité 5-prime vers l'extrémité 3-prime par une ADN polymérase qui ajoute successivement des désoxyribonucléotides présents dans le mélange en large excès. Chaque base ajoutée est complémentaire de la base correspondante du brin matrice [289].

Des applications ont été développées permettant la réalisation des typages HLA. Parmi celles-ci, la technique de PCR—Sequence Specific Primers (SSP) a été développée en 1992 et utilise une ou deux amorces judicieusement choisies pour n'être capables de s'hybrider qu'avec une séquence déterminée spécifique d'un allèle ou d'un groupe d'allèle [290]. L'amplification ne sera vraiment effective que si la séquence de l'amorce est complémentaire de la séquence présente dans l'ADN génomique. Un gel d'électrophorèse en agarose à 2 % après coloration de l'ADN au bromure d'éthidium (agent s'intercalant dans l'ADN), visualisé sous UV permet de voir les fragments amplifiés. Il s'agit d'une technique rapide, plutôt réservée aux typages ponctuels comme la demande de typage HLA pour les dons d'organes. Elle génère très peu d'ambiguïtés de typages (c'est-à-dire que plusieurs possibilités de typage existent pour le même individu), mais elle ne détecte pas les nouveaux allèles.

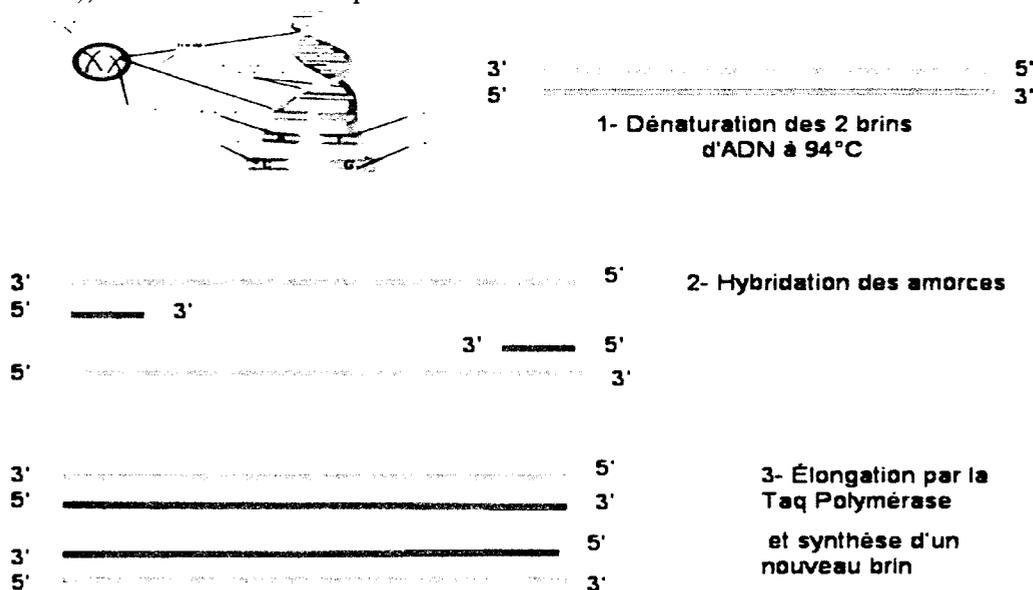


Figure 10 : Les principales étapes de la réaction de PCR.

III-4-4/ Multiplex : [291]

III-4-4-1/ Principe :

La technologie Luminex100 microsphere system est une nouvelle technologie, qui allie les compétences de la technique de cytométrie en flux à deux et une utilisation de microsphères ou microbilles en polystyrène. Il s'agit d'un système multianalytique puissant puisque jusqu'à 100 microbilles différents peuvent être incluses dans un même puits de la plaque d'analyse.

La détection spécifique de l'analyte lié aux microbilles se fait via une molécule de détection (conjugué), qui a une forte affinité pour l'analyte. Le conjugué est couplé avec un colorant fluorescent dont la longueur d'onde diffère de celle émise par les microbilles. De cette façon, la classification des microbilles et la quantification de l'analyte sont effectués en parallèle.

III-4-4-2/ Les avantages de la technologie Luminex:

- Détermination simultanée jusqu'à 100 analytes différents dans un seul échantillon avec un volume d'échantillon très faible ;
- Quantification précise ;
- Linéarité du signal mesuré jusqu'à 4 ordres de grandeur ;
- Haute sensibilité et spécificité.

III-4-4-3/ Les applications actuelles de la technologie Luminex™ :

Les deux plus grands domaines concernés sont :

- la génétique grâce à la réaction d'hybridation moléculaire ;
- l'immunologie, grâce à la réaction antigène-anticorps.

De ces deux grands domaines découlent d'autres nombreuses applications en cancérologie, en infectiologie, en biochimie...

III-4-5/ Néphélémétrie laser : [292]

III-4-5-1/ Principe :

Il est basé sur la mesure de la dispersion d'un rayon LASER par des complexes immuns formés en milieu liquide. Lorsque l'on met dans la cuve de mesure, une protéine et l'immun-sérum polyclonal spécifique correspondant, et dans certaines conditions (milieu réactionnel, nature et concentration des réactifs, temps de réaction, température...) l'intensité des rayons laser dispersés est proportionnelle à la quantité des complexes immuns formés.

Le laser (light amplification by stimulated emission of radiation) est un émetteur de lumière monochromatique dans le visible ou l'infrarouge, cohérente, possédant une intensité élevée et susceptible d'être concentrée en un réseau très fin.

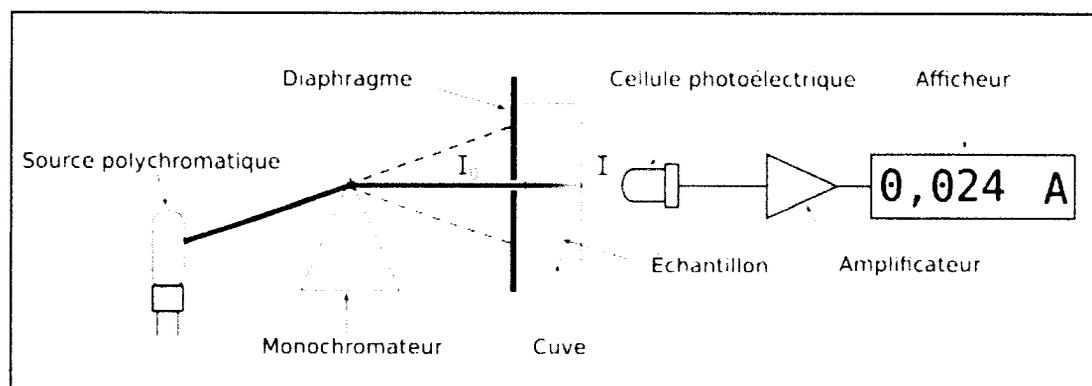


Figure 11 : principe de la néphélémétrie laser.

Remarque :

Il existe autres techniques utilisés dans l'exploration de LES dont les anciennes techniques comme : électrosénérèse, immunodiffusion double et les nouvelles techniques comme : weshtern blot, immunodot et récemment luminex.

IV- Résultats :

Nous avons étudié les signes cliniques, le profil d'auto-immunité, le profil protéique et le typage HLA de 25 patientes lupiques qui se sont présentées au niveau de l'unité hospitalo-universitaire d'immunologie de Blida dont 13 du service de médecine interne (52%), 10 du service de rhumatologie (40%) et 2 du service de chirurgie général (8%).

IV-1/ Étude statistique :

Nous avons utilisé le test statistique de χ^2 pour l'étude des éventuelles associations.

La significativité de ces dernières est retenue pour des valeurs de $p < 0,05$ à un intervalle de confiance de 95%.

En raison d'un faible effectif on a recours dans certaines situations à des corrections de Fischer ou de Yates.

Les études statistiques ont été effectuées grâce à un logiciel « Excel », et les études comparatives ont été réalisées par le logiciel « Compare ».

IV-2/ Données épidémiologiques :

IV-2-1/ L'âge :

Parmi les 25 patientes de notre échantillon, une patiente (4 %) a un âge strictement inférieur à 20 ans, quatre (16 %) ont un âge strictement supérieur à 50 ans et 80 % ont un âge compris entre 20 et 50 ans.

L'âge moyen de notre série est de 37,8 ans avec des extrêmes de 10 et 66 ans. Toutes nos patientes sont de sexe féminin.

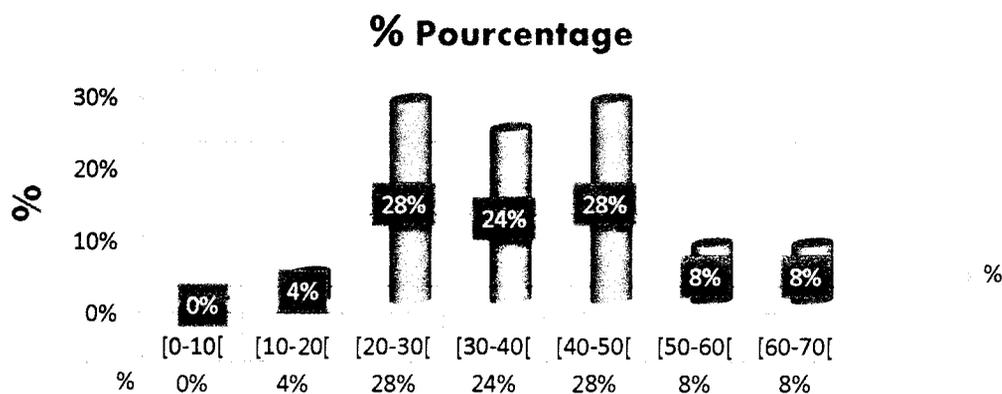


Figure 12 : Répartition des patientes en fonction d'âge.

IV-2-2/ La durée d'évolution :

Durée d'évolution (ans)	nombre	Fréquence %
[1-5]	11	44 %
] 5-10]	8	32%
>10	6	24%

Tableau 20 : Répartition de 25 sujets lupiques en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

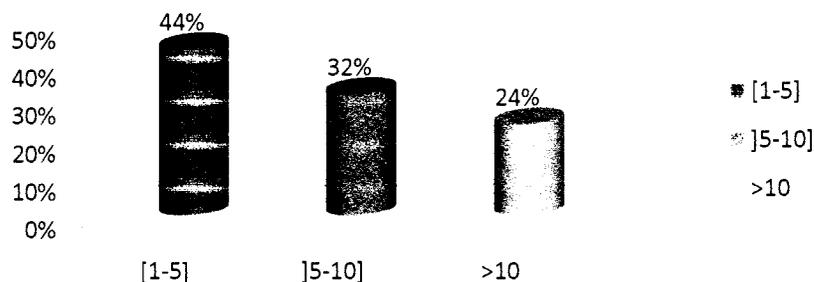


Figure 13 : Répartition de 25 sujets lupiques en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

Les résultats ci-dessus montrent que le début de la maladie a eu lieu : depuis une durée inférieure ou égale à 5 ans chez 44% de malades, une durée comprise entre 6 à 10 ans chez 32% de patients et une durée strictement supérieure à 10 chez les 25% restants.

IV-3/ Données cliniques :

Manifestations cliniques	Fréquence(%)	Nombre
Articulaires	84 %	21
Cutanées	56%	14
Rénales	52%	13
Cardiovasculaires	40%	10
Hématologiques	52%	13
Neuro-psychiatrique	48%	12
Pulmonaires	16%	4
Musculaires	12%	3
Digestives	24%	6
Avortement	20%	5
Oculaires	4 %	1

Tableau 21 : Fréquence des manifestations cliniques chez 25 patients atteints de LES.

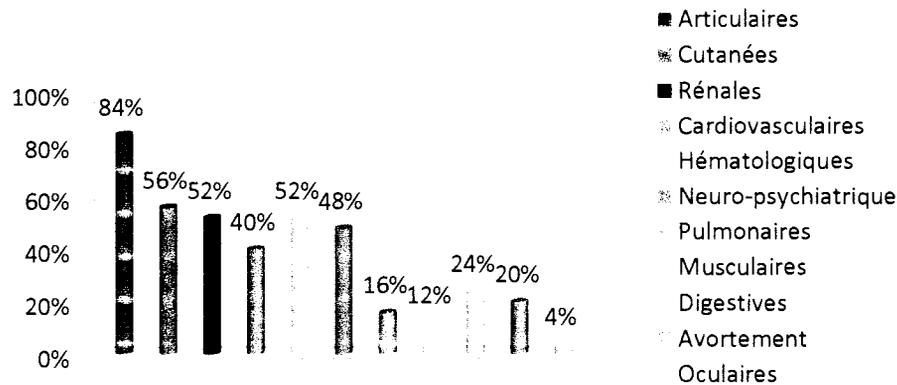


Figure 14 : Fréquence des manifestations cliniques chez 25 patients atteints de LES.

Les manifestations articulaires observées chez 19 malades (84%), dominant la scène clinique ; quatorze malades (56%) présentent des manifestations cutanées , 13 (52%) présentent des manifestations rénales , 13 (52%) ont des manifestations hématologiques et 12 (48%) ont des manifestations neuropsychiatriques dominées principalement par l’anxiété (58,3%) et les céphalées (50%) .

Les manifestations cardiovasculaires ont été observées chez 10 malades (40%).

*Autres manifestation :

- Les manifestations digestives ont été observées chez 6 malades (24%).
- quatre malades (16%) présentent des manifestations pulmonaires.
- trois autres présentent des atteintes musculaires (12%).
- aucun cas d’atteinte hépatique n’a été observé.

IV-4/ Données biologiques :

IV-4-1/ Manifestations biologiques non spécifiques :

IV-4-1-1/ Les anomalies d’hémogramme :

Anomalie d’hémogramme	Effectifs	Pourcentages %
Anémie	12	48
Leucopénie	0	0
Thrombopénie	1	4

Tableau 22 : Nombres et fréquences des principales anomalies de l’hémogramme chez nos patientes.

12 patientes (48%) sont anémiques, alors qu’aucun cas de leucopénie n’a été dépisté.

Une seule patiente (4%) présente une thrombopénie qui est sévère.

IV-4-1-2/le syndrome inflammatoire:

IV-4-1-2-1/ la vitesse de sédimentation :

Quand il y a un processus inflammatoire, la haute teneur en fibrinogène du sang fait que les globules rouges se collent ensemble. Les globules rouges en rouleaux sédimentent plus vite.

Vitesse de sédimentation	nombre	fréquence
Accélérée	20	80 %
Normale	5	20%

Tableau 23 : Nombres et fréquences de VS chez les 25 patientes lupiques.

La mesure de la VS montre que 80% de nos patientes présentent une VS accélérée en faveur d'un syndrome inflammatoire et 20% présentent une VS normale en faveur d'une absence de d'inflammation.

IV-4-1-2-2/ le profil inflammatoire :

Le profil des protéines plasmatiques permet de déceler et dater l'inflammation ; on en distingue trois types : aiguë, chronique et chronique évolutive.

Le profil inflammatoire de nos patientes a révélé que : 36% ont une inflammation chronique évolutive, 24% inflammation chronique, 20% une inflammation aiguë et 20% ayant un profil inflammatoire normal

Profil inflammatoire	%	Effectif
Pas d'inflammation	20,0	5
inflammation aiguë	20,0	5
inflammation chronique	24,0	6
inflammation chronique évolutive	36,0	9

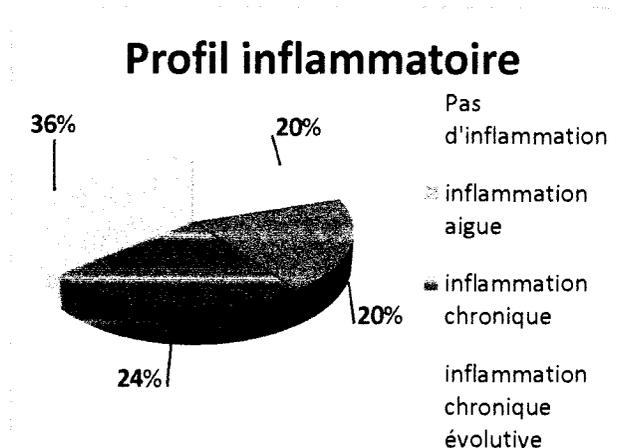
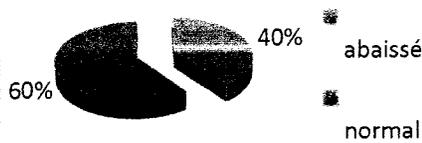


Tableau 24 et figure 15 : Fréquences des différents types d'inflammation chez les 25 patientes.

IV-4-1-3/ L'exploration du système du complément :

On a dosé par néphélométrie Laser deux composants de complément C3 et C4.

C3 et/ou C4



Complément	Abaissé	Normal
C3 et/C4	40%	60%

Tableau 25 et Figure 16 : Fréquences de variation de C3 et/ou C4 chez les 25 sujets.

40 % de nos patientes présentent une baisse de C3et/ou de C4 ; alors que 60 % en présentent un taux normal.

IV-4-2/ Bilan d'auto-immunité :

IV-4-2-1/ Dépistage et titrage des ANA par IFI sur Hep 2 :

IV-4-2-1-1/ Aspects obtenus sur Hep-2 :

Aspect sur Hep2	nombre	Fréquence	nombre	Pourcentage	
nucléaire	25	100%	homogène	9	36%
			moucheté	14	56%
			centromérique	2	8%

Tableau 26 : Fréquences des aspects obtenus par IFI sur Hep2.

