



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
-----oOo-----
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
-----oOo-----



Université Mouloud MAMMERY Tizi-Ouzou
Faculté de médecine
Département de Pharmacie

جامعة مولود معمري تيزي وزو
كلية الطب
فرع الصيدلة

**MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement

Le : 18 Juillet 2019

Thème

**Profil clinico-biologique du lupus érythémateux systémique au
niveau du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

Kana Liza

Abdellah Fatma

Encadrées par :

Dr. TOUDERT Amar

Composition du Jury :

Dr. DAHMANI . D

M.A.H.U Faculté de médecine

Présidente de jury

Dr. SI SMAIL . N

M.A.H.U Faculté de médecine

Examinatrice

Dr. HADJ ARABE.D

A.H CHU CHU T.O

Examinatrice

Dr. TOUDERT .A

M.A.H.U Faculté de médecine

Encadreur

Remerciements

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

*Nos remerciements vont aussi à notre Promoteur **Toudert AMAR** pour son soutien ainsi le temps qu'il a consacré pour la réalisation de notre mémoire de fin d'études. Nous sommes très touchées par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vous nous avez éblouis par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté et toutes vos qualités humaines qui nous servent d'exemple. Nous espérons avoir mérité votre confiance. Notre reconnaissance sera éternelle. Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.*

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

*Enfin, nous tenons également à remercier **Chaalal Farida, Abbas Sandra ,Djamila** ainsi que toute personne qui, de près ou de loin, à contribué à la réalisation de notre travail.*

Dédicaces

Du profond de mon cœur je dédie ce travail à tous ce qui me sont chers,

*A mes parents **AMAR et SALIHA** à qui je dois la réussite, pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard. Vous êtes l'origine de qui je suis et de ce que je deviens. **MERCI A LA VIE !***

*A mes frères et sœurs **TARIK, MOKHTAR, LAMIA, BAKLICHE ET LYNDA** qui ont été toujours à mes cotés pour me soutenir et m'encourager.*

*A Toutes ces personnes avec qui je partage des moments de ma vie au fil du temps, **TASSADIT CHEKROUN et ALLIOUAT HANANE.**
Merci pour votre soutien moral et encouragements.*

*A ma binôme de travail **KANA LIZA** d'avoir eu le courage d'achever ce travail, merci de m'avoir apporté tant d'aide. Rien ne pourra me faire oublier les bons moments qu'on a vécu ensemble.*

Fatma

Dédicaces

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

*A mes parents chéris « **Madouda** » et « **Arezki** », sources d'amour, de générosité et de sacrifices. Aucun mot si fort et si sincère soit-il ne saurait exprimer ma gratitude et l'éternel amour que je porte aux meilleurs parents que vous êtes. Que Dieu tout puissant puisse vous préserver et vous accorder longue vie. Je vous aime très fort.*

*A mon frère **Araav (Mehdi)**, mon protecteur, pour ton soutien, ta douceur et ta compréhension. Je te souhaite plein de succès et de bonheur. Je t'aime fort*

*A mes petits frères **Aladin** et **Mahmoud**, mes grand bébés, les piments de ma vie. Vous savez toujours me redonner le sourire même dans mes moments difficiles, votre innocence est ma meilleure thérapie. Que dieu illumine vos chemins. Je vous aime fort.*

*A **Fafouche** sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour. Merci pour ta patience infaillible.*

*A mon grand-père « **Lhadj** », qui me manque terriblement. Que dieu t'accueille dans son vaste paradis.*

*A mon grand-père « **Ahcene** » et mes grands-mères « **Ouerdia** » et « **Djouher** », pour vos prières. Que dieu vous accorde longue vie.*

*A ma très chère tante « **Madouda** », pour ton amour et ton soutien inconditionnels.*

A mes chers oncles, tantes, cousins et cousines, pour leurs encouragements.

A tous mes amis avec qui j'ai partagé d'inoubliables moments. Je vous aime tous.

Liza

Liste des abréviations

Ac: Anticorps

AAN : Anticorps antinucléaires

ACC :Anticoagulant circulant

ACPA :anticorps antiprotéines /peptides citrullinées

ACR : American college of Rhumatology

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALA : afro-latino-américain

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anti-CCP : Anti-peptides cycliques citrullinés

Anti Sm: Anticorps anti Smith

Anti SRP : Anti-Signal recognition particle

Anti SSA: Anti-Sjogren's Syndrome A

Anti SSB : Anti-Sjogren's Syndrome B

Anti-bêta GPI: Anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type I

Anti-Jo-1 : Anti-Jo-1 anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase

Anti-RNP : Anti-ribonucléoprotéine

Anti-Scl70 : Anti- topoisomérase I

Anti-SRP : anticorps anti-protéines de reconnaissance du signal

Liste des abréviations

Anti-U1-RNP: Anti-famille U1 de ribonucléoprotéines

APL: Anticorps antiphospholipides

AVK : Anti-vitamine K

AZA : Azathioprine

CA : Corps apoptotique

CD : Cellules dendritiques

CDp : Cellules dendritiques plasmocytoides

CI : Complexe immunitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRP: Protéine C réactive

CYC : Cyclophosphamide

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DNAn : acide désoxyribonucléique natif

EBV : Virus d'Epstein Barr

FAN : Facteurs antinucléaires

FR : Facteur rhumatoïde

GB : Globules Blancs

GLDH : Glutamate déshydrogénase

GR : Globules rouges

HCV : Virus de l'hépatite C

HLA : Antigènes des leucocytes humains

Liste des abréviations

HRP : Horseradish peroxidase

HTA : Hypertension artérielle

HTAp : Hypertention artérielle pulmonaire

HTIB : 2, 4,6-triiodo-3-hydroxybenzoïque

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukines

IR : Insuffisance rénale

IRC : Insuffisance rénale chronique

IV : Intraveineuse

LAC : Anticoagulant lupique

LB : Lymphocytes B

LED : Lupus érythémateux dissimulé

LES : Lupus érythémateux systémique

LS : Lupus systémique

LT : Lymphocytes T

MMF : Mycophenolate Mofetil

NETs : Neutrophil extracellular traps

NS : Non significatif

PNN : Polynucléaires neutrophils

RI : Réponse immunitaire

Liste des abréviations

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

SNC : Système nerveux central

SI : Système immunitaire

TCK : Temps de céphaline Kaolin

TMB: 3, 3', 5, 5' Tétraméthylbenzidine

TNF: Tumor necrosis factor

TLR: Toll-like receptors

UV: Ultra-violet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VO : Voie orale

VS : Vitesse de sédimentation

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence du Lupus dans le monde	8
Figure 2 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique	13
Figure 3 : Vespertilio, Erythème en ailes de papillon	14
Figure 4 : Lupus érythémateux cutané subaigu du dos : forme annulaire	15
Figure 5 : Lupus érythémateux cutané discoïde du pavillon de l'oreille	16
Figure 6 : Livédo ramifié.....	16
Figure 7 : Atrophie blanche.....	16
Figure 8 : Ulcère de jambes.....	16
Figure 9 : Gangrène distale digitale.....	16
Figure 10 : Artérite digitale	17
Figure 11 : Érosions de la muqueuse linguale.....	17
Figure12 : Mains de Jaccoud	18
Figure 13 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte	39
Figure14 : Fluorescence nucléaire homogène	40
Figure 15 : Fluorescence mouchetée	40
Figure 16 : Fluorescence nucléolaire	40
Figure 17 : Fluorescence cytoplasmique	40
Figure 18 : Principe du test de Farrou test radio-immunologique.....	42
Figure 19 : Ac anti-DNA _n positifs par IFI sur <i>Crithidialuciliae</i>	43
Figure 20 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA	44
Figure 21 : Centrifugeuse	47

Liste des figures

Figure 22 : Incubateur agitateur	47
Figure 23 : Laveur de microplaques	47
Figure 24 : Lecteur de microplaques	48
Figure 25 : Logiciel de traitement des résultats.....	48
Figure 26 : « Cobas INTEGRA 400 plus »	48
Figure 27 : microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADNn	52
Figure 28 : Courbe de Calibration des anticorps anti-DNAn.....	53
Figure 29 : microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA	54
Figure 30 : Schéma récapitulatif de notre étude prospective	57
Figure 31 : Répartition des patients selon les services demandeurs.....	59
Figure 32 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	60
Figure 33 : Répartition des patients selon le sexe	61
Figure 34 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.....	63
Figure 35 : Répartition des patients selon les signes cliniques	64
Figure 36 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.....	65
Figure 37 : Répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série	66
Figure 38 : Répartition de l'atteinte cutanéomuqueuse chez les patients de notre série.....	67
Figure 39 : Répartition de l'atteinte rénale chez les patients de notre série	68
Figure 40 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série	69
Figure 41 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Auto-anticorps antinucléaires.....	70
Figure 42 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Anticorps anti-DNAn...	71

Liste des figures

Figure 43 : Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-ENA	72
Figure 44 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSA.....	73
Figure 45 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSB	74
Figure 46 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm.....	75
Figure 47 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm/RNP	76
Figure 48 : Répartition des patients selon la positivité des anti Scl-70.....	77
Figure 49 : Répartition des patients selon la positivité des anti Jo-1	78

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des maladies auto-immunes.	6
Tableau 2 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique proposé par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), 1982, modifié en 1997	32
Tableau 3 : Répartition des patients selon les services demandeurs	58
Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	60
Tableau 5 : Répartition des patients selon le sexe.....	61
Tableau 6 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	62
Tableau 7 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	63
Tableau 8 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série	64
Tableau 9 : répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série	65
Tableau 10 : Répartition de l'atteinte cutané-muqueuse chez les patients de notre série	66
Tableau 11 : Répartition de l'atteinte rénale chez les patients de notre série	67
Tableau 12 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série	68
Tableau 13 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Auto-anticorps antinucléaires.....	70
Tableau 14 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Anticorps anti-DNAn	71
Tableau 15 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps Anti-ENA.....	72
Tableau 16 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSA	73
Tableau 17 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anticorps anti-SSB.....	74
Tableau 18 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm	75
Tableau 19 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm/RNP	76
Tableau 20 : Répartition des patients selon la positivité de l'anti Scl-70	77

Liste des tableaux

Tableau 21 : Répartition des patients selon la positivité des anti-Jo1.....	78
Tableau 22 : Répartition des patients selon la concentration en complément	79
Tableau 23 : Répartition des patients selon la concentration en urée et créatinine.....	79
Tableau 24 : Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série.....	80
Tableau 25 : Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les paramètres biochimiques chez les patients de notre série.....	81
Tableau 26 : L'âge moyen et le sex-ratio selon les différentes séries.....	83
Tableau 27 : Fréquence comparée des manifestations dermatologiques du lupus selon les différentes séries de la littérature.....	85
Tableau 28 : Répartition du pourcentage de l'atteinte rénale dans quelques séries de la littérature.	86
Tableau 29 : Pourcentage de l'atteinte du système nerveux selon les auteurs.....	87
Tableau 30 : Fréquence des auto-anticorps selon les différentes séries.....	89
Tableau 31 : Corrélations entre les anti-DNA et les spécificités cliniques au cours du lupus selon les séries	90
Tableau 32 : Corrélation entre les Ac anti-SSA et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries	92
Tableau 33 : Corrélation entre les Ac anti-SSB et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries	93

INTRODUCTION ET OBJECTIFS 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : GENERALITES SUR L'AUTO-IMMUNITE

1. Définition du concept d'auto-immunité 3

2. Auto-immunité physiologique 3

2.1. La tolérance centrale 3

2.2. La tolérance périphérique 3

3. Auto-immunité pathologique 4

3.1. Facteurs génétiques 4

3.2. Facteurs environnementaux 4

4. Mécanismes de l'auto-immunité 4

3. Classification des maladies auto-immunes 5

Chapitre II : LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

1. Définition 7

2. Historique 7

3. Épidémiologie du LES 7

4. Physiopathologie du LES 8

4.1. Facteurs étiologiques 8

4.1.1. Facteurs génétiques 8

4.1.2. Facteurs environnementaux 9

4.1.3. Facteurs endocriniens 10

4.1.4. Facteurs immunologiques 10

4.2. Mécanisme réactionnel 11

5. Manifestations cliniques du LES 13

5.1. Signes généraux	13
5.2. Signes cutanés	14
5.2.1. Lésions lupiques spécifiques	14
5.2.2. Lésions vasculaires	15
5.2.3. Lésions des muqueuses et des phanères	17
5.3. Manifestations Rhumatologiques	18
5.4. Manifestations rénales	18
5.5. Manifestations neuropsychiatriques	19
5.6. Manifestations respiratoires	20
5.7. Manifestations cardiovasculaires	20
5.8. Manifestations hématologiques	21
5.9. Manifestations digestives et hépatiques	21
5.10. Complications infectieuses.....	21
6. Manifestations Biologiques du LES	22
6.1. Syndrome inflammatoire	22
6.2. Anomalies hématologiques	22
6.3. Anomalies immunologiques	23
6.4. Bilan rénal	26
7. Formes particulières du lupus	26
7.1. Lupus Erythémateux chez l'enfant	26
7.2. Lupus et grossesse	27
7.2.1. Le Lupus chez la mère	27
7.2.2. Le Lupus chez le foetus	28
7.3. Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides	28
7.4. Lupus induit	29
7.5. Formes associées	30
8. Diagnostic du LES	31

9. Diagnostic différentiel.....	33
9.1. Infections	33
9.2. Polyarthrite rhumatoïde.....	33
9.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren	33
10. Pronostic du LES	34
11. Traitements du LES.....	35
11.1. Les traitements conventionnels	35
11.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	35
11.1.2. Les anti-malariques de synthèse	36
11.1.3. Les corticostéroïdes	36
11.2. Les immunosuppresseurs	36
11.3. Biothérapie et immunomodulation	37
12. Exploration Immunologique du LES	38
12.1. Dépistage des anticorps antinucléaires	38
12.2. Identification des Auto-anticorps	41
12.2.1. Dosage des anticorps anti-ADN natif	41
12.2.1.1. Test de FARR	41
12.2.1.2. IFI sur <i>Crithidia luciliae</i>	42
12.2.1.3. ELISA	43
12.2.2. Identification des anticorps anti-histones et anti-nucléosomes	44
12.2.3. Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles	44

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I : MATERIEL ET METHODES

1. Type et lieu d'étude	45
2. Population cible	45
2.1. Critères d'inclusion.....	45

2.2. Critères d'exclusion	45
3. Matériel et méthodes	45
3.1. Etude rétrospective	45
3.1. Etude prospective	46
3.1.1. Matériel	46
3.1.2. Méthodes	48
3.1.2.1. Etape pré-analytique	49
3.1.2.2. Etape analytique et post-analytique	49
4- Saisie des données et analyse statistique	56

Chapitre II : RESULTATS

1. Caractéristiques des patients de notre série d'étude.....	58
1.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	58
1.1.1. Répartition des patients selon les services demandeurs.....	58
1.1.2. Répartition des patients selon l'âge	59
1.1.2.1. Age moyen des patients	59
1.1.2.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	60
1.1.3. Répartition des patients selon le sexe.....	61
1.1.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.....	62
1.2. Les caractéristiques cliniques.....	63
1.2.1. Les signes généraux	64
1.2.2. L'atteinte rhumatologique.....	65
1.2.3. L'atteinte cutanéomuqueuse	66
1.2.4. L'atteinte rénale	67
1.2.5. L'atteinte hématologique	68
1.2.6. Autres atteintes	69
1.3. Caractéristiques immunologiques	70

1.3.1. Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires	70
1.3.2. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-DNA natif	71
1.3.3. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-antigènes extractibles ou solubles (Anti-ENA)	72
1.3.3.1. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti- SSA	73
1.3.3.2. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-SSB	74
1.3.3.3. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-Sm	75
1.3.3.4. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-Sm/RNP	76
1.3.3.5. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti Scl-70	77
1.3.3.6. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-Jo1	78
1.4. Caractéristiques biochimiques	79
1.4.1. Répartition des patients selon la concentration du complément sérique ...	79
1.4.2. Répartition des patients selon la concentration en urée et créatinine	79
2. Etude des corrélations Clinico-biologiques des patients de notre série	80
2.1. Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série.....	80
2.2. Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les paramètres biochimiques chez les patients de notre série	81
3. Pathologies auto-immunes associées à la maladie lupique caractérisant les patients de notre série :.....	81
CHAPITRE III : DISCUSSION	83
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	94
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	
RESUME	

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

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

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

Le pronostic du lupus est corrélé principalement aux atteintes viscérales, plus particulièrement les atteintes rénales et du système nerveux central obligeant à une escalade thérapeutique avec introduction de traitements immunosuppresseurs.

L'hétérogénéité de cette maladie est à l'origine de la naissance de plusieurs études à travers le monde, essayant de mieux cerner ses caractéristiques clinico-biologiques. Cependant, les conclusions sont souvent divergentes et variables selon les ethnies et les régions du monde. C'est dans ce contexte que nous avons initié notre travail qui s'est déroulé au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi-Ouzou Nedir Mohamed. Nous avons réalisé une étude rétrospective prospective sur 66 dossiers de patients diagnostiqués lupiques selon les critères de l'ACR modifiés en 1997 et dont les objectifs étaient :

Objectif principal

Etablir les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de notre étude, diagnostiqués et suivis pour la maladie lupique au niveau CHU de Tizi-Ouzou.

Objectif secondaire

Etablir une corrélation entre les manifestations cliniques et le profil biologique de la population de notre étude.

1. Définition du concept d'auto-immunité

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune. [3]

2. Auto-immunité physiologique

L'activation et l'expression des lymphocytes T et des lymphocytes B sont étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. C'est la défaillance des mécanismes de contrôle qui est à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes. Dans un premier temps, il faut distinguer l'immunité innée, la première ligne de défense de l'organisme, de l'immunité adaptative, dont les acteurs sont les LB et les LT. Ensuite successivement les mécanismes pouvant contribuer à la survenue de pathologies auto-immunes, qu'il s'agisse d'un défaut de contrôle de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire.

En effet, Il existe deux types de tolérance permettant au système immunitaire de se protéger contre ses clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. [4]

2.1. La tolérance centrale

La tolérance centrale correspond à l'éducation au niveau thymique des Lymphocytes T et au niveau de la moelle osseuse des Lymphocytes B. [5] Elle apparait dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones autoréactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de costimulation).[6,7]

2.2. La tolérance périphérique

La tolérance périphérique aux auto-antigènes correspond à l'éducation, durant toute la vie, de la maturation des lymphocytes ; les clones autoréactifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale), soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de costimulation).[8]

3. Auto-immunité pathologique

L'auto-immunité est physiologique, mais parfois le système de régulation peut être défaillant. Il apparaît alors une auto-immunité pathologique, agressive, qui aboutit au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de LB ou de LT auto agressifs de forte affinité. Ces maladies dépendent de facteurs immunogénétiques et environnementaux. [9]

3.1. Facteurs génétiques

Le terrain immunogénétique est fondamental, comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'affections monogéniques et différents gènes sont candidats : gènes du système du CMH [10], gènes de la fraction du complément [11], gènes de cytokines. [12]

3.2. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques : agents infectieux (en particulier les virus)[13], rayons ultraviolets (UV)[12], agents toxiques et médicamenteux.[9] Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu. Des facteurs neuro- endocriniens jouent également un rôle important (hormones sexuelles et stress).[14,15]

4. Mécanismes de l'auto-immunité

Les mécanismes conduisant à une production d'auto anticorps sont mal connus.

Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués, non mutuellement exclusifs, sont les suivants :

- Mimétisme moléculaire : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non- soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger pourront coopérer avec des lymphocytes B dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'antigène exogène, permettant ainsi, aux lymphocytes B de produire de grandes quantités d'Ac. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité [13,14]
- De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) [14] ou chimique (médicaments) [15] d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.
- L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappés à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène.[10]
- Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une maladie auto-immune, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués.[13]
- Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T suppressives constatés dans certains nombres de maladies auto-immunes.[5,16]

3. Classification des maladies auto immunes

Les maladies auto immunes sont divisées en deux types, selon la localisation de l'antigène cible. Les maladies « spécifiques d'organe » dans lesquelles l'antigène cible est localisé dans un seul organe et les maladies « systémiques » dans ce cas l'antigène cible est dispersé dans différents tissus de l'organisme. (Tableau 1) [17]

Tableau 1 : Classification des maladies auto-immunes.

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe
<ul style="list-style-type: none">• diabète de type 1• thyroïdite auto-immune• hépatopathies auto-immunes• myasthénie• maladies bulleuses auto-immunes• vitiligo• uvéite auto-immune• rétinite auto-immune• cytopénies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none">• lupus systémique• syndrome de Gougerot-Sjogren• polyarthrite rhumatoïde• sclérodermie• Poly-myosite et dermato polymyosite.• connectivite mixte• vascularité primitive• poly chondrite atrophiant

1. Définition

« Lupus » est un mot latin signifiant « loup » ; il prendra un nouveau sens au Moyen-âge pour désigner les lésions cutanées caractéristiques que provoque la maladie au niveau du visage (nez-front-pommettes) [2].

Le lupus érythémateux est une maladie inflammatoire et auto-immune non spécifique d'organe de type connectivite, se caractérisant, sur le plan clinique, par l'association de manifestations plurifocales évoluant par poussées et dominées par les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Et sur le plan biologique par de nombreux stigmates d'auto-immunité.[1]

2. Historique

Lupus a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Biett et son élève Cazenave, dermatologues parisiens. Kaposi, à Vienne à la fin du XIX^{ème} Siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. La description des formes systémiques ou « lupo-viscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre. Les manifestations histologiques caractéristiques tels que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932. C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto AAN responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'Ac anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection. [2]

3. Épidémiologie du lupus

Le lupus érythémateux est la maladie systémique la plus fréquente après le syndrome de Gougerot-Sjögren. Elle touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer dans 90 % des cas. L'âge de début se situe entre 16 et 45 ans. Après la ménopause la différence

s'estompe. Le lupus pédiatrique débute avant 16 ans dans 10 à 15 % des cas et est plus sévère avec des atteintes rénales fréquentes.

Le lupus affecterait plus de 5 millions de personnes dans le monde et entre 15 000 à 20 000 en Algérie. Sa prévalence varie en fonctions des ethnies de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants. Les populations noires et asiatiques des Etats-Unis ou vivant dans les territoires des Caraïbes ont une prévalence de lupus plus forte que les sujets blancs. A contrario, les populations noires vivant en Afrique ont une prévalence faible de la maladie.[18] [19]

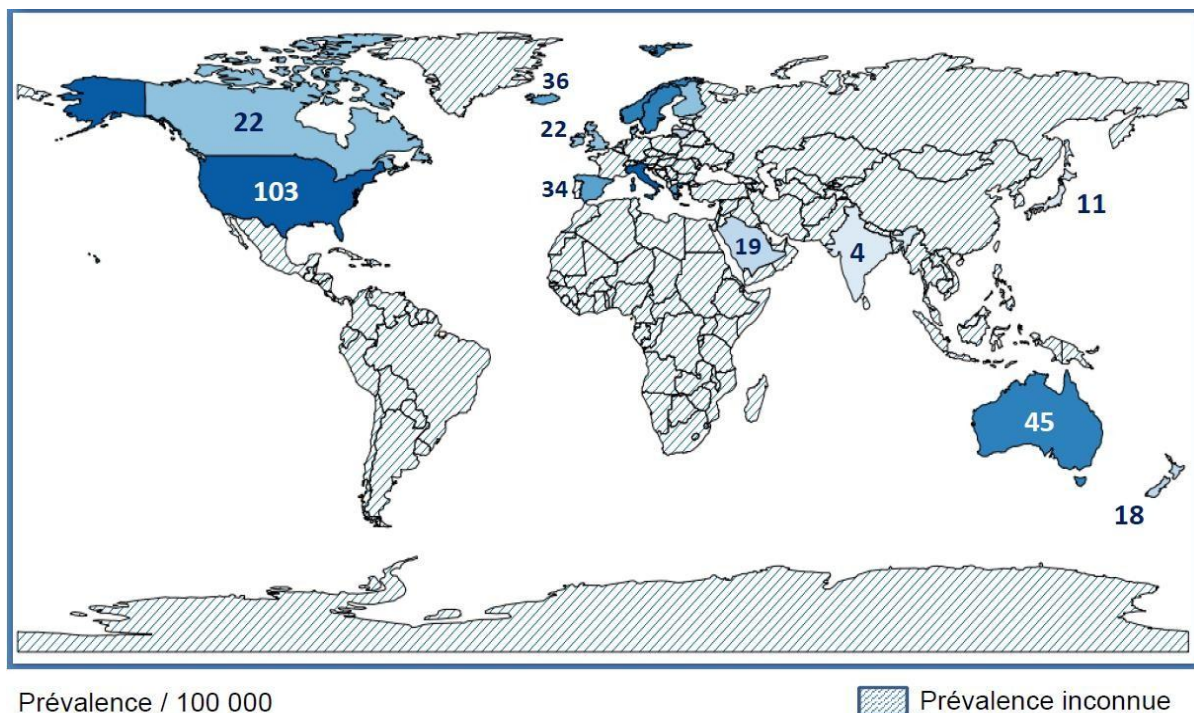


Figure 1 : Prévalence du Lupus dans le monde [18, 19]

4. Physiopathologie du Lupus érythémateux systémique

4.1. Facteurs étiologiques

4.1.1. Facteurs génétiques

Le lupus étant une maladie multifactorielle, il est toujours délicat de déterminer l'implication de la génétique dans ce type de maladie.

