



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 49

Profil immunologique des patients lupiques au niveau du CHU de Marrakech.

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 /04 /2015

PAR

M^{lle}. **Malika RAMI**

Née le 05 Octobre 1988 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Lupus érythémateux systémique – Auto-Anticorps – signes cliniques

JURY

M^{me}. **L. ESSAADOUNI**

Professeur de Medecine Interne

PRESIDENT

Mr. **B. ADMOU**

Professeur agrégé d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mr. **M. ZIANI**

Professeur agrégé de Medecine Interne

M^{me}. **W. FADILI**

Professeur agrégée de Nephrologie

M^{me}. **O. HOKAR**

Professeur agrégée de Dermatologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "DEDICACES" is written in a stylized, bold, serif font across the center of the frame. The frame features a central floral-like ornament at the top and bottom, and curved lines with small scrolls on the sides.

DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse

A ALLAH:

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mes très chers parents : Saïda et Hassan

*Aucune expression, aussi élaborée qu'elle soit,
ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour
toutes ces années de sacrifices et de dévouement
surtout celles de mes études médicales.*

*Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus
de la vie. C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue
ce que je suis aujourd'hui.*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves
et être digne de porter votre nom.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il
de ce que vous m'avez donné.*

*Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je
puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes respects
les plus dévoués.*

A ma chère Sœur Samia

*Ma conseillère, et amie fidèle, qui m'a assisté
dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour
traverser ensemble des épreuves pénibles....*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse, ton profond
attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements
ce travail n'aurait vu le jour.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

A mes chers frères et sœurs

Mahfoud, Yassine, Samira et Hind,

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

Pour votre aide et votre soutien moral.

Pour tout ce que vous avez fait pour moi.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour
et des liens de sang qui nous unissent.*

*Puissions-nous rester unis dans la tendresse
et fidèles à l'éducation que nous avons reçue.*

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

*A mes belles sœurs
Ibtissam et Bozena*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et
mon affection.*

A mes chers neveux et nièces

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et
que je suis parvenue à vous rendre fier de votre tante.
Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous
aider à réaliser vos rêves.*

A mes chers cousins et cousines

*Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis. L'amour et la
gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les
moments difficiles.
Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de
réussir dans votre vie.*

A mes chers oncles et tantes

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez
accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces
années. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le
plus profond et mon affection la plus sincère.*

A toute ma famille

A mes deux Très chères amies et sœurs Mina et Wafae

Nullé dédicace ne saurait exprimer mon amour et ma profonde affection.

*A mes chères sœurs qui ont toujours su être à mon écoute et me
comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au
moment opportun. Aux moments inoubliables que nous avons passé
ensemble, vous avez toujours été là et où il faut et quand il faut. Les
phrases me manquent pour vous exprimer ma grande reconnaissance et
mon admiration profonde.*

*Puisse dieu, tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous
procures longue vie afin de réaliser tous vos rêves.*

A mes chères amies

Yasmine Laktib, Nadia Sabar, Youssra Landa, Asmae Boumaday, Rania Rada, Habiba Tebaa, Zakia Elmenhi, Soumia Lahyawni, Ihssane makaoui, Hanane mouhib, Rabitaddine Meriem et Wafae Satar.

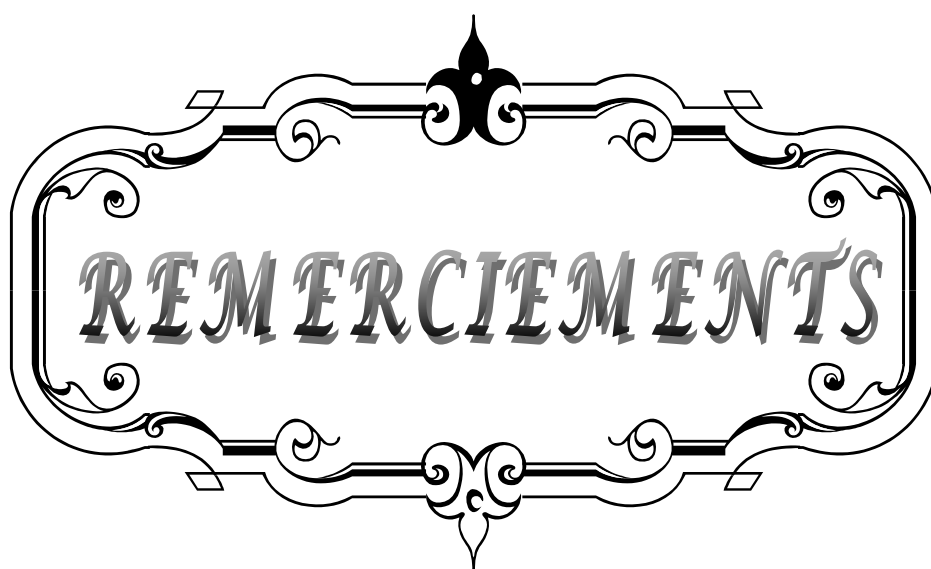
En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous mes amis et confrères

Nous avons partagé les bons et les mauvais moments des études médicales. Merci pour votre amitié et vos encouragements. Que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer. Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur.

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of elegant, symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "REMERCIEMENTS" is written in a bold, serif, all-caps font. The text is centered horizontally and vertically within the frame.

REMERCIEMENTS

A notre MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Brahim Admou

Professeur d'immunologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous sommes très touchés 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.

A notre maître et présidente de thèse :

Madame Le Professeur Lamiaa Essaadouni

Professeur de Médecine interne

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Monsieur le Professeur Mohammed Ziani

Professeur de Médecine interne

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Madame Le Professeur Wafaa Fadilli

Professeur de Néphrologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Vous avez accepté avec la gentillesse qui vous est coutumière de juger notre travail. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Madame Le Professeur Ouafa Hocar

Professeur de Dermatologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous avoir parmi nos membres de jury

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veuillez trouver, chère maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

Je remercie tous les Professeurs du CHU Mohamed VI qui ont m'aider à la réalisation de ce travail : Pr. S. Amal, Pr. L. Essaadouni , Pr I.El Bouchti , Pr. I. Ait Sab , Pr I.LAouad ,Pr.M.Zahlane.

Je remercie l'équipe médicale et paramédicale du laboratoire d'immunologie du CHU Mohamed VI.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of elegant, symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, serif, all-caps font.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

LES	: Lupus érythémateux systémique
ACR	: American College of Rheumatology
VS	: Vitesse de sédimentation
CRP	: Protéine C réactive
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
Ac	: Anticorps
ANA	: Anticorps antinucléaire
DNA_n	: Acide désoxyribonucléique natif
DNA	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ENA	: Antigènes nucléaires extractibles
Sm	: Smith
IFI	: Immunofluorescence indirecte
PBR	: Ponction biopsie rénale
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
IFN α	: Interféron alpha
IFN γ	: Interféron gamma
TLR	: Récepteurs de type Toll
Ag	: Antigène
CI	: Complexes immuns
IL	: Interleukine
LB	: Lymphocyte B
LT	: Lymphocyte T
CD	: Cellule dendritique

PR	: Polyarthrite rhumatoïde
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SGS	: Syndrome de Gougerot-Sjogren
EBV	: Epstein Barr Virus
GN	: Glomérulonéphrite
aCL	: Anti-cardiolipine
LA	: Anticoagulant lupique
Anti-β2GP1	: Anti-β2glycoprotéine 1
NL	: Néphropathie lupique
BAFF	: B-cell Activating Factor of the tumor necrosis factor Family
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
APL	: Antiphospholipides
BCR	: B-Cell-Receptor



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Type d'étude	5
1. Lieu de l'étude	5
2. Durée de l'étude	5
3. Population cible	5
II. Méthodologie	6
1. Les données sociodémographiques	6
2. Données cliniques	6
3. Données para-cliniques	6
III. Saisie des données et analyse statistique	8
IV. Considérations éthiques	8
RESULTATS	9
I. Caractéristiques sociodémographiques	10
1. Age	10
2. Sexe	11
3. Origine	11
4. Situation familiale	12
II. Antécédents des patients	13
1. Antécédents personnels	13
2. Antécédents familiaux	13
III. Délai diagnostique	14
IV. Caractéristiques cliniques	15
1. Signes généraux	15
2. Atteinte rhumatologique	15
3. Atteinte cutanéomuqueuse	16
4. Atteinte rénale	17
5. Atteinte vasculaire	18
6. Atteinte pleuro-pulmonaire	19
7. Atteinte neuropsychiatrique	20
8. Atteinte cardiaque	21
9. Atteinte digestive	22
10. Atteinte ophtalmologique	22
V. Caractéristiques biologiques et immunologiques	23
1. Atteinte hématologique	23
2. Syndrome inflammatoire	24
3. Résultats immunologiques	24
VI. Pathologies auto-immunes associées	34
DISCUSSION	35
I. Généralités	36
1. Historique	36

2. Données épidémiologiques.....	36
3. Facteurs étiopathogéniques.....	37
4. Mécanisme immunopathologique.....	39
5. Auto-anticorps et cibles antigéniques.....	45
6. Dépistage et identification des auto-anticorps.....	46
7. Expression clinique et biologique du LES.....	52
8. Critères de classification de LES.....	55
II. Discussion de nos résultats.....	56
1. Données sociodémographiques.....	56
2. Profil clinico-immunologique.....	58
3. Forces et limites de notre étude.....	75
4. Démarche du diagnostic immunologique et recommandations.....	76
CONCLUSION	78
ANNEXES	80
RÉSUMÉS	85
BIBLIOGRAPHIE	89



INTRODUCTION

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font, centered within the frame. The frame has a central decorative element at the top and bottom, resembling a stylized fleur-de-lis or similar heraldic symbol.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, dont le déterminisme étiopathogénique fait intervenir des facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et environnementaux [1].

Il est caractérisé sur le plan biologique par la production de multiples auto-anticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certains composants du noyau [1].

Un nombre important de publications au cours des 20 dernières années ont permis de connaître davantage la prévalence du lupus au moins en Europe et aux États-Unis, se situant entre 20 et 150/100 000 habitants. Il revêt un caractère familial dans 4 à 12% des cas [2,3].

Les publications africaines sont rares et ont souvent concerné des effectifs réduits [2].

Cette affection constitue l'une des connectivites les plus répandues dans le monde. Elle touche essentiellement les femmes (sex-ratio de 9/1) entre l'adolescence et la quatrième décennie d'âge [4].

Il s'agit d'une pathologie à expression systémique dont le mode de présentation clinique est très polymorphe, et l'évolution spontanée est caractérisée par des poussées entrecoupées de remissions de durée et de qualité variables [1].

De gravité variable, certaines formes restent bénignes se limitant à des atteintes cutanée et articulaire, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité avec une atteinte viscérale notamment rénale, cardiaque ou neurologique [1].

Archétype des maladies auto-immunes, le LES fait intervenir les différents acteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Il est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production de divers auto-anticorps dont certains seraient responsables de destruction tissulaire soit par lyse directe soit par dépôt de complexes immuns [5].

Parmi les auto-anticorps présents au cours du lupus, les Ac anti-ADN natif représentent un marqueur utile pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic [6].

Selon l'origine ethnique, des variations significatives de l'expression de la maladie, tant sur le plan clinique qu'immunobiologique sont observées [7].

Au Maroc, le LES a fait l'objet de nombreuses études mais rares sont celles qui se sont intéressées de manière exhaustive à la prévalence des différents auto-anticorps et à leur signification clinique.

Le but de notre travail est d'étudier le profil immunologique chez des patients lupiques dans la région de Marrakech, ainsi que les caractéristiques cliniques et para-cliniques chez les patients lupiques à auto-anticorps positifs.



PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, portant sur des patients admis pour un tableau clinique et/ou immuno-biologique évocateur de LES ou ceux dont le diagnostic de LES est confirmé.

1. Lieu de l'étude

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir des services suivants :

- ✓ Laboratoire d'immunologie
- ✓ Médecine interne
- ✓ Rhumatologie
- ✓ Dermatologie
- ✓ Pédiatrie
- ✓ Néphrologie

2. Durée de l'étude

L'étude a porté sur 74 patients recrutés durant la période allant d'octobre 2010 à octobre 2012.

3. Population cible

L'étude a concerné une population adulte et pédiatrique.

➤ **Critères d'inclusion :**

- ✓ Patients atteints de LES ayant au moins 4 critères de l'ACR 1997 ;
- ✓ Patients ayant bénéficié d'un bilan immunologique.

➤ **Critères d'exclusion :**

- ✓ Patients ne répondant pas aux critères de l'ACR 1997 ;
- ✓ Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable ;
- ✓ Patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé.

II. Méthodologie

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe I) mentionnant les paramètres suivants :

1. Les données sociodémographiques

- Age
- Sexe
- Origine
- Situation familiale

2. Données cliniques

- Antécédents personnels et familiaux de maladie lupique, ou autre pathologie rhumatismale ou auto-immune.
- Caractéristiques cliniques des patients

3. Données para-cliniques

3-1 Bilan biologique général :

➤ Bilan inflammatoire

- VS
- CRP
- Hémogramme

➤ Bilan rénal

- Urée et créatinine
- Protéinurie de 24h
- Compte d'Addis

3-2 Imagerie :

➤ Radiographie :

- Pulmonaire
- De l'articulation atteinte

➤ Données échographiques :

- Echocardiographie
- Echographie abdomino-rénale

➤ Données tomodensitométriques :

- TDM thoracique
- TDM abdominale
- Autres

3-3 Bilan immunologique :

- Anticorps antinucléaires (ANA) ;
- Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-DNAn (natif), anti-nucléosomes et anti-histones ;
- Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-ENA): anti-Sm, anti-RNP, anti-SSa et anti-SSb ;
- Ac anti-phospholipides ;
- Fractions C3 et C4 du complément sérique ;
- Facteur Rhumatoïde.

- La recherche des ANA a été réalisée grâce à la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2 (lames Kallstad, Biorad, seuil : 1/160 chez l'adulte, 1/80 chez l'enfant).
- Les Ac anti-DNA ont été recherchés à l'aide d'une technique immunoenzymatique de type ELISA (AeskulisadsDNA, seuil=16UI/m) ou d'une technique d'immunofluorescence indirecte sur lame de Crithidia Luciliae (Bio-Rad, seuil=1 :10).
- La recherche des spécificités anti-ENA ainsi que les Ac anti-nucléosomes et anti-histones a été réalisée par une technique immuno-enzymatique de type Immunodot (D-Tek, AESKU), ou de type ELISA.
- la recherche du Facteur Rhumatoïde a été réalisée grâce à une technique d'agglutination (Latex et Waaler-Rose, seuil=8UI/ml) ;
- la détection des Ac anti-phospholipides a été faite moyennant le test ELISA (seuil : 10U/ml)

3-4 Bilan anatomopathologique

L'analyse de la ponction biopsie rénale (PBR) a été faite au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Mohamed VI.

III. Saisie des données et analyse statistique

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

L'analyse statistique (calcul du p-value) a été faite moyennant le logiciel Epi info6. Un résultat était considéré statistiquement significatif si p-value était < 0.05.

IV. Considérations éthiques

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.



RESULTATS

I. Caractéristiques sociodémographiques

1. Age

La moyenne d'âge des patients recrutés était de $34,2 \pm 14,93$, avec des âges extrêmes allant de 6 à 69 ans.

Chez les femmes, la moyenne d'âge était de 34,2 ans avec des extrêmes de 6 et 69ans, celle des hommes était de 36,7 ans avec des extrêmes de 26 et 54 ans (figure-1).

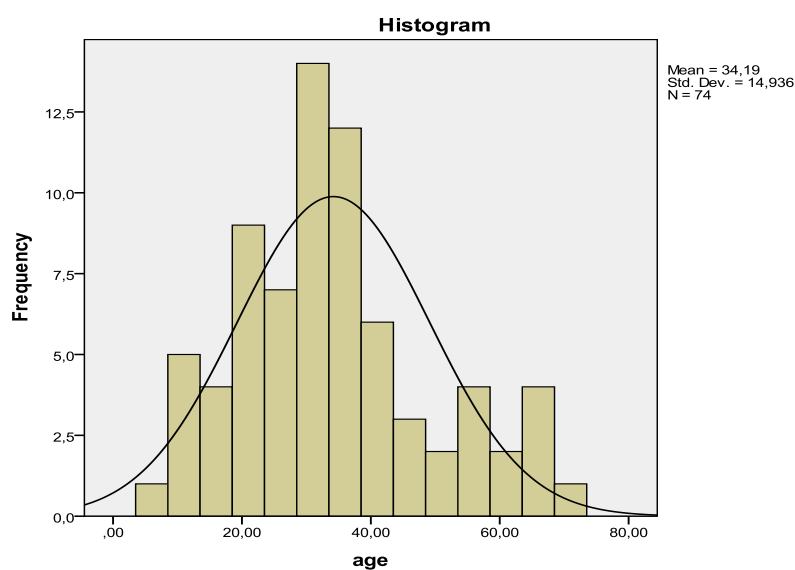


Figure 1: Courbe d'âge chez nos patients

Répartis selon 5 tranches d'âge (tableau-1 et figure-2), près des 2/3 de nos patients (60,8%) étaient âgés entre 20 et 40 ans.

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

Tranches d'âge	Nombre de patients	Pourcentage (%)
≤ 20 ans	11	14,9
20 < âge ≤ 40	45	60,8
40 < âge ≤ 60	10	13,5
> 60 ans	8	10,8
Total	74	100

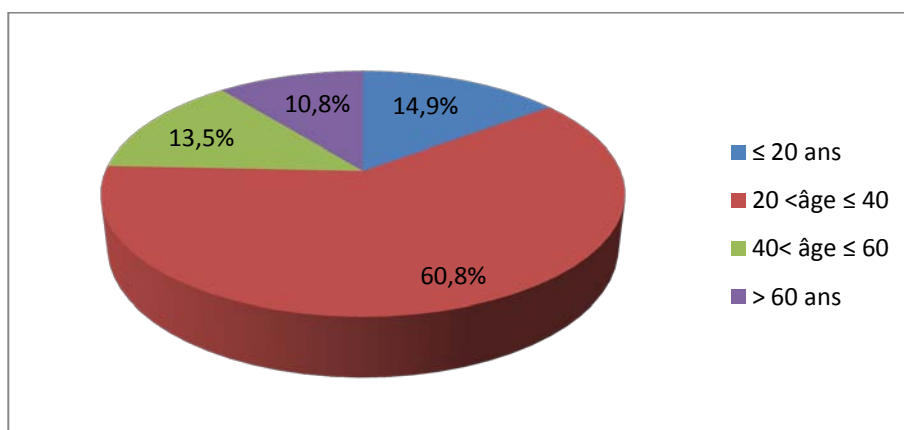


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Sexe

Notre série comportait 70 femmes, soit 94,6 % de la population étudiée, contre 4 hommes soit 5,4% avec un sexe ratio femme/homme de 17,5.