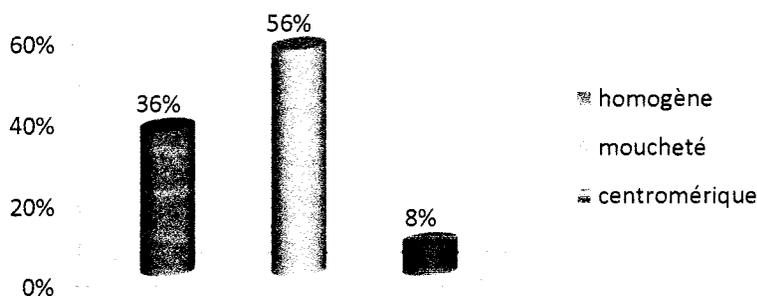


Figure 17 : Fréquences des aspects obtenus par IFI sur Hep2.

On note que 100% des patients ont un aspect nucléaire ; par contre aucun aspect cytoplasmique n'a été obtenu sur Hep2.

L'aspect nucléaire le plus souvent retrouvé est l'aspect moucheté avec une fréquence de 56 % , l'aspect homogène vient en deuxième position avec une fréquence de 36 % et l'aspect centromérique n'a été observé que dans 8% des cas .

IV-4-2-1-2/ Les titres des ANA obtenus par IFI sur Hep2 :

Titre des ANA	Nombre	%
1/160	11	44%
1/320	6	24%
1/640	8	32%

Tableau 27 : Nombres et fréquences des titres d'ANA obtenus par IFI sur hep2 chez les 25 patientes.

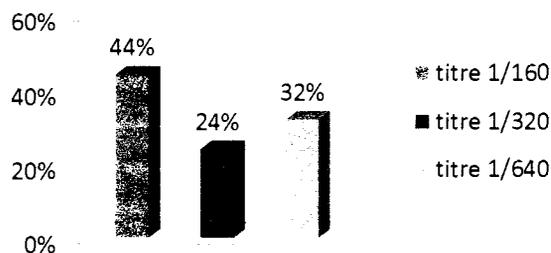


Figure 18 : Fréquences des titres d'ANA obtenus par IFI sur hep2 chez les 25 patientes .

Les fréquences des titres des ANA varient comme suit : 44% pour 1/160, 24% pour 1/320 et 32% pour 1/640.

IV-4-2-1-3/ Corrélation aspect auto-anticorps :

Aspect nucléaire	Anti-ENA			
	Nombre	%	P	OR
homogène	4	16%	0.012	18.8
moucheté	14	52%	0.005	27

Tableau 28 : Fréquences des associations entre les aspects et les anti-ENA chez les 25 malades.

Aspect nucléaire	Anti-ADNdb			
	nombre	%	P	OR
homogène	7	28%	0.033	7,7
moucheté	5	20%	0.346	/

Tableau 29 : Fréquences des associations entre les aspects et les anti-ADN db chez les 25 malades.

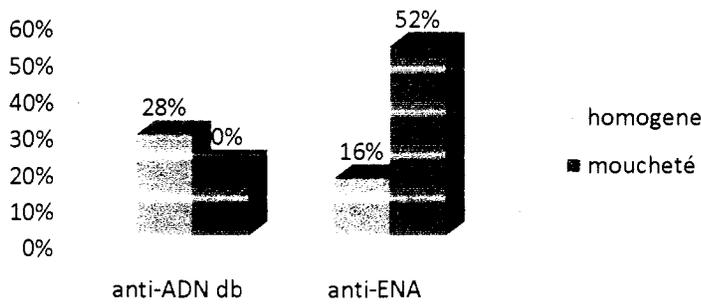


Figure 19 : fréquences des différentes associations entre les auto-Ac et les aspects.

on note que 16 % des malades présentent un aspect homogène associé avec des anti-ENA (P=0.012 ;OR=18.8) et 52 % des malades ont à la fois un aspect moucheté et ce type d'auto-Ac (P=0.005 ;OR=27).

Les anti-ADN db sont associés avec l'aspect homogène 28%(P=0.033 ;OR=7.7) chez des patientes et avec l'aspect moucheté chez 20 % des patientes ;mais cette dernière association n'est pas retenue.

Aspect-anti-ENA	Nombre	fréquence	P	OR
Moucheté-SSA	11	44%	0,049	6,42
Moucheté-SSB	3	12%	0,40	/
Moucheté-Rnp	9	36%	0,001	6
Moucheté-Sm	5	20%	0,46	/
Moucheté-Scl	1	4%	0,40	/

Tableau 30 : Fréquences des principales associations entre l'aspect moucheté et les anti-ENA.

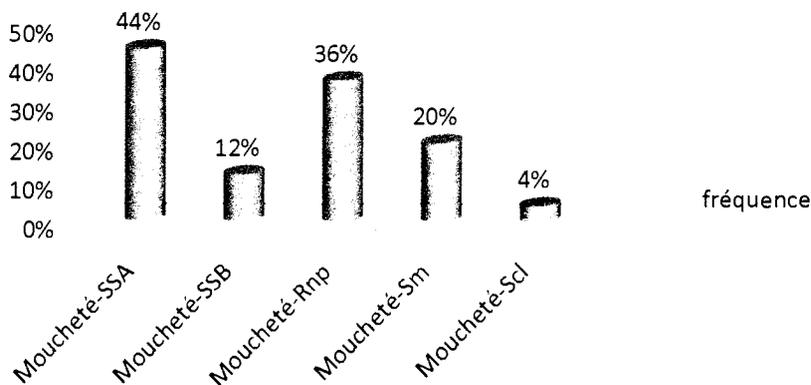


Figure 20 : fréquences des principales associations entre l'aspect moucheté et les anti-ENA.

Dans l'ensemble des associations entre les divers anti-ENA et l'aspect moucheté, deux corrélations significatives ont été trouvées :

- l'aspect Moucheté associés anti-SSA chez 44% des malades ($P=0,049$) ; ces auto-Ac sont retrouvés 6.4 fois plus chez les sujets ayant un aspect moucheté que chez ceux qui en sont dépourvus.

- l'aspect Moucheté associés anti-RNP chez 36% des malades ($P=0.05$) ; ces auto-Ac sont retrouvés 6 fois plus chez les sujets ayant un aspect moucheté que chez ceux qui en sont dépourvus.

IV-4-2-2/ Fréquences des auto-Ac :

Le Tableau ci-dessous résume les fréquences des divers auto-Ac recherchés au cours de notre étude :

Auto-Ac	%	Effectif
Anti-ADN	44	11
Anti-SSA	60	15
Anti-SSB	12	3
Anti-SM	28	7
Anti-RNP	44	11
Anti-ribosome	12	3
APL	16	4

Tableau 31 : Les fréquences des auto-Ac recherchés.

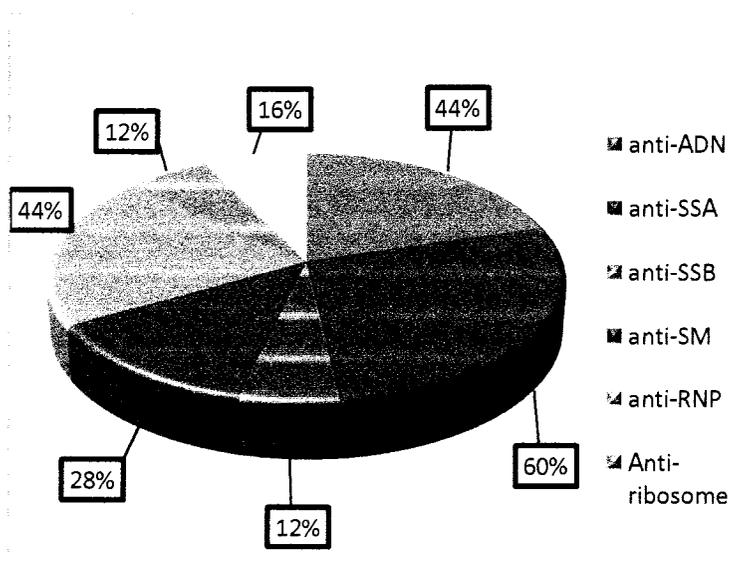


Figure 21 : les fréquences des auto-Ac recherchés .

Les anti-ADN ont été recherchés par IFI sur CRITHIDIA LUCILIAE et les autres auto-Ac ont été recherchés par ELISA.

Les anti-ADN sont retrouvés chez 44% de nos patientes.

les anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA sont les anti-Ag solubles les plus fréquemment retrouvés avec des fréquences qui sont respectivement 28 %, 44%, et 60% ; par contre les anti-SSB sont beaucoup moins fréquents avec une fréquence de 12 %.

16 % des patients présentent des APL dont 25% sont d'isotype IgG et 75 % sont d' isotype IgM.

Les titres des anti-ADNdb obtenus chez les 11 patients qui présentent ces auto-Ac sont résumés dans le tableau suivant :

Titre des anti-ADNdb	nombre	Fréquence(%)
Titre à 1/10	6	54.5 %
Titre à 1/20	1	9.1%
Titre à 1/40	1	9.1 %
Titre à 1/80	2	18.2%
Titre à 1/160	1	9.1%

Tableau 32 : Fréquences des titres des anti-ADNdb obtenu chez les 11 patients

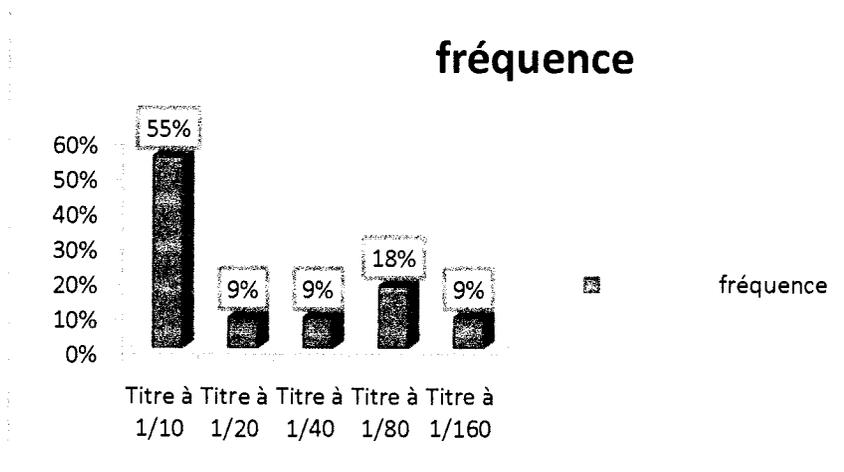


Figure 22 : Fréquences des titres des anti-ADNdb obtenu chez les 11 patients.

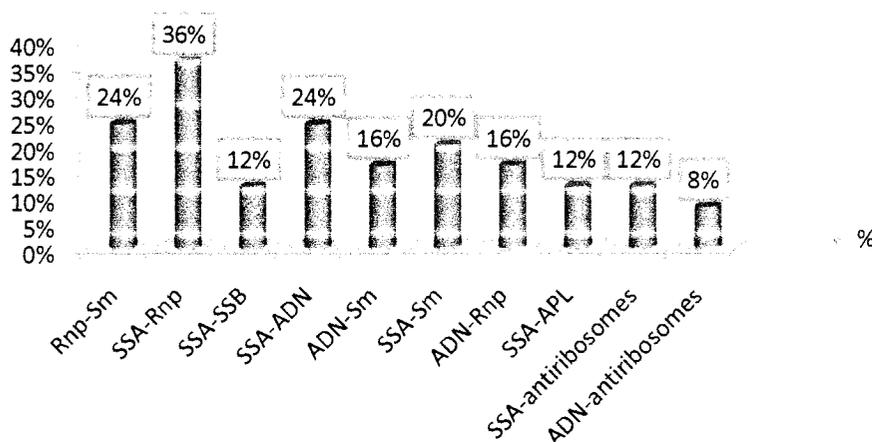
Les fréquences des titres anti-ADN obtenus sont : 24% pour 1/10, 4% pour 1/20, 4% pour 1/40, 8% pour 1/80, et 4% pour 1/160.

IV-4-2-3/ Les principales associations entres les auto-Ac :

Le Tableau 33 et la Figure 23 ci-dessous représentent : Les fréquences des principales associations entre les auto-Ac obtenus chez les 25 patients lupiques.

Association entre auto-AC	nombre	fréquence	p	OD
Anti Rnp-Anti Sm	6	24%	0,016	15,6
Anti SSA-Anti Rnp	9	36%	0,027	8,1

Anti SSA- Anti SSB	3	12%	0,4	/
Anti SSA- Anti ADNdb	6	24%	0,56	/
Anti ADN- Anti Sm	4	16%	0,56	/
Anti SSA- Anti Sm	5	20%	0,3	/
Anti ADNdb- Anti Rnp	4	16%	0,48	/
Anti SSA-APL	3	12%	0,6	/
Anti SSA-antiribosomes	3	12%	0,23	/
Anti ADNdb-antiribosomes	2	8%	0,46	/



24% des lupiques présentent à la fois des anti-Rnp et des anti-Sm ($p=0,014$), ainsi que les anti-RNP sont 15.6 fois plus associées aux anti-Sm que chez les patients qui en sont dépourvus.

L'association entre les auto-Ac anti-SSA et anti-Rnp est observée chez 36% des sujets ($p=0,027$), selon le test de X2 les anti-Rnp sont 8 fois plus associées aux anti-SSA que les anti-Rnp négatifs.

aucune autre corrélation significative entre les auto-Ac n' a été trouvée.

IV-4- Les Association entre les signes cliniques et les auto-anticorps :

manifestations	Anti-ADNdn	Anti-Sm	Anti-SSA	antiSSB	Anti-RNP	Anti-Rib	APL
articulaires	10	7	14	3	11	3	3
Rénales	9	2	8	2	4	2	2
cutanés	5	3	11	3	7	1	3
neuropsychiatrique	5	3	9	3	5	3	1

Tableau 34 : Les nombre des associations entre les principales manifestations cliniques et les auto-Ac trouvés.

Manifestations cliniques	Anti-ADN		Anti-Sm		Anti-SSA		Anti-SSB		Anti RNP		Apl		Anti-ribosome	
	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>P</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
Articulaires	40	0,6	28	0.294	56	0.267	12 2	1	44	0.06 6	12	0.5 27	1	0,6
Cutanées	20	0,7	12	0.7	44	0.08	12 3	0.2	28	0.78	12	0.2 3	0.56 5	0,3 9
Rénales	36.5	0,05	8	0.202	32	0.87	8 25	0.3	28	0.32 5	8	1	1	0,5 8
Neuro-psychiatrique	20	0,82	12	1	75	0.14	12 9	0.0	20	0,82	4	0.5 9	0.09	0,0 5 Pf 0,0 9

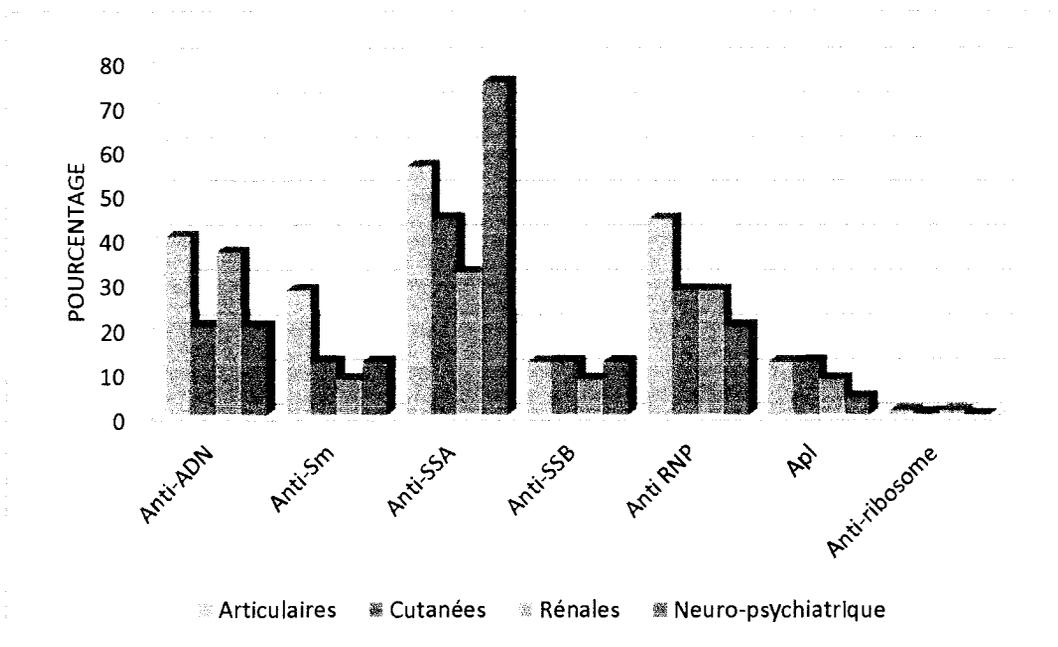


Tableau 35 et Figure 24 : Les fréquences des principales associations entre les manifestations cliniques et les auto-Ac .

En vue d'établir une corrélation entre les principales manifestations cliniques du LES et les auto-Ac on a réalisé les tableaux présentés ci-dessus :

On a noté une seule association significative entre l'atteinte rénale et Ac anti-ADN :

36.5% des malades présentent une atteinte rénale et des anti-ADN db ($P= 0,05$) et le risque de développer une atteinte rénale chez un lupique anti- ADN db+ est 25 fois plus élevé que celui chez les patients anti-ADN db -.

**L' Atteinte rénale et les anomalies biologiques :*

En vue d'établir la présence d'une association entre l'hypocomplémentémie, anti-ADN et l'atteinte rénale lupique, on a réalisé le tableau ci-dessous :

	Anti-ADNdb		Atteinte rénale	
	nombre	%	nombre	%
Baisse de complément	8	32%	9	36%
Baisse de C3	8	32%	8	32%
Baisse de C4	4	16%	5	20%

Tableau 36 : Les fréquences des associations de la baisse de C3 et de C4 avec les Anti-ADNdb et avec l'atteinte rénale chez les 25 sujets lupiques.