Néanmoins, des études ont permis de montrer que dans le cas de jumeaux homozygotes, une concordance était observée dans 24 à 69 % des cas, alors qu'elle n'est que de 2 à 9% chez les jumeaux dizygotes.

De plus, les modèles murins ont permis d'observer le rôle important de la génétique. En effet, un lupus peut être déclenché dans le cas d'une invalidation ou d'une surexpression d'un des gènes responsables de la clairance des corps apoptotiques, nécessaires à la cascade de réactions du complément ou responsables de l'activation ou de la survie.[20]

Chez l'homme, quelques mutations monogéniques sont impliquées dans le développement d'un lupus systémique. C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Ainsi le déficit en C1q entraînera une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns formés à partir des auto-antigènes des cellules en apoptose. Plus récemment la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C δ a permis de mettre en lumière une cause de lupus systémique monogénique à transmission récessive ayant pour particularité une résistance accrue à l'apoptose associée à une augmentation de la prolifération des lymphocytes B. [21]

Il faut cependant insister sur la rareté de ces formes monogéniques de lupus. Jusqu'à présent, la majorité des études génétiques concluait à une origine polygénique, les loci et les gènes identifiés pouvant être regroupés en cinq catégories : cellules dendritiques et systèmes des interférons; fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire ; régulation de la transcription. Les anomalies polygéniques connues ne rendent compte pour l'instant que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du lupus systémique. [22]

4.1.2. Facteurs environnementaux

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

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

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurelles (mimétisme moléculaire) avec les auto-antigènes SSA et Sm. L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire. [23]

4.1.3. Facteurs endocriniens

Il a été démontré que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans la survenue d'un lupus ou dans l'aggravation de ce dernier. Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto-immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur oestrogénique α présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, lesquelles sont pro-inflammatoires. [23]

Ce rôle des œstrogènes est particulièrement important du fait que le lupus survient durant la période ovarienne comme vu antérieurement ; il en résulte que le recours à la pilule oestro-progestative ou encore l'hormonothérapie substitutive peuvent révéler un LED ou alors déclencher une poussée lupique. [24]

4.1.4. Facteurs immunologiques

Différents facteurs immunologiques favorisent le lupus. On citera notamment :

- Des anomalies de l'apoptose, avec un déficit de clairance des corps apoptotiques ;
- Des anomalies de signalisation intracellulaire concernant les cellules T, avec une résistance à l'anergie et à l'apoptose.
- Hyperactivation polyclonale des LB responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes).
- Des anomalies du réseau cytokinique avec notamment une surexpression de l'interféron de type I et une diminution de la production d'interleukine 2.

- Le rôle de cellules dendritiques plasmacytoïdes et de leur production importante d'IFN alpha (de type I) ; cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus. Elle joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B.
- Implication des PNN via la NETose : durant cet évènement on observe une désintégration de la membrane nucléaire ainsi que de la chromatine. Ce processus a pour finalité la formation de longs filaments de chromatine prenant la forme de filets que l'on appelle les Neutrophil Extracellular Trap (NET). Au cours du Lupus, ces NETs seraient produits en très grande quantité et joueraient un rôle d'auto-antigènes nucléaires responsables de la maladie. Couplés à divers autres composants, ils induiraient une activation des lymphocytes B avec formation d'auto-anticorps ainsi qu'une augmentation de la production en TNF α . De plus, ils ont également montré un rôle dans l'activation du complément. [24]

4.2. Mécanisme réactionnel

Aujourd'hui encore le LED reste une maladie mal connue et fait l'objet de nombreuses recherches notamment au niveau de sa physiopathologie. Le principal mécanisme à l'origine des lésions du lupus passe par deux phénomènes principaux :

- La présence de dépôts de complexes immuns circulants dans certains organes prédisposés comme le rein, la peau ou encore le tissu synovial ;
- La formation in situ de dépôts de complexe immuns intra-tissulaire en raison du développement d'auto-anticorps dirigés contre des auto-antigènes tissulaires spécifiques d'un organe (rein, peau, cœur, etc.).

Dans tous les cas, l'origine première des lésions provient de la formation d'un complexe immunitaire anormal car dirigé contre le « soi ».

Il semblerait que la phase initiale de création d'auto-anticorps soit liée à l'apparition d'auto-antigènes provenant des phénomènes naturels d'apoptose. Ces auto-antigènes sont des composants cellulaires majeurs comme les nucléosomes, sous-unité élémentaire de la

chromatine constituée d'ADN, d'histones ainsi que de certaines ribonucléoprotéines et phospholipides.

Pour rappel, l'apoptose correspond à la mort programmée des cellules de l'organisme. En condition normale, les cellules en apoptose seront éliminées directement par les macrophages présents au sein des tissus ce qui n'engendrera aucune réponse immunitaire. Ce phénomène de clairance est régulé par la présence de nombreux ligands et récepteurs présents entre les macrophages et la cellule cible.

Dans le cas du lupus, le patient présentera soit une apoptose anormale ou excessive soit une clairance diminuée ou défectueuse des cellules en apoptose par les macrophages. On peut donc supposer que cette accumulation de cellules apoptotiques induira une rupture de tolérance au soi du système immunitaire à l'origine de deux phénomènes principaux :

- Activation des récepteurs de type Toll (TLR), qui sont des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires induisant une forte production par les macrophages et les cellules dendritiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL8) ;
- Augmentation de la présentation par les cellules dendritiques des auto-antigènes apoptotiques provoquant une activation des lymphocytes B et T auto-réactifs.

Le système immunitaire produira alors des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes des cellules apoptotiques à l'origine de la formation des complexes immuns cités plus haut. Une fois ces complexes immuns présents dans les tissus, ces derniers activent la voie classique du complément ce qui induit la libération de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement des macrophages, des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des cellules dendritiques qui provoqueront une inflammation tissulaire à l'origine des lésions observées.[24]

Ainsi la physiopathologie du mécanisme lésionnel principal du lupus peut être résumée avec le schéma suivant :

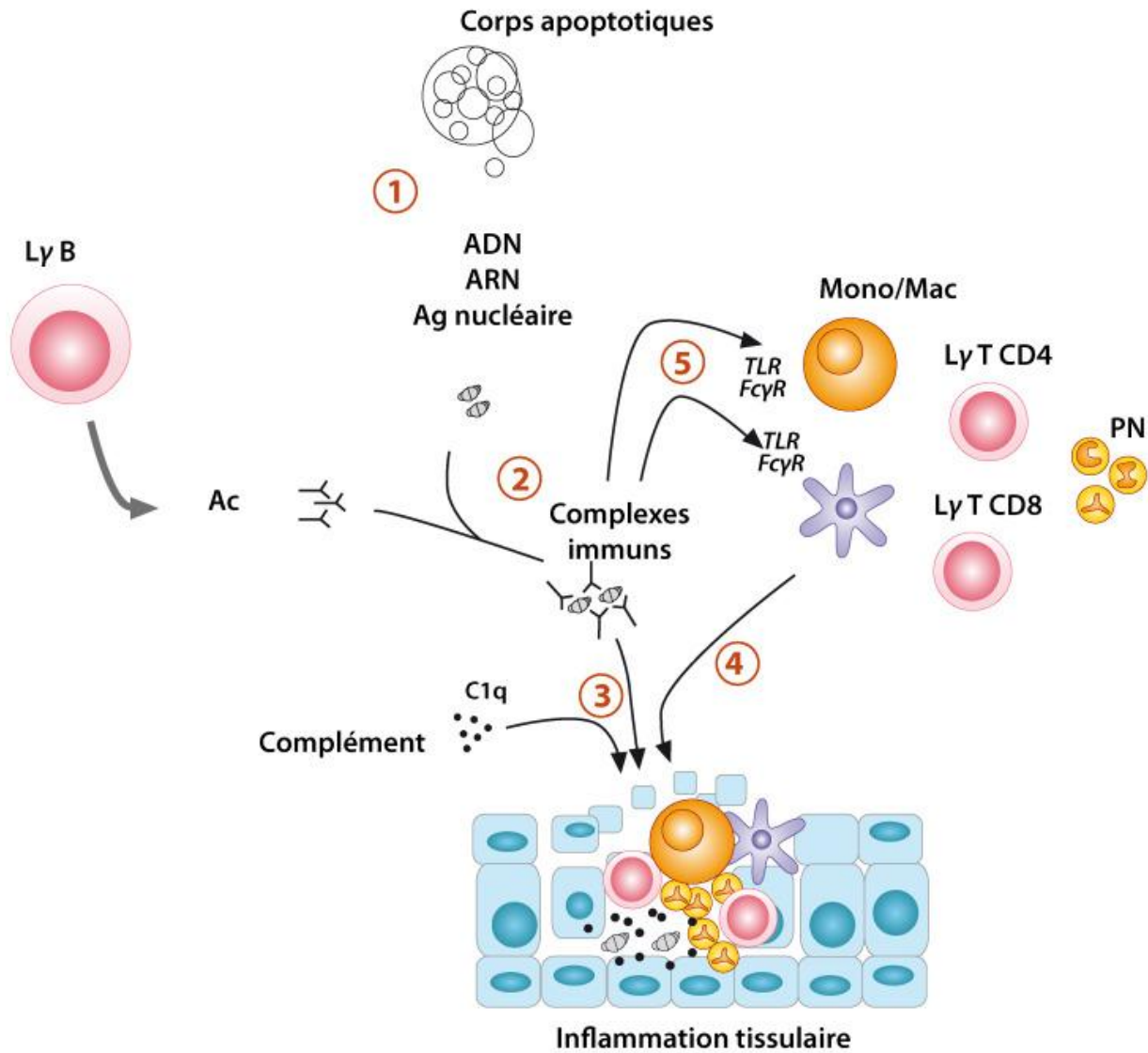


Figure 2 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique [24]

5. Manifestations cliniques

5.1. Signes généraux

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent, s'accompagne de fatigue de façon constante et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. [25, 26]

5.2. Signes cutanés

On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques [25], les lésions vasculaires, et enfin les lésions du lupus érythémateux neutrophilique. [26]

5.2.1. Lésions lupiques spécifiques

On distingue trois types de lésions cutanées lupiques ;

- **Le lupus érythémateux cutané aigu** : avec érythème malaire (vespertilio) (figures 3). Cet érythème des pommettes s'étend volontiers au décolleté, il prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux au visage. Plus rarement, il s'agit de lésions bulleuses.[25]



Figure 3 : Vespertilio, Erythème en ailes de papillon [25]

- **Le lupus érythémateux cutané subaigu** peut prendre deux aspects : un aspect papulo- squameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique (figure 4). Il est fortement lié à la présence d'auto- anticorps anti- SSA/Ro, surtout dans la variété annulaire. [27]



Figure 4 : Lupus érythémateux cutané subaigu du dos : forme annulaire [27]

- **Le lupus érythémateux chronique** est dominé par les lésions de lupus érythémateux discoïde plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulo- squameux (figure 5). Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopecie définitive, voire aux membres. [28]



Figure 5 : Lupus érythémateux cutané discoïde du pavillon de l'oreille [28]

5.2.2. Lésions vasculaires

Certaines de ces lésions traduisent une vasculopathie thrombosante. Elles sont alors souvent le marqueur d'un SAPL associé au Lupus. Il s'agit notamment du livédo ramifié

(figure 6), de l'atrophie blanche (figure 7), des ulcères de jambes (figure 8) et gangrène distale (figure 9).

D'autres lésions traduisent une modification du tonus vasculaire. Elles pourraient être un indice d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents : érythème et œdème péri- unguéal, à la sertissure des ongles et à la pulpe des doigts (figure 10). [29]

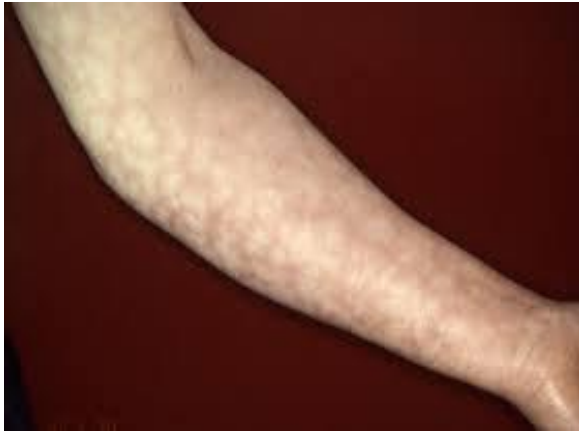


Figure 6 : Livédo ramifié



Figure 7 : Atrophie blanche



Figure 8 : Ulcère de jambes



Figure 9 : Gangrène distale digitale



Figure 10: Artérite digitale [29]

5.2.3. Lésions des muqueuses et des phanères

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus érythémateux actif, en particulier les ulcérations de la langue (figure 11) ou du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales.

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

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

Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus érythémateux actif. [30]



Figure 11: Érosions de la muqueuse linguale

5.3. Manifestations Rhumatologiques

Les manifestations articulaires et osseuses sont fréquentes, polymorphes et souvent inaugurales. Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations (doigts et poignets) (25 %), assez souvent d'arthrites (65 % des cas) avec parfois un véritable tableau de polyarthrite qui se différencie de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence de synovite importante et surtout d'érosions osseuses. Exceptionnellement, on observe des déformations liées à une subluxation des tendons des doigts dénommée rhumatisme de Jaccoud (figure 12). Des ténosynovites (surtout des fléchisseurs des doigts) sont possibles.

Les atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5 % des cas). Il s'agit essentiellement d'ostéonécroses aseptiques (tête fémorale, tête humérale) qui sont habituellement induites par la corticothérapie. Ces ostéonécroses pourraient être plus fréquentes quand il existe un syndrome des antiphospholipides. [31]



Figure12 : Mains de Jaccoud[31]

5.4. Manifestations rénales

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

Environ 50 % des malades atteints de lupus systémiques vus dans les années soixante- dix avaient une atteinte rénale, et pour 25 à 50 %, cette atteinte était présente dès le diagnostic, rarement inaugurale chez l'adulte. Dans 20 % des cas, la glomérulonéphrite se manifeste après plus de 5 ans d'évolution du lupus, impliquant une surveillance régulière pour le dépistage

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

Au cours d'une maladie lupique, la présence d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie >0.5g/j, d'une protéinurie isolée >1g/j ou d'une insuffisance rénale; doit faire réaliser une ponction biopsie rénale (PBR). La PBR permettra d'identifier l'un des 6 types de GN lupique. [32](ANNEXE I)

5.5. Manifestations neuropsychiatriques :

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

Ces manifestations ne se limitent pas aux convulsions et aux troubles psychiatriques organiques comme le laisserait supposer le huitième critère de classification de l'ACR. Mais de nombreuses autres atteintes neurologiques ont été répertoriées comme ayant un lien avec le lupus. [33](ANNEXE II)

La fréquence des manifestations psychiatriques varie entre 40 et 50 %. Elles peuvent être classées en trois catégories : [34]

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

5.6. Manifestations respiratoires

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

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

L'hypertension artérielle pulmonaire est rare. Son pronostic s'est amélioré avec l'usage de la prostacycline, des inhibiteurs de l'endothéline et des inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase [35, 36].

5.7. Manifestations cardiovasculaires

L'atteinte cardiaque au cours du lupus intéresse les trois tuniques du cœur mais reste dominée par la péricardite [37], qui est d'ailleurs incluse dans les critères diagnostiques de l'ACR. Elle est souvent latente parfois révélatrice et peut être associée à une pleurésie.

La myocardite est habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois par un trouble du rythme, à type de bloc de conduction, rarement complet. L'endocardite, dans sa forme anatomique majeure, se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive.[38]

Les atteintes vasculaires sont diverses, et se présentent principalement sous forme de syndrome de Raynaud qui est présent dans 20 à 30% des cas, les thromboses veineuses liée à la présence d'anticorps antiphospholipides responsable parfois d'ischémie distale ou de nécrose viscérale. [39]

5.8. Manifestations hématologiques

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

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

Les trois lignées cellulaires peuvent être touchées, mais l'anémie semble l'atteinte la plus fréquente, il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire. Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas. Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas. [40]

5.9. Manifestations digestives et hépatiques

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

L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3 % des cas, souvent lié à une hémolyse. [41]

5.10. Complications infectieuses

Elles tiennent une place importante dans la surveillance régulière des lupiques car elles sont fréquentes et parfois sévères.

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

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

Parmi les infections moins sévères, citons les arthrites septiques et les infections cutanées à staphylocoques, les infections à parvovirus B19, les efflorescences de verrues et les infections récidivantes des voies respiratoires ou des voies urinaires. [42, 43]

6. Manifestations Biologiques du lupus

6.1.Syndrome inflammatoire

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. Ainsi, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse.

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

Une anémie de type inflammatoire, normochrome, normocytaire, en général modérée, est fréquente.[44]

6.2. Anomalies hématologiques

Une anémie est notée chez 25 à 50 % des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire

L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément, est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse(20 à 40%).

Une leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40 % des cas). La neutropénie, rarement profonde, résulterait d'une apoptose augmentée des PNN.

Une thrombopénie souvent modérée (50 000-100 000/mm³) s'observe chez 10 à 50 % des cas. Associée à l'anémie hémolytique à test de Coombs positif, la thrombopénie auto-immune constitue le syndrome d'Evans (< 3% des lupus). Elle s'associe volontiers à un syndrome des anticorps antiphospholipides, avec accidents de thrombose.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) de type ant-prothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique (LAC) dépisté dans environ 20 % des cas. Cet ACC se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin, et est associé de manière hautement significative au syndrome des antiphospholipides, et en particulier aux thromboses vasculaires. [45]

6.3. Anomalies immunologiques :

- **Anticorps antinucléaires :** Ces auto-anticorps représentent un groupe hétérogène d'immunoglobulines reconnaissant des structures antigéniques situées dans le noyau des cellules. Lorsque la recherche d'ANA est positive, l'interprétation des résultats doit tenir compte non seulement du titre et de la spécificité des ANA mais aussi, et surtout, du contexte clinique qui a motivé sa prescription. Ils constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du lupus érythémateux systémique. Leur présence constitue le onzième critère de classification de l'ACR. [46]
- **Les anticorps anti- ADN natif :** Ils sont présents chez 70 % des sujets lupiques à un moment quelconque de l'évolution. Leurs taux est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES. [47]
- **Les anticorps antihistones :** Ils sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus érythémateux spontané et du lupus induit, médicamenteux ou autre. Le contraste entre la présence d'anticorps antihistones à titre élevé et l'absence d'anticorps anti- ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit. [48]

- **Les antinucléosomes** : Ils sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti- ADN natif.[48]

- **Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles** : Ces anticorps reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits ARN. Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont : [46- 49]
 - **Les anticorps anti-U 1-RNP** : observés chez 40 % des lupus, ils associent un syndrome de Raynaud avec une composante myositique.
 - **Les anticorps anti- Sm** sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification.
 - **Les anticorps anti- SSA (Ro)** sont présents chez 30 à 50 % des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous- types cliniques ou clinico-biologiques, en particulier le lupus érythémateux cutané subaigu, les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout) ainsi que le lupus néonatal (avec des lésions cutanées et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital).
 - **Les anticorps anti- SSB (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.

- **Autres Auto-anticorps de valeur diagnostique et pronostique** :
 - **Anticorps anti-ribosomes** : Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus, et semblent associés à un risque augmenté d'atteintes neuropsychiatriques.
 - **Anticorps antiphospholipides** : Ce sont des anticorps dirigés contre des protéines associées aux phospholipides (anti-cardiolipine, anti bêta2GPI, ACC). Lorsqu'ils persistent à titre significatif, sont fréquemment associés aux manifestations cliniques suivantes: thrombopénie, thrombose veineuse ou artérielle, AVC, avortements répétés, livedo réticulaire, toutes manifestations groupées sous le terme de SAPL. [50-51]

- **Facteur rhumatoïde et anticorps antiprotéines /peptides citrullinées (ACPA) :** Les lupus avec facteurs rhumatoïdes ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans facteurs rhumatoïdes. Les ACPA ou anti- CCP sont habituellement absents chez les lupiques. Plus fréquents en cas de polyarthrite chronique associée, ils doivent faire évoquer une association avec une polyarthrite rhumatoïde authentique. Cette association est souvent appelée « rhupus ». [51]
 - **Anticorps anti- C1q :** Retrouvés chez 50 % des lupus, 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 [52- 53].
- **Hypocomplémentémie :** Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques. Elle peut relever soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline, soit d'un déficit congénital partiel ou complet, en un facteur du complément. Ainsi, 80% des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4 et un déficit homozygote est exceptionnel. Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à 0 unité, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux. [46]
- **Complexes immuns et cryoglobuline :** La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines et se traduit par une chute de CH50, de C4, et rarement de C3. Elle est très fréquente au cours du lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. La présence d'une cryoglobuline mixte, de type III, dans le sérum est rapportée chez 25 % des lupus rhumatologiques et 20 à 60 % des lupus vus en médecine interne et en néphrologie. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associée assez souvent à une vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus HCV.[46]

6.4. Bilan rénal

L'atteinte rénale doit être systématiquement recherchée par une bandelette urinaire au cours du suivi d'une maladie lupique. Le tableau le plus fréquent comporte une protéinurie de type glomérulaire.

Une créatininémie initiale $> 100\mu\text{mol/l}$ et son absence de normalisation après 48 semaines de traitement sont des marqueurs associés à un risque accru d'insuffisance rénale chez les patients avec LED.[54]

7. Formes particulières du lupus

7.1. Lupus Erythémateux chez l'enfant

Le LES à début pédiatrique est une maladie rare puisque le diagnostic est porté avant l'âge de 16 ans dans 15 à 20 % des cas.[55]

Le LES pédiatrique est plus grave que le LES de l'adulte, du fait notamment de la plus grande fréquence de l'atteinte rénale, souvent d'emblée sévère, et de la plus grande fréquence d'atteinte neuropsychiatriques [55, 56]. Les signes cutanés et articulaires sont les plus fréquents à la phase initiale de la maladie.

L'atteinte rénale est particulièrement fréquente et grave chez l'enfant et doit être détectée systématiquement et régulièrement par la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire. Elle est présente chez 30 à 80 % des enfants et est souvent d'emblée sévère [55, 57, 58]. Il s'agit de l'atteinte grave la plus fréquemment observée au cours du LES pédiatrique et sa survenue est un facteur péjoratif pour l'évolution à long terme.

L'existence d'une hypertension artérielle initiale et la présence d'anticorps antiphospholipides seraient des facteurs de risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale. [58]

Les principales autres particularités pédiatriques sont la faible fréquence du lupus érythémateux discoïde, la survenue de pancréatites aiguës parfois très graves [59], et l'absence de complications liées à l'athérosclérose. [60]

Les manifestations biologiques sont également identiques à celles de l'adulte. Seule la fréquence des différents autoanticorps varie. Les facteurs antinucléaires (FAN) sont présents dans 94 à 100 % des LES pédiatriques [55]. Les anticorps anti- Sm se rencontrent dans 11 à 45 % des LES pédiatriques, les anticorps anti- SSA dans 14 à 40 %. Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 5 à 43 % des cas.[55]

7.2. Lupus et grossesse :

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

7.2.1. Le lupus chez la mère

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post- partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre. Cependant il s'agit souvent de poussées peu sévères et nombre d'entre elles se manifestent soit par une thrombopénie modérée, soit par une hypertension artérielle avec protéinurie ou insuffisance rénale évoquant plutôt une maladie foeto-placentaire qu'une véritable poussée lupique. [61]

Les études contrôlées récentes montrent une fréquence accrue de poussée à l'occasion d'une grossesse chez une lupique stabilisée. Il s'agit souvent de poussées peu sévères. Le risque d'exacerbation est en revanche certain si la grossesse survient au cours d'un lupus non stabilisé par le traitement depuis au moins six mois, a fortiori s'il existe une atteinte rénale. Quoi qu'il en soit, rappelons qu'il est exceptionnel de proposer une interruption thérapeutique de grossesse pour le seul fait que la patiente est atteinte d'une maladie lupique sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance cardiaque décompensée, de poussée subintrante viscérale grave. [61]

7.2.2. Le lupus chez le fœtus

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 % environ ; la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale. Les morts fœtales non liées à une néphropathie lupique hypertensive sont habituellement associées avec la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipines. Ces anticorps prédisposent à des avortements répétés, ceux-ci, dans des études rétrospectives, étant d'autant plus fréquents que le titre des anticorps antiphospholipides est augmenté. La chance de mener une grossesse à terme est d'autant plus élevée qu'il n'existe pas d'antécédent d'avortement lors des grossesses précédentes. [61]

7.3. Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides :

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une affection auto-immune caractérisée au plan clinique par des événements thrombotiques ou obstétricaux [62,63] et au plan immunologique par la présence d'auto-anticorps favorisant la thrombose.[63, 64]

La fréquence des anticorps anti-phospholipides au cours du LES varie selon les séries de 17 à 87 % [65]. Ils compliquent la maladie en ajoutant une composante vaso-occlusive à la composante inflammatoire aggravant ainsi le pronostic des patients porteurs d'un lupus avec APL.