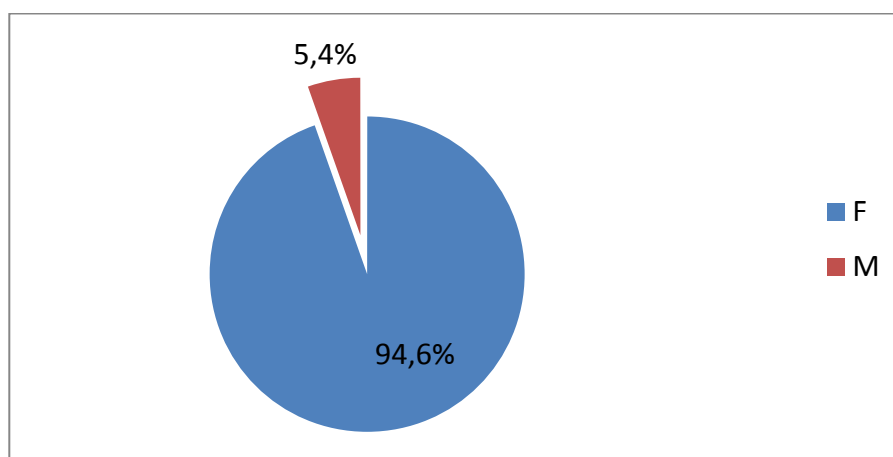


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

3. Origine

La majorité des patients (63,5%) était originaire des zones urbaines, 17,6% des patients étaient issus des zones rurales et 8,1% provenaient de zones semi-urbaines (Tableau-II et figure-4).

Tableau II : Répartition des patients selon l'origine

Origine	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Urbain	47	63,5
Semi-urbain	6	8,1
Rural	13	17,6
Non précisé	8	10,8
Total	74	100

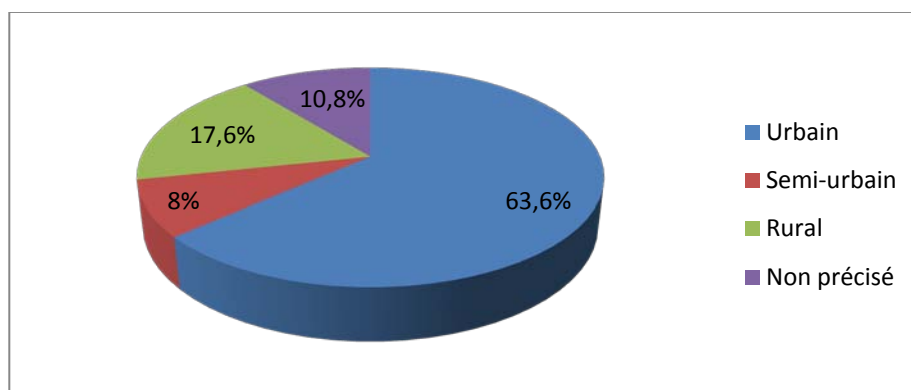


Figure 4 : Répartition des patients selon l'origine

4. Situation familiale

Parmi les 74 patients, 47 d'entre eux (63,5%) étaient mariés, 23 (31%) étaient célibataires, 3 (4%) étaient divorcés, et une patiente (1,5%) était veuve (Figure-5).

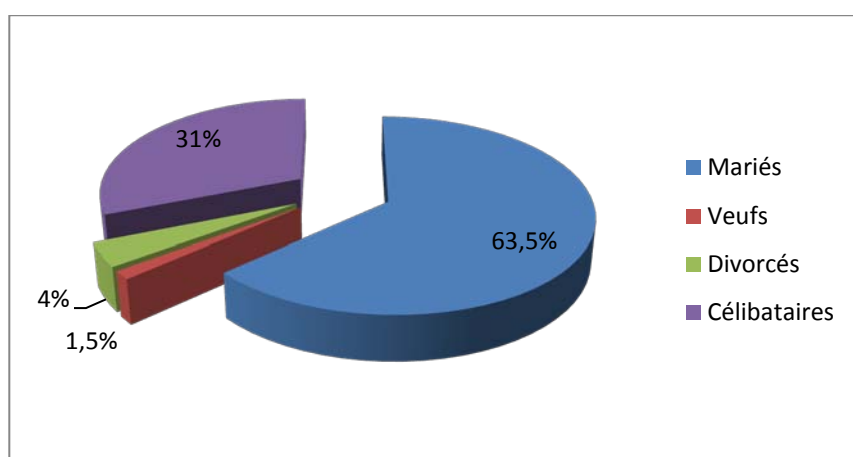


Figure 5 : Situation matrimoniale des patients inclus dans notre étude

II. Antécédents des patients

1. Antécédents personnels

Dans notre série, 36 patients soit 48,6% avaient des antécédents personnels. Le détail de différents ATCDs est rapporté dans le tableau-III.

Tableau III : Répartition des principaux ATCDs Personnels des patients

Type d'ATCD		Nombre de patients	Pourcentage(%)
Fausses couches à répétition		15	44
ATCD cardio-vasculaires	HTA	2	5,6
	Cardiopathie ischémique	2	5,6
	Rhumatisme articulaire aigu	1	2,8
Tuberculose	Tuberculose pulmonaire	2	5,6
	Tuberculose ganglionnaire	1	2,8
ATCDs allergiques	Allergie à la pénicilline	3	8,33
	Rhinite allergique	1	2,8
	Asthme	1	2,8
Tabagisme actif		2	5,6

2. Antécédents familiaux

Parmi les antécédents relevés à partir des dossiers cliniques, nous avons recensé la présence de :

- 5 cas (6,76%) de diabète de type 2 ;
- 4 cas (5.4%) de Lupus familial ;
- 2 cas de cardiopathie congénitale (2 sœurs) ;
- 1 cas de Fausses couches à répétition ;
- 1 cas d'insuffisance rénale chronique terminale d'étiologie non précisée (Figure-6).

Une notion de consanguinité a été notée chez 3 patientes (4%).

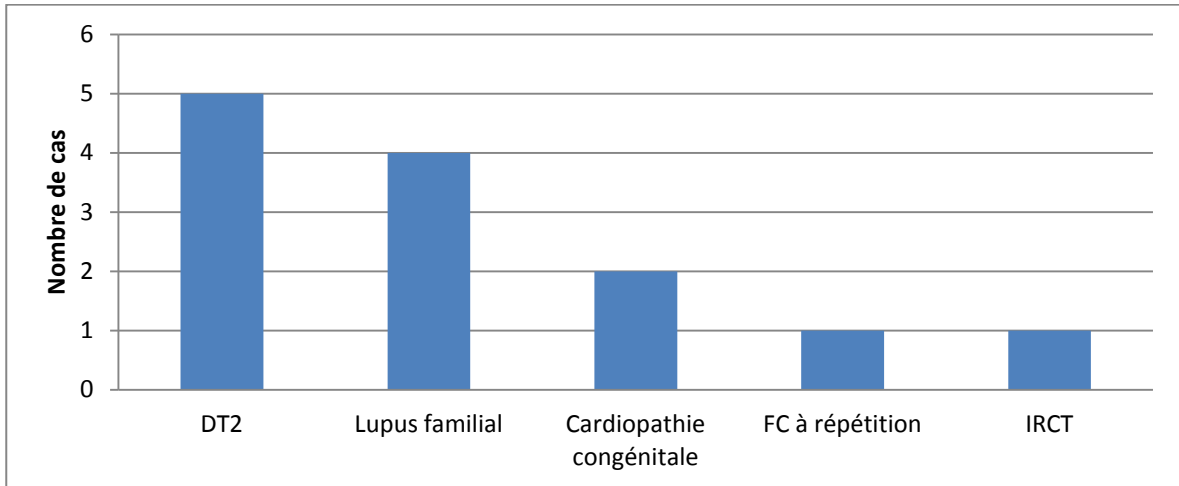


Figure 6 : Répartition des principaux antécédents familiaux

DT2 : Diabète de type 2
FC : Fausses couches
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

III. Délai diagnostique

Le délai moyen du diagnostic chez nos patients, défini par l'intervalle de temps entre le début de la symptomatologie et la première consultation, est rapporté dans le graphique-7 ci-dessous. Il était de 14,3 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 10 ans.

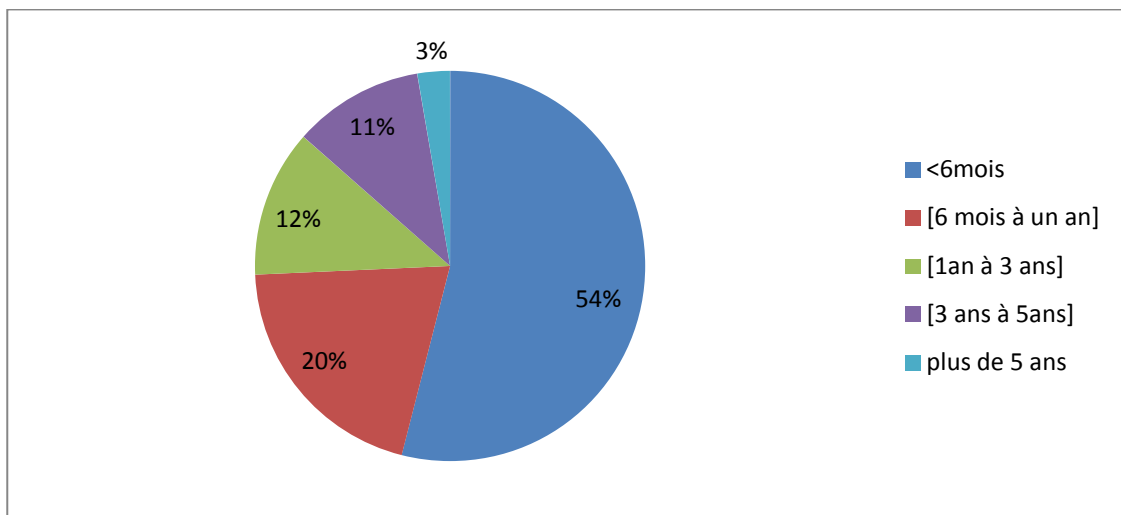


Figure 7 : Délai diagnostique de la maladie

IV. Caractéristiques cliniques

1. Signes généraux

Les signes généraux étaient présents chez 58% des patients (n=43), dont 29 cas de fièvre, 40 cas d'asthénie et 35 cas d'amaigrissement (figure-8).

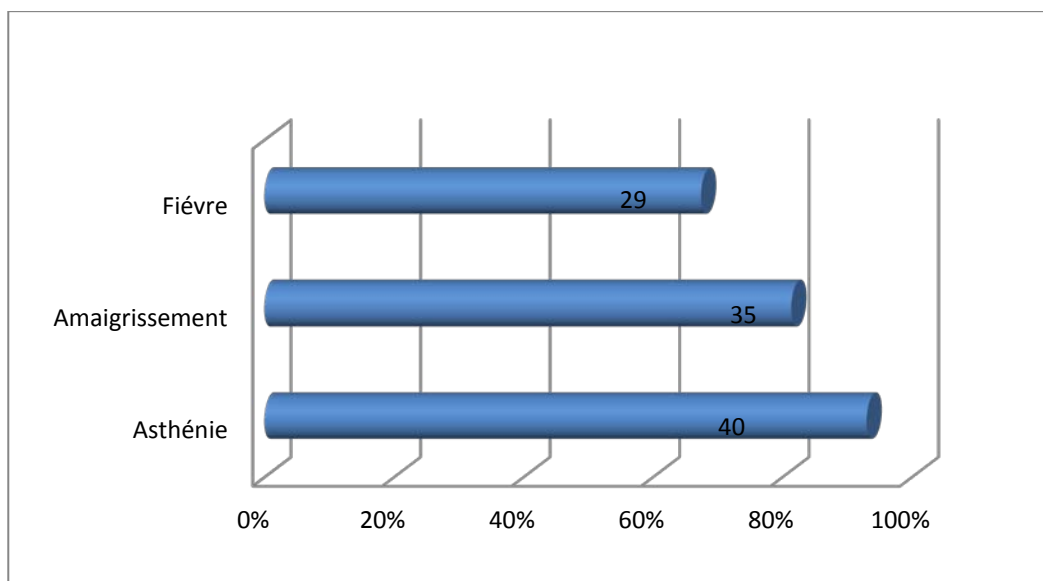


Figure 8 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série

2. Atteinte rhumatologique

L'atteinte rhumatologique était présente chez 82,4% des patients (n=61) dont la totalité (100%) avait des polyarthralgies de type inflammatoire, (grosses, moyennes et petites articulations), suivie de polyarthrites notées chez 32,8% des patients (n=20) [poignets, 85% (n=17), métacarpo-phalangiennes, 60% (n=12), inter-phalangiennes proximales, 50% (n=10), genoux, 30% (n=6)].

L'atteinte musculaire a été observée chez 7 patients (11,5%), sous forme de myalgies. La biopsie musculaire a révélé un aspect histologique en faveur d'une myosite interstitielle chez 2 d'entre eux.

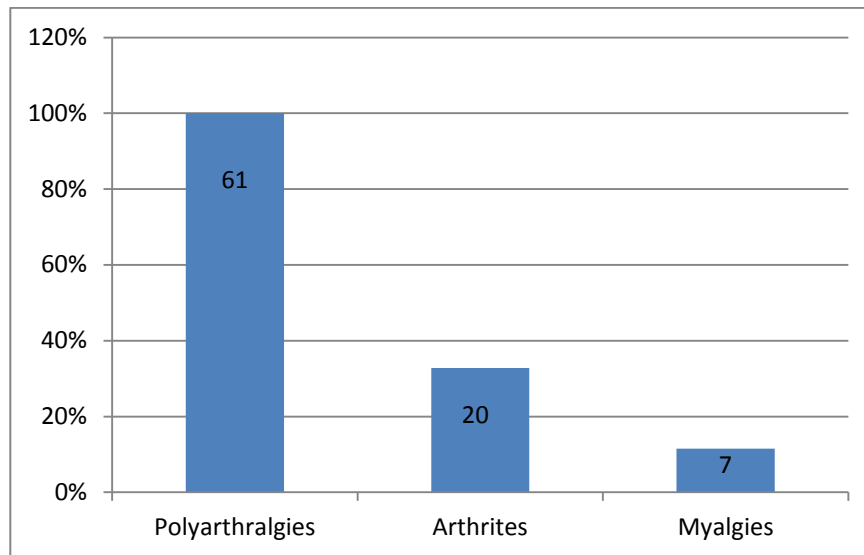


Figure 9 : Répartition des manifestations rhumatologiques

3. Atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanée était présente chez 78,4%(n=58) de nos patientes, revêtant 3 aspects cliniques :

- lésions lupiques : n=45 (77,6%)
- lésions vasculaires : n=28 (48,3%)
- lésions non lupiques et non vasculaires : n=48 (82,7%)

Les différentes formes de chacune de ces 3 groupes cliniques sont rapportées dans le tableau- IV et la figure-10.

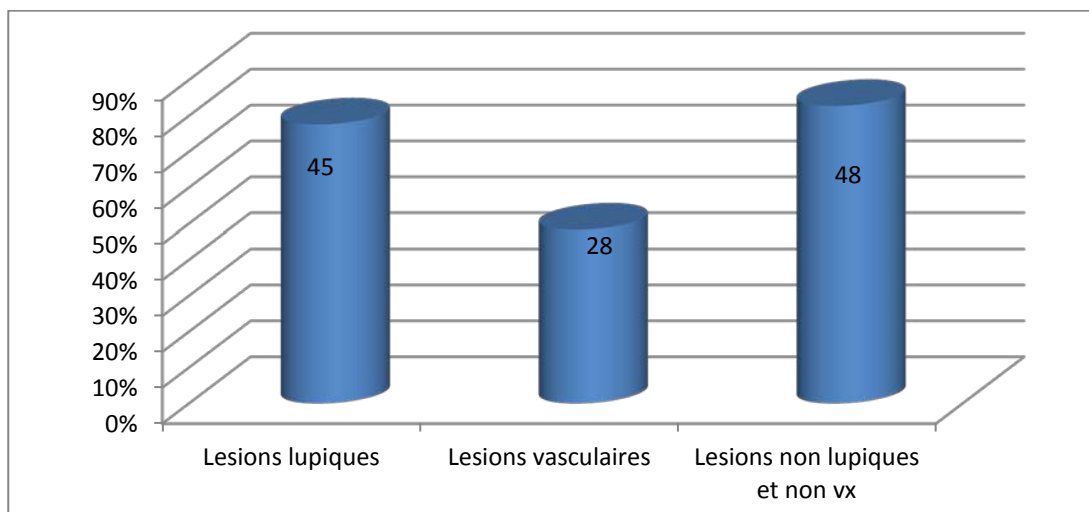


Figure 10 : Répartition des manifestations cutanéomuqueuses selon les 3 principales formes cliniques chez nos patients

Tableau IV : Répartition des manifestations dermatologiques chez les patients

Manifestations cutanéomuqueuses		Nombre de patients	Pourcentage (%)
Lésions lupiques	Lupus aigu localisé (Erythème malaire)	31	53,4
	Ulcérations buccales	13	25,9
	Lupus discoïde	10	22,4
	lupus aigu diffus	10	22,4
	Lupus subaigu	7	12,1
Lésions vasculaires	Syndrome de Raynaud	19	32,7
	purpura	7	12,1
	Erythème palmaire	5	8,6
	Télangiectasies	4	6,9
	Livedo	1	1,7
Lésions non lupiques et non vasculaires	Photosensibilité	35	60,3
	Alopécie	30	52,6
	Syndrome sec	16	27,6

4. Atteinte rénale

L'atteinte rénale a été retrouvée chez 59,4% des cas (n=44), avec une protéinurie (n=44, 100%), un syndrome néphrotique (n=11, 25%), une hématurie microscopique (n= 8, 18%), une

leucocyturie aseptique (n=7, 16%) et une insuffisance rénale (n=19, 43,2 %) dont 57,9%(n=11) avaient une insuffisance rénale modérée, 31,6%(n=6) avaient une insuffisance rénale sévère et 10,52%(n=2) avaient une IRCT (insuffisance rénale terminale) (tableau-V).