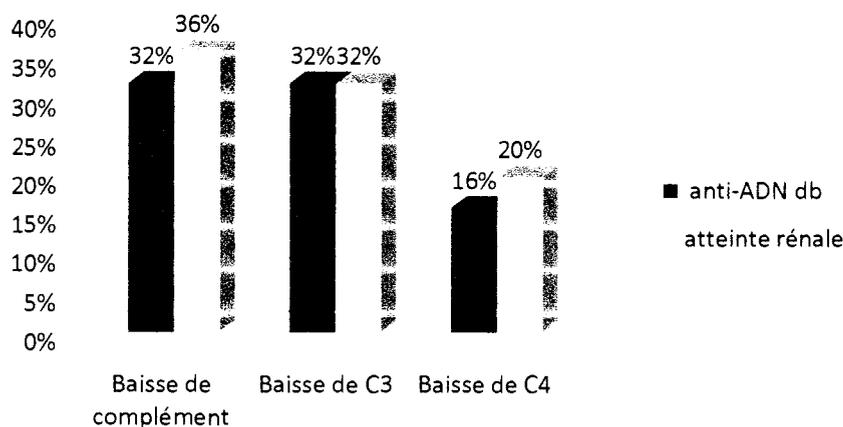


Figure 25 : Les fréquences des associations de la baisse de C3 et de C4 avec les Anti-ADNdb et avec l'atteinte rénale chez les 25 sujets lupiques.

Nos résultats montrent que :

- La baisse de complément est observée à la fois avec les anti-ADN db chez 36% et avec l'atteinte rénale chez 32 % des patientes.
- La baisse de la fraction C3 de complément est observée à la fois avec les anti-ADN db chez 32% et avec l'atteinte rénale chez 32 % des patientes.
- La baisse de la fraction C4 de complément est observée à la fois avec les anti-ADN db chez 16 % et avec l'atteinte rénale chez 20 % des patientes.

	Anti-ADNdb		
	%	P	Odds ratio
Baisse de complément	73 %	0.005	16
Baisse de C3	89%	0.000	12
Baisse de C4	67%	0.293	/

Tableau 37 : Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez les patients ayant des anti-ADNdb.

	Atteinte rénale		
	%	P	Odds ratio
Baisse de complément	75%	0.015	11.25
Baisse de C3	78%	0.041	3.7
Baisse de C4	83%	0.16	/

Tableau 38 : Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez les patients dont le rein est atteint.

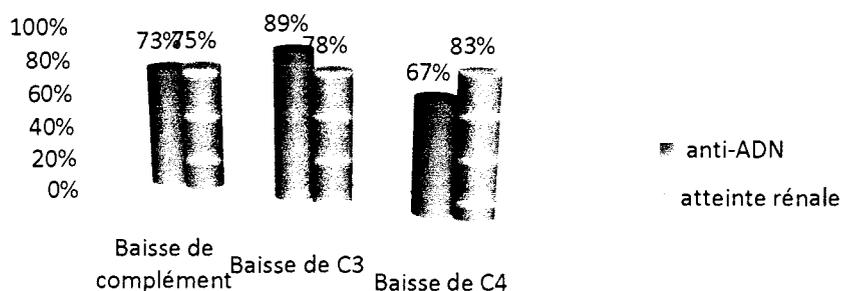


Figure 26: Les fréquences de la baisse de C3 et de C4 chez la patients avec des anti-ADNdb et chez les patients avec une atteinte rénale.

Les résultats de notre étude montrent que 73 % des sujets lupiques ayant une hypocomplémentémie sont dotés des anti-ADN ($p=0.005$) et présentent 16 fois plus de risque d'être associés à ces auto-anticorps.

75 % ($p= 0.015$) des sujets lupiques avec une hypocomplémentémie présentent une atteinte rénale, le risque de cette manifestation est 16.5 plus élevé chez les malades présentant une baisse de complément.

En vue de rechercher la fraction de complément associée aux anti-ADN et l'atteinte rénale ; on a exploré deux fractions de système de complément C3et C4 .

78 % des personnes qui présentent une diminution de composant C3 présentent une atteinte rénale (P=0.041) avec un risque de 3.7 fois plus important par rapport aux patients ayant un taux normal de C3 ; Par contre, la baisse de C4 n'est pas associée a un risque accru de l'atteinte rénale (p=0.16)

89% des malades ayant une baisse de C3 présentent des anti-ADNdb (p=0.00), ce risque de développer une baisse de C3 est 12 fois plus important chez des lupiques ayant ce type des auto-Ac, par contre la baisse de C4 n'est pas associée avec ces auto-Ac (P=0.293)

IV-6/ Etude génétique :

IV-6-1/ polymorphisme HLAII et susceptibilité au LES :

En vue de rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme HLAII et la susceptibilité au LES on a réalisé un typage HLAII par PCR sur deux groupes : l'un est constitué de 25 patients lupiques et l'autre témoin constitué de 50 sujets sains.

Allèles HLAII (phénotypes)	Témoins		Malades		
	%	nombre	%	nombre	
DRβ1 *15 (DR15)	20%	10	48%	10	0.01
DRβ1*03 (DR17)	20%	10	44%	11	0.07
DRβ1*07(DR7)	22%	11	20%	5	0.84
DQβ1*02(DQ2)	46%	23	60%	15	0.25
DQβ1*05(DQ5)	28%	14	44%	10	0.29
DQβ1*06(DQ6)	36%	18	36%	9	1

Tableau 39 : Fréquences des principaux allèles trouvés chez les cas et les témoins.

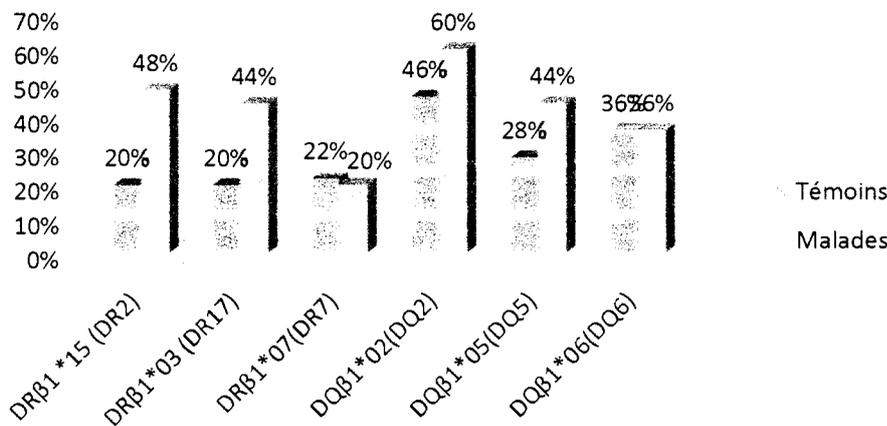


Figure 27 : Fréquences des principaux allèles trouvés chez les cas et les témoins.

On note que 20 % (15 témoins) des témoins présentent HLA DRβ1*15 (DR15) contre 48 % chez les malades (12 cas), cette différence selon de test de χ^2 est significative ($p=0.01$) et incrimine le HLA DRβ1*15 (DR 15) dans le développement de LES avec un risque de développer la maladie 4 fois plus important chez les sujets ayant ce type d'allèle.

La comparaison de la fréquence de HLA DRβ1*03 (DR 17) montre une différence significative ($p=0.02$) entre le groupe des témoins qui présente une fréquence de 20% (10 témoins) et le groupe des malades qui présente une fréquence de 44% (11 cas); le calcul de l'odds ratio montre que les sujets HLA DRβ1*03 (DR 17) sont trois fois plus prédisposés au LES.

la comparaison entre la fréquence de DQβ1*02 ; DQβ1*05 , DQβ1*06 et DRβ1*07 chez les deux groupes montre une différences non significative ($p =0.25$; 0.29 ; $1, 0.84$ respectivement), donc ces allèles ne sont pas incriminés dans le développement de la maladie.

IV-6-2/ association HLA DRβ1*15 (DR15) et HLA DRβ1*03 (DR17) avec les auto-AC :

Afin de rechercher une éventuelle association entre ces allèles candidats et les auto-anticorps lupiques, on a réalisé les tableau d'association ci-dessous :

allèles-Ac	Nombre	fréquence	P(1C95%)
HLADRβ1*15-anti -ADN db	4	16%	0.53
HLADRβ1*15-anti-SSA	8	32%	0.64
HLADRβ1*15-anti-SM	4	16%	0.9
HLADRβ1*15-anti-SSA-anti-ADN db	2	8%	0.29
HLADRβ1*15-anti-SM-anti-RNp	4	16%	0.29
HLADRβ1*15-anti-Rnp	6	24%	0.56

Tableau 40 : Fréquences des associations entre HLADRβ1*15(DR15) et les différents auto-Ac.

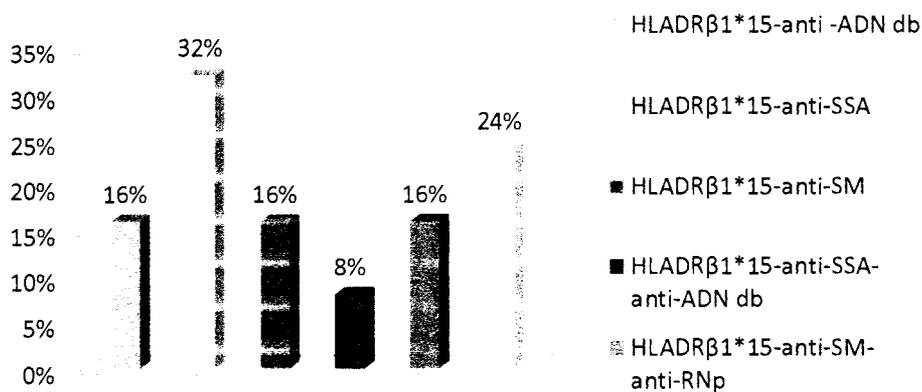


Figure 28 : Fréquences des associations entre HLADRβ1*15(DR15) et les différents auto-Ac.

allèles-Ac	Nombre	fréquence	P (IC95%)
HLADRβ1*03-anti -ADN db	7	28%	0.178
HLADRβ1*03-anti-SSA	8	32%	0.354
HLADRβ1*03-anti-SM	2	8%	0.407
HLADRβ1*03-anti-SSA-anti-ADN db	5	20%	0.117
HLADRβ1*03-anti-SM-anti-RNp	2	8%	0.292
HLADRβ1*03-anti-Rnp	3	12%	0.277

Tableau 41: Fréquences des associations entre HLADRβ1*03(DR17) et les différents auto-Ac.

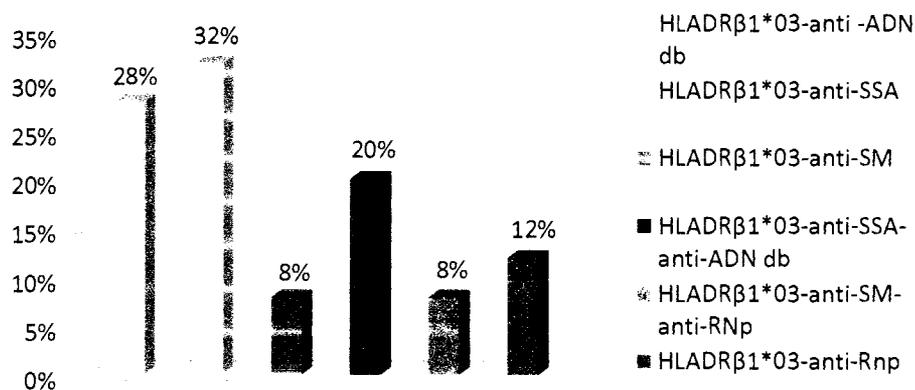


Figure 29 : Fréquences des associations entre HLADRβ1*03(DR17) et les différents auto-Ac.

Le test statistique d'évaluation des associations entre DR β1 *15 (DR15) et les différents auto-AC lupiques a montré une association non significative avec des valeurs de $P > 0,05$.

Les associations DR $\beta 1^*03$ (DR17) auto -Ac sont rejetées en raison des valeurs de $p > 0,05$.

IV-6-3/Les association HLADR $\beta 1^*15$ et HLADR $\beta 1^*03$ avec la baisse de C3 et C4 de complément :

baissede complement-allèles	Nombre	fréquence %	P
baisse de C3-HLADR $\beta 1^*15$	4	16%	1
baisse de C4-HLADR $\beta 1^*15$	5	20%	0.073
baisse de C3-HLADR $\beta 1^*03$	7	28%	0.017
baisse de C4-HLADR $\beta 1^*03$	4	16%	0.092

Tableau 42 : Fréquences de l'association de la baisse de C3 et de C4 avec les allèles candidats chez les 25 sujets malades.

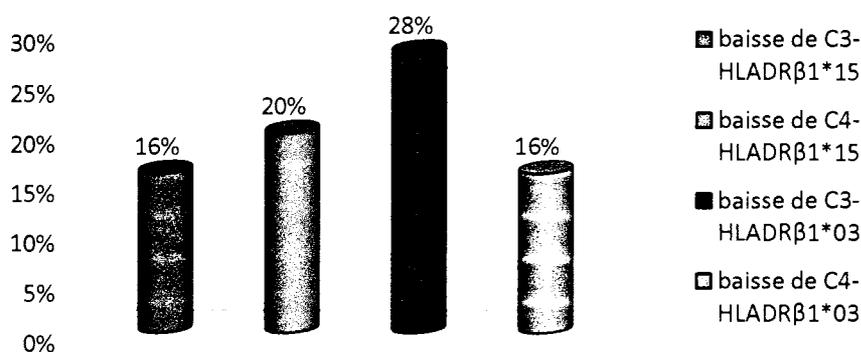


Figure 30 : Fréquences de l'association de la baisse de C3 et de C4 avec les allèles candidats chez les 25 sujets malades.

Notre étude montre une association significative entre HLADR $\beta 1^*03$ (DR17) et la baisse de la fraction de C3 de complément ($p=0.017$) avec une fréquence de 28 % dans notre échantillon dont les patients qui présentent cet allèle ont 10.5 fois plus de risque de développer une baisse de ce composant de complément.

Par contre toutes les autres associations sont rejetées par le test de χ^2 .

V - Discussion :

V-1/ Sur le plan épidémiologique :

Le LES est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen dans notre étude est de 37,8 ans en accord avec les principales séries de la littérature [293].

La prédominance féminine est classique, dans notre étude tous nos patients sont de sexe féminin, la survenue de la maladie est moins prononcée aux âges extrêmes ; une patiente (4 %) avait un âge strictement inférieur à 20 ans et quatre (16 %) avaient un âge strictement supérieur à 50 ans, ce qui conforte l'hypothèse de l'implication des facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie [294] : dont la principale hormone est l'œstrogène qui est abondante chez la femme durant l'activité génitale et diminue considérablement après la ménopause expliquant la variation de risque en fonction de l'âge.

Le début de la maladie a eu lieu : depuis une durée inférieure ou égale à 5 ans chez 44% des malades, une durée comprise entre 6 à 10 ans chez 32% des patients et une durée strictement supérieure à 10 ans chez les 25% restants.

V-2 / Sur le plan clinique :

L'expression clinique du LES est polymorphe, touchant de façon variable de nombreux organes expliqué par le caractère non spécifique d'organe de cette maladie.

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes, notées dans 84% des cas dans notre série ce qui est conforté avec les séries de la littérature.

Les manifestations cutanées viennent en deuxième position avec une fréquence de 56% qui est comprise dans l'intervalle des séries de la littérature (32% à 72%) .

L'atteinte rénale est notée chez 52% des cas, Cette fréquence, comparable à celle des séries brésilienne et d'Amérique du Nord est nettement plus élevée que dans les séries koweïtienne (37 %) et européenne (39%) , mais significativement moins importante que chez les asiatiques indiens (73%).

L'atteinte neuropsychiatriques touchent 48% de nos patientes en accord avec les principales séries de la littérature dont la fréquence varie entre 30 à 60% .

V-3 / Sur le plan biologique :

V-3-1/ Manifestations biologiques non spécifiques :

Chez nos patients 36% ont une inflammation chronique évolutive, 24% ont une inflammation chronique, 20% ont une inflammation aiguë et 20% ont un profil inflammatoire normal.

Le caractère chronique de l'inflammation est dû à celui de la maladie lupique qui est caractérisée par une production chronique des Ig, le caractère évolutif est dû à une éventuelle poussée alors que

le caractère aigu ou normal dans notre étude n'est pas du à un diagnostic précoce car tout les malades sont anciennement diagnostiqués mais il aurait être du à la prise médicamenteuse.

L'exploration de la VS montre que 80% présentent une VS accélérée en faveur d'un syndrome inflammatoire et 20% présentent une VS normale en faveur d'une absence de d'inflammation ;confirmant les resultats du profil inflammatoire .

La découverte d'une anémie est habituelle, elle est le plus souvent de type inflammatoire. En revanche, l'anémie hémolytique est rare contrastant avec la relative fréquence test de Coombs positif sans hémolyse, 48% de nos patients présentent une anémie d'étiologie inconnue.

La fréquence de la leucopénie varie selon les séries de 18 à 83 % ; Son origine n'est pas univoque et peut être centrale ou périphérique, liée dans ce dernier cas à la production d'auto-anticorps anti-polynucléaires et anti-lymphocytes.

Aucun cas de leucopénie n'a été dépisté dans notre série. Ceci pourrait être expliqué par un équilibre entre la leucopénie et l'hyperleucocytose qui est à l'origine de l'hypergammaglobulinémie polyclonale.

La fréquence de la thrombopénie, variable de 10 à 26 % dans la littérature, est de 4 % dans notre série.

Elle est généralement périphérique associé à un syndrome des anti-phospholipides, avec accident de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation, notre patiente thrombopenique presente des anti- β 2GP1 [295].