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, la livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire.[66]

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

Tsuruta et al [67] ont rapporté dans leur étude portant sur des patients avec une néphropathie lupique que la positivité des APL représentait un facteur de risque de survenue d'événements thrombotiques ainsi qu'une association statistiquement significative entre la présence des APL et l'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique.

7.4. Lupus induit :

Il s'agit habituellement de lupus iatrogène, lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, ils représentent environ 10 % des malades lupiques.

Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires:

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

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

Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants et par un sex-ratio de 1.

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

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

À l'arrêt du produit inducteur, les signes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois, parfois à l'aide d'adjonction de corticoïdes. Les signes biologiques régressent,

avec disparition des Ac antihistones en l'espace de 3 mois et normalisation plus rapide du complément. Les AAN, testés en immunofluorescence indirecte, voient leur taux diminuer, mais il est fréquent de noter une persistance indéfinie d'AAN.

À côté des produits inducteurs médicamenteux, d'autres substances sont susceptibles d'induire une symptomatologie clinique lupique: signalons les injections de silicone ou l'exposition à la silice, les injections de collagène bovin dans un but esthétique, et les produits aromatiques à base d'hydrazine, les graines de luzerne ou contenant de la L-canavanine. [68]

7.5. Formes associées

Une connectivité mixte de type syndrome de Sharp peut inaugurer un lupus pendant plusieurs années. Elle rassemble les signes suivants : sclérodactylie, doigts boudinés, phénomène de Raynaud, polyarthrite, myosite, et la présence d'anticorps anti- U1-RNP 70kD. Ce syndrome de Sharp peut évoluer vers une connectivité majeure dont le lupus systémique.

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

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

Les autres maladies auto-immunes associées au lupus sont liées à un terrain génétique de prédisposition commun possible : citons les dermatoses bulleuses (pemphigus, pemphigoïde à IgA), la cirrhose biliaire primitive et les hépatites auto- immunes dont le type

Il comporte des signes clinico-biologiques proches du lupus systémique (hépatite « lupoïde »), la myasthénie avec ou sans thymome, le diabète avec auto- anticorps anti-récepteur de l'insuline et *Acanthosisnigricans*... Diverses vascularites des vaisseaux de petit, moyen et gros calibres ont été décrites en association avec un lupus systémique, y compris des vascularites à ANCA. [69]

8. Diagnostic du LES

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

La société américaine de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR) a proposé une classification de onze critères basés sur des symptômes cliniques (tableau 1). Les anomalies sérologiques permettront de conforter le diagnostic. [2, 70]

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

Critères	Définitions
1. Eruption malaire	Erythème malaire en aile de papillon
2. Lupus discoïde	Erythème en placards avec des squames kératosiques adhérentes
3. Photosensibilité	Eruptions cutanées résultant d'une réaction inhabituelle au soleil
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngiennes	Ulcères oraux ou nasopharyngés habituellement douloureux
5. Polyarthrite non érosive	Impliquant au moins deux articulations périphériques et caractérisée par des douleurs, une augmentation de volume ou un épanchement articulaire
6. Atteinte des séreuses (pleurésie ou péricardite)	<ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie : épanchement pleural - Péricardite : documentée par un E.C.G.
7. Atteinte rénale	<ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie > 0,5g/jour - Présence de cylindres dans les urines (G.R., hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires...)
8. Atteinte neurologique	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsion - Psychose
9. Atteinte hématologique	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique avec une hyper-réticulose - Ou leucopénie < 4000/mm³ - Ou lymphopénie < 1500/mm³ - Ou thrombocytopénie < 100 000/mm³ En l'absence de cause médicamenteuse
10. Désordre immunologique	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'anticorps anti-ADN natif - Ou d'Ac Anti-Sm - Ou fausses sérologies syphilitiques
11. Anticorps antinucléaires	Taux anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs de lupus

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

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

9. Diagnostic différentiel

Un LES peut être confondu avec d'autres maladies et/ou infections, il est donc important d'effectuer des examens aidant à exclure ces différents diagnostics différentiels. [46]

9.1. Infections

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

9.2. Polyarthrite rhumatoïde

Il peut être parfois difficile de dissocier un LES d'une polyarthrite rhumatoïde. Pour ce faire, on recherchera alors la présence d'anticorps anti-protéine citrulinée (Anti-CCP). Ce type d'anticorps sera retrouvé uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde ce qui permettra de poser le diagnostic.

9.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren

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

10. Pronostic du Lupus

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

Ce pronostic est actuellement lié à quatre facteurs: [71]

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

11. Traitements du lupus

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

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

- Eviter l'exposition aux œstrogènes (contraception orale),
- Eviter l'exposition au soleil et utiliser une crème solaire avec un indice de protection élevé sur toutes les zones découvertes du corps.

Tous les traitements efficaces ont également des effets indésirables importants. C'est pourquoi le traitement du lupus est personnalisé et adapté à chaque individu, selon l'estimation du bénéfice par rapport au risque au niveau de chaque patient.

Les traitements actuels du lupus ont été séparés en deux catégories :

- Les traitements dits conventionnels, largement acceptés dans le monde médical. Seuls, ils seront essentiellement utilisés dans les formes bénignes de la maladie,
- Les traitements immunosuppresseurs, n'ayant pas forcément tous l'indication pour le lupus. Ils sont utilisés pour traiter les formes sévères de lupus.[72]

11.1. Les traitements conventionnels

Il existe trois classes de médicaments indiqués dans le traitement du lupus à travers le monde : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) et plus particulièrement l'aspirine, les anti-malariques et les corticostéroïdes. [72, 73]

11.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'aspirine est souvent proposée dans les formes mineures, en particulier cutané-

articulaire. En effet, les anti-inflammatoire non stéroïdiens (A.I.N.S) sont efficaces dans le traitement des symptômes articulaires (arthralgie, arthrite) associés à la maladie.

11.1.2. Les anti-malariques de synthèse

Bien que leur mode d'action soit inconnu, ils semblent particulièrement indiqués pour les atteintes cutanées et articulaires de l'affection ainsi que dans les formes pleuro-péricardiques. Les anti-malariques les plus souvent prescrits sont l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la chloroquine (Nivaquine®).

11.1.3. Les corticostéroïdes

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

11.2. Les immunosuppresseurs

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive et immuno-modulatrice sont largement employées au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales, rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.[74]

- **Le cyclophosphamide (CY)**, connu sous le nom **Endoxan®**, est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées [75]. Il est indiqué en début de traitement des formes sévères de la maladie afin d'amener rapidement le patient en rémission. Il est en général administré en IV de manière répétée sur une période plus ou moins longue (perfusion mensuelle pendant six à douze mois). [76]
- **L'azathioprine (AZA, Imuran®)** est encore utilisé dans la prévention du rejet de greffe et plus particulièrement les greffes rénales même si le traitement de référence

est maintenant l'association Mycophenolate Mofétil (M.M.F.) et Tacrolimus. Son utilisation *per os* s'est montrée efficace sur les manifestations rénales et hématologiques du lupus. [72]

- **Le Mycophenolate Mofetil (M.M.F. ou Cellcept®)** inhibe de façon sélective la prolifération des cellules T à un stade tardif de leur maturation, mais ais son action sur les lymphocytes B est plus importante, d'où son utilisation pour prévenir les rejets de greffe. C'est une molécule nouvellement utilisée pour traiter les atteintes rénales d'un lupus réfractaire. [76, 77]
- **La ciclosporine (Neoral®)** n'a pas montré son efficacité dans le lupus sévère. Cependant, dans certaines conditions, elle peut permettre de réduire les autres traitements mais sans influencer significativement le taux d'anticorps. [78]
- **Les Immunoglobulines en intraveineuse** ont été employées à forte dose, mais leur utilisation reste marginale en raison des effets secondaires qu'elles peuvent entraîner. [79, 80]

11.3. Biothérapie et immunomodulation

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

1. L'inhibition de l'activation du système immunitaire (en particulier de la synthèse d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les cellules du soi) ;
 2. L'élimination des auto-anticorps et des CI pathogènes ;
 3. L'inhibition des agressions tissulaires induite par ces auto-anticorps et ces CI.
- **Lerituximab** est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est une molécule présente sur tous les lymphocytes B matures mais qui n'est exprimée ni sur les lymphocytes pré-matures B, ni sur les plasmocytes. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B par un mécanisme de cytotoxicité lié au fragment Fc des Immunoglobulines (Ig), par activation du complément ou par apoptose directe. [81, 82]

- D'autres anticorps monoclonaux, les anti-CD22 comme **l'Epratuzumab** ou **l'Alemtuzumab** représenteraient de bons candidats capables d'inhiber la surexpression des L_B dans le lupus. En effet, le CD22 est une molécule spécifique de ces lymphocytes. [83,84]
- **Atacicept** est une molécule au mécanisme d'action totalement innovant puisqu'il s'agit d'un antagoniste spécifique de BLYS et APRIL, modulateurs des fonctions des lymphocytes B. La capacité d'Atacicept à bloquer les effets de BLYS et d'APRIL lui permet de diminuer le nombre de lymphocytes B et en conséquence les taux d'anticorps. Par conséquent ce traitement pourrait ralentir la progression de la maladie [85].
- **L'abatacept (Orencia®)** (Bristol-Myers Squibb) est une protéine de fusion formée de CTLA-4 et du fragment Fc d'une IgG1. Elle se fixe sur B7 avec une affinité supérieure à CD28 et permet d'inhiber son interaction activatrice pour le lymphocyte T. L'abatacept a une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde. Les essais de phase II/III dans les atteintes rénales et extrarénales du lupus n'ont pas atteint leur objectif principal. [86,87]

12. Exploration Immunologique

Comme toute connectivite, l'exploration immunologique du LED repose sur une démarche dichotomique comprenant tout d'abord un test de dépistage global des Anticorps antinucléaires puis un ou des tests spécifiques permettant leur identification (Ac anti-DNAn, anti-nucléosomes, anti-histones, anti-ENA).

12.1. Dépistage des anticorps antinucléaires

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

L'IFI est une technique de référence pour le dépistage des ANA. Elle repose sur l'utilisation de cellules Hep 2 (Human Epithelial Cell Line type 2) dont les structures nucléaires sont reconnues par les Ac du patient. En pratique, Cette technique consiste à déposer le sérum du

patient sur une lame contenant l'antigène des auto-anticorps recherchés. Après incubation et lavage de la lame, on ajoute des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par un fluorochrome. Ces anticorps iront alors se coupler avec les auto-anticorps nucléaires provenant du sérum du patient. Après un second lavage, la lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence qui captera l'émission de fluorescence du fluorochrome qui ne sera présente que s'il y a les auto-anticorps (Figure 13).

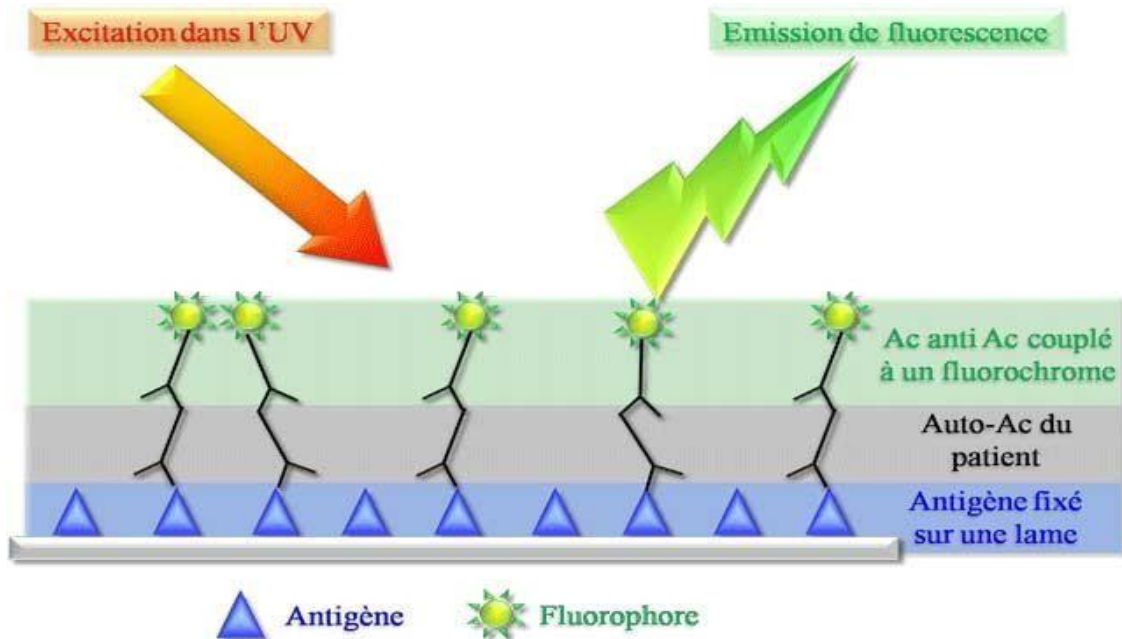


Figure 13 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.

Ce test se révèle positif dans le cas où le titre (inverse de la dernière dilution positive) sera supérieur au 1/80ème. La spécificité des AAN doit alors être précisée. Le laboratoire d'analyse peut alors procéder à la recherche d'anticorps anti-ADN natif et ce même si la prescription d'examen biologiques ne le prévoit pas.

Les aspects de fluorescence observés à l'IFI sont de type homogène (figure 14), moucheté (figure 15), nucléolaire (figure 16), ou de cytoplasmique (figure 17). Ces aspects de fluorescence peuvent être attribués à différentes spécificités antinucléaires.[88 ,89]

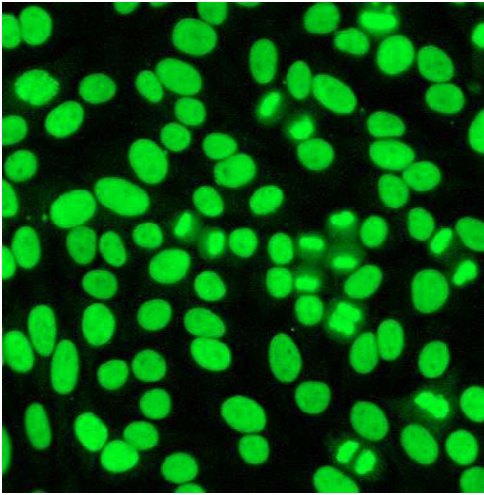


Figure14 : Fluorescence nucléaire homogène

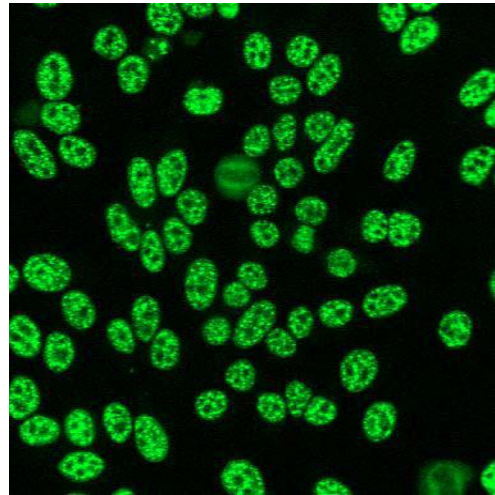


Figure 15 : Fluorescence mouchetée

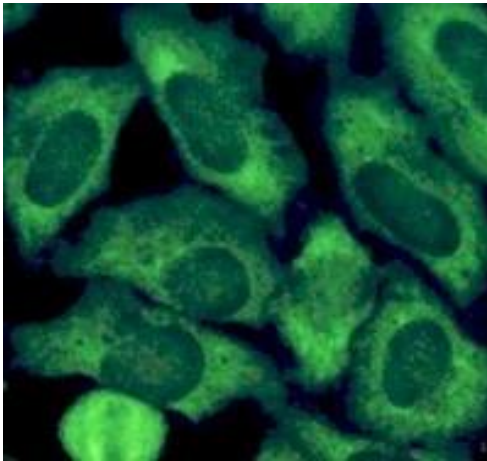


Figure 16 : Fluorescence nucléolaire

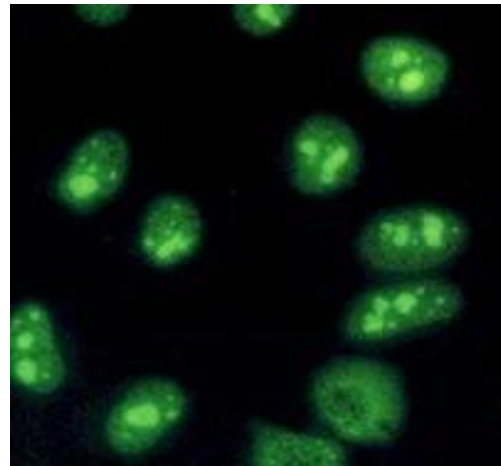


Figure 17 : Fluorescence cytoplasmique

Au cours du LES, la fluorescence du noyau est le plus souvent homogène avec un marquage des chromosomes dans les cellules en mitose, témoin de la présence d'Ac anti-chromatine sériques (Figure 9). La fluorescence mouchetée correspond à la présence d'Ac anti-ENA et peut être masquée par le marquage homogène du noyau (Figure10). Au total, la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 constitue le test de dépistage de choix des ANA en cas de suspicion clinique de LES [90].

12.2. Identification des Auto-anticorps

Lorsque le test de dépistage est positif, il faut alors envisager l'identification des ANA. Ces auto-Ac peuvent reconnaître un grand nombre d'épitopes distincts. Bien que la localisation et/ou l'aspect de la fluorescence ne permettent pas de préciser le ou les antigènes reconnus, ils permettent cependant une orientation diagnostique. En fonction de ces résultats et du contexte clinique, différents tests peuvent être pratiqués.[91,92, 93]

12.2.1. Dosage des anticorps anti-ADN natif

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

12.2.1.1. Test de FARR

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

Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés (Figure 18).

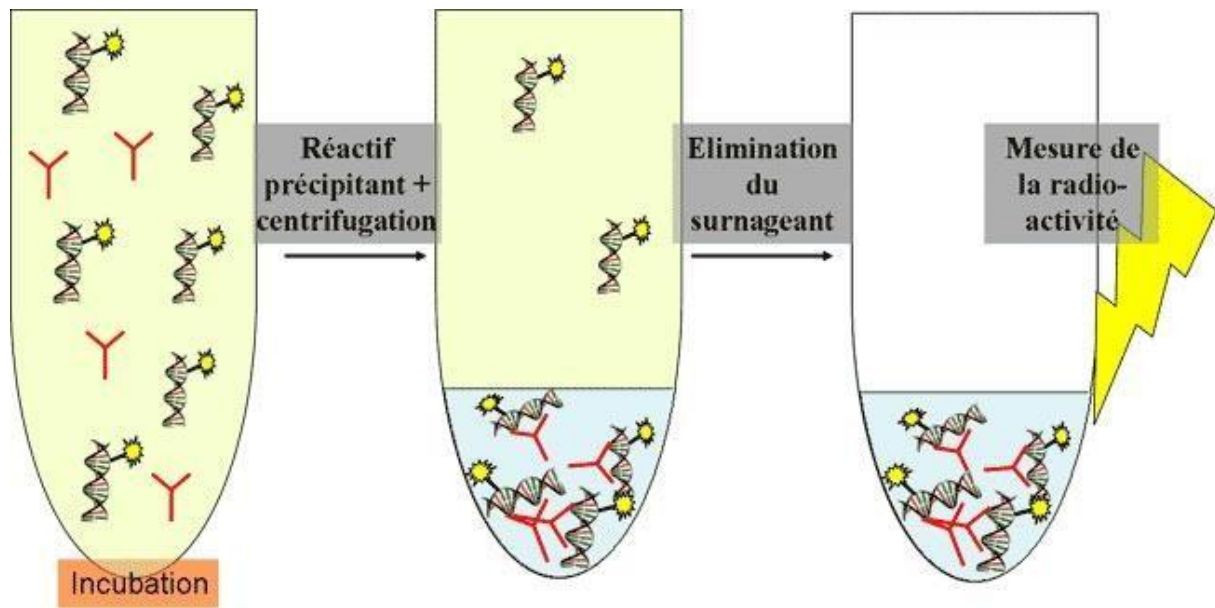


Figure 18 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique.

12.2.1.2. IFI sur *Crithidia luciliae*

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* présente une bonne spécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN. On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé : *Crithidia luciliae*. Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie. Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps. Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de Farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs. (Figure 19)

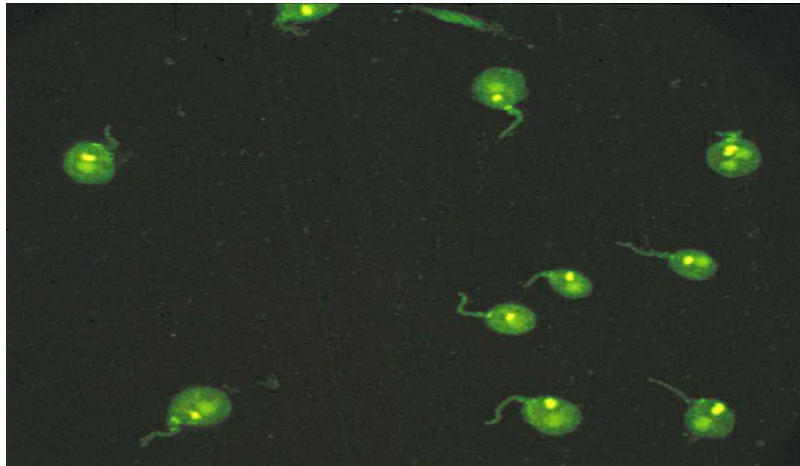


Figure 19: Ac anti-DNA positifs par IFI sur *Crithidia luciliae*

12.2.1.3. ELISA

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

Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'antigènes nucléaires. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incuber. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme. Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui génèrera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Figure 20). [90,94, 95, 96]

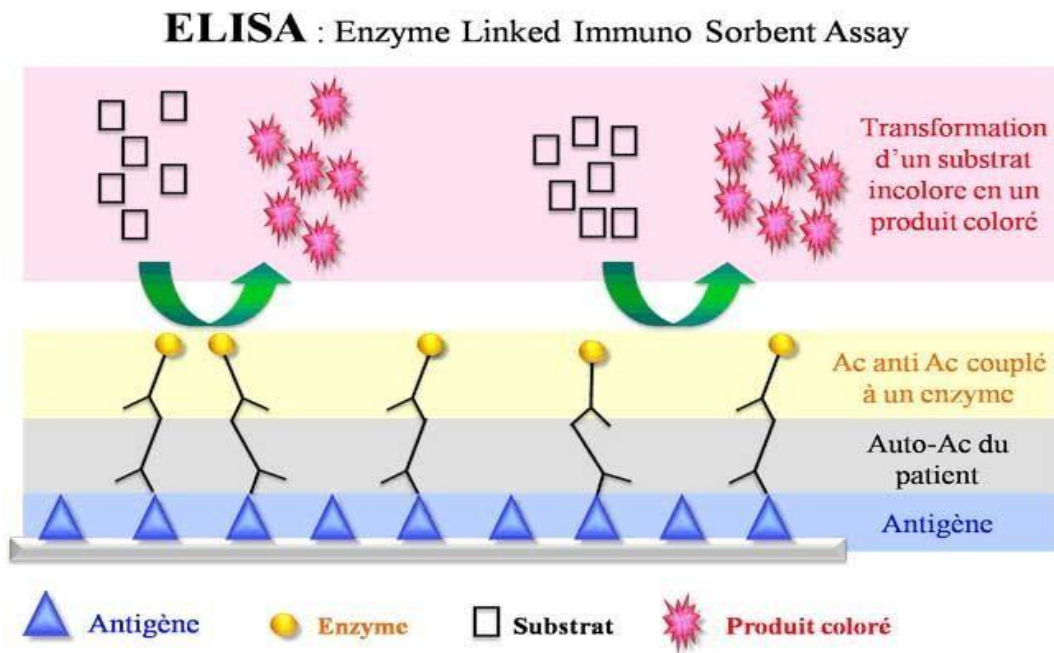


Figure 20: Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA

12.2.2. Identification des anticorps anti-histones et anti-nucléosomes

Les Ac anti-histones et anti-nucléosomes sont détectés généralement par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa ou immunodot utilisant respectivement comme substrat antigénique des fractions de nucléosomes et d'histones purifiées.[91, 92]

12.2.3. Identification des anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles

Plusieurs techniques sont actuellement utilisées pour rechercher les Ac anti-ENA, en effet, hormis les techniques immuno-enzymatiques (ELISA, immunodot, immunoblot). Ces techniques permettent, en une réaction, de détecter plusieurs Ac, la sensibilité et la spécificité de ces tests sont en cours d'évaluation dans plusieurs laboratoires spécialisés en auto-immunité. En pratique de laboratoire, le test d'ELISA demeure le plus utilisé vu son accessibilité et sa rentabilité. [97]

1. Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective prospective de type descriptif et analytique, réalisée au sein du laboratoire de Biochimie, unité Immunologie du CHU de Tizi-Ouzou, unité Nedir Mohamed, durant la période allant de janvier 2019 à Avril 2019.