Tableau V : Répartition des manifestations rénales

Manifestations rénales	Nombre de patients	Pourcentage (%)
syndrome néphrotique	11	25
Hématurie microscopique	8	18
Leucocyturie aseptique	7	16
Insuffisance rénale	19	43,2

La PBR, réalisée chez 28 patients, a révélé une néphropathie glomérulaire de type IV dans 14cas (50%), de type III dans 9 cas (32,1%), de type II dans 3 cas (10,7%) et de type V dans 2 cas (7,1%), selon la classification de l’OMS (Figure-11) [8].

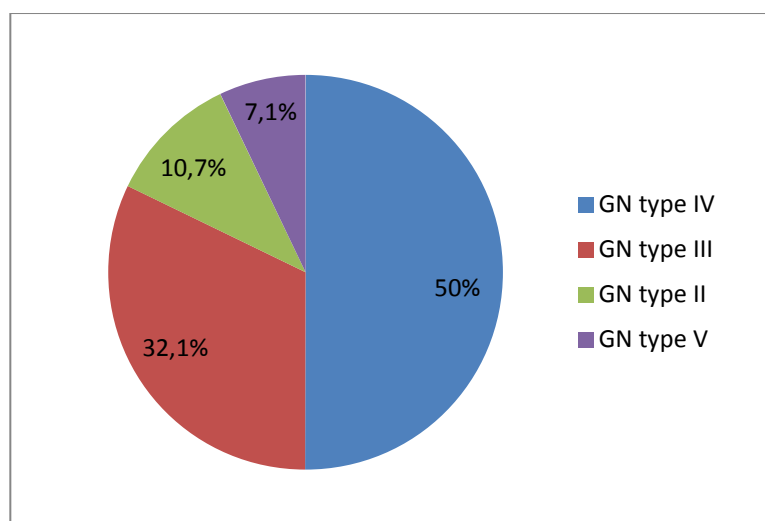


Figure 11 : Répartition des résultats de la PBR

5. Atteinte vasculaire

L'atteinte vasculaire a été retrouvée chez 29 patients (39,2%), correspondant à :

- 19 cas de syndrome de Raynaud ;

- 14 cas d'HTA;
- 2 cas de thromboses vasculaires, dont un cas de thrombose veineuse profonde (membre inférieur) et un cas de thrombose artérielle (artère radiale) (figure-12).

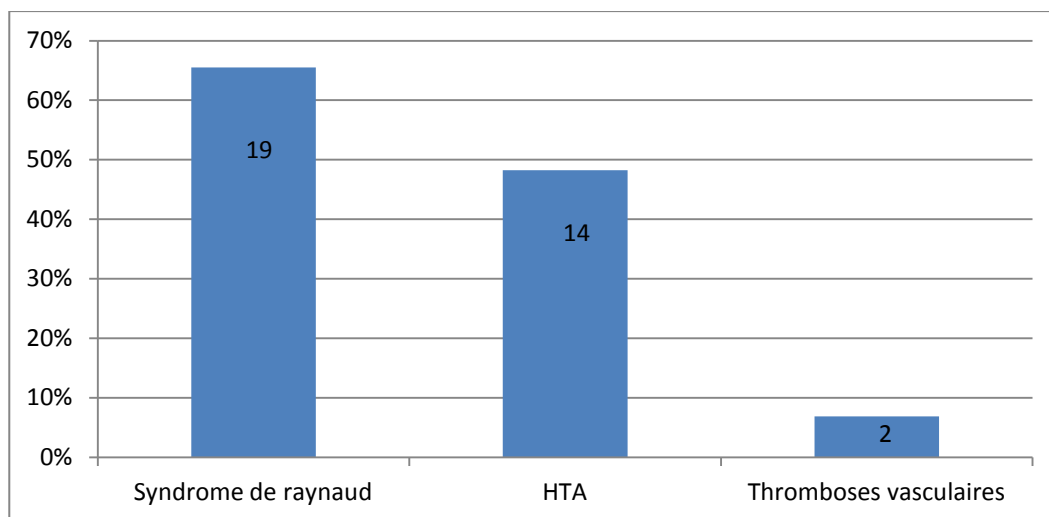


Figure 12 : Répartition des manifestations vasculaires

6. Atteinte pleuro-pulmonaire

L'atteinte pleuro-pulmonaire détaillée dans le tableau-VI, a été notée chez 37,8% des cas (n=28), dominée par la pleurésie (18 cas), de type unilatérale chez 12 patients et bilatérale chez 6 autres.

Tableau VI : Répartition des manifestations pleuro-pulmonaires

Manifestations pleuro-pulmonaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pleurésie	18	64,3
Pneumopathie interstitielle	6	21,4
Dilatation des bronches	2	7,1
Hémorragie intra-alvéolaire	2	7,1

La Tomodensitométrie thoracique (TDM) réalisée chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle, a objectivé des signes de fibrose pulmonaire dans 3 cas. Deux d'entre eux avaient un syndrome restrictif objectivé par une exploration fonctionnelle respiratoire.

7. Atteinte neuropsychiatrique

L'atteinte neuropsychiatrique a été objectivée chez 20 patients (27%), dont 12 cas d'atteinte du système nerveux central (SNC), et 8 cas d'atteinte du système nerveux périphérique (SNP). Le détail de ces différentes atteintes est rapporté dans le tableau-VII et la figure-13.

Tableau VII : Répartition de l'atteinte neuropsychiatrique

Manifestations neuropsychiatriques		Nombre de patients	Pourcentage (%)
Atteinte du SNC	Désordres psychiques	8	40
	- Accès psychotique aigu	4	20
	- Syndrome confusionnel	3	15
	- Dépression	1	5
	Crises comitiales	4	20
	Méningite aseptique	1	5
	Déficit neurologique	3	15
Atteinte du SNP	Poly-neuropathie	7	35
	Mono-névrite	1	5

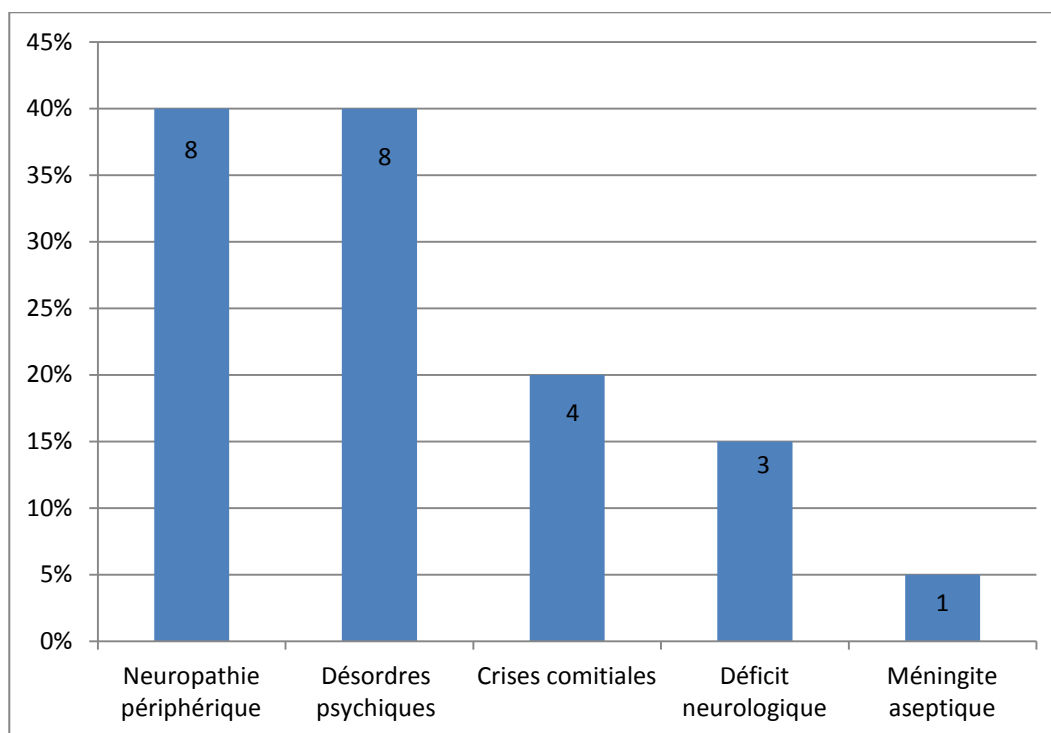


Figure 13 : Répartition des manifestations neuropsychiatriques chez nos patients

L'imagerie cérébrale réalisée chez 10 patients a permis d'objectiver les résultats rapportés dans le tableau-VIII ci-dessous :

Tableau VIII : Résultats de l'imagerie cérébrale réalisée chez nos patients

Type d'imagerie	Nombre des patients	Résultats	
TDM cérébrale	2	Thrombophlébite cérébrale	
	3	Normale	
Angio-IRM	2	Thrombophlébite cérébrale	sinus sigmoïde droit Veines sous corticales
	1	Vascularite cérébrale	Lésions de démyélinisation (substance blanche) sus tentorielles en iso-signal T1 et hyper-signal T2 Flair.
	1	Leuco-encéphalite aigue	
	1	Normale	

8. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque a été notée chez 18 patients (24,3%) dont :

- une péricardite, retrouvée chez 13 patients, révélée par une tamponnade chez 1 patient ;
- une myocardite chez 3 patients ;
- une atteinte valvulaire chez 8 patients (figure-14).

L'association d'un épanchement péricardique et d'un épanchement pleural a été retrouvée dans 9 cas.

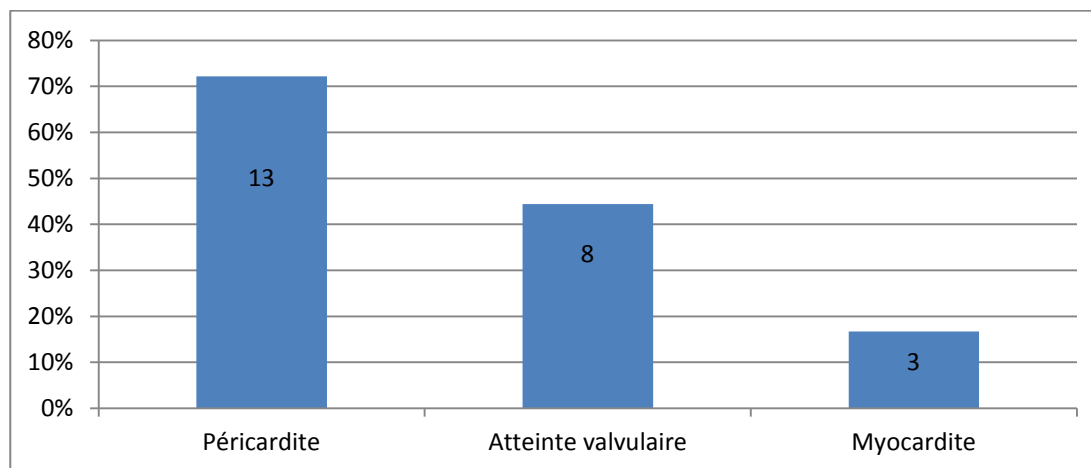


Figure 14 : Répartition des principales manifestations cardiaques

9. Atteinte digestive

Dans notre série, 23% des cas (n=17) ont présenté une atteinte digestive dont l'ascite, observée chez 13 patients, suivie d'une pancréatite aiguë (2 cas), d'une cytolysé hépatique (2 cas) et d'une splénomégalie (2 cas) (tableau-IX).

Tableau IX: Répartition des atteintes digestives chez nos patients

Manifestations digestives	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Ascite	13	76,5
Pancréatite aiguë	2	11,8
Cytolyse hépatique	2	11,8
Splénomégalie	2	11,8

10. Atteinte ophtalmologique

Une atteinte ophtalmologique a été retrouvée chez 2 patients, avec un cas d'œdème papillaire et un cas d'uvéite antérieure bilatérale.

V. Caractéristiques biologiques et immunologiques

1. Atteinte hématologique

L'atteinte hématologique était dominée par des cytopénies, observées chez 87,8% des patients (n=65), représentées par l'anémie (57 cas), la lymphopénie (50cas), la leucopénie (32 cas), la thrombopénie (23 cas) et la neutropénie (8cas) (figure-15 et tableau-X).

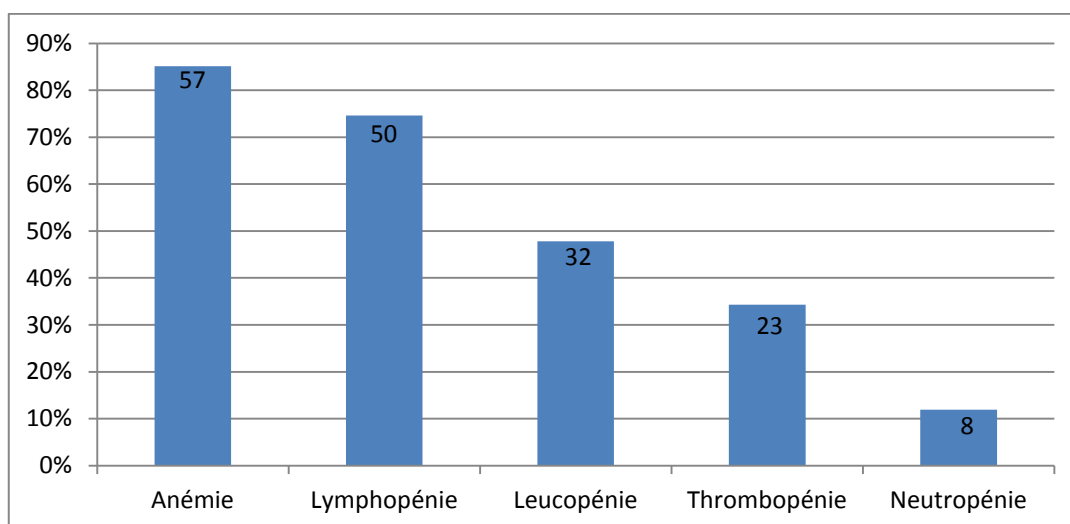


Figure 15 : Répartition des anomalies hématologiques chez les patients de notre série

Tableau X : Répartition des différents types de cytopénies chez les patients de notre série.

Manifestations hématologiques		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie	Anémie normochrome normocytaire	28	49,1
	Anémie normochrome microcytaire	26	45,6
	Anémie hémolytique auto-immune	3	5,3
Leucopénie	Lymphopénie	50	76,9
	Leucopénie	32	49,2
	Neutropénie	8	12,3
Thrombopénie		23	35,4

2. Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez 87,8% des patients (n=65), correspondant à une accélération de la VS notée dans 87,8% (n=65), et une augmentation de la CRP dans 50% des cas (n=37).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), réalisée chez 13 patients a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 5 cas.

3. Résultats immunologiques

3-1 Anticorps antinucléaires

La totalité des patients de notre série avait des ANA positifs.

L'aspect de ces ANA en IFI rapporté dans le tableau-XI, était dominé par le type mixte homogène-moucheté, retrouvé chez 28 patients (37,8%).

Le titre de ces ANA est rapporté dans le tableau-XII.

Tableau XI : Répartition des AAN selon l'aspect en IFI

Aspect	Nombre de cas positifs	Pourcentage (%)
Homogène	19	25,7
Moucheté	17	23
Mixte	38	51,3
- HM	28	37,8
- MN	6	8,1
- HMN	3	4
- HN	1	1,4

H : Homogène, **M** : Moucheté, **HMN** : Homogène-Moucheté-Nucléolaire, **HN** : Homogène-Nucléolaire

Tableau XII : Répartition des patients selon le titre AAN

Titre des AAN	Nombre de patients	Pourcentage (%)
$\geq 1/1280$	41	51,3
1/640	14	18,9
1/320	9	12,2
1/80 ou 1/160	10	13,5

3-2 Anticorps anti-chromatines

a. Anticorps anti-DNA natifs

Les Ac anti-DNA étaient positifs chez 55 patients (74,3%) dont 44 cas détectés par test ELISA, et 11 cas recherchés par IFI (Crithidia Luciliae).

Le titre des anti-DNA est rapporté dans le tableau-XIII.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le titre des Anti-DNA détectés par Elisa (seuil de détection = 16UI/ml)

Titre des anti-DNA en UI/ml	Nombre de cas	Pourcentage(%)
$16 \leq \text{titre} < 50$	16	34,9
$50 < \text{titre} < 100$	5	11,6
> 100	23	53,5
Total	44	100

b. Anticorps anti-nucléosomes et anti-histones :

Parmi les 38 Patients ayant bénéficié de la recherche d'Ac anti-nucléosomes et anti-histones, Les 1ers étaient retrouvés chez 23 patients (60,5%) alors que les Ac anti-histones étaient positifs chez 14 cas (36,8%).

Rapportés au résultat des Ac anti-DNA, le tableau -XIV décrit les différents profils d'Ac anti-chromatines.

Tableau XIV : Profils des anticorps anti-chromatine chez nos patients

Profils des anticorps anti-chromatines	Nombre de cas positifs	Pourcentage (%)
Anti-DNA (+) / Anti-Nucléosomes (+) / Anti-Histones (+)	13	34,2
Anti-DNA (+) / Anti-Nucléosomes (+) / Anti-Histones (-)	10	26,3
Anti-DNA (-) / Anti-Nucléosomes (-) / Anti-Histones (-)	9	23,7
Anti-DNA (+) / Anti-Nucléosomes(-) / Anti-Histones (-)	5	13,1
Anti-DNA (-) / Anti-Nucléosomes (+) / Anti-Histones (+)	1	2,6
Total	38	100

3-3 Anticorps anti-antigènes nucléaires extractibles ou solubles (anti-ENA)

Les Ac anti-ENA étaient présents chez 59,4% des patients (n=44), correspondant aux spécificités anti-SSa, anti-Sm, anti-RNP et anti-SSb dans 44,6, 35,1 ; 32,4 et 24,3% respectivement (tableau-XV).

Tableau XV : répartition des Ac anti-ENA chez nos patients

Auto-anticorps	Nombre de cas positifs	Pourcentage(%)
Anti-SSa	33	44,6
Anti-Sm	27	35,1
Anti-RNP	25	32,4
Anti-SSb	18	24,3

Les différents profils des Ac anti-ENA observés chez les patients de notre série sont regroupés dans le tableau-XVI.