Les déficits en complément sont d'un grand intérêt dans la pathogénie du lupus car très fortement associés à l'apparition d'une maladie lupique, le déficit peut être primaire congénitale ou secondaire à une consommation accrue au cours des poussées de la maladie par les CIC et par l'anti-C1q. 40 % de nos patientes présentent une baisse de C3 et/ou de C4 ; alors que 60 % en présentent un taux normal. L'étiologie de cette baisse serait probablement dûe à une consommation car elle est associée à la fois avec les Ac anti-ADN db et avec l'atteinte rénale.

V-3-2/ Bilan d'auto-immunité :

Systématiquement, l'inventaire des auto-Ac d'un LES débute par le dépistage et le titrage sur cellules Hep-2 des ANA en raison de sa grande sensibilité dans le LES puisque l'examen est positif dans plus de 95% des cas, la mise en évidence d'ANA est peu spécifique de cette affection : ainsi on les trouve dans 30 à 70 % des PR , 15 à 90 % des cas de SS et chez 5% des témoins normaux . à l'inverse , leur absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic du LES , car leur apparition est tardive dans 1 à 5% des cas.

Au cours du LES, les ANA sont quasi-constants : 99 % chez les Nord-américains, 98 % en Inde, 96 % dans les études européennes et brésiliennes [294] et 100 % dans notre étude.

Notre étude indique qu'on n'a pas de séronégatifs quand le lupus est assez ancien.

On note que 16 % des malades présentent un aspect homogène associé avec des anti-ENA et 28% présentent cet aspect avec les anti-ADN db.

Selon la littérature l'aspect homogène correspond aux auto-Ac dirigés contre les Ag insolubles, nos résultats peuvent être expliqués par :

- Le manque d'adéquation entre la nature de l'Ag et l'aspect de l'IFI, car les Ac anti-ADN par exemple donnent une fluorescence homogène souvent et parfois une fluorescence mouchetée. De plus, l'aspect homogène et l'aspect moucheté se superposent quand deux ANA coexistent dans le même sérum.

On note que 52% des malades ont à la fois un aspect moucheté et des anti-ENA ce qui est conforme avec la littérature.

Le test de khi-2 confirme l'association de l'aspect moucheté avec les anti-SSA et les anti-Rnp, alors qu'il rejette l'association avec les autres anti-ENA en raison de leurs faibles nombres.

La fréquence des anti-ADNdb, dont la spécificité pour le LES est mieux définie, varie selon les séries de 36 à 98 % [294]. Dans notre étude, ils sont présents chez 44 % de nos malades.

Dans notre étude les anti-ADNdb sont corrélés à la fois avec l'hypocomplémentémie et avec l'atteinte rénale, cette corrélation établie avec la néphropathie lupique, plus prononcée lorsque la présence des anti-ADNdb est couplée à une hypocomplémentémie conforte leur incrimination dans la physiopathologie des lésions rénales : certains modèles pathogéniques suggèrent l'intervention de ces Ac dans l'activation du complément par interaction au niveau de la membrane basale glomérulaire avec leurs cibles libérées par excès d'apoptose cellulaire.

Leur titrage permet une appréciation de l'activité ou de l'évolutivité de la maladie, ainsi que l'efficacité thérapeutique ; un titre élevé accompagné d'un syndrome inflammatoire est un mauvais signe reflétant une poussée de la maladie et/ou une mauvaise réponse au traitement.

La fréquence des Ac anti-ENA varie au cours du LES, selon la technique utilisée mais aussi pour certains d'entre eux, notamment les anti-Sm, selon l'origine ethnique des malades, une fréquence des anti-Sm de 52 % chez les Afroaméricains et de 19 % dans les séries européennes par technique immunoenzymatique [294]. La fréquence observée dans notre série est de 28% par ELISA.

Contrairement à Al Jarallah et al. [294] qui ont trouvé une corrélation entre Ac anti-Sm et atteinte des séreuses, nous n'avons établi aucune corrélation significative entre cet auto-Ac et les manifestations cliniques.

Les anti-RNP ont été retrouvés chez 44% de nos patients mais aucune corrélation significative n'a été établie avec les manifestations cliniques alors que certains travaux ont étroitement corrélé cet auto-Ac avec le phénomène de Raynaud [294].

La fréquence des anti-SSA varie au cours du LES de 20 à 60 % selon les séries [294]. Ces auto-Ac ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, particulièrement pour les patients positifs en ANA mais sans anti-ADNn ou anti-Sm [294]. Dans notre série 60% des patients ont des anti-SSA.

Sans atteindre le seuil significatif, nous avons noté une fréquence plutôt élevée de l'atteinte cutanée chez les malades avec anti-SSA, ce qui rejoint les conclusions de Mond et al. [294] ; qui sont expliquées par la physiopathologie de l'atteinte cutanée, par exemple : l'exposition solaire est responsable d'une accélération de l'apoptose et une translocation des antigènes nucléaires à la

surface des kératinocytes y compris SSA par la suite le dépassement des capacités de la clairances est responsable d'une persistance des auto-Ag qui aboutissent au développement des auto-Ac et activation des différents mécanismes responsables des manifestations cutanées.

On a retrouvé les anti-SSB dans 12% des cas alors que leur fréquence est variable selon les séries de 5 à 35 % [294]. Ils s'observent dans 10 à 90 % des syndromes de Gougerot-Sjögren (plus fréquemment dans les formes primaires) presque toujours associés à une activité anti-Ro/SSA ainsi que dans 5 à 20 % des LED (moins fréquemment que les anti-Ro/SSA) et au cours du lupus néonatal.

Les APL ont été trouvés chez 16% des cas, ils sont souvent responsables des thromboses qui pourraient être à l'origine des manifestations dermatologiques, neuropsychiatriques et hématologiques. Le seuil significatif de ces associations n'est pas obtenu dans notre étude.

Les anti-ribosomes sont responsables des manifestations neuropsychiatriques et hépatiques. Leur fréquence qui est de 12% dans notre échantillon n'est pas associée significativement à ces atteintes.

Les discordances de nos résultats avec la littérature pourraient être expliquées : par le faible nombre d'effectif étudié et la soumission de certains patients au traitement.

V-4 / Sur le plan génétique :

Notre étude s'est intéressée aussi à la recherche des allèles HLAII associés au LES ainsi à une éventuelle association de ces allèles avec les auto-Ac développés au cours de cette maladie.

V-4-1/ Les allèles HLAII:

Depuis plus de 20 ans, de nombreux travaux ont mis en évidence une association de la maladie lupique avec le DRB1*03 (DR17) et le DR2 (DRB1*1501 et *1503) surtout chez les sujets caucasiens. Cependant, le risque relatif lié à la présence de ces allèles paraît faible (entre 1,8 et 3,2) et leur rôle dans la survenue de la maladie lupique est probablement limité [186].

Les résultats de notre étude montrent que 48 % de nos patients sont HLA DRβ1 *15 (DR15) ($p=0.01$; odds ratio= 4) et 44 % sont DRβ1*03 (DR17) ($p=0.02$, odds ratio=4), ces résultats sont compatibles avec ceux de la littérature.

L'interprétation des associations des allèles HLA avec la maladie lupique doit tenir compte du mode d'expression de la maladie et des déséquilibres de liaison des spécificités HLA entre-elles.

V-4-2/ HLAII et auto- anticorps :

Les spécificités HLA de classe II semblent surtout associées à des profils particuliers d'auto-anticorps. Ainsi, les spécificités DR2 et DR3 sont fortement associées chez l'homme à la présence d'auto-anticorps tels les anti-DNA, anti-SSA et anti-SSB.

Le **Tableau 43** ci-dessous résume les principales associations HLAII et auto-anticorps [296].

<i>Autoanticorps</i>	<i>Spécificités HLA définies par la méthode sérologique</i>	<i>Allèles de susceptibilité les plus fréquents</i>
Anti-ADN double brin	DR3, DR2, DQ1	DQB1*0201 (DQ2), *0602 (DQ6), *0302 (DQ8)
Anti-Sm	DR7	DQB1*0602 (DQ6), DRB1*1501/1503 (DR2)
Antiribosome P	DR2	DQB1*0602 (DQ6), DRB1*1501/1503 (DR2), DQB1*0302
Anti-Ro (SSA)	DR3, DR2 hétérozygotie pour DQ1/DQ2	DQA1*0501, *0102-0104, *0401
Anti-La (SSB)	-	DQB1*0201 (DQ2), *0602-*0605 (DQ6) et *0302 (DQ8)
Anti-U1-RNP	DR4, DR2	DRB1*1501 (DR2), DRB1*04 (DR4), DQB1*0602 (DQ6), *0301 (DQ8), *0301 (DQ7), DQB1*05
Antiphospholipides et anti- β 2-GP1	DR4, DR7, DR53	DQB1*0301 (DQ7), *0302 (DQ8), *0402 (DQ4)

Dans notre étude : 16 % des patientes présentent HLADR β 1*15 et anti -ADN db, 32 % HLADR β 1*15 et anti-SSA, 28% HLADR β 1*03 et anti -ADN db et 32% HLADR β 1*03 et anti-SSA ; mais aucune de ces associations n'est significative (P=0.53 ; P=0.64 ; P=0.178 ; P=0.354 respectivement).

Les résultats de notre étude s'opposent à la littérature, ce ci pourrait être expliqué par :

- le faible nombre de patients lupiques sur lesquels on a travaillé ;
- la plus part de nos patients sont sous traitement, ce qui pourrait fausser le profil des auto-anticorps.
- la géographie est un facteur qui intervient de façon plus marquée sur les profils de diversité génétique des populations en Europe, en Afrique et en Asie que dans les autres groupes [297].

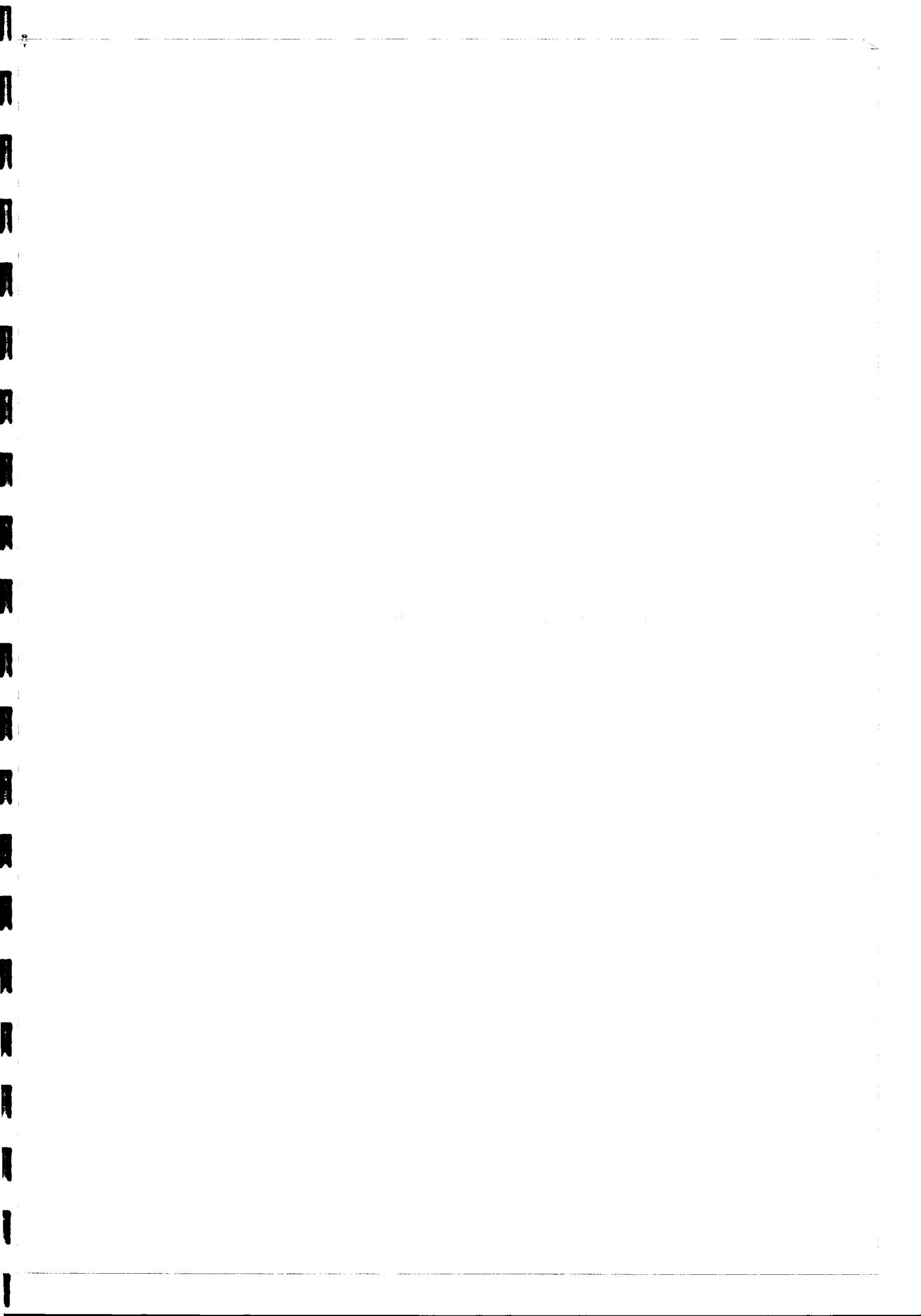
V-4-3 / HLAII et complément :

Le déficit de consommation dans notre étude est associé avec l'atteinte rénale et les auto-anticorps ; contrairement à l'association HLAII et auto-anticorps qui n'est pas confirmé dans notre étude.

On a noté une association entre HLADR β 1*17 et la baisse de la fraction C3.

La baisse de la fractions C3 de complément précédemment expliquée par une association avec les anti-ADNdb : est associée également avec HLADR β 1*17 ; ce qui fait que ces allèles pourraient être par transitivité liés à l'apparition des anti-ADNdb responsables de la consommation de complément.

Le déficit en complément observé peut être primaire, et la relation avec HLAII pourrait être expliquée par une liaison entre les deux régions voisines sur le chromosome 6 (ceci doit être confirmé par une étude familiale).



Conclusion :

Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que :

- Le LES est une maladie auto-immune multifactorielle, l'un de ces facteurs est le facteur hormonale dont l'œstrogène qui explique l'atteinte préférentielle des femmes jeunes, un autre facteur est le polymorphisme génétique de HLAII dont les principaux allèles incriminés sont le DRβ1*03 et DRβ1 *15.
- Le LES est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une atteinte cutanéarticulaire, viscérale (rein, système nerveux, séreuses) et hématologique, avec une prédominance des atteintes cutanéarticulaires et rénales.
- la mort cellulaire par apoptose ou par netose est à l'origine de l'excès des auto-Ag libérés :ces derniers vont être phagocytés et présentés en présence d'IL-6 et d'IL-10 aux lymphocytes TH-2 spécifiques qui induisent la différenciation des lymphocytes B auto-réactifs en plasmocytes producteurs d'auto-anticorps, l'entretien et l'amplification de la réaction auto-immune sont assurés principalement par deux cytokines clés :INFα et BAFF.
- Les principales lésions lupiques peuvent être dues à une action directe des auto-Ac (lésion neurologiques et anti-ribosome ; accidents thrombotiques et APL) ou indirecte par dépôt des complexes immuns au niveau des tissus et des vaisseaux pour induire secondairement une réaction inflammatoire chronique via l'activation du complément (néphropathie lupique et anti-ADN db).
- Parmi les auto-Ac lupiques les ANA qui sont quasi-constants, dont les plus retrouvés sont : les anti-ADNdb, anti-SSA ,anti-Sm ,anti-Rnp et à moindre fréquence les anti-SSB ; La présence d'Ac anti-ADNdb (surtout à titre élevé) constitue un solide argument diagnostique en faveur de la maladie lupique même s'ils peuvent être retrouvés au cours d'autres Connectivites, les anti-Sm sont d'excellente spécificité alors que les autres ANA sont de spécificité variable pouvant être présents dans d' autres connectivites. Un autre auto-Ac, autre que les ANA est l'anti-ribosome qui est très spécifique au LES.

Resumé :

Le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe issue d'une rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis les Ag de soi induite par divers facteurs : génétiques, hormonaux et environnementaux, ces facteurs aboutissent à une accélération d'apoptose et libération des auto-Ag qui sont à l'origine de l'activation des lymphocytes auto réactifs qui génèrent les effecteurs lésionnels responsables des manifestations clinicobiologiques.

Dans le but d'étudier le profil sérologique et les signes cliniques de LES, nous avons réalisé une étude prospective sur un groupe de 25 patients lupiques, ce dernier a été comparé avec un groupe témoin de 50 sujets sains en vue d'établir l'association de LES avec les gènes HLAII. les résultats sont les suivants :

-les manifestations les plus fréquentes sont : les manifestations cutaneoarticulaires et rénales .

-le profil sérologique comporte fréquemment : les anti-ADNdb, les anti-SSA, les anti-Rnp ; les anti-Sm, les anti-ribosome et les APL.

*-incrimination de polymorphisme allylique HLAII dont DRβ1 *15 et DRβ1*03 (DR17) dans la susceptibilité au LES .*

Mots clés : LES, MAI, apoptose, profile sérologique, HLAII

Summary

LES is a non specific auto-immune disease, resulting from a rupture of tolerance opposite self Ag . It is induced by genetic, hormonal and environmental, factors. These factors lead to:

Acceleration of apoptosis and release of self- Ag ; causing the activation of self-reactive lymphocytes which generate lesionals effectors responsables of clinicobiologiques effects.