2. Population cible

L'étude a concerné des patients atteints de la maladie lupique diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997, explorés sur le plan immunologique au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi-Ouzou.

2.1. Critères d'inclusion

- Patients atteints de LES diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1997;
- Patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique.

2.2. Critères d'exclusion

- Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable (fiche de renseignement absente ou incomplète) ;
- Patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé ou incomplet.

3. Matériel et méthodes

3.1. Etude rétrospective

Notre étude rétrospective a concerné l'exploitation des dossiers de 34 patients lupiques explorés durant l'année 2018.

Les données suivantes ont été récupérées des fiches de renseignement (ANNEXE IV) des patients :

- Nom ;
- Prénom ;
- Age ;
- Service ;

- Date de prélèvement ;
- Date du début des troubles ;
- Diagnostic clinique suspecté ;
- Signes cliniques.

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

3.1. Etude prospective

L'étude a concerné 32 patients lupiques explorés et recrutés sur une période de 4 mois allant de Janvier jusqu'à Avril 2019.

3.1.1. Matériel

- **Petit matériel de laboratoire**
 - Pipettes 5,100, 200-300 et 500 microlitres ;
 - Cônes jetables ;
 - Tubes de 4 ml ;
 - Récipient de 1 litre ;
 - Barrette de 8 puits sécables ;
 - Micropipettes étalonnées ;
 - Pipettes multicanaux ;
 - Tubes en plastique ou en verre ;
- **Appareillage**
 - Centrifugeuse à tubes de 5 ml.



Figure 21: Centrifugeuse

- « Chaine Elisa » constituée d'un incubateur agitateur, un laveur, un lecteur de microplaques par spectrophotométrie UV-Visible et enfin un logiciel de traitement de résultats en titre de densité optique « Gen5 »



Figure 22: Incubateur agitateur



Figure 23 : Laveur de microplaques



Figure 24: Lecteur de microplaques

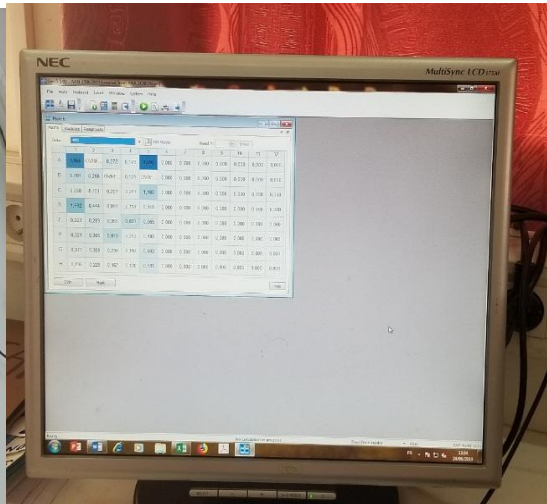


Figure 25: Logiciel de traitement des résultats

- Automate « Cobas INTEGRA 400 plus »



Figure 26: « Cobas INTEGRA 400 plus »

3.1.2. Méthodes

Afin d'assurer la qualité et la traçabilité de nos résultats, nous avons procédé notre exploration biologique en suivant une démarche bien précise constituée de trois étapes principales :

- Etape pré-analytique
- Etape analytique
- Etape post-analytique

3.1.2.1. Etape pré-analytique : Prélèvement, centrifugation, récupération du sérum et étiquetage des échantillons

La prise du sang est effectuée sur un sujet à jeun au niveau des veines du pli du coude et est recueilli sur tube sec ;

Le sang prélevé est préalablement étiqueté pour chaque patient et est envoyé au laboratoire accompagné d'une fiche de renseignement.

Le sang est laissé à température du laboratoire jusqu'à la formation d'un caillot. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé à 3500trs /min pendant 03 minutes.

Le sérum est ensuite récupéré, étiqueté avec les informations correspondantes aux patients, enregistré dans notre fichier Excel et puis conservé à température ambiante pour être utilisé par la suite dans les différents dosages immunologiques et biochimiques prévus. Si le test n'est pas fait dans les premières 8h, le sérum sera conservé sous une température de +4C°.

3.1.2.1. Etape analytique et post-analytique :

Chaque sérum a bénéficié d'un bilan immunologique et d'un bilan biochimique.

- **Le bilan Immunologique a comporté :**

- La recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) ;
- Le dosage d'anticorps anti-DNAn (natif) ;
- La recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA): anti-SSA, Anti-SSB, Anti-Sm, Anti Sm/RNP, Anti Scl-70 et Anti Jo-1.

- **Le bilan biochimique a porté sur :**

- Le dosage des facteurs C3 et C4 du complément sérique ;
- Le dosage de l'urémie ;
- Le dosage de la créatininémie.

❖ Exploration immunologique

➤ Dépistage des ANA : Test ELISA

• Principe de la Technique ELISA appliquée à la recherche des anticorps antinucléaires

- Des antigènes extraits de cellules Hep-2 sont fixés sur les puits d'une plaque de micro-titration ;
- Les sérums dilués de patients sont ajoutés dans différents puits ;
- Après une étape d'incubation, les anticorps non liés aux antigènes sont éliminés par lavage ;
- Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient ;
- Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage.
- Addition d'un substrat chromogène 3,3',5,5'Tétraméthylbenzidine (TMB) ;
- Incubation puis arrêt de la réaction par l'addition d'une solution stop (acide sulfurique) ;
- Mesure de la densité optique.

• Protocole : (ANNEXE V)

• Calcul des résultats

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur (en unités) affectée au contrôle faible.

La valeur en unités est indiquée sur l'étiquette du flacon de contrôle ELISA positif faible en ANA.

$$\text{Valeur de l'échantillon (Unités)} = \left(\frac{\text{Do de l'échantillon}}{\text{DO du contrôle faible}} \right) * \text{Valeur du contrôle faible (Unités)}$$

- **Interprétation des résultats**

Les échantillons peuvent être interprétés comme négatifs, modérément ou fortement positifs selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

- Négatif : < 20 UA/ml
- Modérément positif : 20 – 60 UA/ml
- Fortement positif : sup 60 UA/ml

➤ **Identification**

 **Dosage des anticorps anti-ADN natifs**

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

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

A	A1 : Contrôle négatif
B	B1 : Contrôle positif
C	C1 : Calibrateur A
D	D1 : Calibrateur B
E	E1 : Calibrateur C
F	F1 : Calibrateur D
G	G1 : Calibrateur E
H	A partir de HT : Echantillon



Figure 27: microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADNn

- **Protocole :** (ANNEXE VI)
- **Calcul des résultats**

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

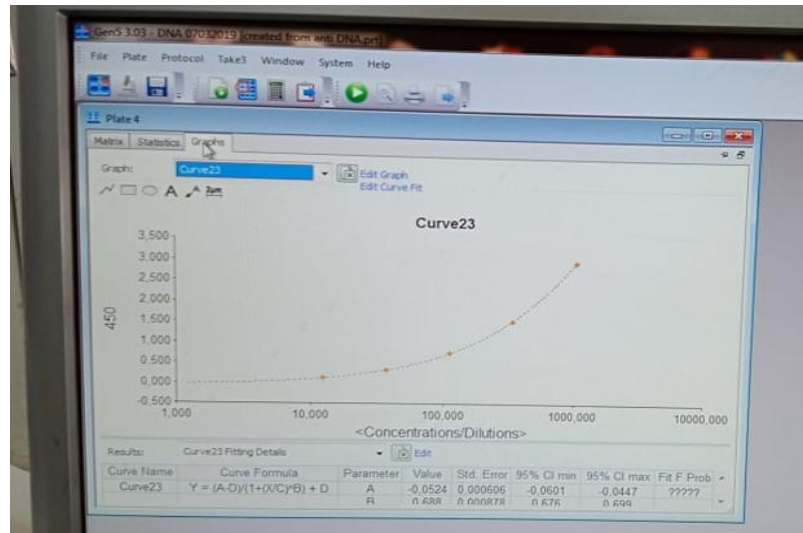


Figure 28 : Courbe de Calibration des anticorps anti-DNA

• Interprétation des résultats

- Négatif : < 30 UI/ml
- Douteux : 30-75 UI/ml
- Positif : sup 75 UI/ml

🚦 Recherche des anticorps anti-nucléaires solubles

• Principe de la technique Elisa appliquée au dosage des anticorps antinucléaires solubles

- Chaque puits à l'intérieur d'une barrette de 8 puits est coaté avec l'un des antigènes nucléaires ;
- Les sérums dilués des patients sont ajoutés aux puits ;
- Après une étape d'incubation, les anticorps non liés aux antigènes sont éliminés par lavage ;
- Dépôt d'un un anticorps anti-IgG humaine conjugué ;
- L'excès de conjugué marqué non lié est éliminé par lavage ;
- Le conjugué lié est visualisé en utilisant du TMB ;
- L'acide sulfurique est ajouté à chaque puits pour arrêter la réaction ;
- Le produit induit est coloré en jaune et la densité optique est lue à 450 nm.

(A)	A1 → A12 Contrôle seuil
(B)	B1 → B12 Contrôle positif
(C)	C1 → C12 Ligne test SSA
(D)	D1 → D12 Ligne test SSB
(E)	E1 → E12 Ligne test Sm
(F)	F1 → F12 Ligne test Sm/RNP
(G)	C1 → C12 Ligne test Scl70
(H)	C1 → C12 Ligne test Jo1

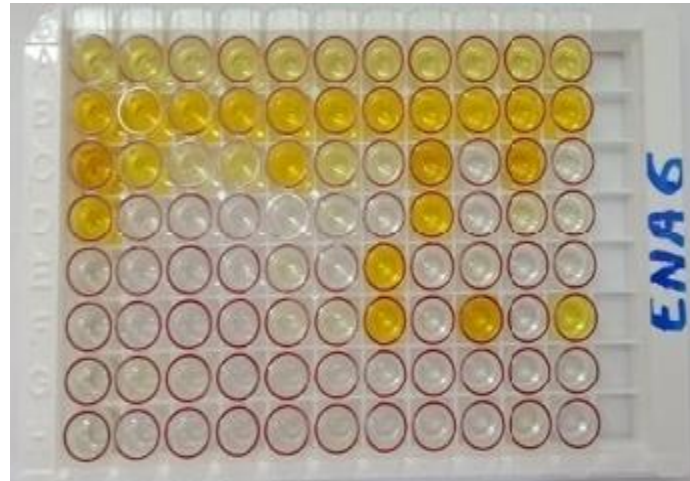


Figure 29 : microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA

- **Protocole :** (ANNEXE VII)
- **Calcul des résultats**

Pour calculer le résultat ENA de chaque échantillon, utiliser la formule suivante :

$$\text{Valeur du contrôle échantillon} = \text{DO contrôle positif ou échantillon} / \text{DO contrôle seuil} * 10$$

❖ Exploration Biochimique

➤ Dosage des fractions du complément

• Dosage de la fraction du complément C3

Principe : Test immuno-turbidimétrique

Le C3 humain forme un précipité en présence d'un antiserum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Les valeurs normales se situent dans l'intervalle : **0.9-1.8 g/l**.

• Dosage de la fraction du complément C4

Principe : Test immuno-turbidimétrique

Le C4 humain forme un précipité en présence d'un antiserum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Les valeurs normales se situent dans l'intervalle : **0.17-0.4 g/l**.

➤ Dosage de la créatinine

Principe : Méthode enzymatique colorimétrique

La méthode enzymatique est fondée sur la détermination de l'eau oxygénée après transformation de la créatinine à l'aide de créatininase, créatinase et sarcosine-oxydase. L'eau oxygénée libérée réagit avec l' amino-4 phénazone et l'acide 2, 4,6-triiodo-3-hydroxybenzoïque (HTIB) pour former une quinoneimine chromogène.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à l'activité de la créatinine et est mesurée par photométrie. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

Les valeurs normales se situent dans l'intervalle: **5-12 mg/l**

➤ **Dosage de l'urée**

Principe : Test cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase

Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate. Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former du L-glutamate.

Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD + pour chaque mole d'urée hydrolysée.

La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon. Elle est déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.

Les valeurs normales se situent dans l'intervalle: **0.30-0.50 g/l**

4- Saisie des données et analyse statistique

La saisie des données de l'étude a été sur un tableau Excel 2013, avec une méthode descriptive uni-variée utilisant des pourcentages et des moyennes.

Le test KHI-deux, avec le logiciel COMPARE 2 a été utilisé pour la comparaison des fréquences. Un résultat est considéré comme étant statistiquement significatif si le P est inférieur à 0.05 ($P < 0.05$).

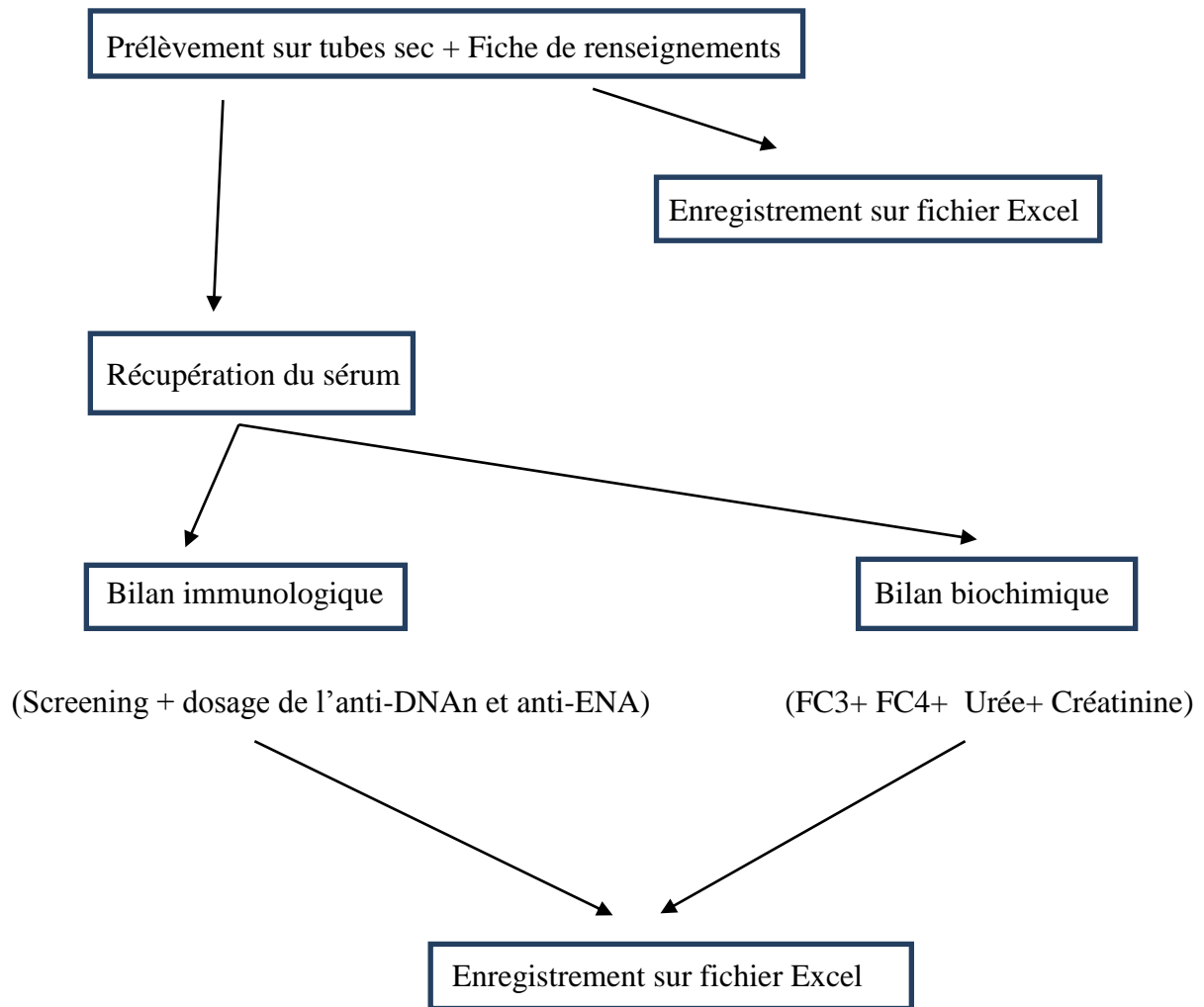


Figure 30 : Schéma récapitulatif de notre étude prospective

1. Caractéristiques des patients de notre série d'étude

1.1. Caractéristiques sociodémographiques

1.1.1. Répartition des patients selon les services demandeurs

Tableau 3 : Répartition des patients selon les services demandeurs

Service	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Médecine Interne	29	44
Néphrologie	10	15.2
Rhumatologie	08	12.2
Pédiatrie	07	10.60
Hématologie	03	4.5
Dermatologie	02	3.02
Maladies infectieuses	02	3.02
Médecine néonatale	01	1.51
Neurologie	01	1.51
Neuro-chirurgie	01	1.51
PU- Médecine	01	1.51
EpspAzeffoun	01	1.51
Total	66	100

Les patients de notre série étaient majoritairement recrutés des services de médecine interne, de néphrologie et de rhumatologie avec respectivement des fréquences de 44%, 15.2% et de 12.2%.

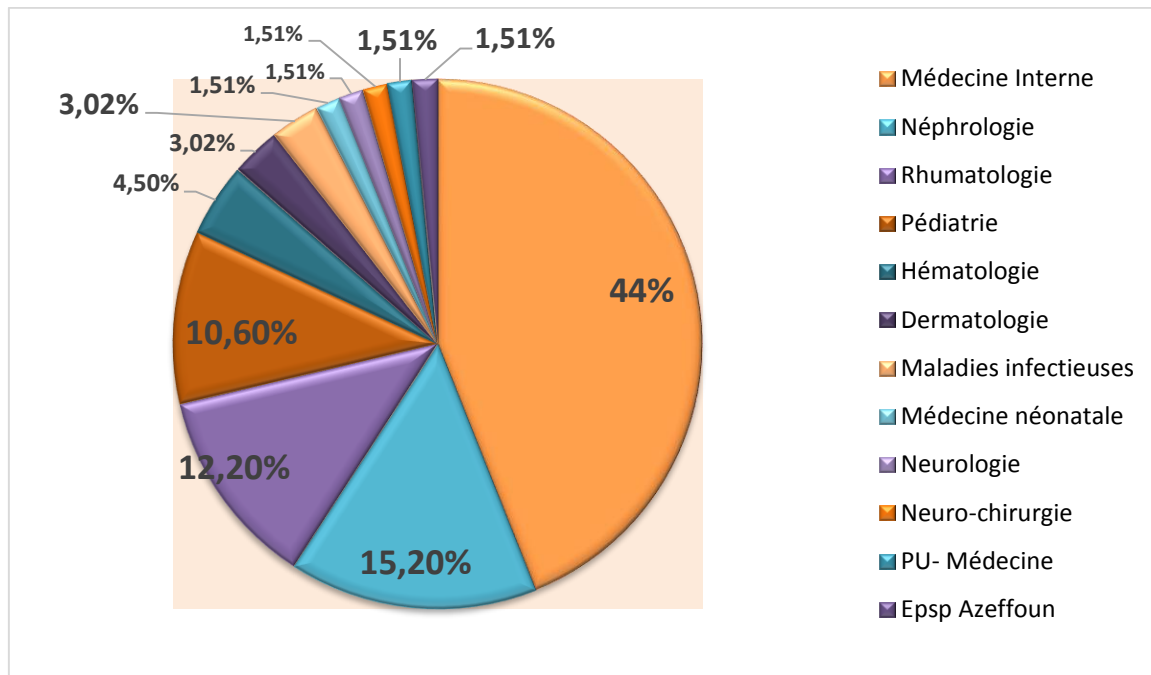


Figure 31 : Répartition des patients selon les services demandeurs

1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

1.1.2.1. Age moyen des patients

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients est de 33.3 ± 12.1 ans avec des extrêmes d'âge de 02 ans et de 70 ans.

1.1.2.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge

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

Tranche d'âge	Effectif (n=66)	Pourcentage %
≤ 15 ans	09	13.7
15 < âge ≤ 30 ans	23	34.8
30 < âge ≤ 40 ans	11	16.7
40 < âge ≤ 50 ans	11	16.7
≥ 50 ans	12	18.1
Total	66	100

Dans notre série, la tranche d'âge de 15-30 ans était la plus affectée, avec une fréquence de 34.8 %.

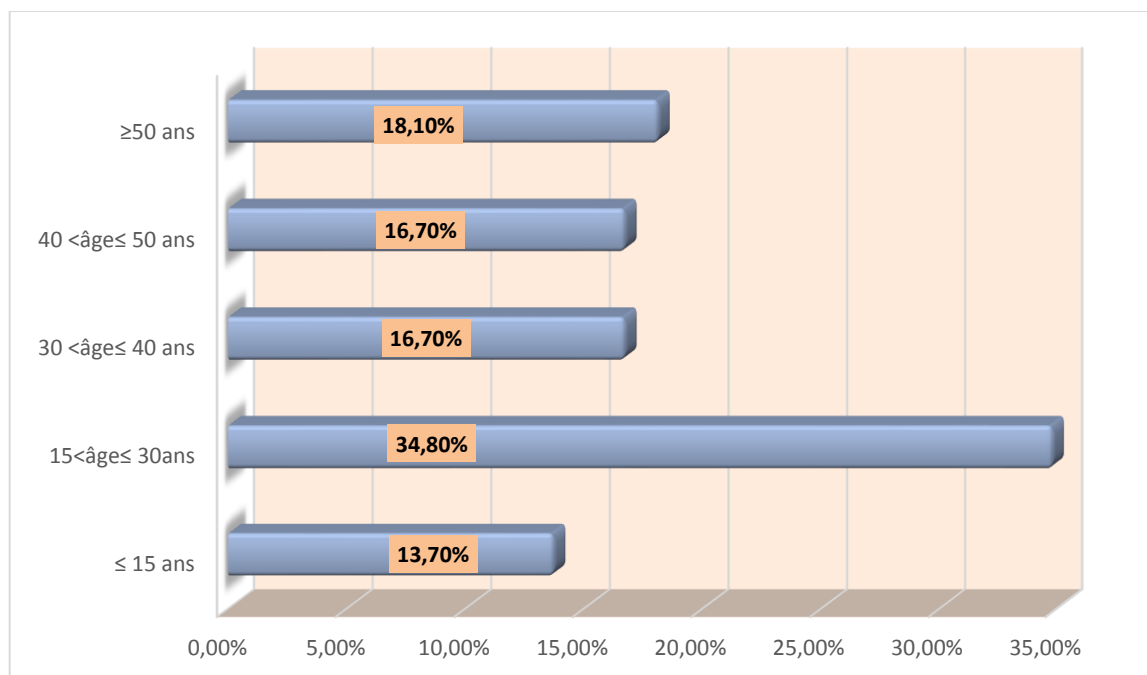


Figure 32 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

1.1.3. Répartition des patients selon le sexe

Tableau 5 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Résultats	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Hommes		8	12.1
Femmes		58	87.9
Total		66	100

Notre série comprend 58 femmes (87.9 %) et 08 hommes (12.1%) soit un sexe ratio homme/femme (H/F) de 0.14.

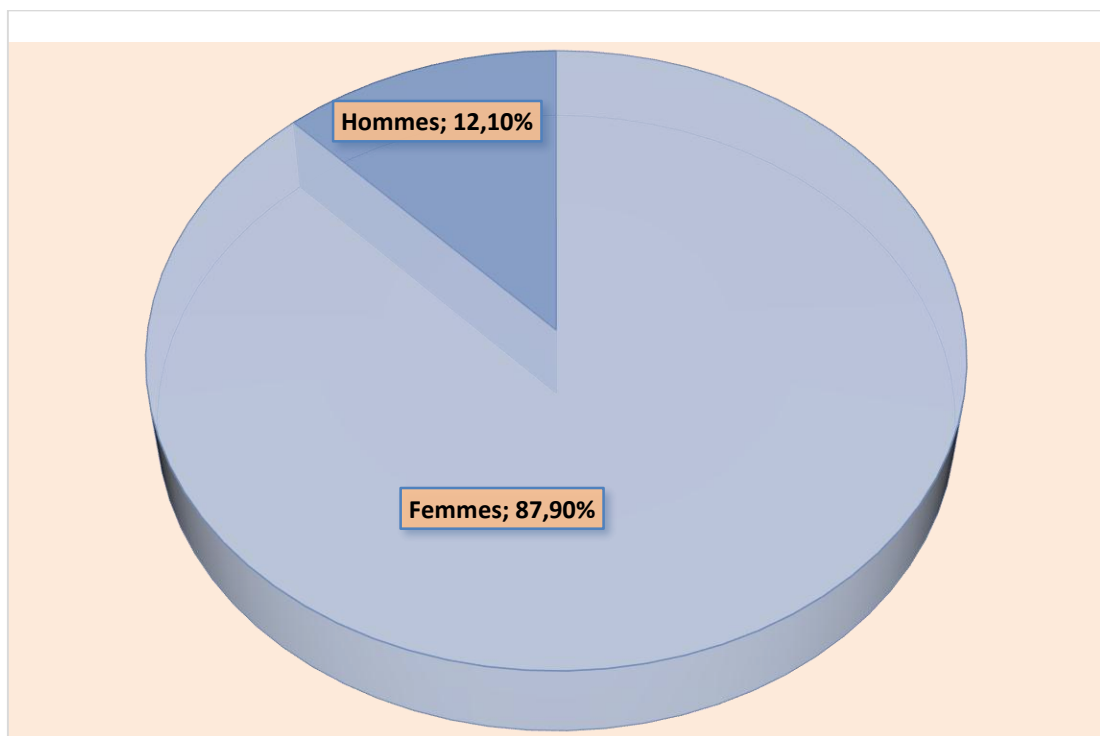


Figure 33 : Répartition des patients selon le sexe

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

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

Tranche d'âge	Effectif (n=66)	Pourcentage % Hommes (n=08)	Pourcentage% Femmes (n=58)
≤ 15 ans	09	22.2 % (n=02)	77.8 % (n=7)
$15 < \text{âge} \leq 30$ ans	23	0 % (n=0)	100 % (n=23)
$30 < \text{âge} \leq 40$ ans	11	9.1 % (n=01)	90.9 % (n=10)
$40 < \text{âge} \leq 50$ ans	11	45.4 % (n=05)	54.6 % (n=06)
≥ 50 ans	12	0 % (n=0)	100 % (n=12)

Dans notre série, la tranche d'âge de 15-30 ans était la plus affectée, avec une totalité féminine.