Tableau XVI : profils des anticorps anti-ENA chez les patients de notre série

Profil des anticorps anti-ENA	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sm + RNP + SSa + SSb	9	20,45
Sm + RNP	9	15,9
Ssa	8	18,2
Ssa + SSb	7	15,9
Sm + RNP + SSa	4	9,1
Sm + SSa	2	2,3
Sm	3	6,8
RNP + SSa	2	4,5
RNP + SSa+ SSb	1	2,3
SSb	1	2,3

3-4 Anticorps anti-Phospholipides

Les Ac anti-phospholipides étaient retrouvés chez 8 des 40 patients testés, soit 20% des cas, avec un seul cas dont le titre est considéré douteux.

3-5 Facteur Rhumatoïde

Parmi les 27 cas ayant bénéficié d'une recherche du Facteur rhumatoïde, celui-ci s'est révélé positif dans 14,8% des cas (n=4).

3-6 Complément sérique

Parmi les 32 patients ayant bénéficié du dosage des fractions C3 et C4 du complément, un déficit en C3 associé à un déficit en C4 étaient observés chez 19 patients alors que le déficit isolé en C3 a été retrouvé chez 4 patients (tableau-XVII).

Tableau XVII: Résultats du dosage du complément sérique chez les patients de notre série

Complément sérique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
C3 et C4 bas	19	59,4
C3 bas et C4 normal	4	12,5
C3 et C4 normaux	9	28,1
Total	32	100

3-7 Profils des auto-anticorps selon le tableau clinique

a. Etude des profils en auto-anticorps en fonction des différents tableaux cliniques

Corrélés aux différents tableaux cliniques des patients (tableaux-XVIII et XIX), l'analyse du profil des auto-Ac a montré que :

- l'atteinte rénale était significativement associée aux Ac anti-DNAn (p=0,0006);
- la présence d'anti-RNP était statistiquement significative chez les patients ayant une atteinte articulaire associée à une atteinte hématologique d'une part (p=0,037) et à une atteinte neuropsychiatrique d'autre part (p=0,043) ;

- la positivité des Ac anti-RNP et anti-Sm était statistiquement significative chez les patients présentant à la fois une atteinte rénale, neuropsychiatrique et une polysérite avec des p-value respectives de 0,043 et 0,0196. ;
- la présence d'anti-SSa était statistiquement significative chez les patients associant une atteinte dermatologique et articulaire (p=0,031).

Tableau XVIII: Étude des profils en auto-anticorps en fonction des différents tableaux cliniques

	Anti-DNA Positifs			Anti-Sm Positifs			Anti-RNP Positifs			Anti-SSa Positifs			Anti-SSb Positifs		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
A. hémato (n=65)	48	73,8	NS	24	36,9	NS	24	36,9	NS	30	46,1	NS	17	26,1	NS
A. articulaire (n=61)	48	78,7	NS	22	36,1	NS	22	36,1	NS	26	42,6	NS	15	24,6	NS
A. dermato (n=58)	43	74,1	NS	21	36,2	NS	20	34,5	NS	27	46,5	NS	14	24,1	NS
A. rénale (n=44)	39	88,6	0,0006	14	31,8	NS	13	29,5	NS	18	40,9	NS	11	25	NS
A. respiratoire (n=28)	23	82,1	NS	14	50	NS	11	39,3	NS	15	53,6	NS	7	25	NS
A. neurologique (n=20)	17	85	NS	7	35	NS	9	45	NS	9	45	NS	3	15	NS
A. cardiaque (n=18)	16	88,9	NS	9	59	NS	8	44,4	NS	8	44,4	NS	5	27,8	NS
A. digestive (n=17)	13	76,5	NS	5	29,4	NS	4	23,5	NS	6	35,3	NS	2	11,8	NS
Polysérite (n=12)	10	83,4	NS	6	50	NS	5	41,7	NS	5	41,7	NS	3	25	NS

NS : non significatif A : atteinte ; **hémato** : hématologique ; **dermato** : dermatologique

Tableau XIX : Etude des profils en auto-anticorps en fonction des différentes associations cliniques chez les patients de notre série

	Anti-DNA Positifs			Anti-Sm Positifs			Anti-RNP Positifs			Anti-SSa Positifs			Anti-SSb Positifs		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
A. hématologique + articulaire (n=54)	42	77,8	NS	20	37	NS	22	40,7	0,037	24	44,4	NS	15	27,8	NS
A. hématologique +dermatologique (n=52)	36	69,2	NS	20	38,5	NS	20	38,5	NS	25	48,1	NS	14	26,9	NS
A. hématologique + rénale (n=41)	34	82,9	NS	14	34,1	NS	13	31,7	NS	17	41,5	NS	11	26,8	NS
A .articulaire + dermatologique (n=50)	36	72	NS	18	36	NS	17	34	NS	18	36	0,031	10	20	NS
A.articulaire + rénale (n=39)	35	89,7	0,001	13	33,3	NS	12	30,8	NS	16	41	NS	10	25,6	NS
A.articulaire + neurologique (n=19)	15	78,9	NS	7	36,8	NS	10	52,6	0,043	9	47,4	NS	3	15,8	NS
A. dermatologique + rénale (n=35)	32	91,4	0,001	10	28,6	NS	10	28,6	NS	14	40	NS	9	25,7	NS
A.dermatologique+ hématologique+ articulaire (n=43)	31	72,1	NS	16	37,2	NS	18	41,9	NS	20	46,5	NS	12	27,9	NS
A. dermato + Polysérite (n=9)	9	100	NS	3	33,3	NS	3	33,3	NS	2	22,2	NS	2	22,2	NS
A. rénale +neurologique (n=12)	12	100	0,026	6	50	NS	6	50	NS	5	41,7	NS	2	16,7	NS
A. rénale+ Polysérite (n=9)	8	88,9	NS	3	33,3	NS	3	33,3	NS	3	33,3	NS	2	22,2	NS
A. rénale+ neurologique + Polysérite (n=3)	3	100	NS	3	100	0,0196	3	100	0,0133	1	33,3	NS	1	33,3	NS

A : atteinte

b. Etude des profils en auto-anticorps en fonction des principaux signes cliniques

Rapportés aux principales manifestations cliniques des patients de notre série (tableau-XX), les profils en auto-Ac ont objectivé la présence d'une association significative entre :

- Ac anti-Sm et pleurésie ($p=0,021$) ;
- Ac anti RNP et lymphopénie ($p=0,031$) ;
- Ac anti RNP et phénomène de Raynaud ($p=0,043$).

**Tableau xx : Profils en auto-anticorps selon les principaux signes cliniques
chez les patients de notre série**

	Anti-DNA Positifs			Anti-Sm Positifs			Anti-RNP Positifs			Anti-SSa Positifs			Anti-SSb Positifs		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Photosensibilité (n=35)	27	77,1	NS	14	40	NS	12	34,3	NS	15	42,8	NS	8	22,8	NS
Rash malaire (n=31)	23	76,7	NS	13	43,3	NS	12	40	NS	13	43,3	NS	7	23,3	NS
Ph .de Raynaud (n=19)	13	68,4	NS	8	42,1	NS	10	52,6	0,043	8	42,1	NS	3	15,8	NS
Ulcé. Buccales (n=13)	7	53,8	NS	5	38,5	NS	4	30,8	NS	6	46,15	NS	3	23,1	NS
Lupus discoïde (n=10)	7	70	NS	5	50	NS	3	30	NS	2	20	NS	1	10	NS
Pleurésie (n=18)	16	88,9	NS	11	61,1	0,012	8	44,4	NS	9	50	NS	5	27,8	NS
Péricardite (n=13)	12	92,3	NS	7	53,8	NS	6	46,1	NS	5	38,5	NS	3	23,1	NS
Ascite (n=13)	11	84,6	NS	4	30,8	NS	3	23,1	NS	5	38,5	NS	2	15,4	NS
Lymphopénie (n= 50)	37	74	NS	20	40	NS	21	42	0,031	24	48	NS	15	30	NS
Thrombopénie (n= 23)	19	82,6	NS	7	30,4	NS	9	39,1	NS	9	39,1	NS	6	26,1	NS
Neutropénie (n=8)	5	62,5	NS	3	37,5	NS	3	37,5	NS	6	75	NS	3	37,5	NS
Anémie, toute étiologie	41	71,2	NS	20	37	NS	20	37	NS	25	46,3	NS	14	25,9	NS
AHA (n=3)	2	66,7	NS	1	33,3	NS	1	33,3	NS	0	0	NS	0	0	NS
GN type IV (n=14)	14	100	NS	4	28,6	NS	4	28,6	NS	6	42,8	NS	5	35,7	NS
GN type III (n=9)	7	77,8	NS	2	22,2	NS	3	33,3	NS	3	33,3	NS	3	33,3	NS
GN type II (n=3)	2	66,7	NS	2	66,7	NS	2	66,7	NS	0	0	NS	0	0	NS
GN type V (n=2)	2	100	NS	0	0	NS	0	0	NS	1	50	NS	2	100	NS

Ulcé : ulcérations ; ph : phénomène ; AHA : anémie hémolytique auto-immune

VI. Pathologies auto-immunes associées

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

- syndrome de Gougerot-Sjögren(SGS) secondaire chez 12 patients (16,2%) ;
- syndrome des anti-phospholipides (SAPL) secondaire chez 6 patients dont 2 avaient présenté des thromboses vasculaires et 4 des fausses couches à répétition ;
- sclérodémie chez 3 cas (4%) ;
- thyroïdite de Hashimoto chez 1 cas (figure-16).

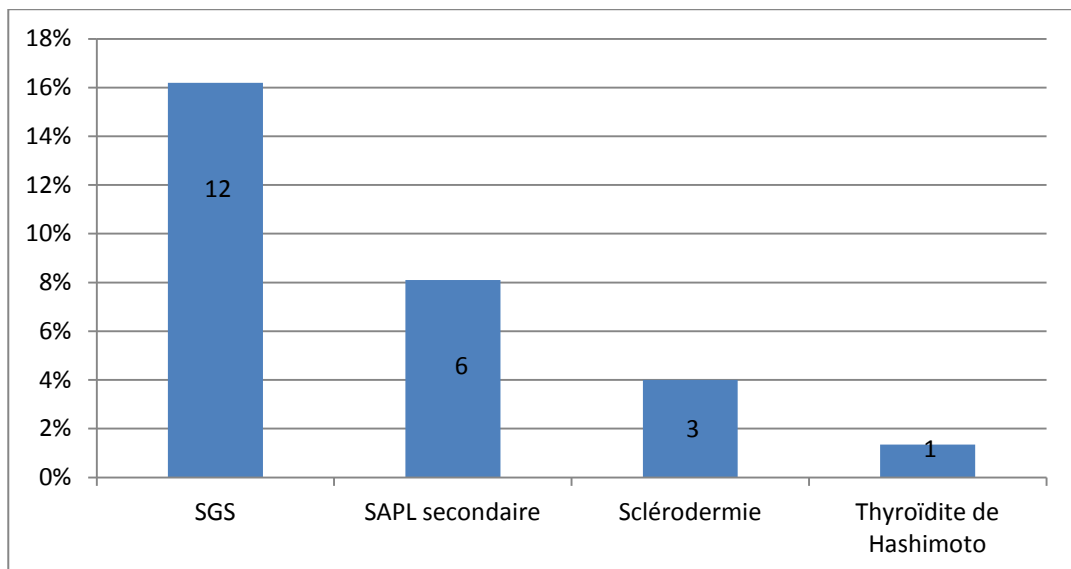


Figure 16: Répartition des pathologies auto-immunes associées



DISCUSSION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes surrounds the word "DISCUSSION". The word is written in a stylized, bold, serif font with a slight shadow effect, centered within the frame.

I. Généralités

1. Historique

Le terme de lupus a été initialement utilisé à la fin du moyen âge pour décrire des lésions cutanées mutilantes du visage de causes variées. Il fallait attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Biett qui introduisit le terme « érythème centrifuge », et par son élève Cazenave, qui créa le terme de « lupus érythémateux » en 1851, et distingua les deux formes, discoïde et disséminé [1,9].

Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. La description des formes systémiques ou « lupoviscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre [10].

Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932. L'aspect des glomérules en wireloop est mentionné pour la première fois par Baehr en 1935[9].

C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto-Ac antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'antiAc anti-ADNn, signature biologique caractéristique de la maladie [11].

2. Données épidémiologiques

L'incidence du LES varie selon les pays de 1 à 25 par 100 000 et sa prévalence varie mondialement de 20 à 150 par 100 000 [3].

Elle est 2 à 5 fois plus importante chez les sujets noirs vivant aux Etats-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez les sujets blancs. La maladie est 3 fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens [12].

La fréquence du lupus familial varie de 4 à 12%. Elle est plus élevée, atteignant 30% dans les familles où le propositus atteint de LES est de sexe masculin [13].

Les études de jumeaux ont démontré un taux de concordance de 24 à 56 % pour les jumeaux monozygotes contre 2 à 4 % chez les jumeaux dizygotes [14].

Il touche 9 femmes pour 1 homme. L'âge de début se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies. Le diagnostic étant souvent décalé de 5 à 10 ans [1].

3. Facteurs étiopathogéniques

Le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, d'étiologie inconnue, mais fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux [15].

3-1 Facteurs génétiques

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES.

La concordance du LES chez les vrais jumeaux, l'augmentation de la fréquence du LES chez les parents de 1er degré, ainsi que l'augmentation du risque de développer la maladie dans la fratrie de patients lupiques reflète l'hérédité polygénique du lupus [16,17].

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique au LES. Certains d'entre eux vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres vont être impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotype), comme les atteintes rénales, cutanées ou la présence d'auto-Ac [18,19]. Certains gènes de susceptibilité peuvent avoir un rôle majeur dans l'apparition de la maladie lupique, comme le déficit en C1q du complément qui est associé à un lupus dans plus de 90% des cas [20].

Dans la majorité des cas, le risque de LES est lié à l'association de plusieurs gènes. Ces facteurs génétiques vont être impliqués dans les différentes étapes de la réponse immunitaire pour conduire à l'apparition de la maladie. Ces facteurs définissent un seuil de susceptibilité génétique, variable d'un sujet à l'autre. A partir de ce seuil, la survenue de la maladie va

dépendre de la présence ou non d'autres facteurs favorisants, comme les facteurs environnementaux ou hormonaux [21].

3-2 Facteurs hormonaux

L'influence des hormones sexuelles sur la maladie lupique a été constatée depuis longtemps. Il est bien établi, grâce aux différentes études épidémiologiques, que cette affection touche plus souvent les femmes en période d'activité génitale. De plus, l'activité clinique de la maladie est différente selon le statut hormonal des patientes. C'est ainsi que le LES débutant avant la puberté est plus sévère et entraîne une mortalité plus élevée que lorsqu'il débute à l'âge adulte. A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause [22].

Des poussées lupiques peuvent survenir avec la prise d'œstrogènes, la grossesse et les inducteurs de l'ovulation. Une augmentation du taux de 17β -œstradiol et une diminution de la testostérone plasmatique ont été observées chez les femmes lupiques [23].

Les mécanismes par lesquels les estrogènes seraient impliqués dans la réponse auto-immune sont multiples [24]. Par le biais de la stimulation du récepteur α aux estrogènes, ils ont un rôle activateur sur le système immunitaire avec notamment une action sur les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT) [25,26]. Ils entraînent un prolongement de la survie des cellules auto-immunes, une hyperréactivité des LB, une augmentation de la production de cytokines par les lymphocytes Th2, une inhibition de la réponse des lymphocytes Th1 et une augmentation de l'expression du CD40L à la surface des LT.

3-3 Facteurs environnementaux

Différents agents physiques chimiques ou infectieux favorisent la survenue ou l'aggravation d'une maladie lupique [27].

Les facteurs environnementaux les mieux connus sont les rayons ultra-violet (UV), les médicaments inducteurs lupiques (procaïnamide, l'hydralazine et la quinidine surtout), et des agents infectieux, bactériens (pneumocoques, Escherichia coli et Chlamydia trachomatis) ou viraux (EBV, CMV, parvovirus B19) [27].

Ces facteurs sont susceptibles de favoriser l'apparition d'une réaction auto-immune :

- l'EBV, au moyen d'une réaction croisée par mimétisme moléculaire entre l'antigène viral et l'antigène du soi [28] ;
- les médicaments inducteurs, par les biais d'une inhibition de la méthylation de l'ADN ce qui entraîne l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T,
- les UV, par l'intermédiaire d'une stimulation de l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques libérant différents autoantigènes : SSa (Ro), P ribosome, nucléosome, SSb (La), Sm,... (Figure-17) [27,29].

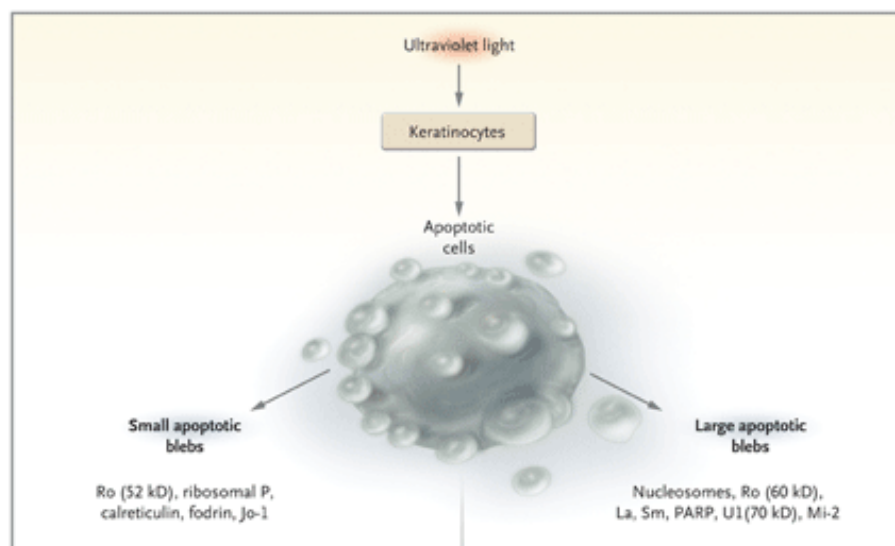


Figure-17 : Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV [29].

PARP : poly-ADP-ribose polymérase

4. Mécanisme immunopathologique

Le LES est caractérisé par la perte de la tolérance du soi, il fait intervenir le système immunitaire inné et adaptatif. Les interactions entre auto-antigènes (auto-Ag), cellules présentatrices d'Ag (principalement les cellules dendritiques (CD)), LB et LT aboutissent à la production d'Ac et à l'activation de LT délétères pour l'organisme [27,30] (figure-18).