In order to study the serological profile and clinical signs of SLE, we performed a prospective study on a group of 25 patients with SLE, it was compared with a control group of 50 healthy subjects to establish the association with the HLAII genes, the results are as follows:

-The most common manifestations are: joint, skin and renal manifestations

-It has frequently serological profile : anti- DNA , anti -SSA , anti- RNP ,anti- Sm , anti- ribosome and APL .

*-Incrimination of allyl HLAII's polymorphism in susceptibility to the LES, the incriminated alleles are HLA DRβ1 *15 (DR2) and DRβ1 *03 (DR17).*

Key words: SLE, AID, opoptosis , serological profile, HLAII.

References

- McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA (2010) Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 763-9.
- Kuhn A, Beissert S (2005) Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity* 38: 519-29.
- Rose NR, Bona C (1993) Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 14: 426-30.
- Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine Jr, Egan RW (1957) Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc* 164: 1439-47.
- Olivier Meyer .auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes (1999) :19-30 .
- Foster MH , Cizman B , Madaio MP . Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties ,mechanisms of immune deposition , and genetic origins . *Lab Invest* , 1993 ,69 , 494-507.
- McGargill, M. A and al . Receptor editing in developing T cells. *Nat Immunol* 1.2000, 336-341.
- Nagamine, K., *et al.* Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* . ;17 : 393-398.
- Pitkanen J, Peterson P. Autoimmune regulator: from loss of function to autoimmunity. *Genes Immun*.2003 ; 4 :12-21.
- Derbinski, J. and al .Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *J Exp Med* . 2005 ;202 :33-45.
- Nemazee, D., and Hogquist, K. A. Antigen receptor selection by editing or downregulation of V(D)J recombination. *Curr Opin Immunol* .2003; 15 :182-189.
- Goodnow, C. C., Sprent, J., Fazekas de St Groth, B., and Vinuesa, C.G. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature*. 2005, 435 : 590-597.
- Keir, ME & Sharpe, AH. The B7/CD28 costimulatory family in autoimmunity. *Immunol Rev* .2005, 204: 128-43.
- Okazaki, T & Honjo, T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*. 2006, 27: 195-201.
- Krummel, MF & Allison, JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* .1995 ; 182: 459-65.
- Sebzda, E., Mariathasan, S., Ohteki, T., Jones, R., Bachmann, M. F., and Ohashi, P. S.. Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol* . 1999 ;17:829-874.
- LECHLER R, and al. The complementary roles of deletion and regulation in transplantation tolerance. *Nature Rev Immunol*.2003 ;3 : 147-158.
- CHEN JJ, and al. Regulation of the proinflammatory effects of Fas ligand (CD95L). *Science*. 1998; 282: 1714-1717.
- M. Miyara et al. .*La Revue de médecine interne* . 2008 ;29 : 691-695.
- Wildin, RS *et al.* X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet*. 2001, 27: 18-20.

Bacchetta, R, *et al.* Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations. *J Clin Invest.* 2006, 116: 1713-22.

Grossman, WJ, *et al.* Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity.* 2004, 21: 589-601.

Janssens, W, *et al.* CD4+CD25+ T cells lyse antigen-presenting B cells by Fas-Fas ligand interaction in an epitope-specific manner. *J Immunol.* 2003, 171: 4604-12.

Roncarolo, MG, *et al.* Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev.* 2006, 212: 28-50.

Groux, H, *et al.* Inhibitory and stimulatory effects of IL-10 on human CD8+ T cells. *J Immunol.* 1998, 160: 3188-93.

Yamaguchi, Y, *et al.* Contrasting effects of TGF-beta 1 and TNF-alpha on the development of dendritic cells from progenitors in mouse bone marrow. *Stem Cells.* 1997, 15: 144-53.

Sad, S & Mosmann, TR. Single IL-2-secreting precursor CD4 T cell can develop into either Th1 or Th2 cytokine secretion phenotype. *J Immunol.* 1994, 153: 3514-22.

Petit-Koskas, *et al.* Inhibition of the proliferative response of human B lymphocytes to B cell growth factor by transforming growth factor-beta. *Eur J Immunol.* 1988, 18: 111-6.

Chen, ML, Pittet, MJ, Gorelik, L *et al.* Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. *PNAS.* 2005, 102: 419-24.

Ghiringhelli, F, *et al.* CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner. *J Exp Med.* 2005, 202: 1075-85.

Chen, W, *et al.* Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003, 198: 1875-86.

Collison, LW *et al.* The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 2007, 450: 566-9.

Takahashi, T *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med.* 2000, 192: 303-10.

Sebzda, E., *et al.* Selection of the T cell repertoire. *Annu Rev Immunol.* 1999 ; 17 :829-874.

Darnell, R. B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 ; 93 : 4529-4536.

Moudgil, K. D., and Sercarz, E. E.. Understanding crypticity is the key to revealing the pathogenesis of autoimmunity. *Trends Immunol.* 2005 ;26 :355-359.

Sylvie Fournel, Sylviane Muller. *Médecine thérapeutique.* 2000 ; Volume 6, Numéro 7 :537-46, *Revue : Lupus.*

B. Bonnotte / *La revue de médecine interne.* 2004 ; 25 : 648-658.

IA, Pullen AM *et al.* The VP-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell.* 1989 ; 56 : 27-35.

Immunobiologie Par Charles A. Janeway, Paul Travers. 2ème édition française, traduction de la 6ème édition américaine par Gilles Duverlie et Sylvie Fournel. Révision scientifique de Pierre L. Masson. Edition De Boeck Université .2003 ;ISBN 2-7445-0150-6. Pages 178.

Li Z, Nardi MA, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* .2005;106:572-6.

A. Belot, P. Cochat .Néphrologie et Thérapeutique. 2012 ; 8 : 1-4.

Ohashi PS, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* .1991;65:305-17.

Crispin JC, Alcocer-Varela J. The role myeloid dendritic cells play in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2007;6: 450-6.

B. Bonnotte .La Revue de médecine interne . 2010 ; 31S :S292-S295.

B. Puissant./ La revue de médecine interne .2004 ; 25 : 562-572.

Cao D, et al. CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* .2004;6:R335-46 .

Viglietta V, et al. Loss of functional suppression by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* .2004;199:971-9.

Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* .2003;21:273-6.

Kukreja A, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest* .2002;109:131-40.

Fields ML, et al. The regulation and activation of lupus-associated B cells. *Immunol Rev*. 2005;204:165-83..

A. Regent et al. . La Revue de médecine interne .2009 ; 30 : 1-8.

Stahl D, et al . Altered control of self-reactive IgG by autologous IgM in patients with warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2000;95:328-35.

Pierre Youinou . mt.2005 ; vol. 11, n° 1 : 23-37.

Casciola-Rosen, L. A., Anhalt, G., and Rosen, A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* .1994 ; 179 : 1317-1330.

P and Gleichmann, E. Metal ion induced Autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1995 ;7 :831-838.

Tilkin, A. F., and et al.. Primary proliferative T cell response to wild-type p53 protein in patients with breast cancer. *Eur J Immunol* .1995 ;25 : 1765-1769.

Winter, S. F., and al. Development of antibodies against p53 in lung cancer patients appears to be dependent on the type of p53 mutation. *Cancer Res* .1992 ;52 :4168-4174.

Crosbie D, Black C, et al. Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005114.

Édouard Grosshans a*, Jean Sibia b Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 114-116.

Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Les maladies systémiques*. Paris: Flammarion-Médecine Sciences; 2000.p.131–368.

Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005 ; 38 : 507-18.

Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Witte F, Michel C, et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine*, 2001; 80: 153–8.

Mc Murray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 2100-10.

Herrmann M, Voll RE, Kalden JR. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Today*. 2000; 21: 424-6.

Mevorach D, and al. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J Exp Med*. 1998; 188: 387-92.

Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994; 179: 1317-3.

Hall JC, Casciola-Rosen L, Rosen A. Altered structure of autoantigens during apoptosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30: 455-71 .

Mevorach D. Systemic lupus erythematosus and apoptosis: a question of balance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 25: 49-60.

Casciola-Rosen, L. A., et al. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* .1994 ; 179 :1317-1330.

Yamanaka, H., et al. Human autoantibodies to poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase. *J Clin Invest* .1987 ;80 : 900- 904.

Waterhouse, N et al .Heteronuclear ribonucleoproteins C1 and C2, components of the spliceosome, are specific targets of interleukin 1beta-converting enzyme-like proteases in apoptosis. *J Biol Chem* .1996 ; 271 : 29335-29341.

Martin, S. Jet al .Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. *J Biol Chem* . 1995 ; 270 :6425-6428.

Casiano, C. A., et al .Selective cleavage of nuclear autoantigens during CD95 (Fas/APO-1)-mediated T cell apoptosis. *J Exp Med* .1996 ; 184 :765-770.

Takeda, Y., et al Human . RNA helicase A is a lupus autoantigen that is cleaved during apoptosis. *J Immunol* .1999 ; 163 : 6269-6274.

Utz, P. J., Hottelet, M., Schur, P. H., and Anderson, P. Proteins phosphorylated during stress-induced apoptosis are common targets for autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* .1997 ;185 :843-854.

Utz, P. J., et al Association of phosphorylated serine/arginine (SR) splicing factors with the U1-small ribonucleoprotein (snRNP) autoantigen complex accompanies apoptotic cell death. *J Exp Med* .1998 ; 187 : 547-560.

Bellone, M., Iezzi, G., Rovere, P., Galati, G., Ronchetti, A., Protti, M. P., Davoust, J., Rugarli, C., and Manfredi, A. A. Processing of engulfed apoptotic bodies yields T cell epitopes. *J Immunol*.1997 ; 159 :5391-5399.

Nagata S, Suda T. Fas and Fas ligand: lpr and gld mutations. *Immunol Today* 1995 ;16(1):39–43.

Aleth Perdriger. *Revue du rhumatisme*. 2003 ; 70 : 210–216.

- REN Y, SAVILL J. Apoptosis: The importance of being eaten. *Cell Death Differ.* 1998; **5**: 563-568.
- HUNT TK, BANDA MJ, SILVER IA. Cell interactions in post-traumatic fibrosis. *Ciba Found. Symp.* 1985; **114**: 127-149.
- Grondal G, et al. Increased T-lymphocyte apoptosis/necrosis and IL-10 producing cells in patients and their spouses in Icelandic systemic lupus erythematosus multicase families. *Lupus.* 2002 ; **11**:435-442.
- SAVILL JS, et al. Phagocytosis of aged human neutrophils by macrophages is mediated by a novel "charge-sensitive" recognition mechanism. *J Clin Invest.* 1989; **84**: 1518-1527.
- HERRMANN M, ET AL. What triggers anti-dsDNA antibodies?. *Mol Biol Rep.* 1996; **23**: 265-267.
- Shen N, Tsao BP. Current advances in the human lupus genetics. *Curr Rheumatol Rep.* 2004; **6**: 391-8.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcgamma receptors: old friends and new family members. *Immunity.* 2006; **24**: 19-28.
- Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K. Association of Fcgamma receptor IIA, but not IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A family-based association study in Caucasians. *Arthritis Rheum.* 2004; **50**: 671-3.
- Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998; **41**:1241-50.
- Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: Sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2008;**8**:594–606.
- Nagamine, K., *et al.* Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997 ; **17** ;:393-398.
- Pitkanen J, Peterson P. Autoimmune regulator: from loss of function to autoimmunity. *Genes Immun.* 2003 ;**4** :12–21.
- Blomberg S, Eloranta ML, Magnusson M, et al. Expression of the markers BDCA-2 and BDCA-4 and production of interferon-alpha by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;**48**:2524–32.
- Baccala R, Hoebe K, Kono DH, et al. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med.* 2007;**13**:543–51.
- Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, et al. Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. *Nat Immunol.* 2006;**7**:1250–7.
- Mathian A, et al. IFN-alpha induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice. *J Immunol.* 2005;**174**:2499–506.
- A. Mathiana/ *La Revue de médecine interne.* 2013 ;**34S** : A3–A6.
- Petri M.; et al . Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* Aug 2008. Vol 58 No 8 :2453-2459, ISSN 0004-3591 .
- Petri et al .Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* Aug 2008 ;Vol 58 No 8 : pp 2453-2459, ISSN 0004-3591.
- Jacob et al .Paucity of clinical disease despite serological autoimmunity and kidney pathology in lupus-prone New Zealand Mixed 2328 mice deficient in BAFF. *Journal of Immunology.* Aug 2006 ; Vol 177 No 4 pp :2671- 2680, ISSN 0022-1767.
- Cancro et al , . The role of B lymphocyte stimulator(BLyS) in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Investigations.* May 2009 ; Vol 119. No 5 pp : 1066-73 ISSN 0021-9738.

D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin-10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon γ -production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med*. 1993 ; 178 :1041.

Fiorentino DF, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* .1991 ; 147 : 3815-22.

Moore KW, et al. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* .1993 ; 11 : 165-90.

Moore KW, Banchereau J. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* .1992 ; 89 : 1890-3.

Hagiwara E, Gourley MF, Lee S, Klinman DM. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon- γ -secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum* .1996 ; 39 : 379-85.

Llorente Let al. Role of interleukin-10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1995 ; 181 : 839-44.

Levy Y, Brouet JC. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest* .1994 ; 93 : 4248.

Hagiwara E, Gourley MF, Lee S, Klinman DM. Disease severity in patients with systemic lupus erythematosus correlates with an increased ratio of interleukin-10: interferon- γ -secreting cells in the peripheral blood. *Arthritis Rheum* .1996 ; 39 : 379-85.

al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 1993 ; 13 : 58-67.

Kim T, Kanayama Y, Negoro N, Okamura M, Takeda T, Inoue T. Serum levels of interferons in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1987 ; 70 : 562-9.

Viallard JF et al . Th1 (IL-2, interferon- γ) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* .1999 ; 115 : 189-95.

Jacob CO, Van Der Meide PH, McDevitt HO. In vivo treatment of (NZB X NZW) F1 lupus-like nephritis with monoclonal antibody to γ interferon. *J Exp Med* .1987 ; 166 : 798-803 .

Ozmen L, Roman D, Fountoulakis M, Schmid G, Ryffel B, Garotta G. Experimental therapy of systemic lupus erythematosus: the treatment of NZB/W mice with mouse soluble interferon- γ receptor inhibits the onset of glomerulonephritis. *Eur J Immunol* .1995 ; 25 : 6-12.

Del Giudice G, Crow MK. Role of transforming growth factor beta (TGF β) in systemic autoimmunity. *Lupus*. 1993 ; 2 : 213-20.1.

Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, Nast CC, Hishida A, Gold LI, Border WA. Expression of transforming growth factor- β isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* .1996 ; 49 : 461-91.

Fernandes G, Bysani C, Venkatraman JT, Tomar V, Zhao W. Increased TGF- β and decreased oncogene expression by omega-3 fatty acids in the spleen delays onset of autoimmune disease in B/W mice. *J Immunol* .1994 ; 152 : 5979-87.

Raz E, Watanabe A, Baird SM, Eisenberg RA, Parr TB, Loa M, Kipps TJ, Carson DA. Systemic immunological effects of cytokine genes injected into skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* .1993 ; 90 : 4523-7.

Gray JD, Hirokawa M, Ohtsuka K, Horwitz DA. Generation of an inhibitory circuit involving CD8⁺ T cells, IL-2, and NK cell-derived TGF- β : contrasting effects of anti-CD2 and anti-CD3. *J Immunol*. 1998 ; 160 : 2248-54.

Linker-Israeli M, Quismorio FP Jr, Horwitz DA. CD8⁺ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress, spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4⁺ cells to support autoantibody synthesis. *Arthritis Rheum* .1990 ; 33 : 1216-25

Oshimi K, Sumiya M, Gonda N, Kane S, Takaku F. Natural killer cell activity in untreated systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*.1982 ; 41 : 417-20.,

Stohl W. Impaired polyclonal T cell cytolytic activity. A possible risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* .1995 ; 38 :506-16

Ohtsuka K, Gray JD, Stimmmler MM, Tore B, Horwitz DA. Decreased production of TGF-beta by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* .1998 ; 160 : 2539-45

Jacob & McDevitt , 1988 Jacob CO, & McDevitt HO. (1988). Tumour necrosis factor-alpha in murine autoimmune lupus' nephritis. *Nature* Vol 331:No 6154 (Jan 28, 1988) pp 356-358. ISSN 0028-0836.

Boswell JM et al. Increased tumor necrosis factor and IL- 1 beta gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis. *Journal of Immunology*.1988 ; Vol 14 No9 : pp 3050-3054. ISSN 0022-1767

Ramos- Casal et al. Autoimmune diseases induced by TNF-tageted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* .Jul 2007. Vol 86 No 4 : pp 242- 251. ISSN 0025-7974.

Aringer et al , Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus./*Arthritis and Rheumatism* (Jan 2007)Vol 56 No 1 pp 274-279. ISSN 0004-3591.)

Via et al, In vivo neutralization of TNF-alpha promotes humoral autoimmunity by preventing the induction of CTL. *Journal of Immunology* .Dec 15 2001 ;Vol 167 No 12 :pp 6821-6826. ISSN 0022- 1767

Hsu et al , Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nature Immunology*. 2008 ;Vol. 9, No 2 : pp. 166-75. ISSN1529- 2908. .

Mitsdoerffer et al . , Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proc Natl Acad Sci USA*. Vol. Aug 2010, 107 No. 32, :pp.14292-7 ISSN 0027-8424 .

Nalbandian et al . , Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clinical and Experimental Immunology*. (Aug 2009) Vol. 157, No 2, , pp. 209-15. ISSN 0009-9104.

Crispin & Toscos ,; IL-17 in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. Apr 2010 : 943254. ISSN 1110-7243. .

Shah et al , Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*. 2010 ; Vol. 12, No. 2, R53, ISSN 1478-6354.

Duffau P, et al CD154 potentiates interferon-alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2010;2(47):47-63

Clark SR et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nature medicine*. 2007;13(4):463-9.