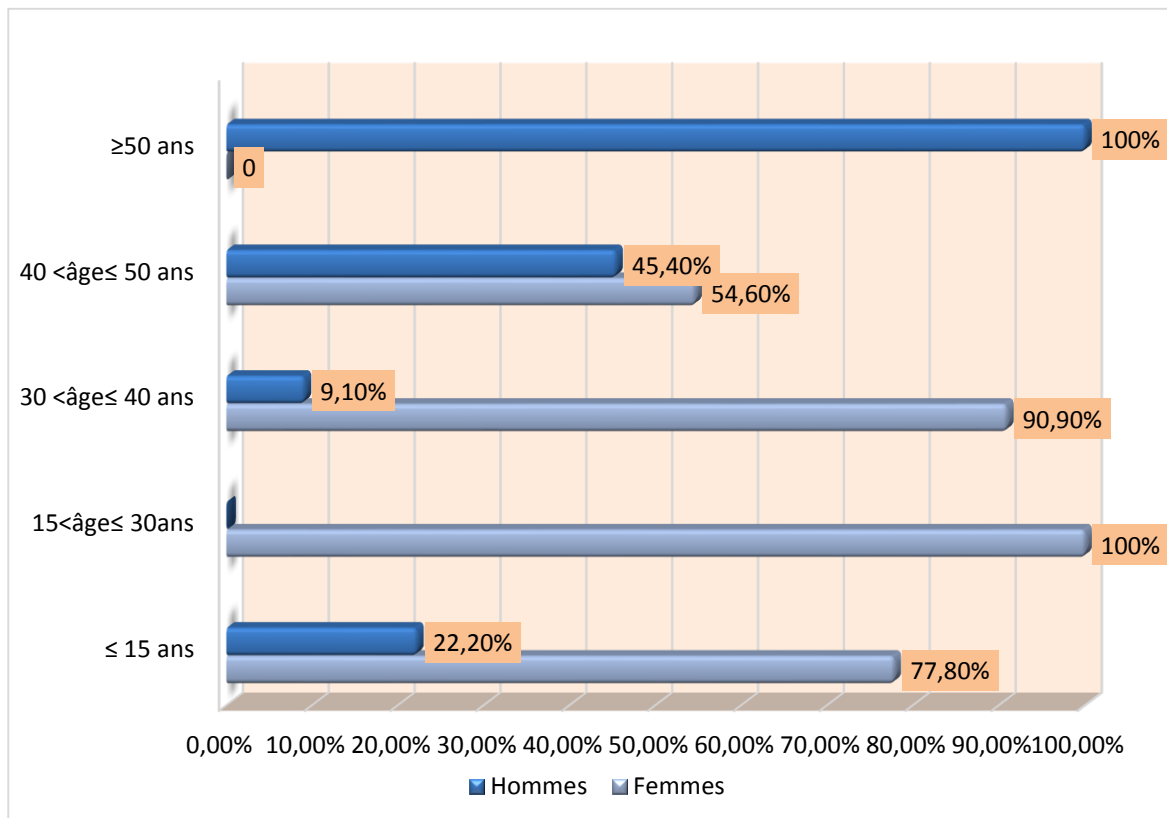


Figure 34: Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

1.2. Les caractéristiques cliniques

Tableau 7 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Type de l'atteinte	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Atteinte rhumatologique	47	71.21
Atteinte cutanée	30	45.45
Atteinte rénale	22	33.33
Atteinte hématologique	13	19.70
Signes généraux	40	60.60
Atteinte cardiovasculaire	10	15.15
Atteinte digestive	3	4.54
Atteinte neurologique	3	4.54
Atteinte pulmonaire	2	3.03

Dans notre série l'atteinte rhumatologique était l'atteinte prédominante avec une fréquence de 71.21 %, suivie de l'atteinte cutanée qui a touché 45.45 % des patients, puis l'atteinte rénale dans 33.33 % des patients et l'atteinte hématologique dans 19.70 % des patients.

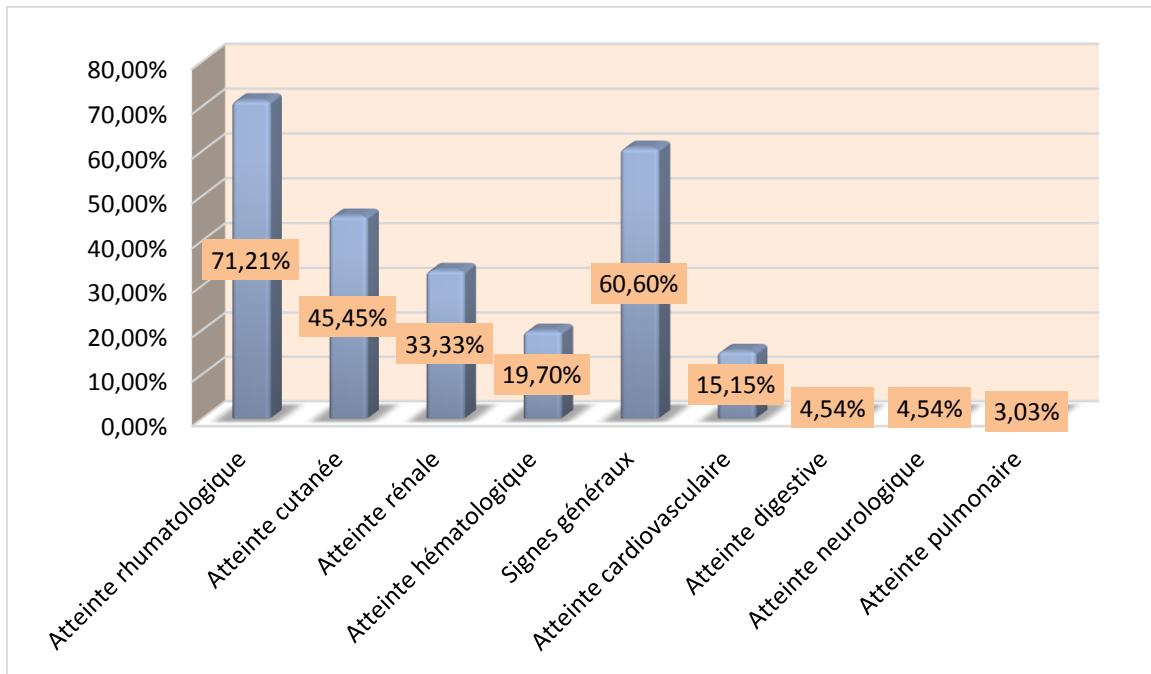


Figure 35 : Répartition des patients selon les signes cliniques

1.2.1. Les signes généraux

Tableau 8: Répartition des signes généraux chez les patients de notre série

Signe général	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Fièvre	18	27.27
Asthénie	14	21.21
Amaigrissement	08	12.12

La fièvre était le plus fréquent signe général constaté avec une fréquence de 27.27 %.

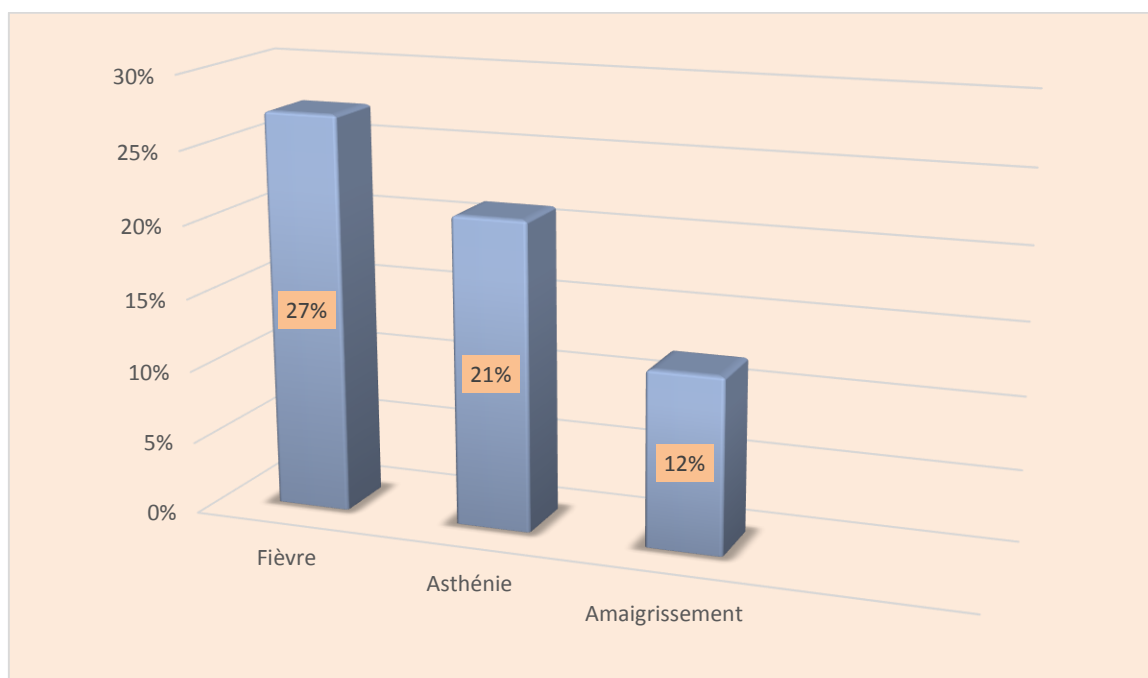


Figure 36 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série

1.2.2. L'atteinte rhumatologique

Tableau 9 : répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série

Signe rhumatologique	Effectif (n=47)	Pourcentage %
Polyarthralgies	43	91.5
Arthrite	30	63.8
Myalgies	08	17

Chez les 47 patients ayant une atteinte rhumatologique, les polyarthralgies étaient le signe articulaire prédominant avec une fréquence de 91.5 %.

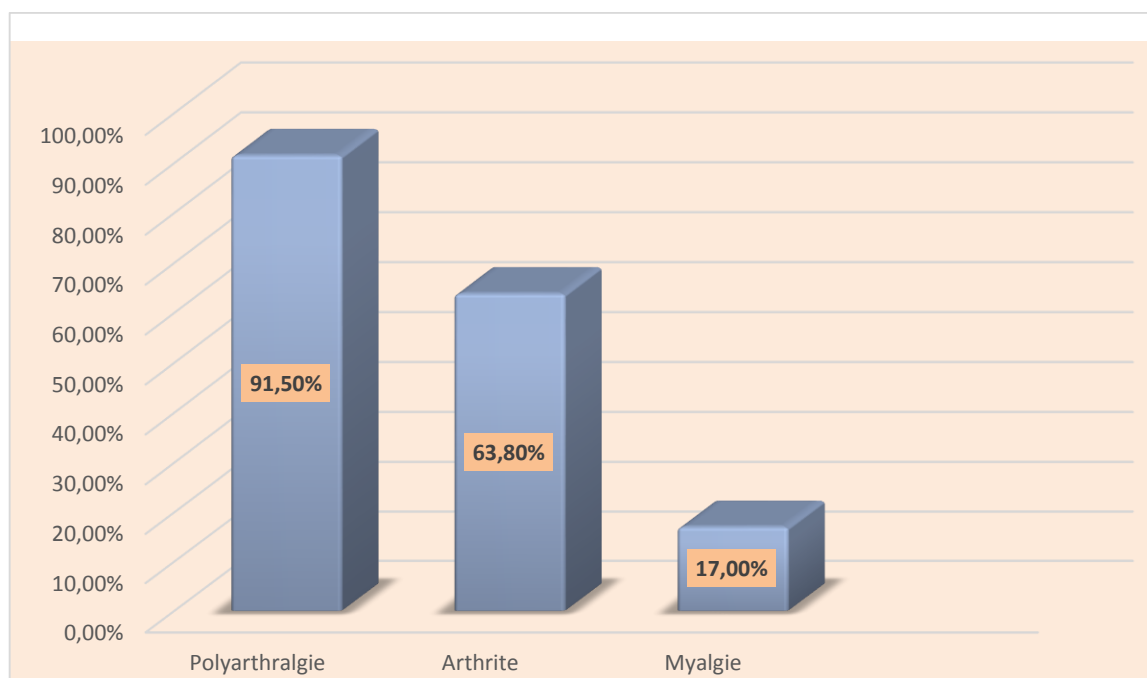


Figure 37 : Répartition de l'atteinte rhumatologique chez les patients de notre série

1.2.3. L'atteinte cutanéomuqueuse

Tableau 10 : Répartition de l'atteinte cutanéomuqueuse chez les patients de notre série

Atteinte cutanée	Effectif (n=30)	Pourcentage %
Erythème en vespertilio	25	83.4
Photosensibilité	23	76.7
Eruptions maculo-papuleuses et urticaire	1	3
Lésions vasculaires	5	16.7

L'atteinte cutanéomuqueuse était rapportée chez 45.45 % de nos patients. L'érythème domine les signes cutanés avec une fréquence de 83.4 %

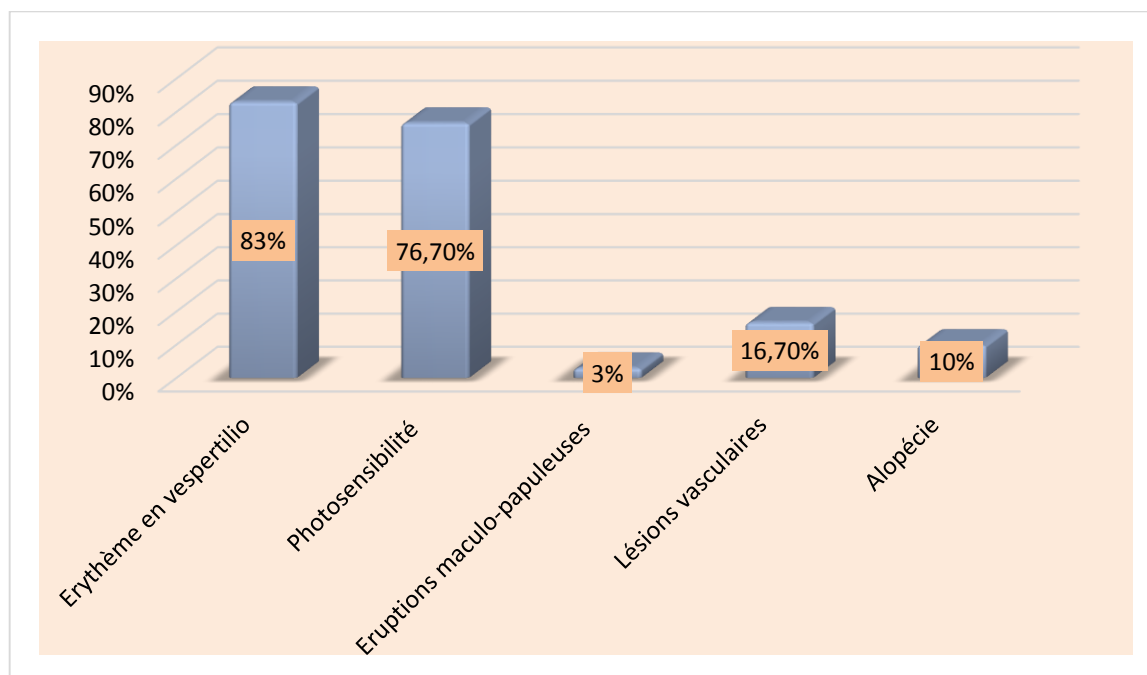


Figure 38 : Répartition de l'atteinte cutanéomuqueuse chez les patients de notre série

1.2.4. L'atteinte rénale

Tableau 11 : Répartition de l'atteinte rénale chez les patients de notre série

Manifestation rénale	Effectif (n=22)	Pourcentage %
Protéinurie	17	77.27
Hématurie	05	22.73
Leucocyturie	01	4.5
Insuffisance rénale	07	31.8

Dans notre série, l'atteinte rénale concerne 33.33% de nos patients (n=22), dont 77.27 % avaient une protéinurie.

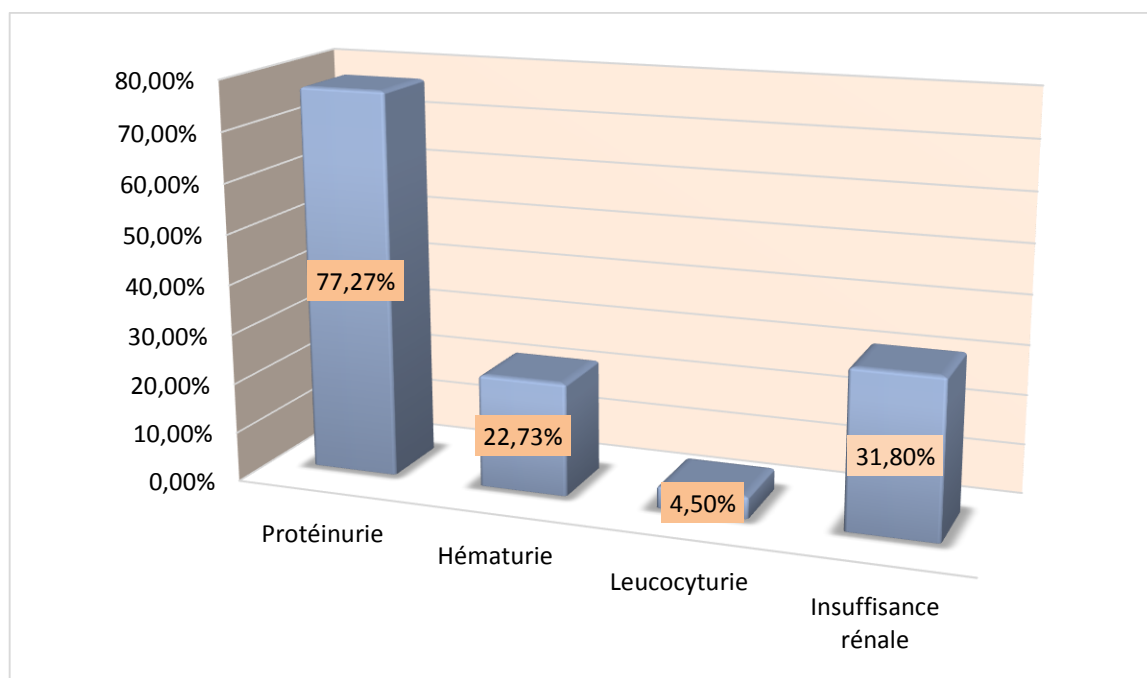


Figure 39 : Répartition de l'atteinte rénale chez les patients de notre série

1.2.5. L'atteinte hématologique

Tableau 12 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série

Manifestation hématologique	Nombre (n=13)	Pourcentage %
Anémie	10	76.92
Leucopénie	06	46.15
Thrombopénie	04	30.77

L'atteinte hématologique était présente chez 13 patients. L'anémie était le signe hématologique le plus fréquent et est retrouvée avec une fréquence de 76.92 %. La leucopénie et la thrombopénie concernent respectivement 46.15 % et 30.77% des cas.

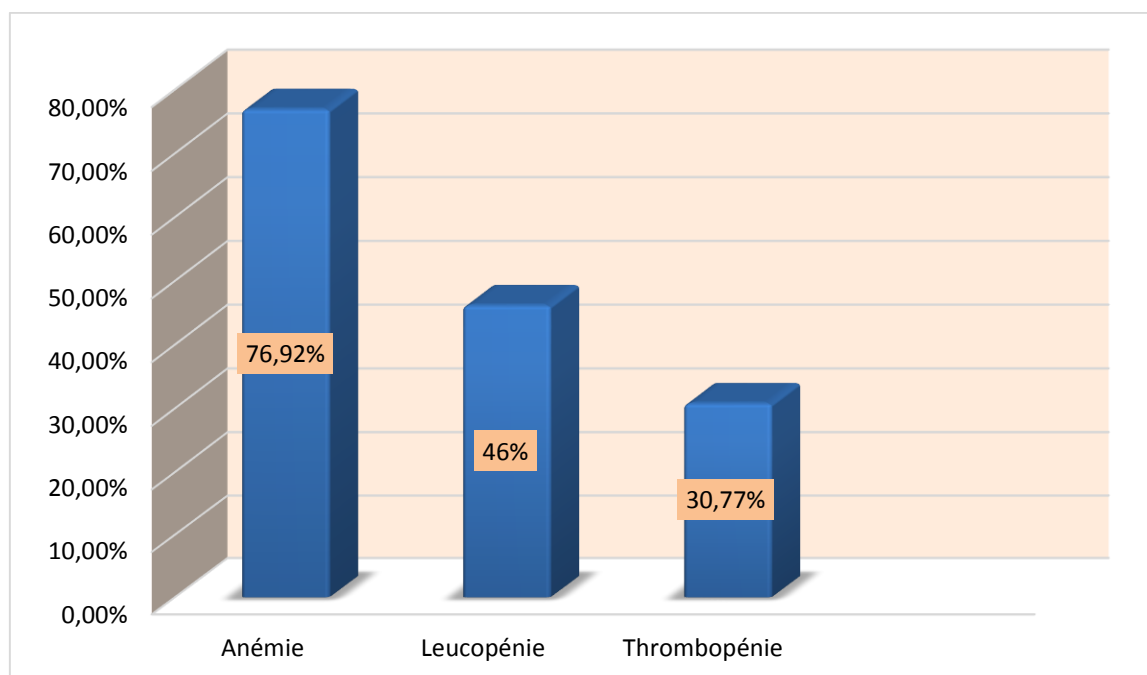


Figure 40 : Répartition de l'atteinte hématologique chez les patients de notre série

1.2.6. Autres atteintes :

Autre atteinte	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Atteinte cardiovasculaire : péricardites	10	15.15
Atteinte neurologique : syndrome confusionnel, convulsion	3	4.54
Atteinte digestive : nausée et vomissements, douleurs abdominales	3	4.54
Atteinte pleuro-pulmonaire	2	3.03

Parmi les autres atteintes retrouvées au cours de notre exploration, l'atteinte cardiovasculaire était la plus dominante et était retrouvée chez 15.15 % des patients avec la péricardite comme étant le signe le plus fréquent.

1.3. Caractéristiques immunologiques

1.3.1. Répartitions des patients selon leur profil en anticorps anti nucléaires

Tableau 13 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Auto-anticorps antinucléaires

Titre des AAN UA/ml	Effectif	Pourcentage%
Titre < 20	0	0
$20 \geq \text{Titre} \leq 60$	14	21.21
Titre > 60	52	78.79
Total	66	100

La totalité des patients de notre série avaient des ANA positifs. 21.21 % des patients avaient un titre douteux entre 20 et 60 UA/ml, tandis que 78.79 % de nos patients avaient un titre fortement positif (> 60 UA/ml).