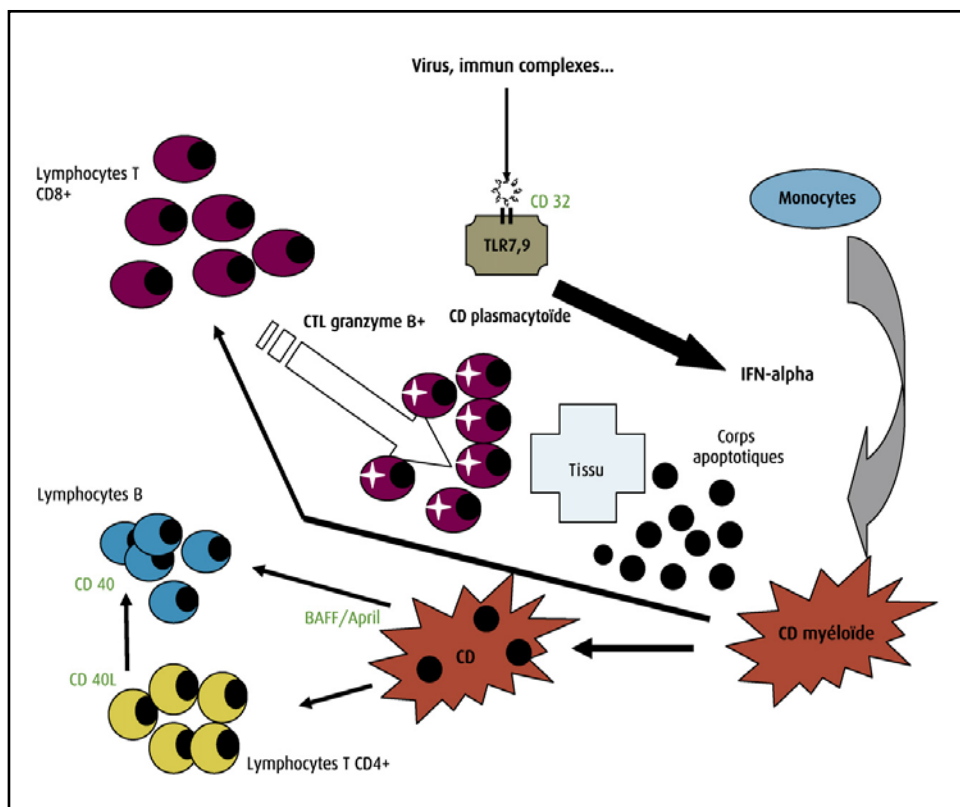


Figure-18 : Modèle physiopathologique du LES [30]

CD : cellule dendritique ; CTL : lymphocyte T cytotoxique ; IFN-alpha : interféron alpha;
TLR : Toll-Like Receptor.

4-1 Apoptose : source d'auto-antigènes

Au cours du LES, une clairance déficiente des corps apoptotiques, avec augmentation de la présentation par les CD d'auto-Ag apoptotiques, d'une part, et d'autre part, l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG, la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-8) par les macrophages et les CD, aboutie à l'activation de LB et LT auto-réactifs [31].

4-2 Rôle des cellules dendritiques

Les CD sont des cellules présentatrices d'Ag qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des LT [32].

Dans le LES, les monocytes acquièrent, de façon anormale, des fonctions CD activées et matures. Ils induisent l'activation de LT auto-réactifs via la présentation excessive d'auto-Ag. Ces CD participent également à l'activation des *LB* [33].

L'activation et la différenciation des monocytes dans le LES est secondaire à la surexpression d'IFN α [33,34]. Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9 [35].

Une sous-population de CD, dites plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'IFN de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN α au cours du lupus [33]. Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés: la co-activation du récepteur Fc γ IIA (CD32) et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns (CI) contenant de l'ADN ou de l'ARN ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV [36].

4-3 Rôle des lymphocytes B

Une des caractéristiques fondamentales du LES est l'hyper-activation des *LB*. Cette activation est polyclonale et est, au moins en partie, auto-réactive [32].

L'activation des LB est optimale, en présence de différents stimuli :

- les facteurs de co-stimulation apportés par les CD, les LT CD4 auxiliaires;
- le ligand de CD40, soluble ou membranaire ;
- les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des LB : BLYS (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN α , IL-6, IL-17, IL-21 ;
- les TLR7 et 9 ;
- l'ADN comportant des séquences particulières CpG hypométhylées. séquences, fréquentes dans les bactéries, et rares dans le génome humain, et reconnues par le BCR (B-Cell-Receptor), et leTLR9 [37] ;
- des CI formés entre des IgG2a anti-Nucléosomes et de l'ADN associés aux protéines nucléaires (chromatine, nucléosome). L'IgG2a étant reconnu par le BCR et l'ADN par leTLR9 [38,39] ;

- de CI formés par des auto-Ag associés à de l'ARN (par exemple l'auto-Ag Sm/RNP). Ces complexes activent les LB auto-réactifs par leur liaison simultanée au BCR et àTLR7 [40].

Ce mode d'activation des LB auto-réactifs pourrait jouer un rôle important dans l'amplification et l'entretien de la réponse auto-immune [41].

D'autre part, au cours du LES, l'activation lymphocytaire B est facilitée par :

- un seuil d'activation des L B intrinsèquement plus bas, phénomène pouvant être expliqué par la baisse d'expression des récepteurs inhibiteurs FcγIIb [42] ;
- le nombre important de LB naïfs auto-réactifs anti-nucléaires ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique [43].

La contribution des LB à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion d'auto-Ac, ils sont également des cellules présentatrices d'Ag, beaucoup moins efficaces que les CD, mais beaucoup plus nombreuses. Ils sécrètent différentes cytokines telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNFα et les lymphotoxines α et β [27].

4-4 Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LES.

Les LT CD4 et CD8 du LES ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active, ils infiltrent les tissus et sont résistants à l'anergie et à l'apoptose [32].

Les LT produisent moins d'IL-2, ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des LT auto-réactifs.

Les LT CD8 ont un phénotype de cellule effectrice différenciée avec augmentation d'expression du HLA de classe II et des molécules de cytotoxicité [44].

Ces cellules cytotoxiques pourraient induire des lésions tissulaires et augmenter le nombre de corps apoptotiques.

Les LT CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes B et T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN α et IL-17) [32,45]. À ce titre, il a été clairement démontré que l'IL-17 agissait de façon synergique avec BlyS pour augmenter la survie, l'activation, la prolifération des LB et leur différenciation en cellules productrices d'Ac [46].

Les cellules NK produisent de grandes quantités d'IFN γ notamment quand la maladie est active [47].

D'autre part, la diminution du nombre de LT régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité [48].

4-5 Rôle des cytokines et chimiokines

Certaines cytokines jouent un rôle important dans la physiopathologie du LES. Il s'agit en particulier des IFN α et γ , de l'IL-10, de BlyS et CCL2 [27].

Des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN α ont été apportées chez les patients atteints de LES [49,50], mais dont les causes demeurent partiellement connues.

L'IFN- α active les cellules dendritiques et les lymphocytes T et B et NK [51]. Il joue également un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-Ac par les LB [52,53].

L'IFN γ a un rôle physiopathologique très proche de celui de l'IFN α .

BlyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui peut se fixer sur trois récepteurs (TACI, BCMA et BAFF-R). Elle a un rôle important dans la survie et la sélection des LB immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des LB matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes [54].

CCL2 est une chimiokine fortement impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes dans les atteintes rénales et cérébrales du LES [55].

L'IL-10 et l'IL-21 qui ont un rôle central dans la différenciation plasmocytaire sont surexprimées au cours du LES.

4-6 Rôle du complément

Le rôle du complément dans le développement du LES est complexe et paradoxal. En effet, l'activation du complément par les CI est cruciale pour le développement de la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires comme en témoigne la diminution du taux du complément dans le sérum des patients lupiques, alors que paradoxalement un déficit héréditaire homozygote en certaines fractions de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LES.

Ces déficits suggèrent que les composantes précoces du complément ont un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie lupique. Le composant C1q du complément semble jouer un rôle majeur dans l'élimination des cellules apoptotiques de la circulation favorisant leur phagocytose par les macrophages et la clairance des CI [56,57].

4-7 Rôle pathogène des Auto-anticorps

La présence des ANA est quasi-constante chez les patients atteints de LES. Ces Ac peuvent être dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants : Ac anti-DNA et anti-DNA simple brin, Ac anti-ARN, anti-histone et anti-nucléosome.
- Les antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSa et anti-SSb [27].

D'autres auto-Ac peuvent être retrouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti α actinines). Les Ac anti-phospholipides et anti-2 glycoprotéines 1 sont associés aux thromboses vasculaires [27].

Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations

neuropsychiatriques de la maladie [58], des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges induisant des cytopénies, et des Ac anti-SSa pouvant détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal [59].

Ces situations sont rares. En effet, dans la majorité des cas, les auto-Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de CI. Présents dans les tissus, ces CI activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant in situ les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les CD et les lymphocytes (Figure-19).

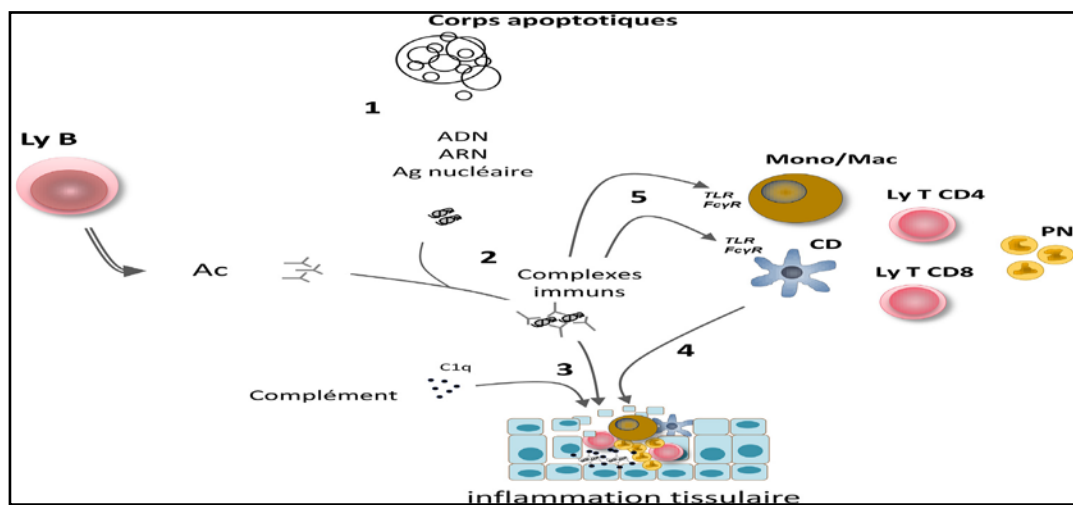


Figure-19 : Rôle des complexes immuns dans l'initiation des lésions tissulaires [27]

(1) Accumulation d'auto-Ag apoptotiques par anomalie de la clairance des corps apoptotiques ; (2) Formation de CI dans la circulation ou dans les tissus ; (3) activation de la voie classique du complément (C1q) ; (4) Induction d'une inflammation tissulaire par des Mac, CD, PN et Ly recrutés suite à une libération de facteurs chimiotactiques ; (5) Activation des Mac, CD et des Ly par les CI et production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-8).

Ly: lymphocyte; PN: polynucléaire neutrophile; Mono/Mac: monocyte/macrophage.

5. Auto-anticorps et cibles antigéniques

Au cours de LES les auto-Ac réagissent avec les divers constituants du noyau :

- Les ANA sont dirigés contre une multitude de cibles antigéniques nucléaires dont deux principales structures, les acides nucléiques (acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique (ARN)) et les protéines [60].

- Les Ac anti-DNA ont pour cible principale les bases puriques ou pyrimidiques cachées dans la double hélice d'ADN [61].
- Les Ac anti-nucléosomes reconnaissent une unité fonctionnelle composée d'ADN bicaténaire et d'histones, le nucléosome [62].
- Les Ac anti-histones ciblent les 5 classes d'histones: H1, H2A, H2B, H3 et H4 qui sont des protéines basiques riches en arginine et en lysine couplées à la double hélice d'ADN [63].
- Les Ac anti-snRNP (small nuclear Ribonucléoprotéin) sont dirigés contre une famille de ribonucléoprotéines jouant un rôle important dans l'épissage des ARN pré-messagers. Il existe cinq grandes familles de snRNP: U1, U2, U4, U5 et U6, s'associant à un grand nombre de peptides, dont le poids moléculaire varie de 11 à 70 kD (p70, A, A', B, B', B'', C, D, E, F et G). Les Ac anti-U1 snRNP, constitués d'U1 et des peptides 70, A et C sont ceux habituellement recherchés en pratique clinique [64].
- Les Ac anti-Sm reconnaissent les polypeptides B'/B, D, E, F et G des UsnRNP [64].
- Les Ac anti-SSa sont dirigés contre diverses ribonucléoprotéines dont les deux principales ont des poids moléculaires de 52 et 60 Kd [60].
- Les Ac anti-SSb reconnaissent une protéine phosphorylée de 48kD couplée à des ARN transcrits par l'ARN polymérase III [65].

6. Dépistage et identification des auto-anticorps

En pratique quotidienne, l'étude des ANA nécessite une démarche dichotomique, comprenant tout d'abord un test de dépistage global des Ac puis un ou des tests spécifiques permettant leur identification (Ac anti-ADNn, anti-nucléosomes, anti-histones, anti-ENA) [65, 66, 67].

6-1 Dépistage des anticorps antinucléaires

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la technique de référence pour le dépistage des ANA. Elle repose sur l'utilisation de cellules HEp2 (*Human Epithelial cell line type 2*), dérivées d'une lignée tumorale (carcinome laryngé) dont les structures nucléaires sont reconnues par les Ac du patient [68]. Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification des différents types d'auto-Ac [69,70]. En pratique, les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les Ac fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome (figure-20). La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. Le seuil de détection (ou de positivité) utilisé est généralement de 1/160^{ème} chez l'adulte et 1/80^{ème} chez l'enfant [65].

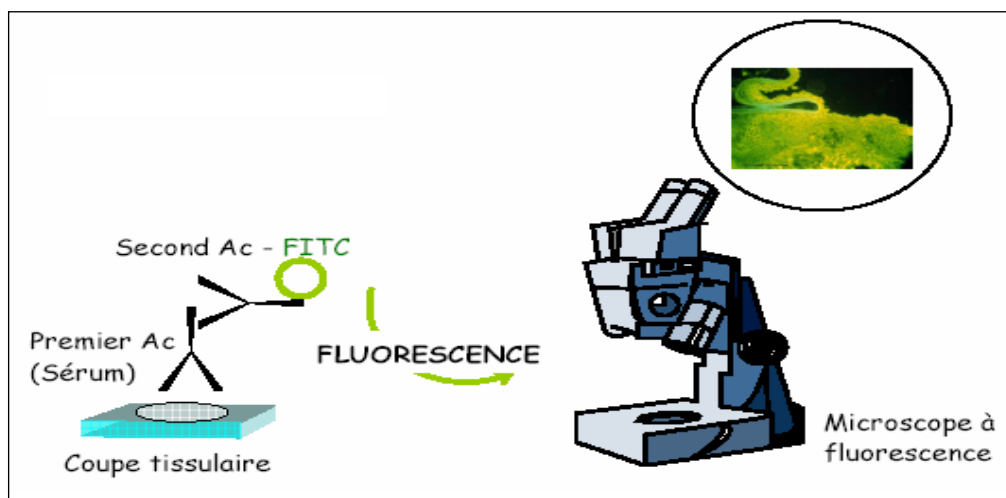


Figure 20 : Principe schématique de détection des ANA par IFI

Les aspects de fluorescence observés à l'IFI sont de type homogène, moucheté, nucléolaire, ou de type mixte associant deux voire trois aspects. Ces aspects de fluorescence peuvent être attribués à différentes spécificités antinucléaires [68,70].

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-21). La fluorescence mouchetée correspondant à la présence d'Ac anti-ENA pouvant être masquée par le marquage homogène du noyau (Figure-22)[6].

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 [6].

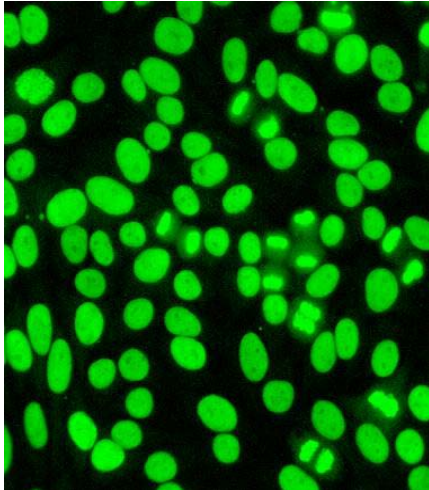


Figure 21 : Fluorescence nucléaire homogène

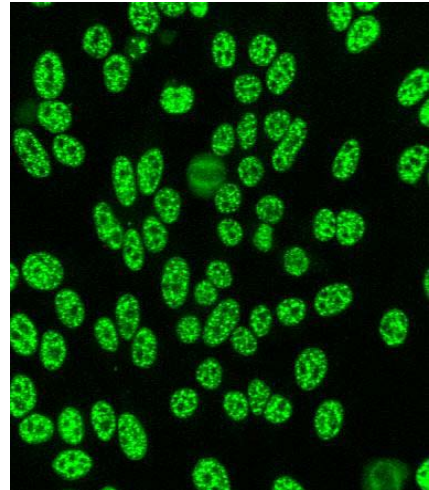


Figure 22 :Fluorescence mouchetée en faveur de la spécificité anti-U1-RNP

6-2 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 [60,65, 66].

a. Identification des anticorps Anti-DNAn

Les techniques les plus souvent utilisées pour la mise en évidence des Ac Anti-DNAn sont le test l'ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), l'IFI sur *Crithidia luciliae* et le test de FARR. La sensibilité et la spécificité de ces tests ne sont pas équivalentes [61-71].

a-1 ELISA

De nombreuses techniques ELISA ont été mises au point avec des différences importantes notamment dans la nature de l'ADN fixé sur les plaques (ADN purifié ou circulaire), le conjugué (anti-IgG et/ou IgM) et les tampons utilisés. Seuls les Ac anti-DNA Double brin (DNAdb) de classe IgG sont spécifiques du LES. L'ELISA est la technique la plus sensible pour la détection des Ac anti-DNAdb de forte et de faible avidité. Cependant elle est moins spécifique. En effet, des Ac anti-DNAn peuvent être détectés dans certaines hépatites auto-immunes, au cours de traitement par sulfasalazine, pénicillamine, interféron ou anti-TNF α . Compte tenu de la gravité du diagnostic du LES et de ses implications thérapeutiques, une recherche des Ac anti-DNAn réalisée par deux méthodes, l'une très sensible, l'autre plus spécifique, semble tout à fait justifiée [61,71, 6, 72].

a-2 IFI sur Crithidia luciliae

Cette technique utilise un protozoaire flagellé, *Crithidia luciliae* possédant une mitochondrie géante, le kinétoplaste, riche en ADNn. Un résultat positif se traduit par une fluorescence nette du kinétoplaste (Figure-23). C'est une technique spécifique mais la moins sensible. Sa sensibilité varie entre 25 et 60 %. Elle détecte les Ac anti-DNA de forte et faible avidité [72,73].