Hagberg N, , 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.

Hervier B, et al. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-gamma production in patients with active disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1698-706.

Linker-Israeli et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus : a putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991 ; 147 : 117-23,

Finck BK, Ghan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZBINZW F1 mice. *J Clin Invest* .1994 ; 94 : 585-91.

Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin- 6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus* .1996 ; 5 : 571-5,

Viallard JF, et al. Analysis of interleukin-6, interleukin-10 and leukemia inhibitory factor (LIF) production by peripheral blood cells from patients with systemic lupus erythematosus identifies LIF as a potential marker of disease activity. *Eur Cytokine Netw* .1999 : 10 : 17-231

Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* .2001;1:147-53

Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmun Rev* .2006;5:143-4

Patrick Blanco^{1,2} .*Presse Med*. 2007; 36: 825-34

Tenbrock K, et al Altered signal transduction in SLE T cells. *Rheumatology (Oxford)* .2007;46:1525-30

Looney RJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* . 2004; 50: 2580-9.

Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC. Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol*. 1988; 6: 269-76.

Jury EC, Isenberg DA, Mauri C, Ehrenstein MR. Atorvastatin restores Lck expression and lipid raft-associated signaling in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2006;177:7416-22.

Aprahamian T, , et al. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006;177:3028-34

Fournel S, et al. CD4+ T cells from (New Zealand Black x New Zealand White)F1 lupus mice and normal mice immunized against apoptotic nucleosomes recognize similar Th cell epitopes in the C terminus of histone H3. *J Immunol*. 2003; 171: 636-44

Barber DF, Bartolome A, Hernandez C, Flores JM, Redondo C, Fernandez-Arias C et al. PI3Kgamma inhibition blocks glomerulonephritis and extends lifespan in a mouse model of systemic lupus. *Nat Med*. 2005; 11: 933-5.

Liu MF, Wang CR, Fung LL, Wu CR. Decreased CD4+CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2004; 59: 198-202

Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2005; 175: 8392-400

Tsokos GC, Nambiar MP, Tenbrock K, Juang YT. Rewiring the T-cell: signaling defects and novel prospects for the treatment of SLE. *Trends Immunol*. 2003; 24: 259-63

Kammer GM, Perl A, Richardson BC, Tsokos GC. Abnormal T cell signal transduction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1139-54

Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC. Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin . *Clin Exp Rheumatol*.1988; 6: 269-76

Tsokos GC, Kammer GM. Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Mol Med Today*. 2000; 6: 418-24

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: 201-11

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;52:201-11.

Couzi L, Merville P, Deminiere C, Moreau JF, Combe C, Pellegrin JL, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2362-70.

C. Contin-Bordesa . *La Revue de médecine interne* .2009) ;30 :9-13 .

A. Régenta .*La Revue de médecine interne* .2009 ; 30 : 1-8.

Jean-Marie Berthelota . *Revue du rhumatisme* .2012 ; 79 :382–386.

Philippe Dieudéa,b, et Karen Dawidowicz la *Revue durhumatismemonographies* (2010) 77 .283–287

Grammer AC, Lipsky PE. CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1417-29

Morita R, et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*. 2011;34(1):108-21.

Schmitt N, et al. Human dendritic cells induce the differentiation of interleukin-21-producing T follicular helper-like cells through interleukin-12. *Immunity*. 2009;31(1):158-69

A. Karras, F. Martinez .*Revue du Rhumatisme* . 2005 ; 72 :162–167

R. Cimaz, A. Duquesne .*Archives de pédiatrie* . 2006; 13 : 473–478

G. Bens .*La Revue de médecine interne* . 2009 ; 30 : 857–865

J.F.G. Cohen-Solal et B. Diamond .*La Revue de médecine interne* .2011 ; 32 :130–132

Fragoso - Loyo et al Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Apr 2007 ; Vol 56 No 4: pp 1242–50. ISSN 0004-3591

Hirohata & Hayakawa Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* . Dec 1999 ; Vol 42 No 12 : pp 2729–30. ISSN 0004-3591

Santer et al Potent induction of IFN-alpha and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *Journal of Immunology*. Jan 12, 2009 ; Vol 182 No 2 :pp 1192–1201.ISSN 0022-1767

Mathian et al. *La Revue de médecine interne* .2013 ; 4681 :10-334

M. Soubrier et al. *Revue du Rhumatisme* .2007 ; 74 : 1235- 1239.

F. Perrin et al. *La Revue de médecine interne* .2011 ; 32 : 302–305.

- B. Ben Dhaou et al. *La Revue de médecine interne* .2013 ; 34 : 12–16
- Constans J, , et al. Anti-endothelial cell autoantibodies and soluble markers of endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* .2003;30:1963–6.
- M. Khalifa et al. *La Revue de médecine interne* .2011 ; 32 :347–349
- Couzi L, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2362-70
- Contin-Bordes C, et al. Expansion of myelin autoreactive CD8+ T lymphocytes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):868-71
- Tazi,1 S. Fehri,1 K. Elghrari,2 T. Ouazzani2 et N. Benchemsi1. Lupus et virus d'Epstein-Barr. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, Vol. 15, N° 3, 2009.
- Criswell L.A., Amos C.I. 2000. Update on genetic risk factors for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Curr Opinion Rheumatol* 12 : 85-90.
- Feingold J., Jeunemaître X. 1999. Génétique des maladies communes. Chap 12 ; Principes de génétique humaine.
- j Aleth Perdriger *, StéphanieWerner-Leyval, Karine Rollot-Elamrani. The genetic basis for systemic lupus erythematosus. *Revue du rhumatisme* 70 (2003) 210–216.
- Marc Michel . Immunogénétique du lupus chez l'homme. *Médecine thérapeutique*. Volume 6, Numéro 7, 522-8, Août - Septembre 2000, Revue : Lupus.
- Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T,Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphism with systemic lupus erythematosus in the japanese population. *Rheumatology* 2001;40:662–7.
- Krishnan S, Chowdhury B, Juang YT, Tsokos GC. Overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, eds. *Systemic Lupus Erythematosus (A Companion to Rheumatology)*. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007:55-63.
- Estibaliz LAZARO, Olivier MEYER, Christophe RICHEZ . Physiopathologie du lupus érythémateux aigu systémique. Mise à jour Octobre 2013.
- I. Delévaux*, A. Chamoux, O. Aumaîtrea . Stress and auto-immunity. *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 487–492 .
- Isabelle Marie. Lupus, polymyosites, dermatomyosites et syndrome de Sjögren d'origine médicamenteuse et toxique. *mt*, vol. 14, n° 4, juillet-août 2008 .
- Piette JC, Amoura Z, Frances C. [Systemic lupus erythematosus. Anti-phospholipid syndrome]. *Rev Prat*. 2003;53(19):2175-82. Lupus érythémateux systémique. Syndrome des anti-phospholipides.
- Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):373-85, v. Epub 2002/08/13.
- Fabbri P, Amato L, Chiarini C, Moretti S, Massi D. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study. *Lupus*. 2004;13(6):455-62. Epub 2004/08/12.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):413-24. Epub 1999/04/24.
- Agrawal N, Chiang LK, Rifkin IR. Lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 2006;26(2):95-104. Epub 2006/03/15.

Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med.* 2002;112(9):726-9. Epub 2002/06/25.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50. Epub 2004/01/30.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international.* 2004;65(2):521-30. Epub 2004/01/14.

Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine.* 1999;78(3):148-66. Epub 1999/06/03.

Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):244-54. Epub 2006/12/15.

Rich SA. De novo synthesis and secretion of a 36-kD protein by cells that form lupus inclusions in response to alpha-interferon. *J Clin Invest.* 1995;95(1):219-26. Epub 1995/01/01.

Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55(2):159-66. Epub 2000/01/20.

Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(1):9-18. Epub 2000/02/10.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.* 2003;82(5):299-308. Epub 2003/10/08.

Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2005;257(6):485-95. Epub 2005/05/25.

Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis and rheumatism.* 2008;59(5):721-9. Epub 2008/04/29.

Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L, et al. Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism.* 2006;55(3):434-41. Epub 2006/06/02.

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism.* 1999;42(4):599-608. Epub 1999/04/22.

Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(10):917-32. Epub 1999/10/27.

O. Meyer, Lupus érythémateux systémique, *EMC-Rhumatologie Orthopédie 2* (2005) 1-32

Kammer GM, Nilamadhab M. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:475-92.

Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722-9.

Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus* 1999;8:462-5.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113-24.

- Meyer O. Lupus systémique chez les non-Caucasiens. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 2002;69:801-8.
- Uribe AG, Alarcon GS. Ethnic disparities in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:364-9.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
- Lupus érythémateux disséminé Syndrome des antiphospholipides Annales de dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A102—A111
- Thèse Sophie Canonne 15/06/2001. Anomalies immunologiques
- Bayer PM, Fabian B, Hubl W.— Immunofluorescence assays (IFA) and enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) in autoimmune disease diagnostic-technique, benefits, limitations and applications. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2001, 235, 68-76.
- Meyer O, Rouquette AM, Youinou P.— Autoanticorps marqueurs des maladies auto-immunes. BMD Editions, Paris. 1999, 71-89.
- Kavanaugh A Tomar R, Reveille J et al.— Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124, 71-81.
- Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989;44:93-151
- KH. AYED LES ANTICORPS ANTI ADN:STRUCTURE ET ROLE PATHOGENE *Archs. Inst. Pasteur Tunis*, 2000, 77 (1/2/3/4)
- Kavanaugh AF, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546-55.
- Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Butcher BT, Conn D, Dawkins R, et al. A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity and specificity. *Arthritis Rheum* 1999;42:455-64.
- Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1994; 94: 184-92.
- Alarcon-Segovia D. Drug-induced antinuclear antibodies and lupus syndromes. *Drugs*. 1976; 12: 69-77.
- BRUNS A, BLASS S, HAUSDORF G, BURMESTER GR, HIEPE F. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2307-2315
- SANFILIPPO SS, KHAMASHTA A, ATSUMI T, AMENGUAL O, BERTOLACCINI ML, D'CRUZ D, AMFT N, SWANA GT, HUGHES GRV. ANTIBODIES TO b2 glycoprotein I : a potential marker for clinical features of antiphospholipid antibody syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 2131-2134
- Tan, E.M. and Kunkel, H.G. Characteristics of a Soluble Nuclear Antigen Precipitating with Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Immunol.* 96:464-471, 1966.
- Winfield, J.B., Brunner, C.M., and Koffler, D. Serological Studies in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Central Nervous System Dysfunction *Arthritis Rheum.* 21:289-294, 1978.
- Hamburger, M., Hodes, S., and Barland, P. The Incidence and Clinical Significance of Antibodies to Extractable Nuclear Antigens. *Am. J. Med. Sci.* 273:21-28,1977.
- Herremang G, Sauvaget T, Genereau T, Galezowski N. Blocs auriculo-ventriculaires congénitaux et maladies autoimmunes maternelles. *Ann Med Intern.* 1990; 141: 234-8.

Reichlin M, Brucato A, Franck MB, Maddison PJ, McCubbin VR, Wolfson-Reichlin M et al. Concentration of autoantibodies to native 60 Kd Ro/SS-A and 52-kD Ro-SS-A in eluates from the heart of a child who died with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1698-703.

Claire Goulvestre *Anticorps antinucléaires* Presse Med. 2006; 35: 287-95© 2006, Masson, Paris

Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Les maladies systémiques*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2001. p. 131–368bis 5e édition.

Sharp GC, Hoffman RW. Clinical, immunologic, and immunogenetic evidence that mixed connective tissue disease is a distinct entity. *Arthritis Rheum* 1999;42:190–1.

Homberg JC ,Rizzeto M ,Doniach D .Ribosomal antibodies detected by immunofluorescence in systemic lupus erythematosus and other collagenoses .*Clin Exp Immunol Immunopathol* , 1995 , 17 , 617-628

Torre JC,Mozo L , Suarez A et al .Antibodies to ribosomal P proteins and hepatic damages in undifferentiated CTD .*Ann rbeum Dis* , 1996,55 ,562-563 .

Spezialetti R, Bluestein HG,Petter JB , Alexander EL . Neuropsychiatry diseases in sjogren's syndrome : anti-ribosomal P and anti-neutroal antibodies .*Amer J Med* , 1993,95,153-160 .

Dan lipsker, Jean Sibilia, manifestations cliniques et biologiques 41_69 2013.

KABURAKI J, KUWANA M, YAMAMOTO M, KAWAI S, MATSUURA E, IKEDA Y. Clinical significance of phospholipid-dependent anti-β2-glycoprotein I (β2GPI) antibodies in systemic lupus erythematosus. *lupus* 1996 ; 4: 472-476

TUBACH F, HAYEM G, MARCHAND JL, WEBER M, PALAZZO E, DE BANDT M, ROUX S, KAHN MF, MEYER O. IgG anti-β2 glycoprotein I antibodies in adult patients with systemic lupus erythematosus : prevalence and diagnostic value for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1437-1443

DAY HM, THIAGARAJAN P, AHN C, REVEILLE JD, TINKER KF, ARNETT FC. Autoantibodies to β2glycoprotein I in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid antibody syndrome : clinical correlations in comparison with other antiphospholipid antibody tests. *J Rheumatol* 1998; 25: 667-674

ALARCON SEGOVIA D, MESTANZA M, CABIEDES J, CABRAL AR. The antiphospholipid/cofactor syndromes. II. A variant in patients with systemic lupus erythematosus with antibodies to β2-glycoprotein I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *J Rheumatol* 1997; 24: 1545-1551

SWADZBA J, DE CLERCK LS, STEVENS WJ, BRIDTS CH, VAN COTTHEM KA, MUSIAL J, JANKOWSKI M, SZCZEKLIK A. Anticardiolipin, anti-β2 glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and lupus anticoagulant in patients with systemic lupus erythematosus with a history of thrombosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1710-1715

TSUTSUMI A, MATSUURA E, ICHIKAWA K, FUJISAKU A, MUKAI M, KOIKE T. IgA class anti-β2 glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 74-78

FANOUPoulos D, TEODORESCU MR, VARGA J, TEODORESCU M. High frequency of abnormal levels of IgA anti-2 glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : relationship with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 675-680

LAKOS G, KISS E, REGECHY N, TARJAN P, SOLTESZ P, ZEHER M, BODOLAY E, SZAKONY S, SIPKA S, SZEGEDI G. Isotype distribution and clinical relevance of anti-2 glycoprotein I (b2GPI) antibodies : importance of IgA isotype. *Clin exp Immunol* 1999; 117: 574-579

GRECO TP, AMOS MD, CONTI-KELLY AM, NARANJO JD, IJDO JW. Testing for the antiphospholipid syndrome : importance of IgA anti-beta 2 glycoprotein I. *Lupus* 2000; 9: 33-41

BERTOLACCINI ML, ATSUMI T, KHAMASHTA MA, AMENGUAL O, HUGHES GR. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1104-1108

DROUVALAKIS KA, BUCHANAN RR. Phospholipid specificity of autoimmune and drug induced lupus anticoagulants ; association of phosphatidylethanolamine reactivity with thrombosis in autoimmune disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 290-295

BERTOLACCINI ML, ROCH B, AMENGUAL O, ATSUMI T, KHAMASHTA MA, HUGHES GRV. Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 1229-1232

WEIDMANN CE, WALLACE DJ, PETER JB, KNIGHT PJ, BEAR MB, KLINENBERG JR. Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 74-79

KARMOCHKINE M, BERARD M, PIETTE JC, CACOUB P, AILLAUD MF, HARLET JR, GODEAU P, BOFFA MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 157-160

BERARD M, CHANTOME R, MARCELLI A, BOFFA MC. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies. I. Association with thrombosis and vascular cutaneous diseases. *J Rheumatol* 1996; 23: 1369-1374

RAND JH, WU XX, ANDREE HAM, LOCKWOOD CJ, GULLER S, SCHER J, HARPEL PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *New Engl J Med* 1997; 337: 154-160

SUGIURA K, MURO Y. Anti-annexin V antibodies and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998 ; 25: 2477

Chirazzi N, Reeves WH.— *Textbook of the autoimmune diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2000

Gniewek RA, Stites DP, McHugh TM, et al.— Comparison of antinuclear antibody testing methods : immunofluorescence assays versus enzyme immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1997, 4, 185-188.

Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli JA. Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:187-8.

Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. Les maladies systémiques. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2001. p. 131–368bis 5e édition

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.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725. Epub 1997/10/27.

Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature reviews Rheumatology*. 2013;9(11):687-94. Epub 2013/07/11

Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:608–11.

Sanchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Diaz J, Moreno-Coutino G, Cravioto C. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001;111:464–8.

Swaak AJ, Van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001;10:51–8.

Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39:363–9.

Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the systemic lupus international collaborating clinics. American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1398–400.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine* 2003;82: 299–308.

Nived O, Bengtsson A, Jonsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus* 2001;10:500–4.

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins .

Amoura, J.-C. Piette / *La Revue de médecine interne* 28S (2007) S306–S309 S309

Z. Amoura et al. / *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 718–724

Sylvie Fournel, Sylviane Muller. *Médecine thérapeutique*. Volume 6, Numéro 7, 537-46, Août - Septembre 2000, Revue : Lupus.

Michel A. et al ; *Méthodes en immunologie*. Edition 1990 ; page :122-139.

O. Meyer * .Lupus érythémateux systémique Systemic lupus erythematosus .EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1–32.

Humbel RL.— *Auto-Anticorps et maladies auto-immunes*. 2ème édition. Elsevier, Paris, 1997, 17-19.

Wiik AS, Hoier-Madsen M, Forslid J, et al. Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *J Autoimmun* 2010;35(3):276-90.

Humbel RL. Anticorps anti-DFS70/LEDGF/P75. GEAI l'info 2005, <http://www.geai-lesautoanticorps.fr>

Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, et al. Pattern on the antinuclear antibody- HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):191-200.

Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(1):71-81.

Bradwell AR, Hughes RG, Karim AR. Immunofluorescent antinuclear antibody tests. In: Detrick B, Hamilton RG, Folds JD editors, *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*. 7th edition. Washington:ASM Press;2006.p 995-1006.

Machour N, Gilbert D, Vittecoq O, Costa O, Tron F, Charlionet R. Protéomique et autoanticorps. *Med Sci (Paris)*. 2005 Aug-Sep;21(8-9):759-64.

Vosberg HP. The polymerase chain reaction: an improved method for the analysis of nucleic acids. *Hum Genet* 1989;83:1-15.

Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 h: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donorrecipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992;39:225-35.

V. Moalic *, B. Mercier, C. Ferec. Luminex™ Technology: technical approach, applications and future prospects. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 19 (2004) 181-187.

DAUGERON Daniel, ANDRE Jean-Marc et PERSONNE Pascal. NEPHELOMETRE.

I. Ghedira , W. Sakly, M. Jeddi. Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique : à propos de 128 cas *Pathol Biol* 2002 ; 50 : 18-24.

S. Haddouk a, M. BenAyed a, S. Baklouti b, J. Hachicha c, Z. Bahloul d, H. Masmoudi. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations *Pathologie*

O MEYER EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.

O Meyer. *Revue Medecine interne* 1998 ; 19 : 726-30.

Sanchez-Mazas, A., Djoulah, S., Busson, M., Le Monnier de Gouville, I., Poirier, J., Dehay, C., Char d "A linkage is equilibrium map of the MHC region based on the analysis of 14 loci haplotypes in 50 French families." *Eur. J. Hum. Genet.* 8: 33-41.

1. Critère Direct	Le critère direct est représenté par le transfert direct de la maladie d'un être humain à un autre ou de l'homme à l'animal (le receveur doit posséder un système immunitaire fonctionnel).
2. Critères indirects	Les critères indirects, en faveur du caractère auto-immun d'une maladie, sont observés grâce aux modèles animaux développant des maladies ayant des caractéristiques cliniques identiques ou proches de celles observées chez l'homme.
3. Critères circonstanciels	Ils définissent l'ensemble des données cliniques ou expérimentales soulignant le caractère auto-immun d'une maladie sans apporter la véritable preuve, comme la caractérisation d'une réaction auto-immune spécifique, ou l'activation de lymphocytes T en culture par un autoantigène.

Tableau 1: Critères de classification des MAI [3,4].

Pathologie auto-immune	Cible antigénique	Conséquence
Glandes endocrines		
Diabète type 1	GAD, ilots de Langerhans, insuline et IA2 (Tyrosine phosphatase)	Destruction des cellules beta des ilots de Langherans, insulinopénie, diabète sucré
Thyroidite de Hashimoto	Thyroglobuline et thyroperoxydase	Hypothyroïdie
Maladie de Basedow	Recepteur de la TSH	Hyperthyroïdie
Maladie d'Addison	Enzymes de la glande surrénale impliquées dans la synthèse des stéroïdes : P450c21, P450sc11 et P450c17	Insuffisance surrénalienne Lente
Hépto-biliaire et digestif		
Maladie coeliaque	Transglutaminase	Diarrhée chronique en présence de gluten
Cirrhose biliaire Primitive	Composant E2 du complexe pyruvate deshydrogénase de la mitochondrie (cible des anticorps anti-mitochondrie de type II)	Cirrhose
Hépatite auto-immune	Type I : muscle lisse (actine) Type II : cytochrome CYP2D6 (cible des anti-microsomes de foie et de rein ou anti-LKM1)	Hépatite aiguë Cirrhose

Maladie de Biermer	Facteur intrinsèque	Carence en vitamine B12, anémie, syndrome cordonal postérieur
Hématologie		
PTT acquis auto-immun	ADAMTS 13	Microangiopathie thrombotique
AHAI	Rhésus, bande 3, glycophorine A (si anticorps chaud), antigène I (si agglutinine froides)	Anémie hémolytique par lyse des hématies
PTI	Glycoprotéines de la membrane plaquettaire (souvent GP IIb-IIIa)	Destruction des plaquettes, syndrome hémorragique
Neutropénie auto-immune	Récepteur pour le fragment Fc des IgG de type 3b ou CD16	Neutropénie, infections opportunistes
Erythroblastopénie auto-immune	EPO	Erythroblastopénie
Neuromusculaires		
Myasthénie	Récepteur de l'acétylcholine et MUSK	Fatigabilité musculaire à l'effort
Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton	Canaux calciques voltages-dépendants (VGCC) de type P/Q	Fatigabilité musculaire à l'effort
SEP	Canal potassique KIR4.1	Lésions démyélinisantes du système nerveux central
Syndrome de la personne raide	<i>Glutamic acid decarboxylase</i> (GAD), Amphiphysine	Rigidité musculaire
Syndrome de Guillain-Barre	Gangliosides (GM1, GM1b, GD1a et GalNAc-GD1a)	Neuropathie démyélinisante ou axonale
Polyneuropathies associées à une IgM monoclonale anti-MAG	MAG	Neuropathie démyélinisante
Neuropathie paranéoplasique	Hu, Ri, Yo	Neuropathie, encéphalopathie
Cutanée		
Vitiligo	Antigènes des mélanocytes	Dépigmentation
Pemphigoïde bulleux	Protéine de 180 (BP180) ou de 230 kDa (BP230) de l'hémidesmosome	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigus vulgaire	Desmogleine 3	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigus superficiels (seborrhéique et foliacé)	Desmogleine 1 (ou cadherine épithéliale de 160 kDa)	Lésions cutanées bulleuses

Pemphigus paraneoplasique	Desmoplakines, desmogleines, autres	Lésions cutanées bulleuses
Pemphigoïde gravidique (ou <i>Herpes gestationis</i>)	Antigène de 180 kDa de l'hémidesmosome	Lésions cutanées bulleuses
Epidermolyse bulleuse acquise	Collagène VII	Lésions cutanées bulleuses
Dermatose linéaire à IgA	fragment protéolytique de la BP180, de poids moléculaire 97 ou 120 kDa	Lésions cutanées bulleuses
Pneumo-rénal		
Syndrome de Goodpasture	Domaine non collagène de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV	Glomerulonéphrite, hémorragie intra-alvéolaire
Ophtalmologique		
Rétinochoroidopathie de Birdshot	Antigène S rétinien	Baisse de la vision

Tableau 2 : les principales MAI spécifiques d'organes

Polyarthrite rhumatoïde
Maladie lupique
Sd. des anti-phospholipides primaires (SAPL)
Sd. Gougerot-Sjögren
Polymyosite
Dermatomyosite
Sclérodemie
Connectivite mixte (Sharp)
Maladie de Wegener

Tableau 3 : Les principales MAI non spécifiques d'organes :

Maladies	Antigènes infectieux	Autoantigènes
Rhumatisme articulaire aigu	Protéine M du streptocoque b hémolytique	Myosine
Sclérose en plaques	Adénovirus type 2	Myéline
Maladie de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Coeur
Maladie de Lyme /arthrite chronique	Peptide bactérien	Peptide LFA-1, susceptibilité génétique DRB10401
Syndrome de Guillain et Barré	<i>Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides

Tableau 5 : Mimétisme moléculaire, auto-immunité et agents infectieux[38].

Modification	Ag	MAI
Nitration des tyrosines	MBP Multiples (tissu inflammatoire)	EAE/SEP LES
Glycosylation	Collagène de type II	PR
Phosphorylation	Multiples	LES
Oxydation	LDL	athérosclérose
Deamidation	Gliadine	Maladie cœliaque
Isoaspartylation	snRNP	LES
Transglutamination	Histone H2B, actine, myosine	LES
Deimination (citrullination)	Fibrine	PR

Tableau 6 : modification anti-génique et MAI. EAE, encéphalomyélite allergique expérimentale ; LES, lupus érythémateux systémique ; LDL, Light-Density Lipoprotein ; MBP, protéine basique de la myéline ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SEP, sclérose en plaque ; snRNP, small nuclear ribonucleoproteins

Manifestations cutanées spécifiques	Manifestations cutanées non spécifiques
<i>Aiguës</i>	<i>Vascularite</i>
• Localisées : rash malaire, éruption en ailes de papillon	• leucocytoclasique
• Généralisées : rash lupique, rash lupique maculo-papuleux, dermatose lupique photosensible	o Purpura palpable
<i>Subaiguës</i>	o Vascularite urticarienne
• Annulaire : lupus marginé, érythème centrifuge asymétrique, érythème annulaire auto-immun, lupus érythémateux giratus repens	• Lésions cutanées type pseudo-PAN
• Papulosquameux : lupus discoïde disséminé, lupus érythémateux subaigu disséminé, lupus érythémateux superficiel disséminé, lupus érythémateux psoriasiforme, lupus érythémateux maculopapuleux photosensible	<i>Vasculopathie</i>
<i>Chroniques</i>	• Lésions de type maladie de Degos
• lupus érythémateux classique discoïde	• Atrophie blanche secondaire (vascularité lividoïde, livedo vasculitique)
Localisé	<i>Télangiectasies péri-unguéales</i>
Généralisé	<i>Livedo réticulaire</i>
• Lupus discoïde hypertrophique/lupus discoïde verruqueux	<i>Thrombophlébite</i>
• Panniculite lupique/lupus profundus	<i>Phénomène de Raynaud</i>

• Lupus discoïde muqueux	<i>Erythermalgies</i>
o oral	
o conjonctival	<i>Alopécie non cicatricielle</i>
• Lupus tumidus	Cheveu lupique
• Lupus-engelure	Effluvium télogène
• Lupus discoïde lichénoïde	Pelade en plaques
	<i>Autres manifestations cutanées</i>
	Sclérodactylie
	Nodules rhumatoïdes
	Calcinose cutanée
	Lésions bulleuses non spécifiques de lupus érythémateux
	Urticaire
	Mucinose papulonodulaire
	Cutis laxa/anétodermie
	Acanthosis nigricans
	Erythème polymorphe
	Ulcère de jambe
	Lichen plan

Tableau 8 : Classification de Gilliam des lésions cutanées associées au lupus .

Item	Score
<i>Manifestations ophtalmologiques (même unilatérales)</i>	
Cataracte	0 1
Lésion rétinienne ou atrophie optique	0 1
<i>Manifestations neuropsychiatriques</i>	
Troubles cognitifs (troubles de mémoire ou difficulté pour calculer), troubles de la concentration, troubles du langage parlé ou écrit, diminution des performances	0 1 2
OU	
État psychotique majeur	0 1
Comitialité nécessitant un traitement depuis au moins 6 mois	0 1
Accident vasculaire cérébral (score = 2 si plus d'un AVC)	0 1
Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes (sauf neuropathie optique)	0 1
Myélite transverse	0 1
<i>Manifestations rénales</i>	
Débit de filtration glomérulaire calculé ou estimé < 50 %	0 1
Protéinurie des 24 heures > 3,5 g	0 1
OU	
Insuffisance rénale terminale (indépendamment d'un traitement par dialyse ou transplantation)	3
<i>Manifestations pleuropulmonaires</i>	
Hypertension artérielle pulmonaire (hypertrophie ventriculaire droite ou éclat du B2)	0 1
Fibrose pulmonaire (examen clinique et radiographique pulmonaire)	0 1
Opacités rétractiles des bases (dysfonctionnement diaphragmatique, poumon rétractile)	0 1

Fibrose pleurale (radiographie pulmonaire)	0	1	
Embolie pulmonaire (radiographie)	0	1	
OU			
Résection pulmonaire (cause non néoplasique)	0	1	
<i>Manifestations cardiovasculaires</i>			
Angor ou pontage aortocoronarien	0	1	
Infarctus du myocarde (score = 2 si plus d'un infarctus)	0	1	
Cardiomyopathie (dysfonction ventriculaire)	0	1	
Valvulopathie (souffle diastolique ou systolique > 3/6)	0	1	
Péricardite évoluant depuis plus de 6 mois ou ayant nécessité un drainage chirurgical	0	1	
<i>Manifestations vasculaires périphériques</i>			
Claudication artérielle depuis au moins 6 mois	0	1	
Perte mineure de substance (pulpe digitale)	0	1	
Perte importante de substance (amputation digitale ou d'un membre) (score = 2 si plus d'une amputation)	0	1	2
Thrombose veineuse avec oedèmes, ulcères	0	1	
OU			
Stase veineuse	0	1	
<i>Manifestations digestives</i>			
Infarctus ou résection digestive (au-dessous du duodénum) ou splénectomie, hépatectomie, cholécystectomie (score = 2 si plus d'une résection)	0	1	2
Artérite mésentérique	0	1	
Sténose digestive	0	1	
OU			
chirurgie du tractus digestif supérieur			
Insuffisance pancréatique nécessitant un traitement substitutif exocrine ou présence de pseudokystes	0	1	
<i>Manifestations rhumatologiques</i>			
Atrophie ou faiblesse musculaire	0	1	
Arthrite déformante ou érosive (comprenant les déformations réductibles ; ostéonécroses exclues)	0	1	
Ostéonécroses (score = 2 si plus d'une ostéonécrose)	0	1	2
Ostéomyélite	0	1	
Rupture tendineuse	0	1	
<i>Manifestations cutanées</i>			
Alopécie	0	1	
Cicatrices cutanées extensives ou panniculite ailleurs que sur le scalp ou les pulpes des doigts	0	1	
Aménorrhée secondaire précoce avant 40 ans	0	1	
Diabète (lié ou non au traitement)	0	1	
Néoplasie (sans tenir compte des dysplasies) (score = 2 si plus d'un cancer)	0	1	1

Tableau 11 : SLICC (Index lésionnel séquellaire du Collège américain de rhumatologie).

Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif	Score maximum
1. Système nerveux	1. Convulsions 2. Psychose 3. Syndrome organique 4. OEil (rétine, nerf optique) 5. Nerfs crâniens 6. Céphalées 7. AVC	8	$8 \times 7 = 56$
2. Vasculaire	1. Vascularite	8	$8 \times 1 = 8$
3. Rein	1. Cylindres 2. Hématurie 3. Protéinurie 4. Pyurie	4	$4 \times 4 = 16$
4. Locomoteur	1. Arthrites 2. Myosite	4	$4 \times 2 = 8$
5. Peau	1. Rash malaire récent 2. Alopecie 3. Ulcères muqueux	2	$2 \times 3 = 6$
6. Sèrites	1. Pleurésie 2. Péricardite	2	$2 \times 2 = 4$
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie 2. Elévation des anti-ADN	2	$2 \times 2 = 4$
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie 2. Leucopénie	1 1	$2 \times 2 = 4$
9. Signes généraux	1. Fièvre	1	$1 \times 1 = 1$
Score SLEDAI maximum 107			

Tableau 12 : Index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

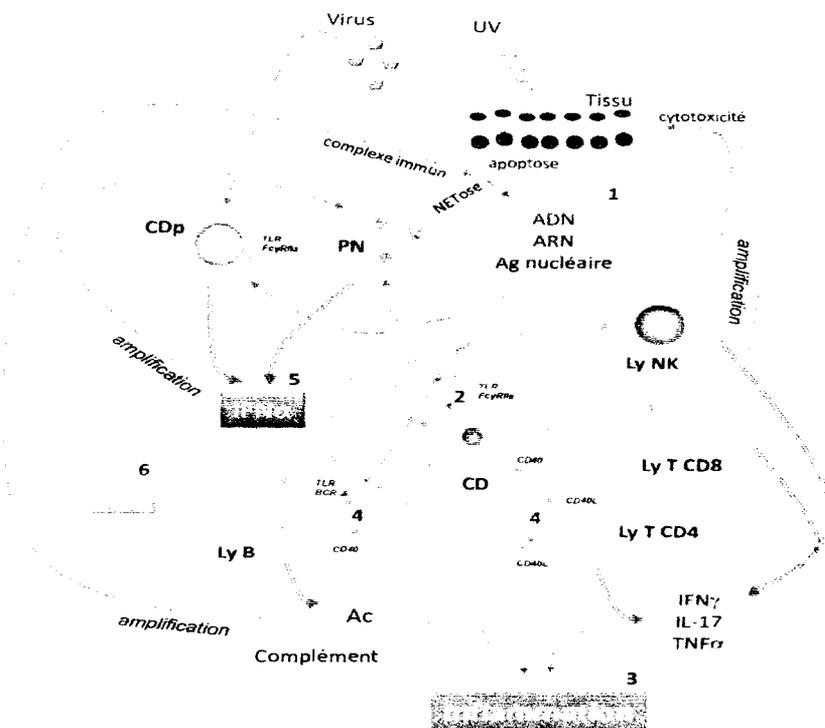


Figure 2 : Physiopathologie du lupus systémique aboutissant à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères. 1. Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des complexes immuns, etc.), les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-antigènes, les NETs. 2. Les cellules dendritiques captent ces auto-antigènes et activent les lymphocytes T autoréactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-anticorps par les lymphocytes B. 3. Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire. 4. Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécule de co-stimulation. 5. L'IFN_γ est la cytokine clef, chef d'orchestre, de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires. 6. BLyS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes autoréactifs. Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place. NET : neutrophil extracellular trap ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll-like ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; Fc_γRIIa : récepteur Fc gamma IIa ; BLyS : B-lymphocyte stimulator ; IFN_α : interféron alpha ; IFN_γ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNF_α : tumor necrosis factor alpha ; Ac : anticorps

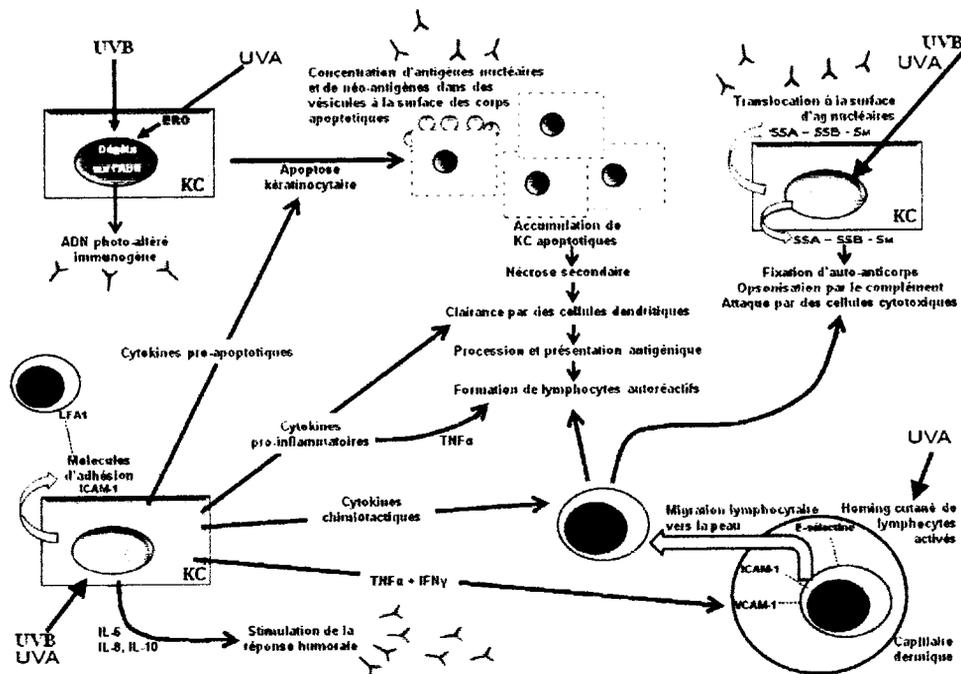


Figure 3 : physiopathologie de la photosensibilité.