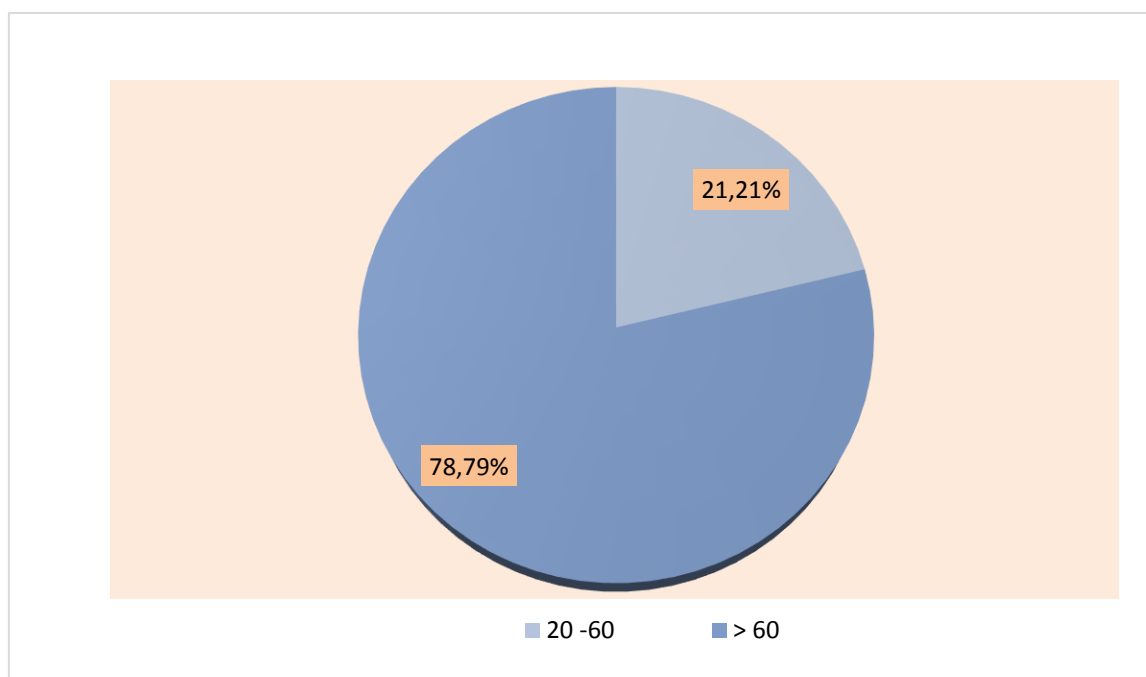


Figure 41 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Auto-anticorps antinucléaires

1.3.2. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-DNA natif

Tableau 14 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Anticorps anti-DNAn

Titre en Anti-DNAn UI/ml	Effectif	Pourcentage %
Titre <30	38	57.57
$30 \leq \text{Titre} \leq 75$	08	12.12
Titre ≥ 75	20	30.30
Total	66	100

Les Anticorps anti-DNAn étaient positifs chez 28 patients (42.43%). La fréquence des anticorps anti-DNAn dont le taux est supérieur à 75 UI/ml est de 30.3 %.

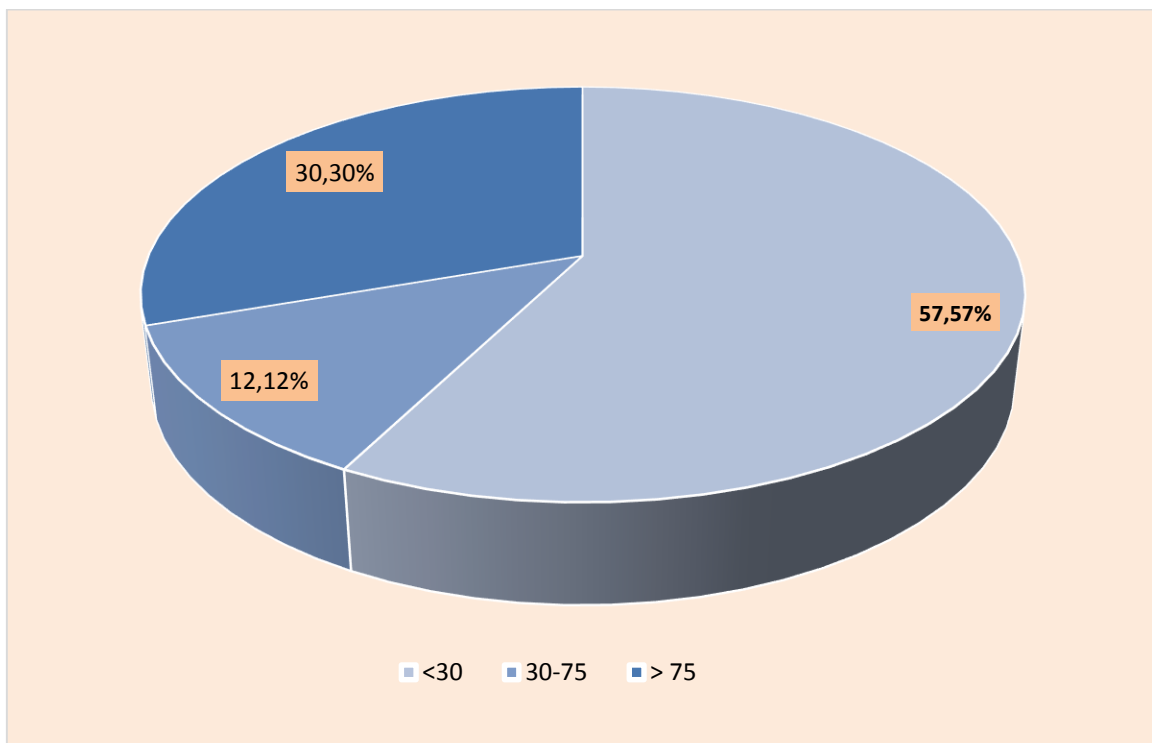


Figure 42 : Répartition des patients selon le degré de positivité des Anticorps anti-DNAn

1.3.3. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-antigènes extractibles ou solubles (Anti-ENA)

Tableau 15 : Répartitions des patients selon leur profil en anticorps Anti-ENA

Auto-anticorps	Effectif (n=66)	Pourcentage %
Anti-SSA	27	40.90
Anti-SSB	7	10.6
Anti-Sm	7	10.6
Anti Sm/RNP	12	18.19
Anti Scl-70	1	1.5
Anti Jo-1	2	3

Les anticorps anti-nucléaires solubles qu'on a retrouvés chez les patients sont, dans l'ordre, anti-SSA, Sm/RNP, anti-SSB, anti Sm, anti Jo-1, anti Scl-70. Les anticorps anti SSA représente de type prédominant chez les patients lupiques avec un pourcentage de 40.90 %.

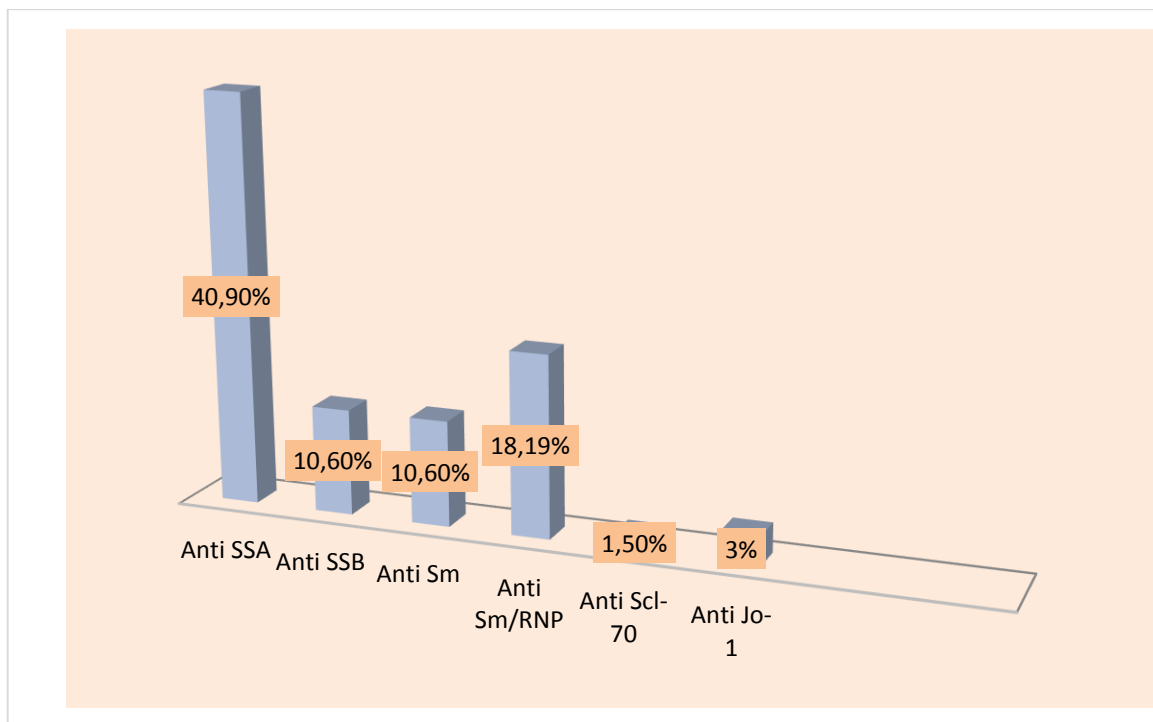
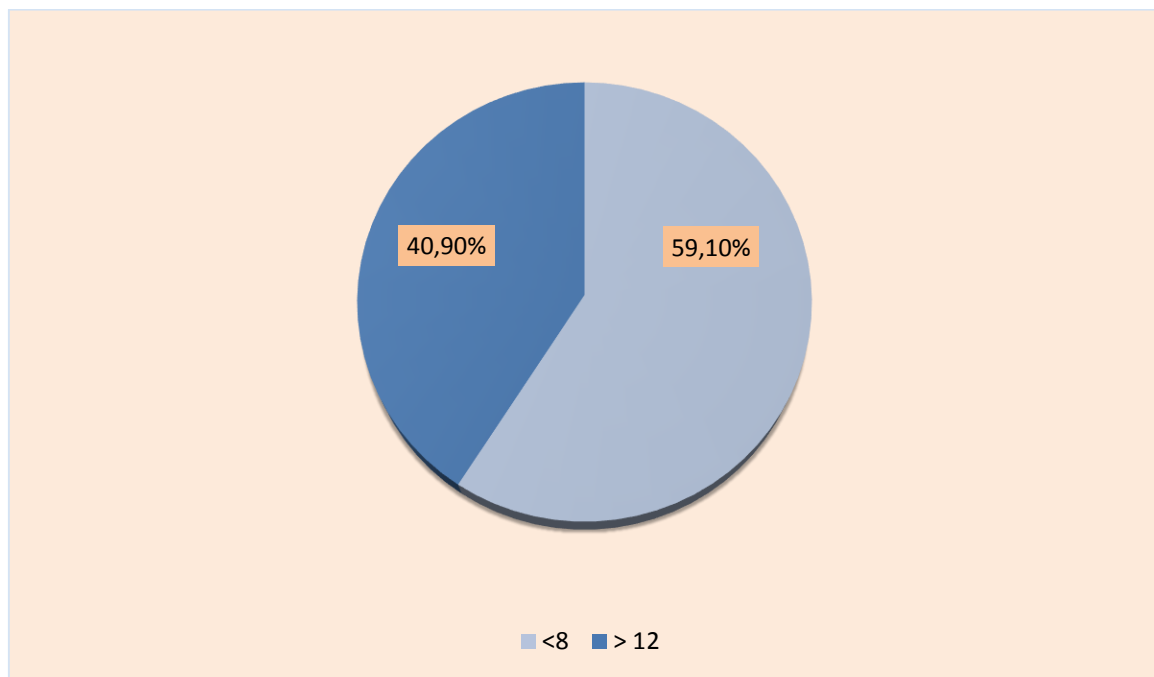


Figure 43 : Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-ENA

1.3.3.1. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti- SSA**Tableau 16 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSA**

Titre en Anti-SSAUA/ml	Effectif	Pourcentage%
Titre <8	39	59.10
$8 \geq \text{Titre} \leq 12$	0	0
Titre ≥ 12	27	40.90
Total	66	100

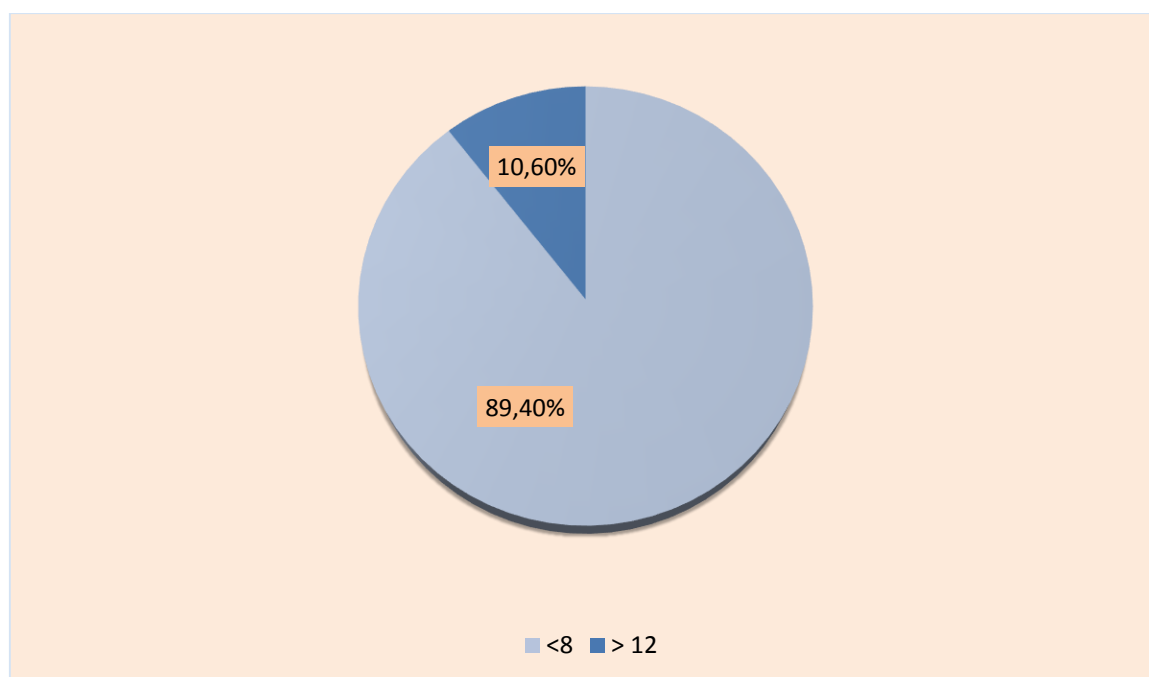
Les anticorps Anti-SSA étaient positifs chez 40.90% de nos patients et dont le titre était fortement positif.

**Figure 44 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSA**

1.3.3.2. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-SSB**Tableau 17 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anticorps anti-SSB**

Titre en anti-SSB UA/ml	Effectif	Pourcentage %
Titre <8	59	89.4
$8 \leq \text{Titre} \leq 12$	0	0
≥ 12	7	10.6
Total	66	100

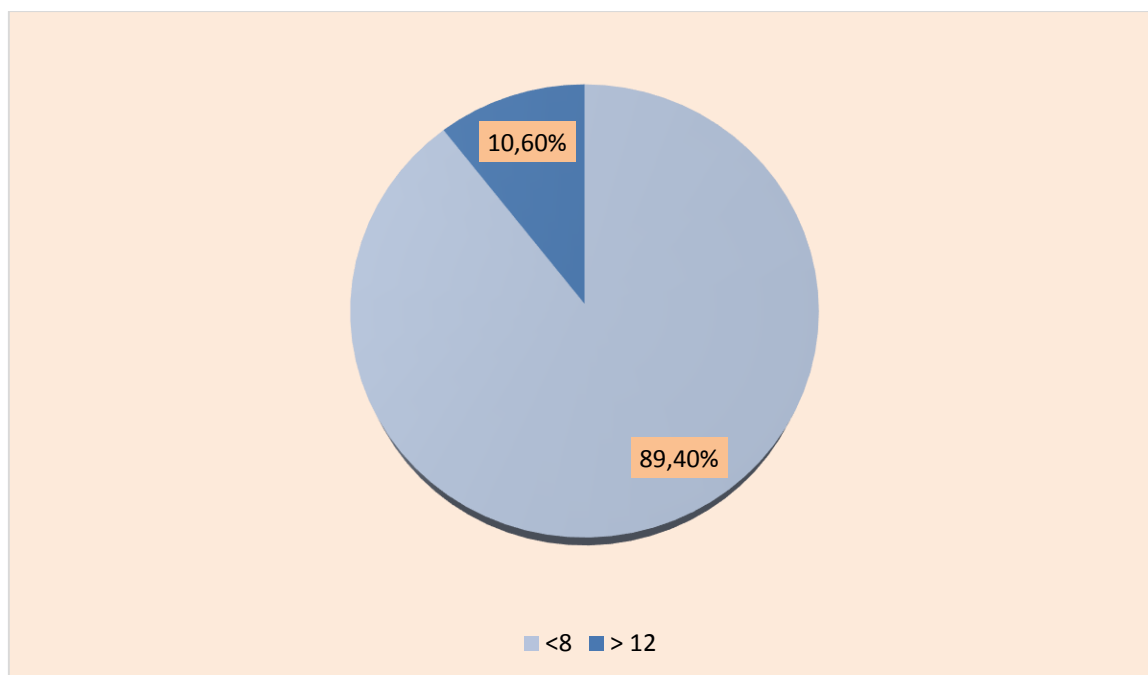
Les anticorps anti-SSB étaient positifs chez 10.60% de nos patients et dont le titre était fortement positif.

**Figure 45 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-SSB**

1.3.3.3. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti--Sm**Tableau 18 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm**

Titre en Anti-Sm UA/ml	Effectif	Pourcentage %
Titre <8	59	89.4
$8 \leq \text{Titre} \leq 12$	0	0
Titre ≥ 12	7	10.6
Total	66	100

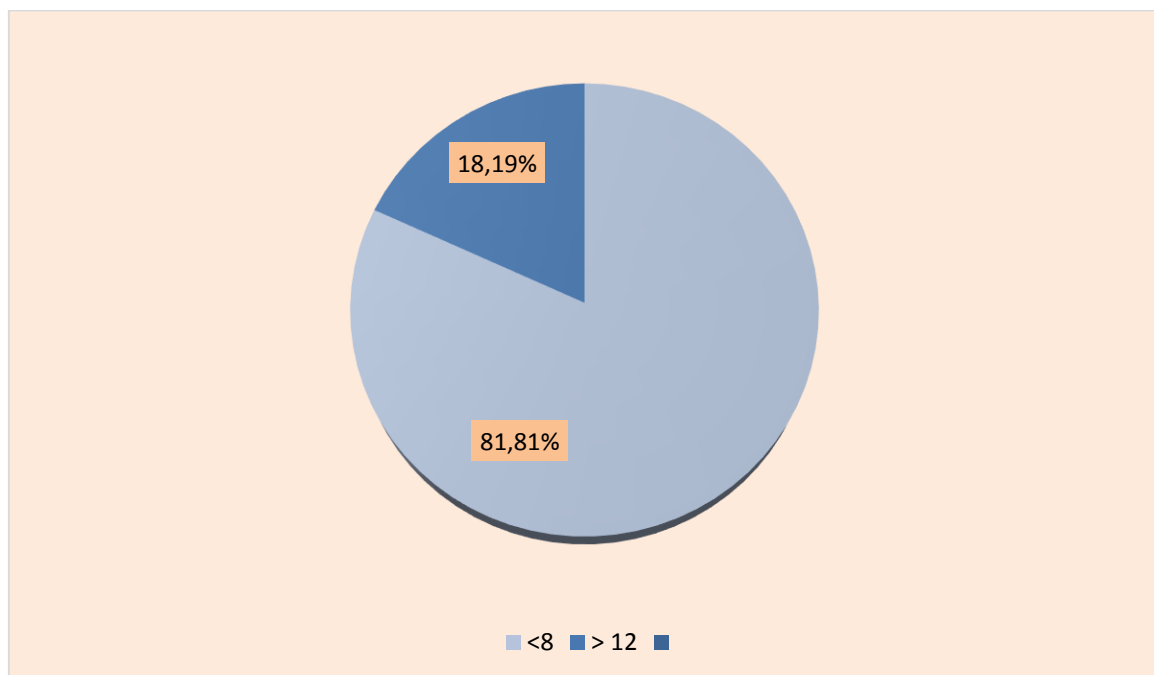
Les anticorps anti-Sm étaient positifs chez 10.6% de nos patients dont le taux était fortement positif.

**Figure 46 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm**

1.3.3.4. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-Sm/RNP**Tableau 19 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm/RNP**

Titre en anti-Sm/RNP UA/ml	Effectif	Pourcentage %
Titre <8	54	81.81
$8 \leq \text{Titre} \leq 12$	0	0
Titre ≥ 12	12	18.19
Total	66	100

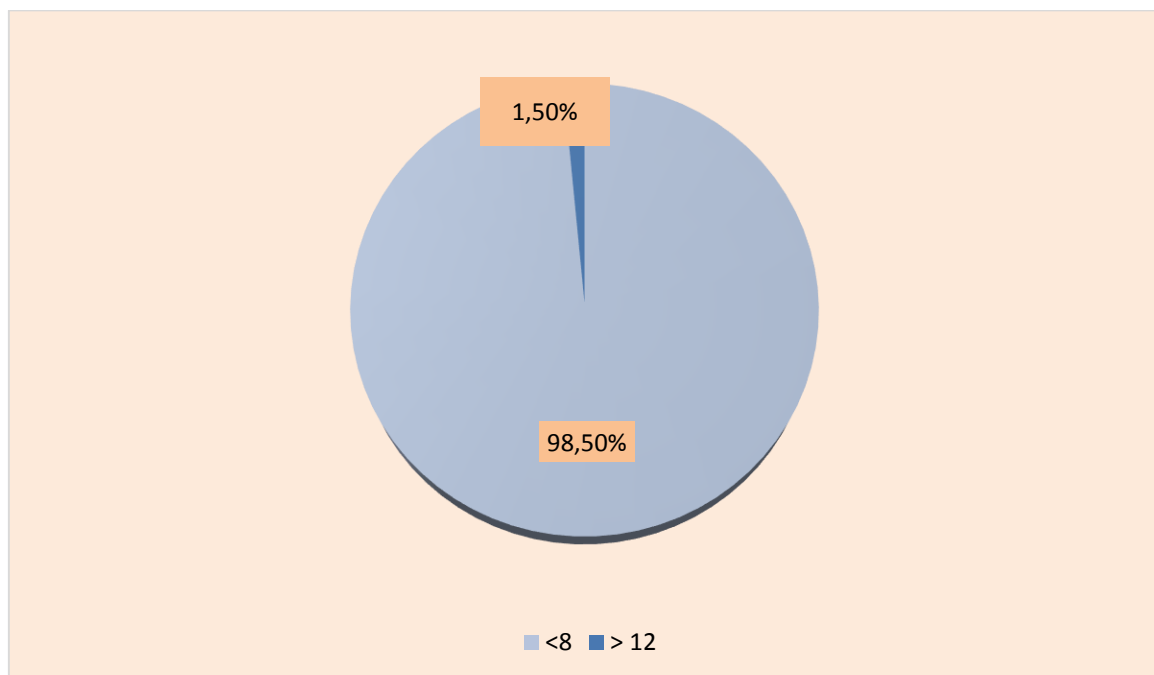
Les anticorps anti-Sm/RNP étaient positifs chez 18.19% de nos patients et dont le taux était fortement positif.

**Figure 47 : Répartition des patients selon le degré de positivité des anti-Sm/RNP**

1.3.3.5. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti Scl-70**Tableau 20 : Répartition des patients selon la positivité de l'antiScl-70**

Anticorps anti-Scl 70 UA/ml	Effectif	Pourcentage %
Titre <8	65	98.5
$8 \leq \text{Titre} \leq 12$	0	0
Titre ≥ 12	01	1.5
Total	66	100

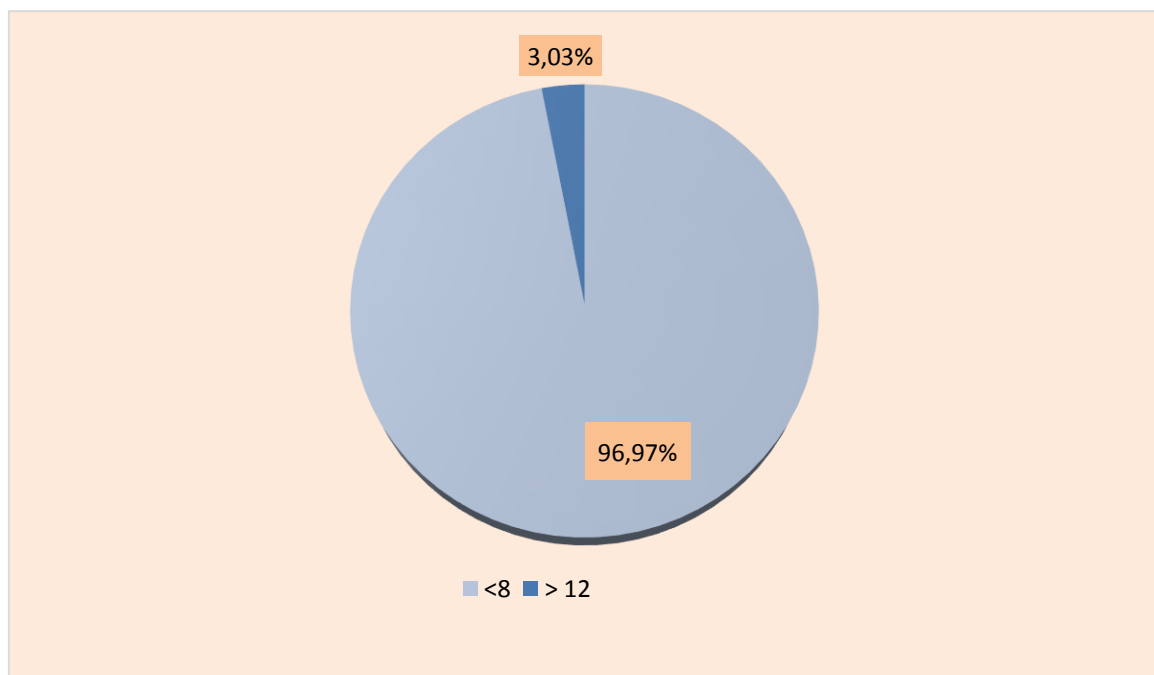
Seulement un de nos patients chez lequel la recherche des anticorps anti-Scl 70 était positive avec un titre supérieur à 12.