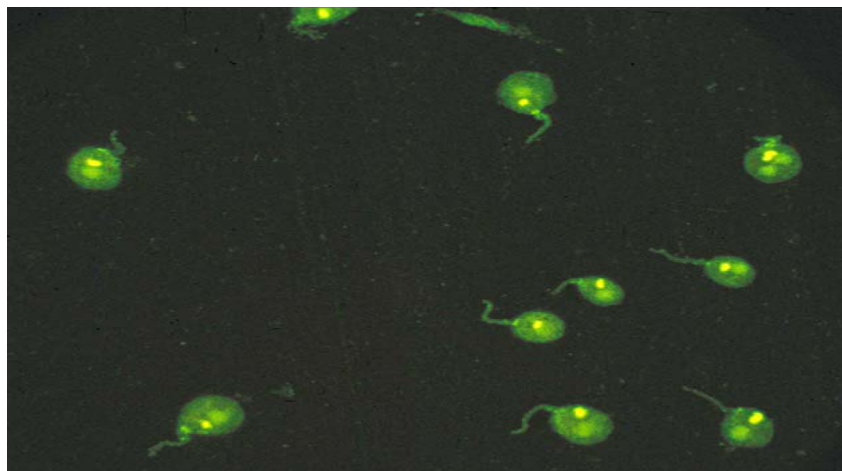


Figure 23 : Ac anti-DNAn positifs par IFI sur *Crithidia luciliae*

a-3 test de FARR

Le test de Farr repose sur la fixation d'Ac présents dans le sérum des patients sur de l'ADNdb purifié ou circulaire et marqué par un radio-isotope. Les complexes anti-ADN-ADN db formés sont précipités par du sulfate d'ammonium ou du polyéthylène glycol. La radioactivité du précipité est directement proportionnelle à la quantité d'Ac anti-ADNdb présents dans le sérum à tester. Le test de Farr est une méthode de référence dont la sensibilité varie entre 50 et 65 %. Cependant Il est limité à certains laboratoires spécialisés du fait de ses contraintes techniques (équipements, émission de radioactivité, coût, durée de manipulation...) [61,71].

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

Les Ac anti-histones et anti-nucléosomes sont détectés généralement par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa ou immunodot utilisant respectivement comme substrat antigénique des fractions de nucléosomes et d'histones purifiées [60, 65].

c. 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), des tests multiparamétriques (technologies de multiplexage) ont vu le jour avec le développement de la fluorimétrie en flux sur microbilles et des micropuces à protéines. 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 [74].

En pratique de laboratoire, les techniques immuno-enzymatiques demeurent les plus utilisées vues leur accessibilité et leur rentabilité (tableau-XXI et XXII).

Tableau XXI : Avantages et inconvénients des techniques de détection des anti-ENA [75-76]

Technique	Epitope	Avantages	Inconvénients
Elisa	Conformationnel linéaire	Automatisée Moins opérateur dépendant Quantification possible Délai rapide de réponse Forte sensibilité Détermination possible des isotypes	Faux positifs possible Couteuse Ignore les Ag inconnus Moindre spécificité
Western blot	Linéaire	Bonne spécificité Identification des nouveaux Ag	Faible sensibilité Perte des épitopes conformationnels Chronophage
Multiplexage	Conformationnel linéaire	Automatisé Délai rapide de réponse Analyse simultanée de plusieurs Ag Quantification possible	Ignore les Ag inconnus

Tableau XXII : Cibles antigéniques et méthodes d'identification des auto-anticorps [60,65, 66, 71,72, 73,74, 75, 76]

Auto-Ac	Cible antigénique	Méthode de détection
AAN	Acides nucléiques et protéines	IFI sur cellules HEP
Anti-DNAn	ADN double brin	Elisa, IFI sur Crithidia luciliae ,Test de Farr
Anti-histones	H1, H2A, H2B, H3 et H4	Elisa, Immunodot
Anti-nucléosomes	Nucléosome	Elisa, Immunodot
Anti-Sm	Protéines B-B' 29kD D 16 kD U1, 2, 4, 5,6 ARN	Elisa,Westernblot ,immunodot, Multiplexage
Anti-U1RNP	A 22 kD; C 33 kD ;70 KD U1 ARN	Elisa,Westernblot ,immunodot, Multiplexage
Anti-SSa	52 kD, 60 kD	Elisa,Westernblot ,immunodot, Multiplexage
Anti-SSb	ARN polymérase III	Elisa,Westernblot ,immunodot, Multiplexage

7. Expression clinique et biologique du LES

Le LES est caractérisée par une grande variété d'expression aussi bien clinique que biologique. Il peut s'accompagner ou être révélée par une atteinte cutanée, articulaire, rénale, hématologique, cardiaque, respiratoire, neurologique ou autre. La sévérité de la maladie est variable d'un patient à l'autre [1].

Les principales caractéristiques clinico-biologiques du LES sont résumées dans les tableaux XXIII- et XXIV.

Tableau-XXIII : Principales manifestations cliniques observées au cours du LES

Type d'atteinte	Fréquence globale	Spécificités cliniques
Rhumatologique [1,3, 77]	60 à 95 %	<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies inflammatoires - Arthrites vraies <ul style="list-style-type: none"> • typiquement polyarthrite aiguë bilatérale et symétrique touchant les MTP, les IPP, les poignets, les genoux et les chevilles. • non destructives et rarement déformantes. - Myalgies - Ostéonécroses aseptiques
Dermatologique [1, 3,5]	80à90%	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions spécifiques <ul style="list-style-type: none"> • Erythème en vespertilio • Ulcérations buccales • Lupus discoïde • Lupus érythémateux subaigu - Lésions non spécifiques <ul style="list-style-type: none"> • Lésions vasculaires (Érythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales, purpura, livedo, nécrose cutané) • Alopécie
Rénale [3, 4,8]	20 à 75%	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions glomérulaires <ul style="list-style-type: none"> • Lésions glomérulaires minimales (classe I selon l'OMS) • Glomérulonéphrite (GN) mésangiale pure (classe II) • GN proliférative segmentaire et focale (classe III) • GN proliférative diffuse (classe IV) • GN extra-membraneuse (classe V) • GN sclérosante (classe VI) - Lésions tubulo-interstitielles - Lésions vasculaires

Tableau XXIII : Principales manifestations cliniques observées au cours du LES (Suite)

Type d'atteinte	Fréquence globale	Spécificités cliniques
Respiratoire [78, 79,81, 81]	20 à 70%	<ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie - Pneumonie lupique aigue - Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse - Hypertension pulmonaire - Hémorragie intra-alvéolaire
Cardiaque [82, 83,84]	11 à 62%	<ul style="list-style-type: none"> - Péricardite - Myocardite - Endocardite verruqueuse de Liebman-Sachs - Insuffisance coronarienne
vasculaire [85,1]	15 à 60 %	<ul style="list-style-type: none"> - phénomène de Raynaud - Hypertension artérielle -Thromboses veineuses et artérielles de siège atypique (SAPL)
Neuropsychiatrique [86, 87,3]	9 à 80%	<ul style="list-style-type: none"> - Système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Convulsions • Accident vasculaire cérébral • Syndrome démyélinisant • Méningite aseptique • Dysfonction cognitif • Troubles de l'humeur • Etat confusionnel aigu • Psychose - Système nerveux périphérique <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte des nerfs crâniens • Poly-neuropathie • Mono-neuropathie • Polyradiculonévrite
Hématologique [3,1]	10 à 60%	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome anémique - Adénopathie - Splénomégalie
Digestive et hépatique [88, 89,90]	10 à 60 %	<ul style="list-style-type: none"> - Ascite - Pancréatite aigue - Vascularite mésentérique -Hépatopathie

Tableau XXIV : Anomalies biologiques au cours de LES

Anomalies biologiques	
Anomalies hématologiques [1, 90,91]	<ul style="list-style-type: none"> -Anémie (25 à 50 %) <ul style="list-style-type: none"> • Inflammatoire+++ • Hémolitique auto-immune (5-10 %) • Autre causes rares : carence martiale, insuffisance rénale érythroblastopénie, micro-angiopathie thrombotique. -Leucopénie (20 à 80 %) <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopénie (40 %) • Neutopénie - Thrombopénie (10 à 50 %) - Trouble de l'hémostase (9,4 à 25 %) <ul style="list-style-type: none"> • anticoagulant circulant de type lupique
Syndrome inflammatoire [1, 3,90]	<ul style="list-style-type: none"> • VS, fibrinogène,orosomucoïde : élevés • CRP : peu élevée • hyper-a-2-globulinémie (30 %) • hypergammaglobulinémie polyclonale
Anomalies immunologiques [1,3, 6, 56, 62, 65, 85,91]	<p>Auto-anticorps</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAN (98%) • Anti-DNAn (66% à 90%) • Anti-Nucléosomes (60 à 85%) • Anti-Histones (50à 80%) ; • Anti-Sm (5 à 30%) • Anti-U1RNP (20 à 47%) • Anti-SSa (30%) • Anti-SSb (10 à 20 %) • Ac anti-Phospholipides : - Anti-cardiolipine (20,4 %-41 %) - Anti-β2 glycoprotéine 1. <ul style="list-style-type: none"> • Facteur Rhumatoïde (20 %) - Hypocomplémentémie <ul style="list-style-type: none"> • Consommation par des CI : chute du CH50, du C3 et du C4 • Déficit congénital • Anticorps anti-C1q (50 %) : baisse du C3 et du CH50. • Cryoglobulinémie

8. Critères de classification du LES:

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection.

D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde et ce d'autant que leur spécificité est de 95 à 98 % et que leur sensibilité ne dépasse pas 70% [92,93].

L'ACR (*American College of Rheumatology*) a donc défini des critères de classification de la maladie lupique (les derniers remontent à 1982) à partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées.

Les 11 critères figurant au (tableau-XXV) ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques.

Ainsi, l'item 10 a été modifié en supprimant les cellules LE et le critère fausse sérologie syphilitique a été remplacé par présence d'Ac antiphospholipides mis en évidence par :

- ✓ Un taux sérique élevé d'immunoglobulines G ou M anti-cardiolipine.
- ✓ Présence d'un anticoagulant circulant.
- ✓ Une sérologie syphilitique faussement positive depuis 6 mois ou plus, confirmée par un test d'immobilisation de *Treponema pallidum* ou un test de fluorescence antitreponémique absorbé.

Ces critères sont trop souvent utilisés par les cliniciens, non pour classer, mais pour poser un diagnostic de maladie lupique.

La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de LES [94, 95,96].

Tableau- xxv: Critères du lupus érythémateux systémique selon l'ACR modifié en 1997 [94]

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie $> 0,5 \text{ g j}^{-1}$ ou $> +++$ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
 - a. Anémie hémolytique ou
 - b. Leucopénie ($< 4\ 000 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
 - c. Lymphopénie ($< 1\ 500 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
 - d. Thrombopénie ($< 100\ 000 \text{ mm}^{-3}$) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique :
 - a. Anticorps anti-ADN natif ou
 - b. Anticorps anti-Sm ou
 - c. Taux sérique élevé d'Ig G ou Ig M anticardiolipine ou test standardisé positif pour une anticoagulante circulante ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

II. Discussion de nos résultats

1. Données sociodémographiques

1-1 Age

L'âge moyen dans notre étude étant de 34,2 ans est en accord avec plusieurs séries qui rapportent des moyennes comprises entre 25 et 47,3 ans (Tableau-XXVI).

La moyenne d'âge de nos patients (34,2 ans) est relativement comparable à des séries africaines et asiatiques voire latino-américaines où une moyenne d'âge jeune semble prévaloir en l'occurrence au niveau du Liban et l'Arabie Saoudite. Elle est cependant largement inférieure à des séries européennes dont celle de l'Angleterre et de l'Italie où la population touchée semble plus âgée.

Tableau-XXVI : Age moyen des patients selon les différentes séries

Séries	Age moyen
Somers et al, n=1638, 2007, Angleterre [97]	47,3
Govoni et al, n=201, 2006, Italie [98]	41
Al Arfaj et al, n=624, 2009, Arabie Saoudite [99]	25,3
Uthman et al, n=100, 1999, Liban [100]	28,5
Deligny et al, n=280, 2002, Martinique [101]	30,3
Louzir et al, n=295, 2003, Tunisie [14]	30,6
Mok et al, n=442, 2008, Hongkong [102]	32,3
Dialo et al, n=35, 2014, Sénégal [103]	32,8
Beltrão et al, n=72, 2013, Brésil [86]	35
Haounou et al, n=128, 2013, Maroc [2]	37,5
Notre Série	34,2

1-2 Sexe

Le LES est une pathologie connue à nette prédominance féminine. Le sexe ratio femme/homme est cependant variable avec une large disparité selon les pays et selon les populations (tableau-XXVII), celui de notre série est des plus élevés (17,5) en accord avec une série brésilienne et une autre sénégalaise.

Tableau XXVII : Sex-ratio selon les différentes séries

Séries	% des filles	Sex-ratio F/H
Somers et al, n=1638, 2007, Angleterre [97]	83,9	5
Govoni et al, n=201, 2006, Italie [98]	90	9
Al Arfaj et al, n=624, 2009, Arabie Saoudite [99]	90,7	9,8
Mok et al, n=442, 2008, Hongkong [102]	91,9	11,29
Louzir et al, n=295, 2003, Tunisie [14]	91,7	11,3
Pradhan et al, n=80, 2010, Inde [104]	92,5	12,3
Deligny et al, n=280, 2002, Martinique [101]	92,7	12,6
Dialo et al, n=35, 2014, Sénégal [103]	94,3	16
Beltrão et al, n=72, 2013, Brésil [84]	94,4	17
Haounou et al, n=128, 2013, Maroc [2]	91,3	10,45
Notre série	94,6	17,5

2. Profil clinico-immunologique

Notre étude confirme le polymorphisme clinico-biologique du LES au Maroc, avec quelques facettes de similitude et d'autres témoignant de disparité par rapport à d'autres régions du monde.

2-1 Profil immunologique

a. Auto-anticorps

Le profil des auto-Ac au cours de 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 [7,103, 108, 113].

Les Ac anti-DNAn, dont la spécificité pour le LES est mieux définie voit leur fréquence varier également selon les séries, de 33,2 à 88,7% (tableau-XXVIII). Dans notre série, ces Ac étaient présents chez 74,3% des patients. Ce taux est modérément élevé par rapport à celui décrit dans des séries nord américaine, finlandaise, indienne, sénégalaise et sud africaine. En revanche, il reste inférieur à celui rapporté aux Emirats Arabes Unis (88,7 %).

L'Ac anti-SSa était détecté chez 44,6% des patients de notre série. Ce constat est en accord avec des séries émiratie, tunisienne, sénégalaise et latino-américaine. Un taux nettement plus élevé par rapport au notre a été rapporté dans des séries sud-africaine, chinoise et finlandaise. Quant à l'Amérique du Nord, l'Inde et l'Espagne ce taux était significativement moins important.

Les Ac anti-Sm et anti-RNP sont retrouvés respectivement dans 35,1 et 32,4 % des cas de notre série. Ce résultat est comparable à celui noté chez une population tunisienne [7], chinoise [109], et chez des afro-américains [112]. Ce type d'auto-Ac est plus fréquent chez les populations de race noire que chez les populations caucasiennes.

Dans notre série, les Ac anti-SSb étaient notés chez 24,3% des patients. Des taux proches ont été objectivés chez les caucasiens de l'Amérique latine, les finlandais, les chinois et les sud africains. La fréquence la plus importante de ces Ac a été observée chez les sénégalais et les afro-latino-américains.

Dans notre étude, les Ac anti-phospholipides occupaient un pourcentage de 20%, ce taux est le plus bas en comparaison avec les séries tunisienne, américaine et indienne mais relativement proche de celui observé en Europe et en Emirats Arabes Unis (tableau-XXVIII).

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

Ac-anti	Afrique (%)			Europe (%)		Amérique latine (%)			Asie (%)			Etats unis (%)		Notre série
	Tunisie [7]	Sénégal [103]	Af.Sud [105]	Espagne [106]	Finlande [107]	blanc	Métis [108]	ALA	Chine [109]	Inde [110]	Dubaï [111]	AA [112]	blanc	
AAN	97,6	85,7	98.2	96	96,1	99.4	95.9	99.3	96.7	98	98	-	-	100
DNA _n	75	62,5	66.7	78	44,2	67.2	74.6	69.5	75.6	55	88.7	58	50	74,3
Sm	36,9	69,6	44.2	10	12	47.1	48.8	50	30.3	29	19.7	24	10	35,1
RNP	32,1	68,7	65.5	13	22,7	49.3	54.2	52.2	46.3	-	40.4	36	12	32 ,4
SSA	54,8	54,5	60.5	25	61,8	50.2	46.5	47.5	66	34	52.3	28	18	44,6
SSb	14,3	36,3	28.4	19	23,6	26.1	31.4	35	23.8	14	19.8	12	7	24,3
APL*	45,2	-	-	24	-	50.6	55	48.7	-	34,5	25.3	42	46	20

APL* : Ac anti-cardiolipines **Af.Sud** : Afrique du sud **ALA** : afro-latino-américain **AA** : afro-américain

Concernant les Ac anti-nucléosomes, parmi les 38 patients testés (51,3%), 60,5% d'entre eux étaient positifs. Ce résultat est en accord avec celui d'autres études qui rapportent une fréquence variant de 56 à 88 % [114,115].

Le taux d'Ac anti-histones de notre série, 36,8%, est comparable à celui décrit en Tunisie, 44% [7], et en Inde, 35% [104], et est nettement supérieur à celui observé en Belgique, 28.5% [116] et au Mexique, 15% [117].