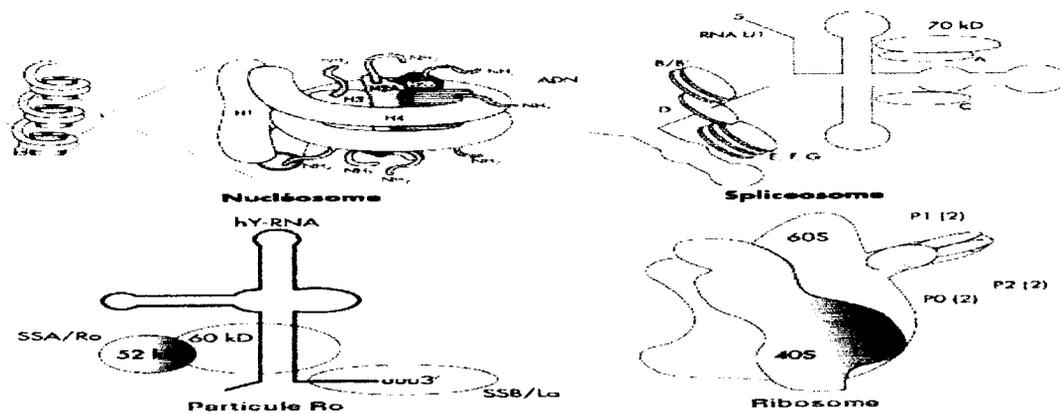


Figure 4 : les anticorps anti-nucléaires.

Mode opératoire :

Echantillons : Sérum ou plasma (sur EDTA, héparine ou citrate) humains.

Stabilité : Les échantillons de sérum et de plasma à examiner peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

Dilution des échantillons : Les échantillons patients à examiner sont dilués à **1:201** avec du tampon échantillon. Exemple : Ajouter 5µl de sérum à 0,1ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement sur un vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

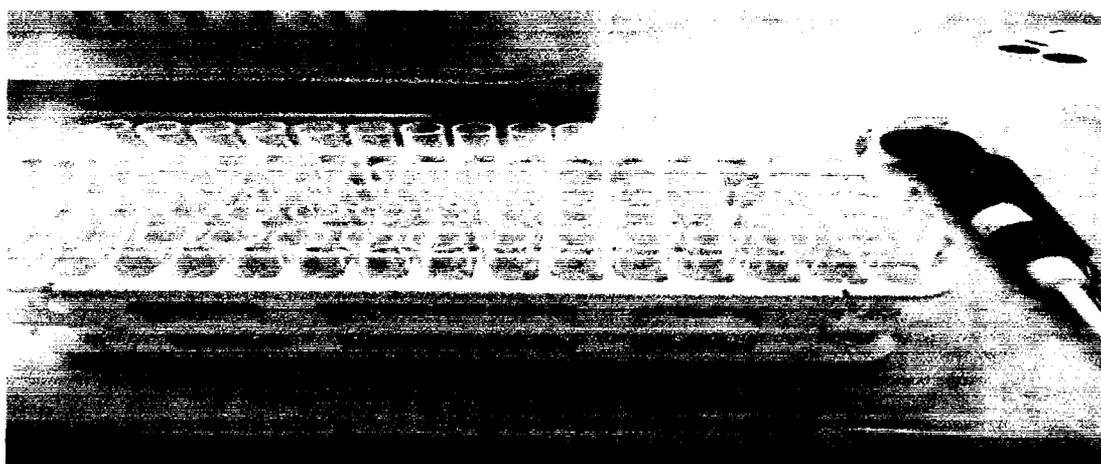


Figure 30 : étape de dilution des échantillons

REMARQUE : Les calibrateurs et les contrôles sont prêts à l'emploi. Ne pas les diluer.

Pour la réalisation d'un **dosage semi-quantitatif**, incuber seulement le **calibrateur 2** avec les contrôles positif et négatif et les échantillons patients. Pour la réalisation d'un **dosage quantitatif**, incuber les **calibrateurs 1,2 et 3** avec les contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

Réalisation manuelle du test (partielle)

Incubation des échantillons : (1^{ère} étape)

Transférer 100µl des calibrateurs, des contrôles positif et négatif ou des échantillons patients dilués dans les puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Incuber 30 minutes à température ambiante (+18°C à +25°C).

Lavage :

Manuel : Vider puis laver 3 fois de suite les puits avec 300µl de tampon de lavage par cycle de lavage.



Figure 31 : tampon de lavage

Automatique : Laver les puits 3 fois avec 450 μ l de tampon de lavage (réglage du programme : exemple, laveur TECAN Columbus "Overflow Mode").

Laisser le tampon de lavage dans chaque puits pendant 30 à 60 seconde pour chaque cycle de lavage, puis vider les puits. Après le lavage (tests manuels et automatisés), éliminer minutieusement toute trace de liquide dans la microplaque en la tapotant sur du papier absorbant face vers le bas, afin de se débarrasser de tout résidu de tampon de lavage.

Remarque : Du liquide résiduel (>10 μ l) restant dans les puits après le lavage peut interférer avec le substrat et générer des valeurs de DO faussement faibles. Un lavage insuffisant (par exemple, moins de 3 cycles de lavage, volume de tampon de lavage trop faible ou temps de réaction trop court) peut aboutir à des valeurs de DO anormalement élevées.

Les emplacements libres sur la barrette de microplaque doivent être complétés avec des puits vides du même format que celui de la microplaque du paramètre à analyser.

Incubation du conjugué : (2^{ème} étape)

Pipeter 100 μ l de conjugué enzymatique (anti-IgM humaine couplée à la peroxydase) dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 30 minutes à température ambiante (+18°C à +25°C).

Lavage : Vider les puits. Laver comme décrit plus haut.

Incubation de substrat : (3^{ème} étape)

Pipeter 100 μ l de solution du chromogène/substrat dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 15 minutes à température ambiante (+18°C à +25°C), en protégeant la plaque de la lumière directe du soleil.

Arrêt de la réaction : pipeter 100µl de solution d'arrêt dans chacun des puits de la microplaque, dans le même ordre et à la même cadence lors de l'étape d'incubation du chromogène/substrat.

Lecture : la mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à une longueur d'onde de 450 nm, avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620 nm et 650 nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.



Figure 32 : densitomètre pour la lecture de la plaque d'ELISA

Préparation du test

- 1- Amener tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.
- 2- Diluer le concentré PBS : **IMPORTANT:** diluer le concentré PBS 1:40 en ajoutant le contenu de la bouteille de concentré PBS à 975ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger. Le tampon PBS est utilisé pour diluer les échantillons des patients et comme tampon de lavage. Le tampon dilué peut être conservé jusqu'à 4 semaines à une température comprise entre 2 et 8°C.
- 3- Diluer les échantillons des patients :
 - a- Dépistage initial : diluer les échantillons des patients 1:20 avec la solution tampon PBS diluée (c'est-à-dire, ajouter 50µl de srum à 950µl de solution tampon PBS).

- b- Titration : diluer en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les échantillons positifs en utilisant la solution tampon PBS (c'est-à-dire 1:40, 1:80, ... 1:1280).

Exécution du test :

- 1- Préparation de la lame substrat : laisser la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. Etiqueter la lame à l'aide d'un crayon et la placer dans une chambre humide adéquate. Ajouter une goutte (20 à 25µl) du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2. Ajouter une goutte de (20 à 25µl) de l'échantillon du patient sur les puits restants.
- 2- Incubation de la lame substrat : incuber la lame pendant 30+/-5minutes dans une chambre humide (un essuie-tout humide placé à plat au fond d'un récipient de plastique ou de verre fermé permet de maintenir les conditions d'humidité appropriées). Ne pas laisser le substrat se dessécher pendant la procédure d'analyse.
- 3- Lavage de la lame substrat : après l'incubation, utiliser une pissette de plastique ou une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS diluée. Orienter la lame et le flot de solution tampon PBS de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits. Ne pas diriger le flot directement dans les puits sous peine d'abîmer le substrat. Si désiré, placez les lames dans une fiole de Coplin d'amortisseur diluée de PBS pendant jusqu'à 5 minutes.
- 4- Addition du conjugué fluorescent : éliminer l'excès de la solution tampon PBS en secouant la lame. Replacer la lame dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué fluorescent. Incuber la lame pendant 30 +/- 5 minutes.
- 5- Lavage de la lame substrat : les procédures pour le montage d'une lame à l'aide de lamelles couvre-objet varient d'un laboratoire à un autre ; toutefois, la procédure suivante est recommandée :
 - a- Placer une lamelle couvre-objet sur un essuie-tout.
 - b- Appliquer le milieu de montage en une ligne continue sur le bord inférieur de la lamelle couvre-objet.
 - c- Éliminer l'excès de la solution tampon PBS et placer le bord inférieur de la lame contre le bord de la lamelle couvre-objet. Abaisser avec précaution la lame sur la lamelle couvre-objet de façon à ce que le milieu de montage coule vers le bord supérieur de la lame sans former de bulles d'air.

a- Préparation de la plaque de Micro-SSP :

-Sortir les plaques de typage et le D-Mix (tampon contenant du MgCL₂ et les 4 dNTP) et les laisser prendre la température ambiante. La Taq polymérase n'est retirée du froid qu'au moment de l'utilisation.

-Prendre 2µl de Taq polymérase et le verser dans le D-Mix.

-Prendre 9 μ l de ce mélange (Taq/D-Mix) avec 1 μ l de tampon PCR et le mettre dans le puits H1 c'est le contrôle négatif.

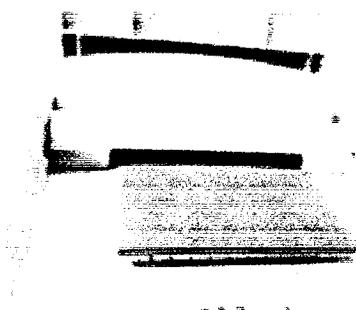
-Ajouter 39 μ l du DNA dans le mélange D-Mix/Taq et agiter au vortex.

-Répartir le mélange DNA/D-Mix/Taq à raison de 10 μ l dans tous les puits des plaques sauf dans les puits contrôle négatif.

b- Réalisation de la PCR :

-Bien fermer la plaque à l'aide de l'adhésif et la placer dans le thermocycleur type GeneAmp PCR system 9700.

-Poser dessus le tampon de pression et fermer le thermocycleur et lancer le programme de PCR (environ 1h16 min pour ONE LAMBDA).



Figures 33 : introduction de la plaque de Terasaki dans le thermocycleur

c- Electrophorèse sur gel d'agarose :

• Préparation de gel :

-Prendre 1,25 g d'agarose en poudre et lui rajouté 50 ml de tampon tri borate EDTA.

-Placer le mélange dans la micro-onde pendant 3à 4min.

-Faire sortir le mélange de la micro-onde et lui rajouté quelques gouttes de bromure d'éthidium.

-Ecouler le mélange sur la plaque de migration et laisser refroidir quelque secondes.

-Placer les empreintes sur la plaque de migration pendant quelques minutes.

-Enlever les empreintes de la plaque et l'émerger par un tampon PCR qui permettra le passage de courant électrique entre l'anode et la cathode.

La plaque est alors prête à l'emploi.

• La migration sur gel :

-Le produit d'amplification est transféré dans les 96 puits de la plaque de migration par une pipette multi canaux.

-Couvrir la boîte à électrophorèse et brancher sur le générateur. La migration se fait à 140 volts pendant 4min.

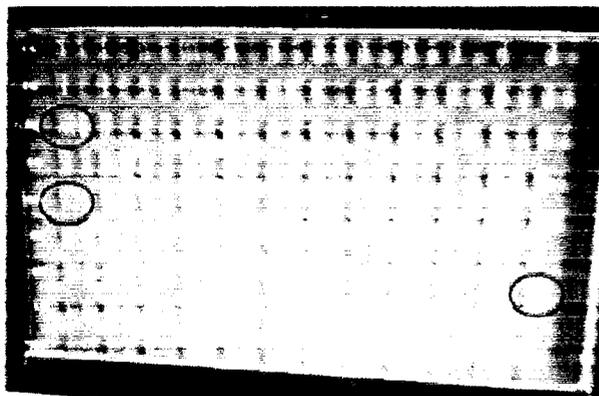
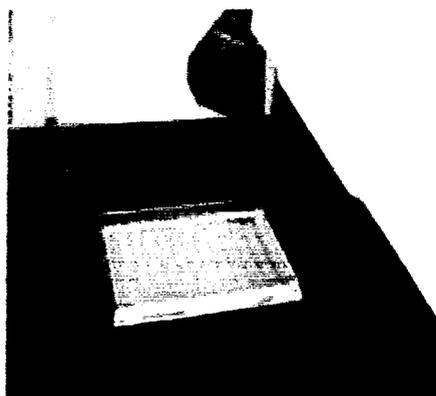


Figures 34 : migration sur gel d'agarose

→ Lecture et interprétation :

La visualisation des bandes d'électrophorèse est réalisée par lecture sous UV Geldoc (fig. A) et l'interprétation des résultats (fig.59.B) nécessite l'utilisation du logiciel et des planches fournies HLA Fusion dont :

- Le contrôle interne doit être présent dans tous les puits sauf le témoin négatif.
- Si un gène HLA a été amplifié, une bande de migration supérieure au témoin est visible
- Le contrôle interne peut être faible ou inexistant dans les puits positifs.
- Si le contrôle interne et /ou la bande positive sont vus dans le témoin négatif, la manipulation doit être refaite.



A : lecture de la plaque d'électrophorèse

B : interprétation

Par le Geldoc

Figure 35 : lecture et interprétation d'un résultat de typage par PCR SSP

SAADAOUI HALIMA

e-mail : mima2belle@hotmail.fr

EL HAMICIA WISSEM

e-mail :sweetwiwi-90@hotmail.com

BELAHADJI MERIEM

e-mail :pharma.blida@hotmail.fr

Resumé:

Le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe issue d'une rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis les Ag de soi induite par divers facteurs : génétiques, hormonaux et environnementaux, ces facteurs aboutissent à une accélération d'apoptose et libération des auto-Ag qui sont à l'origine de l'activation des lymphocytes auto réactifs qui génèrent les effecteurs lésionnels responsables des manifestations clinicobiologiques.

Dans le but d'étudier le profil sérologique et les signes cliniques de LES, nous avons réalisé une étude prospective sur un groupe de 25 patients lupiques, ce dernier a été comparé avec un groupe témoin de 50 sujets sains en vue d'établir l'association de LES avec les gènes HLAII. les résultats sont les suivants :

-les manifestations les plus fréquentes sont : les manifestations cutaneoarticulaires et rénales .

-le profil sérologique comporte fréquemment : les anti-ADNdb, les anti-SSA, les anti-Rnp ; les anti-Sm, les anti-ribosome et les APL.

*-incrimination de polymorphisme allylique HLAII dont DRβ1 *15 et DRβ1*03 (DR17) dans la susceptibilité au LES.*

Mots clés :LES, MAI, ,apoptose ,profil sérologique ,HLAII

Summary

LES is a non specific auto-immune disease, resulting from a rupture of tolerance opposite self Ag . It is induced by genetic, hormonal and environmental, factors. These factors lead to:

Acceleration of apoptosis and release of self- Ag ; causing the activation of self-reactive lymphocytes which generate lesional effectors responsables of clinicobiologiques effects.

In order to study the serological profile and clinical signs of SLE, we performed a prospective study on a group of 25 patients with SLE, it was compared with a control group of 50 healthy subjects to establish the association with the HLAII genes, the results are as follows:

-The most common manifestations are: joint, skin and renal manifestations

-It has frequently serological profile : anti- DNA , anti -SSA , anti- RNP ,anti- Sm , anti- ribosome and APL .

*-Incrimination of allyl HLAII's polymorphism in susceptibility to the LES, the incriminated alleles are HLA DRB1 * 15 (DR2) and DRB1 * 03 (DR17).*

Key words: SLE, AID, opoptosis , serological profile, HLAII.