**Figure 48 : Répartition des patients selon la positivité des anti Scl-70**

1.3.3.6. Répartition des patients selon leur profil en anticorps anti-Jo1**Tableau 21 : Répartition des patients selon la positivité des anti-Jo1**

Anticorps anti-Jo 1	Effectif	Pourcentage%
<8	64	96.97
8-12	0	0
> 12	02	3.03
Total	66	100

Seulement deux de nos patients chez lequel la recherche des anticorps anti Jo-1 était positive avec un titre supérieur à 60.

**Figure 49 : Répartition des patients selon la positivité des anti Jo-1**

1.4. Caractéristiques biochimiques

1.4.1. Répartition des patients selon la concentration du complément sérique

En étude prospective, 32 patients ont bénéficié du dosage des fractions C3 et C4 du complément.

Tableau 22 : Répartition des patients selon la concentration en complément

Complément	Effectif	Pourcentage %
C4 bas (< 0.17 mg/l)	09	28
C3 bas (< 0.9mg/l)	0	0
C4 bas et C3 bas	5	16
C3 et C4 normaux	23	72

Un déficit en C3 associé à un déficit en C4 était observé chez 5 patients alors que le déficit en C4 a été retrouvé chez 9 patients, soit 28% des cas.

1.4.2. Répartition des patients selon la concentration en urée et créatinine

Tableau 23 : Répartition des patients selon la concentration en urée et créatinine

Paramètre Biochimique	Concentration	Nombre	Pourcentage %
Urée	$0.3 \leq [\text{Urée}] \leq 0.5$ (g/l)	28	87.5
	$[\text{Urée}] > 0.5$ (g/l)	4	12.5
Créatinine	$6 \leq [\text{Créatinine}] \leq 12$ (mg/l)	25	68.7
	$[\text{Créatinine}] > 12$ (mg/l)	7	21.8

Parmi les 32 patients ayant bénéficié du dosage de l'urée et de la créatinine, 12.5% (n=4) ont présenté une urémie élevée et 21.8 % avaient une créatinine élevée (n=7).

2. Etude des corrélations Clinico-biologiques des patients de notre série :

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

Tableau 24 : Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les manifestations cliniques chez les patients de notre série

Atteinte Anticorps	Atteinte articulaire (n=47)			Atteinte cutanée (n=30)			Atteinte rénale (n=22)			Atteinte hématologique (n=13)		
	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P
DNA _n (n=28)	16	34 %	NS	13	43.3 %	NS	12	54.54 %	NS	8	61.5 %	NS
SSA (n=21)	21	44.7 %	NS	15	50%	NS	9	41 %	NS	10	77 %	0.008
SSB (n=7)	7	14.9 %	NS	3	0.1%	NS	4	18 %	Ns	4	30.7 %	0.03
Sm (n=7)	6	12.7 %	NS	02	6 %	NS	3	13.6 %	NS	2	7.8 %	NS
Sm/RNP (n=12)	11	23.4 %	NS	06	20 %	NS	9	27.27 %	NS	4	30.7 %	NS

Les anticorps anti-SSA et anti-SSB étaient statistiquement corrélés à l'atteinte hématologique.

Par ailleurs et d'après les résultats obtenus, nous avons enregistré une fréquence élevée, statistiquement significative de l'anticorps anti SSB chez les patients sans atteinte rhumatologique (100% des patients étaient négatifs en anticorps SSB, P=0.03).

Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les paramètres biochimiques chez les patients de notre série

Tableau 25 : Etude de la corrélation entre le profil en auto-anticorps et les paramètres biochimiques chez les patients de notre série

Paramètre Anticorps	Urée élevée (n=4)			Créatinine élevée (n=7)			C3 bas (n= 5)			C4 bas (n=13)		
	N	%	P	N	%	P	N	%	P	N	%	P
DNA n	2	50 %	NS	2	28.6%	NS	3	60 %	NS	02	15.38 %	NS
SSA	1	25 %	NS	2	28.6 %	NS	01	20 %	NS	4	30.76 %	NS
SSB	0	-	-	0	-	NS	0	-	NS	5	38.46 %	NS
Sm	1	25 %	NS	3	42.85 %	NS	2	40 %	NS	3	23 %	NS
Sm/RNP	1	25 %	NS	2	14.28 %	NS	2	40 %	NS	3	23 %	NS

D'après nos résultats obtenus, des fréquences élevées en auto-anticorps ont été objectivées au cours des anomalies biochimiques observées notamment la fréquence élevée en anticorps anti-SSA avec la diminution de la concentration de la fraction C4 du complément. Sur le plan statistique, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence.

3. Pathologies auto-immunes associées à la maladie lupique caractérisant les patients de notre série :

Dans notre série, nous avons noté l'association du LES aux pathologies auto-immunes suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde secondaire chez 02 patients (3.03%) ;

- Sclérodemie retrouvée chez un de nos patients (1.5 %) ;
- Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) secondaire chez 02 patients (3.03 %) dont 01 avait présenté des fausses couches à répétition.

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

Le LES est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen de nos patients étant de 33 ans est en accord avec plusieurs séries de la littérature. Cette moyenne d'âge est relativement comparable à des séries africaines [103] et asiatiques [101] voire latino-américaines [104]. Elle est cependant largement inférieure à des séries européennes dont celle de l'Angleterre [98] et de l'Italie [99] où la population touchée semble plus âgée.

La prédominance féminine est classique, le sexe ratio H/F est de 0.14, et ceci est en accord avec une étude italienne [99] et une autre de l'Arabie Saoudite [100]. Comme l'illustre notre série, cette prédominance est prononcée en âge de procréation (15-30 ans), ce qui conforte l'hypothèse de l'implication des facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie.

Tableau 26 : L'âge moyen et le sex-ratio selon les différentes séries

Série	Age moyen	% des filles	Sex-ratio H/F
Somers et al, n=1638, 2007, Angleterre [98]	47.3	83,9	0.2
Govoni et al, n=201, 2006, Italie [99]	41	90	0.11
Al Arfaj et al, n=624, 2009, Arabie Saoudite [100]	25.3	90,7	0.10
Mok et al, n=442, 2008, Hongkong [101]	32.3	91,9	0.09
Louzir et al, n=295, 2003, Tunisie [102]	30.6	91,7	0.09
Dialo et al, n=35, 2014, Sénégal [103]	32.8	94,3	0.06
Beltrão et al, n=72, 2013, Brésil [104]	35	94,4	0.058
Haounou et al, n=128, 2013, Maroc [105]	37.5	91,3	0.096
Notre série	33	94,6	0.14

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

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

Les signes généraux sont fréquents au cours du LES et témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Dans notre série, la fièvre était présente chez 27.27 % des patients. Ceci rejoint le résultat obtenu en Amérique latine qui rapporte une fréquence 28,6%. [106]. La fatigue était rapportée chez 21.21% de nos patients. Une fréquence largement faible par rapport à celle décrite au Maroc (44,1%) [107] et en Iran (30,2%) [108]. La perte de poids était observée chez 12.12 % de nos patients, une fréquence qui se rapproche à celle retrouvée en Amérique latine, qui était de 13% des patients.

L'atteinte rhumatologique représente l'atteinte la plus fréquente dans notre série et présente 71.21% des cas, ce qui est en accord avec les données de la littérature [109,110]. Les polyarthralgies, les arthrites et les myalgies concernent respectivement 91.5 %,63.8 % et 17% des cas. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés en Amérique latine, avec des arthralgies et arthrites dans 93,2% des cas et des myalgies dans 17,5% des cas [111]. En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas [112].

L'atteinte cutanéomuqueuse concerne 45.45 % de nos patients, un chiffre moins important qu'au continent américain où elle concerne 93% des cas en Amérique du nord [113] et 90,2% des cas en Amérique latine [111]. L'érythème en vespertilio caractéristique du LES et la photosensibilité sont observées respectivement dans 83.4% et 76.7 % de nos patients ayant une atteinte cutanée, fréquences plus importantes que celles observées aux différentes études de la littérature [111] [113] [114] [115].

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

Tableau 27 : Fréquence comparée des manifestations dermatologiques du lupus selon différentes séries de la littérature.

Signe clinique	Notre série	Amérique du nord [113]	Europe [115]	Amérique latine [111]	Tunisie [114]
Erythème en vespertilio	83.4	58	31,1	61,3	62
Photosensibilité	76.7	60,2	22,9	56,1	46
Vascularite	16.7	-	7	9,9	7

L'atteinte rénale était présente chez 33.33 % de nos patients ; avec une prédominance masculine. 63% des cas étaient touchés chez Alballa en Arabie Saoudite [116]. Dans les séries de Louzir en Tunisie [117] et Cervera en Espagne [118], les taux étaient respectivement de 56 % et de 22%. Ces chiffres montrent que l'atteinte rénale tend à être plus fréquente chez les maghrébins que chez les européens, bien qu'ils soient tous d'origine caucasienne, ce qui rejoint les conclusions de Gioud Paquet [119] quant aux différences entre lupiques blancs européens et blancs maghrébins. Parmi les 22 patients ayant une atteinte rénale et en considérant une protéinurie supérieure à 0.5g / 24h, nous avons retrouvé une fréquence de 77.27%. L'hématurie microscopique était présente dans 25% des cas de néphropathie lupique et reflète le degré de prolifération cellulaire existant au sein des glomérules lésés [120]. L'insuffisance rénale était rapportée chez 31.81 % des patients avec une NL, ce qui explique la rareté de l'IR lors des phases initiales de la maladie et sa survenue dans les années qui suivent et qui peut parfois conduire à l'épuration extra-rénale [121].

Tableau 28 : Répartition du pourcentage de l'atteinte rénale dans quelques séries de la littérature.

Type de l'atteinte	Notre série	Alballa [116]. Arabie Saoudite n=87	Louzir [120]. Tunisie	Cervera [118]. Espagne
Atteinte rénale	30.30	63	56	22

Les anomalies hématologiques étaient présentes chez 22.72 % des patients. Ce taux est largement plus faible en comparaison avec d'autres séries : 84.9% chez Tazi-Mezalek (Maroc) [122], 78% chez Alballa (Arabie Saoudite) [116]. Et 67% chez Jacobsen (Danemark) [123]. La fréquence de l'anémie tous types confondus était de 76,92% des patients dans notre série et de 65% en Tunisie [114]. La thrombopénie était objectivée dans 30.77% des cas, fréquence comparable à celle de Hong Kong qui était de 25% [124].

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

- L'atteinte cardiaque était retrouvée chez 15.15 % de nos patients. Sa fréquence était plus élevée dans d'autres séries : 27% en Tunisie [114], 33% en Arabie Saoudite [116] et 20% au Danemark. [123]
- L'atteinte pulmonaire est retrouvée chez 3.03% des patients et se manifestait par une dyspnée et une toux. Dans la littérature, l'atteinte pleurale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50 % des malades. Cette fréquence était de 34 % dans une série canadienne de 876 lupiques. [125]

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

- L'atteinte neuropsychiatrique était observée chez 4.54% de nos patients. Cette faible confirme qu'il s'agit d'une complication tardive observée au terme d'un suivi de plusieurs années et pour certaines d'entre elles, notamment les psychoses, la conséquence d'une corticothérapie au long cours.

Tableau 29 : Pourcentage de l'atteinte du système nerveux selon les auteurs.

Auteur	Pays	Atteinte NP (%)
Font [126]	Espagne	10
Louzir [114]	Tunisie	31
Tazi-Mezalek [122]	Maroc (Rabat)	38
Notre série	Algérie	4.54

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

Les ANA constituent le marqueur biologique quasi-constant du LES, dans notre étude, ils sont retrouvés chez la totalité de nos patients. En effet, leur fréquence varie entre 85 et 100 % suivant les séries à travers le monde. [127, 128,129]

Les Ac anti-DNAn, dont la spécificité pour le LES est mieux définie voit leur fréquence varier également selon les séries, de 44,2 à 88,7%. Dans notre série, ces Ac étaient présents chez 42.42% des patients. Ce taux est proche de celui décrit dans la série finlandaise. En revanche, il reste inférieur à celui rapporté dans les séries tunisienne, espagnole, chinoise et indienne.

Les anticorps anti-SSA sont des marqueurs souvent associés au SGS où ils sont notés dans 30 à 90% [127,130,131], ils sont également rapportés au cours du LES avec une fréquence variant de 20 à 66% selon les séries [127,128,132,129,133,134], Dans notre série, leur

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

fréquence est de l'ordre de 40.9 %, ce constat est en accord avec des séries dubaïote, tunisienne, sénégalaise et Latino-américaine. Un taux nettement plus élevé par rapport à notre série a été rapporté dans des séries sud-africaine, chinoise et finlandaise.

Les Ac anti-SSB étaient notés chez 10.6 % des patients. Des taux proches ont été objectivés chez les Tunisiens, Espagnols et Indiens. La fréquence la plus importante de ces Ac a été observée chez les sénégalais et les afro-latino-américains. Ils sont particulièrement présents au cours du SGS primitif avec un pourcentage de 60 à 80 % [127,131], alors que leur fréquence dans le LES est variable selon les séries de 7 à 36%. [128, 135, 129,134]

Les anticorps anti-Sm et anti Sm/RNP sont retrouvés respectivement dans 10.6 % et 18.19 % des cas de notre série. Ce résultat est inférieur à celui noté chez une population tunisienne [127] chinoise [133] et chez des afro-américains [134]. Ce type d'auto-Ac est plus fréquent chez les populations de race noire que chez les populations caucasiennes.

Tableau 30 : Fréquence des auto-anticorps selon les différentes séries

Ac-anti	Afrique (%)			Europe (%)		Amérique latine (%)			Asie (%)		Etats unis (%) AA blanc [112]	Notre série	
	Tunisie [103]	Sénégal [105]	Af.Sud [7]	Espagne [106]	Finlande [107]	blanc [108]	Métis [108]	ALA	Chine [109]	Inde [110]			
AAN	97,6	85,7	98.2	96	96,1	99.4	95.9	99.3	96.7	98	-	-	100
DNA n	7562,5		66.7	78	44,2	67.2	74.6	69.5	75.6	5588.7	58	50	42.43
Sm	36,9	69,6	44.2	10	12	47.1	48.8	50	30.3	29 19.7	24	10	10.6
RNP	32,1	68,7	65.5	13	22,7	49.3	54.2	52.2	46.3	-40.4	36	12	-
SSA	54,8	54,5	60.5	25	61,8	50.2	46.5	47.5	66	34 52.3	28	18	40.9
SSb	14,3	36,3	28.4	19	23,6	26.1	31.4	35	23.8	1419.8	12	7	10.6

Af.Sud : Afrique du sud

ALA:afro-latino-américain

AA : afro-américain

PARTIE PRATIQUE CHAPITRE III : DISCUSSION DES RESULTATS

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

Tableau 31 : Corrélations entre les anti-DNA et les spécificités cliniques au cours du lupus selon les séries

Spécificités cliniques	Haddouk et al ⁷ , n=84,2004		Vila et al ¹²⁶ n=201,2006		Tang et al ¹⁰⁹ n= 917,2010		Li et al ¹²⁷ n=2104,2014		Notresérie	
	%	P	%	p	%	p	%	p	%	p
Atteinte rénale	66,6	< 0,02	41.9	<0.01	74.6	<0.01	50.8	0.03	54.54	NS
A. Hémato	85,2	NS	-	-	-	-	57.6	NS	61.5	NS

NS= non significatif

La fréquence de ces Ac est assez élevée au cours de l'atteinte rénale et varie de 42 à 74% selon les séries. Chez un patient lupique, la surveillance du titre des Ac anti-DNAn permet souvent de prévoir les rechutes. En pratique, une atteinte rénale grave s'accompagne souvent d'une augmentation du titre des Ac anti-DNAn qui diminue ensuite avec l'amélioration clinique [136,137].

Dans notre cas, une fréquence de 54.54 % en Ac anti-DNAn a été constatée au cours de l'atteinte rénale mais cette corrélation reste non significative sur le plan statistique ($P > 0.05$) : Ce constat peut être justifié par le fait que notre étude a été réalisée sur des patients ayant déjà reçu un traitement en vue de réduire les agressions tissulaires induites par ces auto-anticorps, le taux de ces derniers se retrouve alors diminué par rapport à celui des patients en début de diagnostic de la maladie n'ayant reçu encore aucun traitement. Par conséquent, une corrélation statistiquement significative entre les Ac anti-DNAn et l'atteinte rénale serait appréciable lorsque les patients sont explorés en phase de diagnostic de la maladie lupique ou aucune démarche thérapeutique n'a été encore mise au point. Notre étude se retrouve limitée donc par le facteur du choix de la période d'exploration de nos patients lupiques.

Cette corrélation entre le titre des Ac et l'évolutivité clinique est cependant loin d'être

absolue. En effet, certaines néphropathies graves surviennent en l'absence d'Ac anti-DNAn, et certains patients ont des titres élevés d'Ac sans faire de rechutes. De même, des rechutes peuvent survenir en l'absence d'une augmentation du titre d'Ac anti-DNAn. D'autre part, parfois, le titre des Ac anti-DNAn chute brutalement, les Ac se fixant dans le rein, ce qui laisse prévoir une atteinte rénale imminente. [138, 139, 140]

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

En effet, certains auteurs ont déjà montré que les anticorps anti-nucléaires peuvent apporter en l'absence des anticorps anti-DNAn un élément de diagnostic et de surveillance comme les anticorps anti-SSA et anti-Sm [127]. Les anticorps anti-SSA ont une grande valeur prédictive pour le diagnostic du lupus systémique surtout chez les patients positifs en ANA mais sans anti-DNAn ou anti-Sm [141]. Peene et al, en analysant le diagnostic clinique de 181 malades ayant dans leur sérum des Ac anti-SSA et/ou anti-SSB, ont confirmé ce constat, puisque 80% des malades ayant uniquement des anti-SSA s'avéraient des lupiques [142]. Diallo et al ont établi une corrélation significative entre l'atteinte dermatologique, rhumatologique et les anticorps anti-SSA. [128].

Dans notre étude, une corrélation statistiquement significative a été établie entre les auto-anticorps anti-SSA et l'atteinte hématologique ; ces derniers ont été retrouvés avec une fréquence de 77 % (P= 0.008

Tableau 32 : Corrélation entre les Ac anti-SSA et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries

Spécificité clinique	Li et al ¹²⁷ , n=2104,2014		Notre série	
	%	p	%	p
A. hématologique	55.9	NS	77	0.008

Peu d'études ont documenté la relation entre anticorps anti-SSA et néphropathie lupique. Simmons-O' Brien et al ont trouvé que 47 % des patients ayant une atteinte rénale ont des anticorps anti-SSA mais non pas d'anti-DNAn [143]. Ces auteurs ont conclu que les patients anti-SSA positifs doivent être régulièrement suivis afin de détecter la survenue de manifestations systémiques. A travers notre étude, nous soulignons l'importance déjà mentionnée par des études précédentes des anticorps anti-SSA surtout chez les patients sans anti-DNAn négatifs, non seulement pour le diagnostic du lupus mais aussi pour déceler certaines manifestations systémiques comme l'atteinte rénale.

Li¹²⁷ et Lu¹⁴⁵, et al ont montré une corrélation statistiquement significative entre les Ac anti-SSB avec l'atteinte hématologique au cours du LES. Dans notre étude cette corrélation a également été établie, 30.7% de nos patients avaient des Ac anti-SSB associés l'atteinte hématologique (P= 0.03).

Tableau 33 : Corrélation entre les Ac anti-SSB et les spécificités cliniques au cours du LES selon les séries

Spécificité clinique	Li et al ¹²⁷ , n=2104, 2014		No Notre série N=66	
	%	p	%	p
Atteinte hématologique	62.9	0.03	30.70	0.03

La baisse du taux du complément est fréquemment observée avec les formes prolifératives de la néphropathie lupique [144]. En effet, en 1989, l'hypothèse d'une hypocomplémentémie comme mauvais facteur pronostic était suggérée. Laitman et al avaient alors montré que les patients avec un abaissement prolongé du complément avaient un mauvais pronostic rénal et vital. L'hypocomplémentémie résulte soit d'un déficit congénital, soit d'une consommation par des CI ou une cryoglobuline [145]. La consommation du complément se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Dans notre série, un effondrement en C4 a été noté chez 44 % de nos patients, alors qu'une baisse du C3 n'a été observée que chez 16% des patients, ce qui explique son association aux formes sévères de la maladie ; du fait qu'il intervient tardivement dans la cascade de la voie classique. [146] Cependant, Il est difficile de conclure, que la consommation du complément est un facteur de mauvais pronostic devant des études divergentes, il a été montré que le complément joue un rôle protecteur dans le LES et qu'il appartient à un plus grand groupe des protéines dont la fonction est de faciliter l'élimination des débris apoptotiques. Cette élimination prévient l'induction d'une réponse auto-immune à l'encontre de ces débris. [11]

Conclusion générale et recommandations

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

Notre étude rétrospective prospective portée sur 66 dossiers de patients Algériens diagnostiqués lupiques, selon les critères de l'ACR modifiés en 1997, au niveau du CHU de Tizi-Ouzou, à révéler les caractéristiques régionales de notre population d'étude et qui sont en excellent accord avec les données décrites par de nombreuses séries de la littérature :

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

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

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

Les ANA constituent le stigmatisme essentiel de l'auto-immunisation lupique.

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

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

Les Ac anti-Sm, décrits exclusivement au cours du lupus, voient leur

Conclusion générale et recommandations

fréquences dans les populations maghrébines intermédiaire par rapport aux fréquences élevées de cet Anticorps chez les sujets de race noire et les fréquences faibles enregistrées chez les populations caucasiennes.

A travers la corrélation clinico-immunologique établie, nous avons constaté que plusieurs auto-anticorps notamment les Ac anti-DNAn, anti-SSA et anti-Sm/RNP sont présents avec des fréquences assez élevées au cours de certaines manifestations cliniques, en l'occurrence avec l'atteinte rénale, l'atteinte cutanée et l'atteinte hématologique. Ces données soulignent l'importance de ces auto-Ac et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico-immunologique du LES, permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

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

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

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

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

Références bibliographiques

1. **Mok CC, Lau CS.** PATHOGENESIS of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003; 56: 481-90.
2. **Meyer O, Kahn MF.** Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. Les maladies systémiques. Paris: Flammarion-MédecineSciences; 2000.p.131–368.
3. **Gleicher N, Barad DH.** Gender as risk factor for autoimmune diseases. J Autoimmun. févr 2007;28(1):1-6.
4. **X. Mariette.** Le système immunitaire humain : ce qu'il faut savoir. CHU de Strasbourg et de Paris-Sud-Bicêtre;
5. **Pr. Jean-luc TAUPIN.** physiopathologie de l'auto-immunité
6. **MATHIEU M, FORQUET F, BLANC D, GUIMEZANES A, THIMONIER J, MOKRANE A.** MALADIES AUTO-IMMUNES [CLES DE COMPREHENSION] [Internet]. inserm; Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2009-2010-2011_AutoImmunitMaladies_Dossier.pdf
7. **Pelanda R, Torres RM.** Central B-Cell Tolerance: Where Selection Begins. Cold Spring Harbor Laboratory Press[Internet]. Disponible sur: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/4/a007146.full.pdf>
8. **Abbas A-K, Lichtman A-H, Baker D, Masson P.** Chapitre 4 RECONNAISSANCE DES ANTIGÈNES DANS LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF. In: Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 2008
9. **Lopes N, Ferrier P, Irla M.** Induction de la tolérance centrale dans le thymus par le facteur de transcription Aire. Med Sci (Paris). 1 août 2015;31(8-9):742-7.
10. **BOUSSAID M, BOUGAADA F.** La détection des auto-anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes systémiques. [constantine]: frères MENTOURI; 2015.
11. **Weill B.** Chapitre 17: PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTO-IMMUNITE [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre17.htm

Références bibliographiques

12. **COOK HT.** DÉFICIT EN COMPLÉMENT, MALADIE LUPIQUE ET APOPTOSE. FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES-ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES [Internet]. 2001; Disponible sur: http://www.sfndt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2001/2001_04.pdf
13. **Desplat-Jégo S, Dubucquoi S, Batteux F, Dragon-Durey M-A, Gorochov G.** chapitre 21: Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. In: Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré Tissu lymphoïde et sanguin Immunopathologie et immuno-intervention [Internet]. p. 160-6. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL/2018-2019/Cours_L2-L3_Immunologie_Fondamentale_Immunopathologie-ASSIM2018.pdf
14. **Bonnotte B.** Physiopathologie des maladies auto-immunes. La Revue de médecine interne. 2010;S292–S295.
15. **J. Morel, B. Combe.** Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/26338/immunopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
16. **A. Chamoux, I. Delévaux, O. Aumaître.** Stress et auto-immunité Stress and auto-immunity. La revue de médecine interne Volume 34, n° 8 pages 487-492 (août 2013).
17. **I. Delévaux, A. Chamoux, O. Aumaître.** Stress et auto-immunité [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/827164/figures/stress-et-auto-immunite>
18. **Devulder,B, Hatron,P.Y, Hachulla,E.** les pathologies systemiques. In: Abrégé de medecine interne. Masson.
19. **COFFER.** Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [Enligne].In: Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponibles sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>. (Page consultée le 06/07/2015).
20. **ARNAUD L.** Epidémiologie du lupus systémique. [En Ligne]. In : Centre national de référencedulupussystémiqueService de médecine interne 2 (Pr Amoura) Groupe hospitalier

Références bibliographiques

- Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Site disponible sur :
[http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus- 1/](http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/) (PDF consultée le 11/07/2015).
21. **Hahn BH.** Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359–68
 22. **Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urushihara M, et al.** Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2001;28:313–4
 23. **Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al.** Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53.
 24. **MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z.** Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
 25. **Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B.** Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest* 2002 ; 109 (12) : 1625-33.
 26. **Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F.** Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus : a population- based cohort of 1 088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011 Jun (6) : 1335- 41.
 27. **Lipsker D.** The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus : the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE : difficult, incomplete and not always applicable. *Lupus* 2010 Aug ; 19 (9) : 1047- 9.
 28. **Vera- Recabarren MA, Garcia- Carrasco M, Ramos- Casals M, Herrero C.** Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus : clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol* 2010 Jan (1) : 91- 101.
 29. **Millard TP, Hawk JL, McGregor JM.** Photosensitivity in lupus. *Lupus* 2000 (1) : 3- 10.
 30. **Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B.** Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates.