La présence du Facteur Rhumatoïde n'est pas exceptionnelle, dans notre série, il était noté dans 14,8% des cas. Des constatations proches ont été observées dans des séries sud africaine [105], iranienne [118], tunisienne [7] et taïwanaise [119] avec 10,1, 9,7, 17,3 et 19% des cas respectivement.

b. complément sérique

L'hypocomplémentémie résulte soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, soit d'une consommation par des CI ou une cryoglobuline [1].

Le déficit en complément est souvent secondaire à la présence d'Ac anti-C1q. La consommation du complément se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4 [56, 57].

Au cours du LES, cette baisse traduit en général une situation de poussée [56,57, 120].

La prévalence de l'hypocomplémentémie (C3 ou C4) varie entre 47,8 à 86% selon certaines séries (tableau-XXIX). Dans notre série, parmi les 32 patients testés, une baisse du complément a été notée dans 71,9% des cas, avec un déficit combiné en C3 et C4 dans 59,4 % des cas et un déficit en C3 seul dans 12,5 % des cas.

Tableau XXIX : Fréquence de l'hypocomplémentémie selon les séries

Séries	Nbre de patients	Hypocomplémentémie (%)
Al Arfajet al, Arabie Saoudite, 2009 [99]	624	45,4
Nazarinia et al,Iran,2008 [118]	410	47,8
Tikly et al, Sud d'afrique, 1996 [105]	111	61,2
Ramos-Casals et al, Espagne, 2004 [121]	597	62
Wadee et al, sud d'Afrique, 2007 [122]	226	65
Penaranda et al, Colombie, 2013 [123]	84	68
Jallouli et Al, Tunisie, 2008 [124]	146	73,4
Chang, Taïwan, 1995 [119]	61	77
Beyan et al, Turquie, 2007 [125]	115	86
Notre série	74	71,9

2-2 Fréquence et signification clinique des auto-anticorps au cours du LES

L'analyse des spécificités auto-Ac selon les principales manifestations cliniques du LES chez les patients de notre série, a montré que les Ac anti-DNAn, anti-Sm et anti-RNP étaient significativement associés à l'atteinte rénale ($p=0,0006$), à l'atteinte des séreuses (pleurésie) ($p=0,021$) et au Syndrome de Raynaud ($p=0,043$) respectivement. Ces constatations sont en accord avec plusieurs séries de la littérature.

a. Anticorps anti-DNAn

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- XXX).

La fréquence de ces Ac est assez élevée au cours de l'atteinte rénale, et varie de 42 à 74 % selon les séries. Cela est également le cas de notre série où celle-ci est des plus élevées, de l'ordre de 70,9% ($p=0,0006$).

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 (tableau-XXX).

Les Ac anti-DNAn sont souvent corrélés à l'activité du LES [7, 128,129, 130]. 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 [131,132]. 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 rechute. 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 [133, 134, 135].

Une association statistiquement significative entre les Ac Anti DNAn et la péricardite et la photosensibilité respectivement par Vila et al¹²⁶ et Li et al¹²⁷. Ces constatations sont en accord avec une minorité de séries de la littérature. Cela pourrait être expliqué par les particularités ethniques et la taille de l'échantillon étudié.

Tableau XXX: Corrélation entre les Ac anti-DNA et les spécificités cliniques au cours du LES 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		Notre série	
	%	P	%	p	%	p	%	p	%	p
Atteinte rénale	66,6	< 0,02	41.9	<0.01	74.6	<0.01	50.8	0.03	70,9	0,0006
Rash malaire	60,3	NS	73.1	NS	48.9	NS	45.1	NS	43,3	NS
Photosensibilité	46	NS	76.3	NS	8.7	NS	21.5	0.008	47,3	NS
Ulcé .buccales	-	-	32.3	NS	9.5	NS	21.6	NS	12,7	NS
Ph. de Raynaud	9,5	NS	43	NS	4.3	NS	-	-	23,6	NS
Arthrites	22,2	NS	78.5	NS	48.9	NS	57.1	NS	23,6	NS
Sérite ^a	30,1	NS	26.9	NS	-	-	17	NS	36,4	NS
Pleurésie	-	-	7.5	NS	30.4	NS	-	-	29,1	NS
Péricardite	-	-	8.6	<0.05	12.4	NS	-	-	21,8	NS
A. neurologique	11,1	NS	7.5	NS	16	NS	3.7	NS	30,9	NS
A. hémato	85,2	NS	-	-	-	-	57.6	NS	90,9	NS
Leucopénie	-	-	55.9	NS	33.9	<0.01	-	-	45,4	NS
Lymphopénie	-	-	78.5	<0.05	11.7	NS	-	-	67,3	NS
Thrombopénie	-	-	22.6	<0.05	16.3	NS	-	-	34,5	NS
AHA	-	-	11.8	NS	-	-	-	-	3,6	NS
Anémie, tte étio	-	-	74.2	<0.05	69.1	<0.01	-	-	78,2	NS

NS= non significatif ; **Ulcé** : ulcérations ; **Ph** : phénomène ; **a**: Critères de l'ACR ; **A** : Atteinte ; **AHA**=Anémie hémolytique auto-immune ; **tte etio** : toute etiologie

b. Anticorps anti-nucléosomes

Les Ac anti-nucléosomes représentent un bon marqueur du LES En effet, 56 à 88 % des patients atteints du LES ont de tels Ac au moment du diagnostic, avant tout traitement par corticoïdes ou autre immunosuppresseur [62, 117,136].

Parmi les patients lupiques sans Ac anti-DNA décelables, 10 à 65 % ont des Ac anti-nucléosomes [7,117, 136,137]. En accord avec les données de la littérature, le taux des Ac anti-

nucléosomes est assez élevé (60,5%), ils étaient mutuellement exclusifs (sans Ac anti-DNAn) chez un seul patient, mais associés à des Ac anti-histones.

La recherche des Ac anti-nucléosomes est indiquée chaque fois que l'examen clinique est évocateur du LES et que la recherche des ANA est positive de type anti-chromatine (homogène avec un marquage des chromosomes dans les cellules HEp-2 en mitose) sans Ac anti-DNAn [6,7, 117,136].

Concernant la spécificité des Ac anti-nucléosomes pour le LES, il existe une certaine ambiguïté : si Amoura et al. [137] les retrouvent chez 45% des sclérodermies et des connectivites mixtes, de nombreux travaux rapportent des fréquences inférieures à 5 % des ces Ac dans les autres maladies auto-immunes [138].

La signification des Ac anti-nucléosomes dans la connectivite mixte n'est pas connue mais leur présence pourrait s'expliquer par son évolution vers un LES [6]. D'autre part, ces Ac constituent un marqueur précoce du LES comme cela a été décrit chez les souris lupiques [139], ainsi que certaines séries qui rapportent des fréquences qui sont sensiblement supérieures à celles des anti-DNAn [7,117].

Dans la sclérodermie, la présence d'Ac anti-nucléosomes est essentiellement liée à la méthode de préparation des nucléosomes utilisés dans les tests [140]. Le diagnostic différentiel entre LES et sclérodermie ne pose généralement pas de problème, cette disparité des tests ne modifie donc en rien la valeur diagnostique des Ac anti-nucléosomes en pratique courante.

Les données concernant la valeur pronostique des Ac anti-nucléosomes, en particulier pour la néphropathie lupique sont rapportées par plusieurs études [7, 117,129, 130,131].

Au cours du suivi de la maladie, la recherche des Ac anti-nucléosomes, considérés comme associés à l'activité de la maladie semble avoir un réel intérêt, en particulier quand il s'agit des patients lupiques sans Ac anti-DNAn [7, 117, 131,141, 142].

c. Anticorps anti Sm et anti-RNP

Les Ac anti-Sm constituent un des critères biologiques du diagnostic du LES. Ils sont peu sensibles mais généralement très spécifiques de la maladie, souvent, ils sont associés aux Ac anti-U1 RNP [6]. Leur prévalence varie au cours du LES selon les populations étudiées mais surtout selon les techniques utilisées. En effet, leur sensibilité est particulièrement élevée chez les sujets de race noire, de l'ordre de 50 % [64,143], alors que chez les populations caucasiennes ces Ac sont retrouvés dans seulement 10 à 20% [106].

Selon plusieurs séries, la présence des Ac anti-Sm est significativement associée au rash malaire [109, 127,144], à la leucopénie [109,145], à la thrombopénie [126] et à la péricardite [109] (tableau-XXXI). En revanche, dans notre série, ces Ac étaient significativement associés seulement à la pleurésie ($p= 0,021$), ce qui a également été rapporté par Wang¹⁴⁶ et Jarallah¹⁴⁷, et al. Cela conforte la bonne corrélation entre ces Ac et l'atteinte des séreuses.

Les Ac anti-Sm sont notés avec une prévalence assez élevée chez les patients ayant des manifestations rénales variant de 44,3 à 74,5 %. Cependant, l'association de ces Ac à l'atteinte rénale reste controversée (Tableau-XXXI).

Contrairement à Tikly¹⁰⁵, Winfield¹⁴⁸, Yasuma¹⁴⁹ et Hirohata¹⁵⁰ et al qui ont trouvé une association significative entre les Ac anti-Sm et l'atteinte neuropsychiatrique, une telle corrélation n'a pas été relatée par notre série.

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

Spécificités cliniques	Tang et al ¹⁰⁹ , n=917,2010		Vila et al ¹²⁶ , n=201,2006		Jing et al ¹²⁷ , n=2104,2014		Ni et al ¹⁴⁴ , n=1584,2009		Notre série n=74	
	%	p	%	p	%	p	%	P	%	p
Rash malaire	19.8	<0.01	85.7	NS	57.6	<0.001	57.4	<0.001	48,1	NS
Photosensibilité	68	NS	85.7	NS	16.8	NS	27.1	NS	48,1	NS
Ulcé. buccales	12.2	NS	39.3	NS	14.3	NS	24.7	NS	18,5	NS
Lupus discoïde	-	-	14.3	NS	5.3	NS	6,3	NS	18,5	NS
Ph. de Raynaud	18	NS	53.6	NS	-	-	-	-	29,6	NS
Arthrites	51.8	NS	78.6	NS	66.1	0.044	55.1	NS	22,2	NS
Sérite ^a	-	-	28.6	NS	17.3	NS	15.7	NS	44,4	NS
Pleurésie	32.7	NS	7.1	NS	9.4	NS	-	-	40,7	0,021
Péricardite	16.2	<0.01	3.6	NS	12.2	NS	-	-	25,9	NS
Atteinte rénale	74.5	NS	53.6	<0.05	63.1	0.002	44.3	NS	51,8	NS
A.neurologique	14	NS	14.3	NS	3.9	NS	5.1	NS	25,9	NS
A.hémato	-	-	-	-	-	-	56	NS	92,6	NS
Leucopénie	37.8	<0.01	60.7	NS	37.5	NS	-	-	44,4	NS
Lymphopénie	12.9	NS	82.1	NS	-	-	-	-	74,1	NS
Thrombopénie	13.7	NS	32.1	<0.05	37.1	NS	-	-	25,9	NS
Anémie, tte étio	68	NS	85.7	NS	-	-	-	-	74,1	NS
AHA	-	-	17.9	NS	-	-	-	-	3,7	NS

Ulcé : ulcérations ; **Ph** : phénomène ; **a** : critères de l'ACR ; **A** : atteinte ; **hémato** : hématologique ; **tte etio** : toute étiologie ; **AHA** : anémie hémolytique auto-immune

Marqueurs de grande spécificité vis-à-vis de la connectivite mixte où ils sont observés en général dans 100% des cas, les Ac anti-RNP sont également décrits au cours du LES avec une fréquence variant entre 20 à 47 % [60,64, 66].

Dans notre série, ces Ac sont significativement associés au syndrome de Raynaud ($p=0,043$) et à la lymphopénie ($p=0,031$). En effet, nombreuses études ont établi la corrélation de ces auto-Ac au phénomène de Raynaud [116,147, 148]. Quant à leur association à la lymphopénie, elle est rarement rapportée si ce n'est la corrélation avec la leucopénie décrite par une étude belge [116] (tableau-XXXII).

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

Spécificités cliniques	Vila et al ¹²⁶ , n=201,2006		Jing et al ¹²⁷ , n=2104,2014		Tang et al ¹⁰⁹ , n=917,2010		Notre série	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Rash malaire	77.8	NS	48.1	NS	17.6	NS	48	NS
Photosensibilité	82.2	NS	24.9	NS	12.2	<0.01	48	NS
Ulcé. buccales	33.3	NS	22.2	NS	10.8	NS	16	NS
Lupus discoïde	13.3	NS	66.9	NS	-	-	12	NS
Ph. de Raynaud	53.3	NS	-	-	6.8	<0.01	40	0,043
Arthrites	71.1	NS	56.1	NS	49.6	NS	32	NS
Sérite ^a	22.2	NS	16.4	NS	-	-	40	NS
Pleurésie	6.7	NS	-	-	29.2	NS	32	NS
Péricardite	4.4	NS	-	-	12.7	NS	24	NS
A. rénale	33.3	NS	48.1	NS	72.7	NS	52	NS
A. neurologique	11.3	NS	6.3	NS	14.6	NS	36	NS
A. hémato	-	-	57.1	NS	-	-	96	NS
Leucopénie	55.6	NS	-	-	34.1	NS	52	NS
Lymphopénie	82.2	NS	-	-	11.5	NS	84	0,031
Thrombopénie	22.2	NS	-	-	14.8	NS	25	NS
Anémie, tte étio	75.6	NS	-	-	62.8	NS	80	NS
AHA	15.6	NS	-	-	-	-	4	NS

Ulcé : ulcérations ; Ph : phénomène ; a : critères de l'ACR ; A : atteinte ; hémato : hématologique ; tte etio : toute étiologie ; AHA : anémie hémolytique auto-immune.

d. Anticorps anti-SSa et anti-SSb

Marqueurs souvent associés au SGS où ils sont notés dans 30 à 90% [7,3, 65], les Ac anti-SSa sont également rapportés au cours du LES avec une fréquence variant de 20 à 66% selon les séries [7,103, 107, 108,109, 112,], les plus fortes prévalences étant enregistrées dans les séries ayant utilisé des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa ou immunodot.

Les Ac anti-SSa ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, particulièrement pour les patients positifs en AAN mais sans anti-DNAh ou anti-Sm [151]. 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 [152].

En outre, leur fréquence est plus élevée dans certains sous types cliniques ou clinico-biologiques de LES :

- le très rare lupus « séronégatif », sans ANA et sans Ac anti-DNAn [65,153] ;
- le lupus cutané subaigu [154,155] ;
- le lupus avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout) [1,56] ;
- et le lupus néonatal avec bloc auriculo-ventriculaire congénital dans lequel la quasi-totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels Ac [1, 84, 156, 157].

Dans notre série, nous avons noté que la présence d'Ac anti-SSa était statistiquement significative chez les patients ayant à la fois une atteinte dermatologique et articulaire ($p=0,031$), ce qui rejoint les conclusions de Diallo et al qui ont établi une corrélation significative entre ces deux paramètres [103].

En outre, ces Ac ont été associés à l'atteinte rénale [105,127, 158], au rash malaire [105,126], à la photosensibilité [7,147, 158], au lupus discoïde [126] et à la pneumopathie interstitielle [126,159, 160]. En revanche ces constatations ne sont pas établies par notre étude (tableau-XXXIII).

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

Spécificités cliniques	Vila et al ¹²⁶ , n=201,2006		Li et al ¹²⁷ , n=2104,2014		Tang et al ¹⁰⁹ , n=917,2010		Notre série	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Rash malaire	67.9	< 0.05	48.5	NS	15.9	NS	27,3	NS
Photosensibilité	83	NS	26.6	NS	9.9	NS	42,4	NS
Ulcé. buccales	34	NS	21.7	NS	10.6	NS	18,2	NS
Lupus discoïde	30.2	< 0.05	5	NS	-		6,1	NS
Phé.de Raynaud	43.3	NS	-		4.8	NS	21,2	NS
Arthrites	79.2	NS	3.9	NS	49.3	NS	15,1	NS
Sérite ^a	30.2	<0.05	17.9	NS	-		33,3	NS
Pleurésie	9.4	NS	-	-	29.4	NS	27,3	NS
Péricardite	11.3	NS	-	-	11.7	NS	15,1	NS
Atteinte rénale	41.5	NS	43.5	0.042	72.2	NS	54,5	NS
A.neurologique	11.3	NS	5 4.2	NS	15.2	NS	27,3	NS
A.hémato	-	-	55.9	NS	-	-	90,9	NS
Leucopénie	60.4	<0.05	-	-	31,4	NS	39,4	NS
Lymphopénie	81.1	<0.05	-	-	11,4	NS	63,4	NS
Thrombopénie	20.8	NS	-	-	15,4	NS	27,3	NS
Anémie, tte étio	81.1	< 0.05	-	-	66,6	NS	75,7	NS
AHA	17	< 0.05	-	-	-	-	0	NS

ulcé : ulcérations ; ph : phénomène ; a : critères de l'ACR ; A : atteinte ; tte etio : toute etiologie ; AHA : Anémie hémolytique auto-immune ; hémato : hématologique

Les Ac anti-SSb sont particulièrement présents au cours du SGS primitif avec un pourcentage de 60 à 80 % [7,65], alors que leur fréquence dans le LES est variable selon les séries de 7 à 36% [103,106, 108, 112]. Dans notre série, 1/3 des patients anti-SSb positifs avait un SGS associé à la maladie lupique (SGS secondaire), ce qui nous permet de supposer que les autres malades développeront à moyen ou à long terme des manifestations cliniques du syndrome sec.

D'autre part, Li¹²⁷ et Lu¹⁴⁵, et al ont montré une corrélation entre les Ac anti-SSb et l'atteinte hématologique au cours du LES, Dans notre série, malgré leur taux assez élevé chez

nos patients nous n'avons établi aucune corrélation significative entre ces auto-Ac et les différentes manifestations cliniques (tableau-XXXIV).