Références bibliographiques

Lupus 2010 Aug (9) : 1050- 70.

31. **Trub RM.** Involvement of scalp and nails in lupus erythematosus. *Lupus* 2010 Aug (9) : 1078- 86.
32. **Grossman JM.** Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Aug (4) : 495- 506.
33. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.** Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease.
34. **Roldan JF, Brey RL.** Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2007 May (2) : 109- 15
35. **Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman- Goddard G.** Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus : A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Oct (19).
36. **Carmier D, Marchand- Adam S, Diot P, Diot E.** Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir* 2010 Oct (8) : e66- 78.
37. **Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al.** Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009 Oct (12) : 1053- 60.
38. **Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C.** Clinical features and prognosis of lateonset systemic lupus erythematosus : results from the 1 000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010 Jan (1) : 38- 44.
39. **Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD.** Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 Aug (3) : 491- 507.
40. **Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.** Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002 Apr (4) : 1019- 27.

Références bibliographiques

41. **Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.** Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Feb 15 (3) : 198- 204.
42. **Schultz S, Derk C.** The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus : a survey of the literature. *The Open Autoimmunity Journal* 2009 : 10- 26.
43. **Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA.** Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus : hospitalisations and mortality. *Lupus* 2009 Jul (8) : 682- 9.
44. **Ruiz- Irastorza G, Olivares N, Ruiz- Arruza I, Martinez- Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C.** Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009 (4) : R109.
45. **Elsevier Masson, éditeur.** Lupus érythémateux systémique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2003;Vol. 130(N° SUP 10-):103-9.
46. **Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.** Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000 Feb 15 (3) : 198- 204.
47. Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. In: France. Site disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf (Page consultée le 11/07/2015).
48. **Antico A, Platzgummer S, Bassetti D, Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D.** Diagnosing systemic lupus erythematosus : new- generation immunoassays for measurement of anti- dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the *Crithidia luciliae* immunofluorescence test. *Lupus* 2010 Jul (8) : 906- 12.
49. **Simon JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer- Varela J, Sanchez- Guerrero J.** Antinucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Feb (2) : 220- 4.

Références bibliographiques

50. **FOURNEL S, MULLER S.** Les auto-anticorps dans le lupus. Médecine Thérapeutique Revue Lupus 2000 ; 6 (7) :537-46.
51. **GODEAU B.** Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. Réanimation 2006 ; 15 :245-52.
52. **RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W et al.** Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010 ; 30 (9751) :1498-509.
53. **Matrat A, Veyseyre- Balter C, Trolliet P, Villar E, Dijoud F, Bienvenu J, et al.** Simultaneous detection of anti- C1q and anti- double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis : predictive value for renal flares. Lupus 2011 Jan (1) : 28- 34.
54. **Tan Y, Zhou W, Yu F, Fang Q, Yang HZ, Zhao MH.** Detection of anti- C1q antibodies and anti- C1q globular head domain antibodies in sera from Chinese patients with lupus nephritis. Mol Immunol 2009 Jul (11- 12) : 2178- 82.
55. **Houssiau FA.** Management of Lupus Nephritis : An Update. Journal of the American Society of Nephrology 2004 ; 15 : 2694-2704.
56. **Bader- Meunier B, Quartier P, Deschênes G, et al.** Childhood- onset systemic lupus erythematosus. Arch Pediatr 2003 ; 10 : 147- 157.
57. **Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED.** Difference in disease features between childhood- onset and adult- onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2008 ; 58 : 556- 62.
58. **Niaudet P.** Treatment of lupus nephritis in children. Pediatr Nephrol 2000 ; 14 : 158- 166.
59. **Lee BS, Cho HY, Kim EJ, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Kim JG, Lee HS, Choi Y.** Clinical outcomes of childhood lupus nephritis : a single center's experience. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 222- 31.
60. **Richer O, Ulinski T, Lemelle I, et al.** Abdominal manifestations in childhood onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2007, 66 : 174- 8.
61. **Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al.** Assessment of myocardial perfusion

Références bibliographiques

- and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1998, 132 : 109- 16.
- 62. Ruiz- Irastorza G, Khamashta MA.** Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 Aug (4) : 575- 82.
- 63. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al.** International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- 64. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- 65. Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T.** Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 2007; 28: 129–33.
- 66. Laskin CA, Clark CA, Spitzer KA.** Antiphospholipid syndrome in Systemic lupus erythematosus : is the whole greater than the sum of its parts ? *Rheum Dis Clin North Am* 2005 (31) 2: 255-272.
- 67. A. Somogyi, O. Bletry.** Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. *Cahier de formation biologie médicale* N 22 octobre 2001, pp : 11_32.
- 68. Yuki Tsuruta, Keiko Uchida, Mitsuyo Itabashi, Wako Yumura, Kosaku Nitta.** Antiphospholipid antibodies and renal outcomes in patients with lupus nephritis. *Inter Med* 48: 1875-1880, 2009.
- 69. Fritzler MJ.** Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus*, 1994; 3: 455–9.
- 70. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M.** Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol* 2010 Jun (6) : 1143- 9.
- 71. Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997;40: 1725.
- 72. CAMPUS CERIMES.** Le cathétérisme cardiaque droit .[EnLigne].In: Université

Références bibliographiques

- Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologiecardiologique/enseignement/catheterismedroit/site/ml/cours.pdf> (Page consultée le 09/11/15).
- 73. Hannedouche.** Traitement des Néphropathies lupiques. 2007. [Internet Communication] URL: www.nephrohus.org/s/spip.php?article106 (page consulté en novembre 2008)
- 74. Hughes.Lupus.**2000 [Internet Communication]
URL<http://www.lupus.be/Documents/Manuel.pdf> (page consulté en juillet 2008).
- 75. L. Guillevin.** Immunosuppressive and immunomodulator treatment of severe systemic lupus, *Ann Med Interne (Paris)*.147:498-505 (1996).
- 76.** Site de Cancérologie générale Oncologie. [Internet Communication] URL: www.oncoprof.net (page consulté en janvier 2009)
- 77.** Société Française de Dialyse. [Internet Communication] URL: www.sfdial.org (page consulté en janvier 2009).
- 78. F. A. Houssiau.** Traitement de la néphropathie lupique. In Flammarion (ed), *Actualités néphrologiques*, 2005, pp. 133-144.
- 79. F. A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz, G. D. Sebastiani, E. R. Garrido Ed, M. G. Danieli, D. Abramovicz, D. Blockmans, A. Mathieu, H. Direskeneli, M. Galeazzi, A. Gul, Y. Levy, P. Petera, R. Popovic, R. Petrovic, R. A. Sinico, R. Cattaneo, J. Font, G. Depresseux, J. P. Cosyns, and R. Cervera.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide, *Arthritis Rheum*.46:2121-2131 (2002).
- 80. F. A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D'Cruz, G. D. Sebastiani, E. de Ramon Garrido, M. G. Danieli, and et al.** Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial, *Arthritis Rheum*.50:3934-3940 (2004).
- 81. Zouali M.** Molecular autoimmunity, 2005. MATHIAN A., AMOURA Z. Traitement

Références bibliographiques

- du lupus érythémateux systémique. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ;73-89
- 82. R. J. Looney, J. H. Anolik, D. Campbell, R. E. Felgar, F. Young, L. J. Arend, and et al.** B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus : a phase I/II dose-escalation trial of rituximab, *Arthritis Rheum*.50:2580-2589 (2004).
- 83. T. Dorner, J. Kaufmann, W. A. Wegener, N. Teoh, D. M. Goldenberg, and G. R. Burmester.** Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Res Ther*.8:R74 (2006).
- 84. F. Lajaunias, A. Ida, S. Kikuchi, L. Fossati-Jimack, E. Martinez-Soria, T. Moll, C. L. Law, and S. Izui.** Differential control of CD22 ligand expression on B and T lymphocytes, and enhanced expression in murine systemic lupus, *Arthritis Rheum* 2003 Jun ;48 (6):1612 -21.
- 85. Press Release.** Epratuzumab: résultats intermédiaires d'une étude clinique de phase II. 2008. [Internet Communication] URL: <http://www.medicalnewstoday.com> (page consulté en septembre 2009)
- 86. E. A. Greenfield, K. A. Nguyen, and V. K. Kuchroo.** CD28/B7 costimulation: a review, *Crit Rev Immunol*.18:389-418 (1998).
- 87. J. M. Kremer, R. Westhovens, M. Leon, G. E. Di, R. Alten, S. Steinfeld, A. Russell, M. Dougados, P. Emery, I. F. Nuamah, G. R. Williams, J. C. Becker, D. T. Haggerty, and L. W. Moreland.** Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med*.349:1907-1915 (2003).
- 88. A3.Fritzler MJ.**Autoantibody testing. Procedures and significance in systemic rheumatic diseases. *Meth Archiv Exp Pathol*. 1986; 12: 224-60.
- 89. Emlen W, O'Neill L.** Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with 10 immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1612-8.
- 90. J.Goetz.** Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique.*Revue du Rhumatisme*. 72 (2005) : 134–141.
- 91. K. Lassoued , P. Coppo , V.Guilleux-Gruar.** Place des anticorps antinucléaires en

Références bibliographiques

- pratique. Clinique Réanimation 14 (2005) 651–656
- 92. Claire Goulvestre.** Anticorps antinucléaire. Presse Med. 2006; 35: 287-95
- 93. S. Petitpierre V. Aubert A. Leimgruber F. Spertini P.-A.Bart.** Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne .Revue Médicale Suisse 2009;5:823-831
- 94. Hahn BH.** Antibodies to DNA. N Engl J Med 1998;338:1359–68.
- 95. Abuaf N, Lelong F, Johanet C, Goossens D, Aline E, Chotel M.** La valeur diagnostique des anticorps anti-ADN dépend de la technique utilisée pour leur dépistage. Rev Med Interne 1987;8:157 62.
- 96. Romain Lemarié,Florence Jacomet,Brigitte Goutte,Christine Bonnafoux,Arlette Tridon, Bertr and Evrard.** Les anticorps anti-ADN natif : validation d’une stratégie originale de détection en deux temps. Ann Biol Clin 2011 ; 69 (1) : 47-53
- 97. Alain Chevailler, Céline Beauvillain, François Carrère.** Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. Revue francophone des laboratoires 2006, N°384
- 98. Emily C. Somers, Sara L. Thomas, Liam Smeeth, W. Marieke Schoonen, And Andrew J. Hall.** Incidence of Systemic Lupus Erythematosus in the United Kingdom,1990–1999.Arthritis & Rheumatism 2007 57(4): 612-618.
- 99. M Govoni¹, G Castellino, S Bosi¹, N Napoli and FTrotta¹.** Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. Lupus (2006) 15, 110–113.
- 100. AS Al Arfaj, NKhalil.**Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. Lupus (2009) 18, 465–473.
- 101. Mok CC, To CH,Ho LY, YuKL.**Incidence andmortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006.J Rheumatol 2008;35:1978–82
- 102. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B,Roy-Burman P, et al.** A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis

Références bibliographiques

Rheum 1992; 35:311–8.

- 103. Diallo MS, Mbengue B, Seck A, Ndao AC, Niang MS, Cissoko Y et al.** Evolution of autoantibodies profile in systemic lupus erythematosus according to age and clinical manifestations. *Ann Biol Clin.* 2014; 72(3):351-8.
- 104. Beltrão SM, Gigante LB, Zimmer DB, Zimmermann PR, Schmoeller D, Batistella F, Staub HL.** Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: frequency and association with disease activity using the Adult Psychiatric Morbidity Questionnaire. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53(4):328-34.
- 105. F.Z. Ha-Ou-Nou , L. Essaadouni** Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc). Doi : 10.1016/j.revmed.2013.03.049.
- 106. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia.** Male systemic lupus erythematosus in a Latin- American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14,938–946
- 107. S.Besri,** le lupus érythémateux systémique; expérience du service de médecine interne au CHU Hassan II de Fès, 77 cas, 2009, 134-09
- 108. MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri.** Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* (2008) 17; 221-227
- 109. Meyer O.** Lupus systémique chez les non-Caucasiens. *La Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 :801-8
- 110. Petri M.** Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2002; 16 (5):847-858
- 111. MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia.** Male systemic lupus erythematosus in a Latin- American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14,938–946
- 112. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi.** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311–317.

Références bibliographiques

- 113. GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, GMc Gwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille.** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8,197-209
- 114. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh.** Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003)786-774.
- 115. Cervera et al.** « Euro-phospholipid » project: comparaison between antiphospholipid syndrome APS associated to SLE and primary APS in a cohort of 1000 patients. *Lupus* 2001; 10 Suppl.1:66
- 116. Alballa SR.** Systemic lupus erythematosus in saudi patients. *Clin Rheumatol* 1995;14(3):342-6.
- 117. Wang B, Gladman DD et UrowitzMB.** Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* 1998;25:892-5.
- 118. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gic A, Lavilla P, et al.** Systemic lupus erythematosus : Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.*Medicine* 1993;72:113–24.
- 119. Gioud Paquet M, Chamot AM, Bourgeois P, Meyer O et KahnMF.** Différences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus érythémateux systémique. Étude contrôlée sur 3 populations. *Presse Méd* 1988;17:103-6.
- 120. Viger PH et al.** Les néphropathies du lupus érythémateux systémique.*Encycl Méd Chir* 1986;18066 T'0-7.
- 121. Cameron JS.** Lupusnephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–2.
- 122. Mezaalek-Tazi Z, Harmouche H, Adnaoui M, Mohattane A, Aouni M, Maaouni A et Berbich A.** Particularités du lupus érythémateux disséminé au Maroc. À propos de 166observations. *Rev Méd Int* 2000;21(S4):465-6.

Références bibliographiques

- 123. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM et al.** A multicentre study of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998;17(6):468-77.
- 124. Banchereau J et Steinman RM.** Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245–52.
- 125. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al.** Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus : analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009 Oct (12) : 1053- 60
- 126. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sentis J, Herrero C, Del Olmo JA, Darnell A et IngelmoM.** Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus : analysis of 600 patients from a single center. *Sem Arth Rheum* 2004;33(4):217-30.
- 127. S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi.** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques.
- 128. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR et al.** The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):1-17
- 129. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, RubinRL.** The central role of chromatin in auto-immune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994; 94:1784–92.
- 130. Lazaro E, Richez C, Seneschal J** Lupus érythémateuxsystémique. *EMC Appareil locomoteur*. 2014; 9(4): 1-16
- 131. Emlen W, O’NeillL.** Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with 10 immunofluorescence and enzyme-liinked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1612-8.
- 132. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer L, Isenberg D,et al.**

Références bibliographiques

- Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1155-8
- 133. Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, Berden JH, van der Vlag J, D'Cruz DP, Isenberg DA, Rahman A.** Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2009 Oct 14;11(5):R154.
- 134. Pinto Peñaranda LF, Castro Mercado IL, Duque Caballero V, Márquez Hernández JD, Velásquez Franco CJ.** Predictive risk factors for failure to induction therapy of lupus nephritis in a cohort of Colombian patients. *Reumatol Clin.* 2014 May-Jun;10(3):147-51.
- 135. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU, Cho CS, Kim HY.** Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Jan-Feb;20(1):13-8.
- 136. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I, et al.** Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study. *Lupus.* 1998;7(7):434-8.
- 137. Winfield JB, Brunner CM, Koffler D.** Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum.* 1978 Apr;21(3):289-94.
- 138. Yasuma M, Takasaki Y, Matsumoto K, Kodama A, Hashimoto H, Hirose S.** Clinical significance of IgG anti-Sm antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1990 Apr;17(4):469-75.
- 139. Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, Yoshio T.** Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct 2;16(5):450. PMID: 25273532; PubMed Central PMCID: PMC4203882.
- 140. Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH.** Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, and anti La/SSB (extractable nuclear antigen) detected by enzyme-linked

Références bibliographiques

immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1996;39: 1055–61.

141. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta-2-glycoprotein-I than with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1995;22:1899–906.

142. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo M. Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:568–73.

143. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT . One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10 year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74(3): 109- 30. PubMed |Google Scholar

144. K. Lassoued , P. Coppo , V. Gouilleux-Gruart Place des anticorps antinucléaires en pratique Clinique *Réanimation* 14 (2005) 651–656

145. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359–68.

146. Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000 ;43:76–84

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

Classe I	<p>Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes</p> <p>Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en immunofluorescence.</p>
Classe II	<p>Glomérulonéphrite proliférative mésangiale</p> <p>Avec dépôts mésangiaux immuns.</p> <p>Quelques dépôts sous-épithéliaux ou sous-endothéliaux peuvent être visibles en microscopie électronique, mais pas en IF.</p>
Classe III	<p>Glomérulonéphrite focale</p> <p>Atteinte, active ou inactive, focale segmentaire ou globale, extracapillaire ou endocapillaire typiquement avec des dépôts immuns sous-endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales, touchant moins de 50 % des glomérules.</p>
Classe III(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite focale proliférative
Classe III(A/C)	Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite focale proliférative et scléreuse.
Classe III(C)	Lésions chroniques inactives avec cicatrice glomérulaire : glomérulonéphrite focale scléreuse.
Classe IV	<p>Glomérulonéphrite diffuse</p> <p>Glomérulonéphrite diffuse active ou inactive, segmentaire ou globale, endo ou extracapillaire touchant > 50 % des glomérules avec dépôts diffus immuns subendothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales. Cette classe est divisée en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - glomérulonéphrite diffuse segmentaire (IV-S) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions segmentaires ; - glomérulonéphrite diffuse globale (IV-G) quand > 50 % des glomérules touchés ont des lésions globales. Le terme segmentaire (S) définit des lésions glomérulaires qui intéressent moins de la moitié du flocculus glomérulaire. Cette classe inclut les cas avec des dépôts de complexes immuns diffus en « wire-loop » mais avec peu ou pas de prolifération glomérulaire.
Classe IV-S(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse segmentaire proliférative
Classe IV-G(A)	Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse globale proliférative.

Annexes

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

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

Syndromes neuropsychiatriques

Système nerveux central :

1. méningite aseptique
2. maladie cérébrovasculaire
3. syndrome démyélinisant
4. céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne)
5. mouvements anormaux(chorée)
6. myélite transverse
7. convulsions
8. état confusionnel aigu
9. état anxieux
10. atteinte des fonctions cognitives
11. troubles de l'humeur
12. psychose

Système nerveux périphérique :

13. polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain- Barré)
14. atteinte du système nerveux autonome
15. mononévrite/multinévrite
16. myasthénie
17. atteinte des nerfs crâniens
18. plexopathie
19. polynévrite

Annexes

ANNEXE III : Liste des principaux médicaments inducteurs lupiques

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

ANNEXE IV : Fiche de renseignements

UNITE IMMUNO-ANALYSE

Laboratoire de Biochimie

FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR L'EXPLORATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Nom :..... Prénom :..... Age :.....
Service :..... Date de prélèvement :.....
Médecin traitant :

Date de début des troubles :

Diagnostic clinique suspecté :

Signes cliniques :

Traitement éventuel :

Bilan biologique :

Bilan immunologique antérieur :
.....

Examen à demander : auto-anticorps recherchés :

Bilan connectivites : FAN DNA ccp

Bilan SAPL : Anti-cardiolipines (IgG/IgM)
 Anti B2GP1 (IgG/IgM)

Bilan hépatopathies: Muscle lisse LKM LC1 Mitochondrie

Bilan vascularites : ANCA

Bilan coeliaque : Anti-transglutaminase IgA

Cachet du médecin

ANNEXE V : Protocole du dépistage des ANA

- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser. Placer uniquement le nombre nécessaire de micro-puits ou de barrettes sur le portoir.
- Les contrôles et les échantillons sont dilués au 1/41 dans le diluant échantillon ANA HRP
- Distribuer 100µL de chacun des 3 contrôles (négatif, faiblement et fortement positif) pré dilués et 100µl de chaque sérum pré dilué.
- Recouvrir et incuber pendant 30 minutes à dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage : par le tampon dilué 3 fois. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant pour enlever tout le liquide de lavage résiduel
- Distribuer 100µl de conjugué dans chaque puits (prélever le conjugué dans des conditions aseptiques ; en une seule fois la quantité nécessaire pour toute la série)
- Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage
- Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
- Lire la densité optique de chaque puits (DO) à 450nm

ANNEXE VI : Protocole du dosage des anti-ADNn

- Dépôt de l'échantillon : Déposer 100µl de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilué (1/101) dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque. Incuber pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage de la plaque : Après incubation laver 3 fois la plaque avec 200µl à 300µl de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique. Après lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.
- Addition du conjugué : Déposer 100µl de conjugué par puits. Incuber dans un incubateur agitateur pendant 30min à température ambiante.
- Lavage de la plaque : de même façon que précédemment.
- Addition du substrat TMB : Déposer 100µl de TMB dans chaque puits. Incuber dans l'obscurité pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Arrêt de la réaction : Ajouter 100µl de solution d'arrêt dans chaque puits ; ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune. Incuber et agiter pendant 30 min à température ambiante.
- Mesure de la densité optique : La DO de chaque puits est lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

ANNEXE VII : Protocole de l'identification des ENA

- Déposer 100 µl de chaque contrôle et échantillon dilué à 1/101 dans les puits appropriés.
- Incuber pendant 30 minutes dans un incubateur agitateur à température ambiante puis laver.
- Ajouter 100 µl de conjugué par puits.
- Incuber pendant 30 minutes puis laver.
- Ajouter 100 µl de substrat par puits.
- Incuber pendant 30 minutes .
- Ajouter 100 µl de solution d'arrêt par puits.
- Mesurer l'absorbance a 450 nm.

RESUME

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinico-biologiques des patients lupiques dans la région de Tizi-Ouzou. Il s'agit d'une étude rétrospective prospective, s'étalant sur une période de 04 mois concernant 66 patients atteints du LES colligés au niveau du CHU de Tizi-Ouzou. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 33.3 +/-12.1 ans avec un sex-ratio H/F de 0.14. Les atteintes rhumatologiques (71.21 %), cutanées (45.45 %), rénales (33.3 %) et hématologique (19.70 %) ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. Les AAN étaient positifs dans 100% des cas, les anti-DNAn, les anti-Sm, les anti- Sm/RNP, les anti-SSA et les anti-SSB dans respectivement 42.43, 10.6, 18.19, 40.90 et 10.6 % des cas. En analysant le profil des auto-Ac en fonction des différentes manifestations, nous avons constaté des fréquences élevées en Ac anti-DNAn au cours de l'atteinte rénale, entre les anti-SSA et l'atteinte dermatologique et/ou hématologique, en raison des conditions d'exploration ces associations ne sont pas toutes significatives sur le plan statistique. En conclusion, tout en confirmant le polymorphisme Clinico-biologique du LES, notre étude met en évidence une fréquence élevée des anti-DNAn au moment du diagnostic et une prédominance des anti-SSA pour ce qui est des anti-ENA. Par ailleurs, les corrélations clinico-immunologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec les différentes séries de la littérature. Ces données soulignent l'importance de ces auto-anticorps et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico-immunologique permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

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

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a great diversity of clinical manifestations and characterized by a production of diverse profiles of autoantibodies, some have a direct pathogenic role. The aim of our study was to determine immunological profile of LES and study clinical and biological characteristics of patients with LES. This is a retrospective prospective study of 66 cases with LES recruited from university hospital of Tizi-Ouzou during a period of 4 months. The mean age of the patients was 33.3 +/-12.1 years and the sex-ratio M/F was 0,14. The most common initial features were 1, rheumatological (71.21%), cutaneous (45.45%), renal (33.33%) and hematological (19.70 %) disorders. ANA were detected in 100%, anti-dsDNA in 42.43, 3%, anti-Sm in 10.6 %, anti- Sm/RNP in 18.19 %, anti-SSA in 40.9 % and anti-SSB in 10.6 % of patients. Our results confirm the clinical polymorphism of SLE, the high frequency of anti- dsDNA antibodies at time of diagnosis and the predominance of anti-SSA among anti-ENA antibodies. Besides, these results are generally consistent with other Studies in the literature. These findings underscore the importance of autoantibodies in the diagnostic approach, that in the clinical immunological characterization of SLE, allowing better management of the disease.

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