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

Spécificités cliniques	Tang et al ¹⁰⁹ , n=917,2010		Vila et al ¹²⁶ , n=201,2006		Li et al ¹²⁷ , n=2104,2014		Notre série N=74	
	%	p	%	p	%	p	%	p
Rash malaire	15.6	NS	73.1	NS	46.9	NS	38,9	NS
Photosensibilité	6	NS	88.5	NS	29.9	NS	44,4	NS
Ulcé. buccales	9.2	NS	34.6	NS	21.4	NS	16,7	NS
Lupus discoïde	-	-	15.4	NS	4.9	NS	5 ,5	NS
Ph.de Raynaud	2.8	NS	42.3	NS	-	-	16,7	NS
Arthrites	52.8	NS	69.2	NS	53.1	NS	27,8	NS
Sérite ^a	-	-	23.1	NS	20.5	NS	27,8	NS
Pleurésie	33	NS	7.7	NS	-	-	27,3	NS
Péricardite	12.8	NS	11.5	NS	-	-	16,7	NS
A.rénale	73.4	NS	42.3	NS	45.54	NS	61,1	NS
A. neurologique	17	NS	11.5	NS	5.8	NS	16,7	NS
Atteinte hémato	-	-	-	-	62.9	0.030	94,4	NS
Leucopénie	30,7	NS	57,7	NS	-	-	62,5	NS
Lymphopénie	12,4	NS	76,9	NS	-	-	41,1	NS
Thrombopénie	11,9	NS	7,7	NS	-	-	30,3	NS
Anémie, tte étio	68,3	NS	88.5	< 0.05	-	-	77,7	NS
AHA	-	-	15,4	NS	-	-	0	NS

Ulcé : ulcérations ; ph : phénomène ; a : critères de l'ACR ; A : atteinte ; tte etio : toute etiologie ; AHA : Anémie hémolytique auto-immune ; hémato : hématologique

e. Anticorps anti-histones

Les Ac anti-histones figurent parmi les Ac les plus fréquents dans le LES [63]. Ils sont détectés avec une fréquence variant de 30 à 70 %, voire 80% en phase active de la maladie [65]. Au cours du LES, des Ac anti-histones de toutes spécificités ont été décrits, avec cependant une plus grande fréquence des anti-H1 et anti-H2B [65].

Ils se voient de manière pratiquement constante au cours du lupus induit [161]. Le dimère H2A-H2B isolé ou associé à l'ADN, constitue la cible préférentielle des Ac anti-histones

au cours du lupus induit par le procaïnamide, la quinidine et la D-pénicillamine [161, 65,66]. Ils sont observés dans le lupus systémique avec une fréquence de 15 à 20% [65]. Au cours du lupus induit par l'hydralazine, les Ac réagissent de façon préférentielle avec les histones H3 et H4 isolées, non liées à l'ADN [66].

Cette spécificité d'Ac peut être détectée dans de nombreux rhumatismes inflammatoires. Leur fréquence d'association avec la polyarthrite rhumatoïde (PR) varie de 15 % dans les formes non compliquées à 75 % dans la PR avec vascularite, et 83% dans la PR associée à un syndrome de Felty [65]. Dans les arthrites chroniques juvéniles, ils sont présents dans 50 à 75 % des cas avec une incidence plus élevée dans les formes avec uvéite [162].

La détection des Ac anti-histones n'est vraiment utile que pour le diagnostic différentiel entre LES et lupus induit. Seul un résultat négatif permet de trancher le diagnostic différentiel en faveur d'un LES idiopathique, puisque ces Ac peuvent être présents dans les deux cas mais plus souvent au cours du lupus induit où ils sont généralement constants [65,66].

f. Anticorps anti-Phospholipides

Les Ac anti-phospholipides regroupent une grande famille d'Ac dirigés non seulement contre des phospholipides anioniques, comme les Ac anti-cardiolipides (aCL) et les anticoagulants lupiques (LA) ou neutres, mais aussi contre des protéines plasmatiques isolées ou complexées à ces phospholipides comme les Ac anti- β 2-glycoprotéines (β 2-GP1) [163, 164]. Les APL sont retrouvés avec une fréquence moyenne de 30 à 40 % au cours du LES [164], cette fréquence varie cependant selon les séries, entre 17 à 87% [7,14, 106,110, 128, 165], et est de 20% dans notre série. En pratique de laboratoire, les Ac LA sont détectés par des tests de coagulation, les aCL et anti- β 2-GP1 par méthode ELISA [91].

Pendant longtemps, les aCL faisaient partie des critères de classification du LES, sous forme d'une sérologie syphilitique dissociée (TPHA négatifs et VDRL positifs), les aCL réagissant avec les cardiolipides utilisés dans le test VDRL. Ces derniers ne sont cependant pas spécifiques du LES, ils ont en effet été décrits au cours de diverses infections, d'affections néoplasiques, de

différents traitements, et surtout au cours du syndrome des anti-phospholipides [166,167]. La présence d'APL ne peut donc plus être considérée comme critère de classification du LES [135,168, 169]. Elle est souvent associée à la survenue de thromboses et/ou de complications obstétricales [170,171]. Ces complications semblent plus étroitement liées à la présence d'Ac anti- β 2-GPI. Aussi ces derniers sont souvent recherchés en même temps que les LA et aCL chez les patients lupiques [135-172].

Le SAPL, entité pathologique caractérisée par la présence d'un ou plusieurs APL associés à des manifestations thrombotiques veineuses ou artérielles ou d'avortements répétés a une signification péjorative chez les patients lupiques [6,173, 174]. En termes de pronostic vital, les APL semblent être impliqués dans la survenue d'un pic tardif de mortalité constaté à long terme au cours du LES, probablement par leur rôle dans la survenue des complications vasculaires [135, 175, 176]. Chez une femme enceinte (lupique ou non), si la présence d'APL ne permet pas de préjuger de l'évolution de la première grossesse, elle doit, en revanche, faire craindre une évolution défavorable de la grossesse en l'absence de traitement, lorsque sont survenues au préalable deux ou trois pertes fœtales. Par ailleurs, la persistance d'APL sous traitement est souvent associée à de nouvelles complications obstétricales [169,177].

g. Autres auto-anticorps

Le LES est également caractérisé par la présence à des fréquences variables, d'autres spécificités d'auto-Ac :

g-1 Anticorps anti-Ribosomes

Les phosphoprotéines P0, P1 et P2 (protéines ribosomales P) représentent la cible principale des Ac anti-ribosomes associés au LES, en particulier à l'atteinte neuropsychiatrique du lupus [178,179, 180]. Cette association est néanmoins controversée, puisque ces Ac sont retrouvés, mais plus rarement, dans d'autres pathologies comme la PR [135,181]. Les Ac anti-P-ribosomes sont également décrits chez les malades lupiques avec atteinte rénale ou ayant une

forme plus généralisée de la maladie, ce qui leur confère un certain intérêt pronostique [182,183].

g-2 Anticorps anti- α -actinine

L' α -actinine 4 est une protéine de 100 kDa se liant à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales et sur les podocytes du glomérule rénal. Cette protéine favorise la survenue d'une néphropathie [184]. En effet, d'une part certains Ac anti-DNAn reconnaissent l' α -actinine glomérulaire, et d'autre part, les Ac anti- α -actinine sont dotés d'une double spécificité, et ils se fixent également à l'ADN avec une forte affinité. Ils sont retrouvés au cours du LES, mais pas dans les autres affections voisines où, occasionnellement apparaissent des Ac anti-DNAn [185]. Le taux des Ac anti- α -actinine peut augmenter avant que l'atteinte rénale s'installe, diminuer avec le succès du traitement et réaugmenter à nouveau en cas de rechute [186]. En pratique, on utilise un test ELISA pour doser les Ac anti- α -actinine. L'association de ces auto-Ac aux Ac anti-ADN de forte affinité évoque le diagnostic de la NL et permet d'en prévoir des rechutes [186].

g-3 Anticorps anti-C1q

Le C1q est l'un des composants de la voie classique d'activation du complément. Il intervient dans la clairance des CI et des corps apoptotiques, ce qui explique que les sujets qui manquent de C1q souffrent du LES, amassent des corps apoptotiques dans les reins et développent une glomérulonéphrite sévère [187].

Une fois les CI déposés dans le rein, ou des auto-Ac fixés à des Ag glomérulaires, le C1q est activé. Dès lors devenu immunogène, il peut susciter la production d'auto-Ac anti-C1q [186].

Les Ac anti-C1q ne suffisent pas à induire une NL, ils ne sont pathogènes qu'en présence d'Ac contre une cible glomérulaire comme l' α -actinine, la laminine ou les nucléosomes [188]. En effet, l'activation du complément nécessite la fixation de l'auto-Ac sur la cible glomérulaire. Le C1q alors fixé sur l'auto-Ac est reconnu par l'anti-C1q, ce qui amplifie le processus inflammatoire (Figure-24).

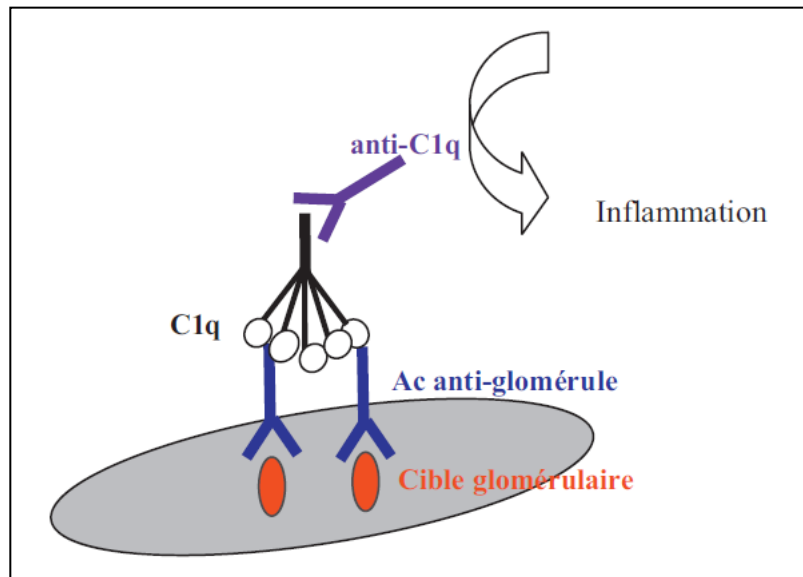


Figure 24 : Les Ac anti-C1q ne se fixent pas directement sur les reins. Après fixation directe des Ac sur le rein, la fraction C1q du complément est activée et peut recruter les Ac anti-C1q. Ce processus amplifie le phénomène inflammatoire [186].

La fréquence de ces Ac varie de 30 à 48% des cas [189]. Ils sont associés à la NL et leur taux est proportionnel à la gravité de l'atteinte rénale [190]. L'augmentation du titre d'Ac anti-C1q signe la rechute d'une NL à un stade 4 ou 5 avec une valeur prédictive positive d'environ 50 % et une valeur prédictive négative (VPN) proche de 100 %. La parfaite VPN de ce test invite à y recourir pour assurer la surveillance d'une NL, notamment celle des formes graves [186].

3. Forces et limites de notre étude

3-1 Forces

Au Maroc, le LES a fait l'objet de nombreuses publications mais rare sont celles qui se sont intéressées de manière exhaustive à la prévalence des différents auto-Ac et leurs significations cliniques. Notre étude incluant 74 patients atteints de LES, une taille d'échantillon assez consistante permettant d'analyser efficacement les particularités immunologiques, de dresser le profil des Ac et d'établir des corrélations cliniques fiables. En outre, ces auto-Ac identifiés par des techniques immunologiques conventionnellement utilisées, et de

performances (sensibilité et spécificité) incontestables. Par ailleurs, les corrélations clinico-immunologiques objectivées dans notre série concordent généralement aux différentes séries de la littérature.

3-2 limites

S'agissant d'une étude transversale instantanée, l'établissement d'une meilleure corrélation clinico-immunologique des différents marqueurs étudiés requiert la prise en considération des différents stades cliniques de la maladie pouvant s'accompagner de l'apparition ou de la disparition d'auto-Ac. Une telle approche nécessiterait une approche longitudinale.

Par ailleurs, la recherche des Ac anti-nucléosomes, anti-histones et APL ainsi que le dosage du complément sérique n'ont pas été réalisés chez la totalité des patients de notre série, ce qui risque de sous-estimer ou de surestimer la réelle fréquence de ces marqueurs chez les patients de notre série.

Il aurait été également judicieux de raisonner sur la possible corrélation de certains auto-Ac avec l'activité de la maladie chez nos patients.

4. Démarche du diagnostic immunologique et recommandations

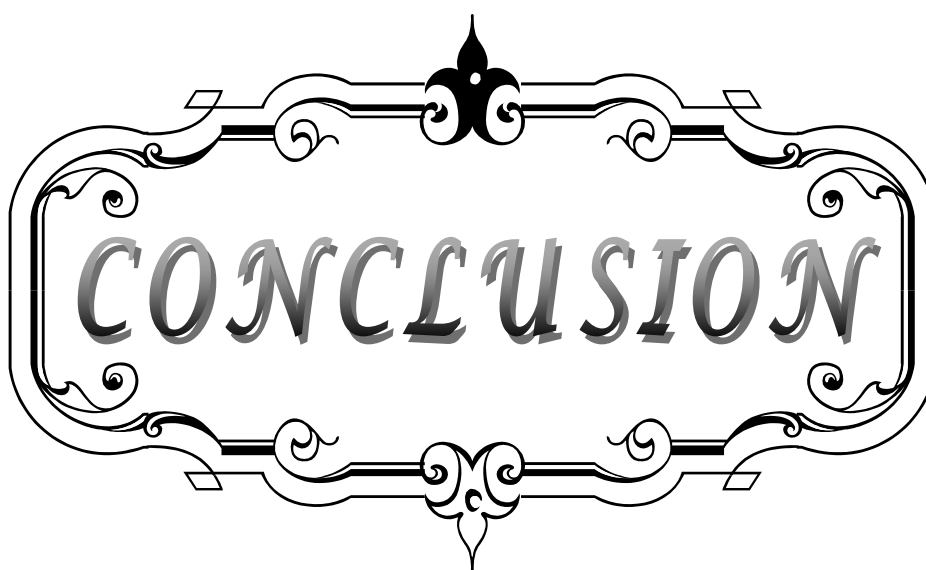
Au total, au cours du LES existe de véritables marqueurs biologiques souvent utiles au clinicien pour confirmer le diagnostic et évaluer l'évolutivité et le pronostic de la maladie :

- Marqueurs diagnostiques
 - Recherche systématique d'ANA et anti-DNA
 - Identification des spécificités anti-ENA : anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA et anti-SSb.
 - Recherche d'Ac anti-nucléosomes en cas d'anti-DNA négatifs notamment quand l'aspect des ANA est de type anti-chromatine (homogène).
 - Recherche d'Ac anti-SSA, indiquée chaque fois que le contexte clinique est évocateur du LES même si le dépistage des ANA est négatif.

- Dosage des fractions du complément sérique : C3 et C4.
- Marqueurs pronostiques
 - Les APL
 - les Ac anti-Ribosomes
 - les Ac anti-C1q et anti- α -actinine
 - Les Ac anti-SSa et anti-SSb chez la femme enceinte
- Marqueurs d'évolutivité
 - Les Ac anti-DNAn
 - Les Ac anti-nucléosomes
 - Le dosage des fractions du complément : C3 et C4
 - les Ac anti-C1q et anti- α -actinine en cas d'atteinte rénale.

Dans tous les cas, seul un bon dialogue clinico-biologique est garant d'une meilleure interprétation de ces différents marqueurs d'une part, et l'établissement d'une meilleure relevance clinique d'autre part.

Cependant, la négativité de ces marqueurs ne peut guère être une étape dissuasive notamment lorsque la présomption clinique est forte.



CONCLUSION

Au cours du lupus, la présence d'une grande diversité d'auto-Ac fait de la maladie lupique, un prototype des maladies auto-immunes.

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

Notre étude confirme la prédominance féminine, l'âge jeune des patients au début de la maladie, le polymorphisme clinico-biologique comme cela a été décrit par de nombreuses séries de la littérature.

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.

La fréquence des Ac anti-Sm dans les populations maghrébines est intermédiaire par rapport aux fréquences élevées de cet Ac chez les sujets de race noire et les fréquences faibles enregistrées chez les populations caucasiennes.

Nous avons trouvé aussi une association significative entre les Ac anti-DNAn, les anti-Sm, les anti-SSa et les anti-RNP et certaines manifestations cliniques du LES, en l'occurrence avec l'atteinte rénale, l'atteinte des séreuses, l'atteinte dermatologique et/ou articulaire, le syndrome de Raynaud et la lymphopénie respectivement.

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 meilleur prise en charge de la maladie.

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.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

Profil immunologique des patients lupiques au niveau du CHU Mohammed VI

I. Identité

- Nom et prénom :
- Sexe : H F – Age (date de naissance) :
- Origine – Adresse actuelle :
- Profession :
- Statut matrimonial : Célibataire Marié(e) divorcé(e) Veuf (ve)

II. Antécédent

- 1) Personnels : Oui Non
- Médicaux :
 - Autre maladie auto-immune : Non Oui, préciser :
 - Prise médicamenteuse : Non Oui, préciser :
 - Autres :
 - Gynécologiques :
 - Gestes :
 - Parité :
 - Avortements à répétition : non oui, préciser :
 - Chirurgicaux : non oui, préciser :
- 2) Familiaux
- ATCD de lupus :
 - Autres maladies auto-immunes :

III. Motif de consultation

- Service d'accueil :
- Délai de consultation :
- Manifestation révélatrice :

IV. Manifestations cliniques

- 1) Signes généraux Oui Non
- Asthénie Amaigrissement Fièvre
- 2) Manifestation dermatologiques : Oui Non
- Lésions spécifiques de lupus : Oui Non
 - Érythème en vespertilo Photosensibilité Lésions érosives des muqueuses
 - Lésions annulaires disséminées Lupus érythémateux discoïde Lésions psoriasis formes disséminées.
 - Lésions vasculaires : oui non

- Phénomène de Raynaud Livedo Purpura Autres :
 Autres : Alopecie Lésions bulleuses
- 3) Manifestations rhumatologiques :**
- Polyarthralgies : non oui
 - Arthrite : Oui Non
 - Aigue Subaigüe Chronique
 - o Localisation : MCP IPP Poignet genou
 - Cheville Autres
 - Myalgie : Oui Non
 - Autres :
- 5) Manifestations rénales :** Oui Non
- Œdèmes Hématurie Protéinurie Leucocyturie
- 6) Manifestations neurologiques** Oui Non
- Convulsions Syndrome méningé
 - Manifestations centrales déficitaires Neuropathie périphérique
 - Troubles psychiques
- Autres :
- 7) Manifestations cardiovasculaires** Oui Non
- Palpitations Syncope Lipothymie Signes d' ICD
 - Signes d' ICG Signes d' IC globale
- Autres :
- 8) Manifestations respiratoires** Oui Non
- Toux Hémoptysie Dyspnée Syndrome d'épanchement pleural Liquidien
 - Autres :
- 9) Manifestations hématologiques :** Oui Non
- Syndrome anémique Syndrome hémorragique
- 10) Autres**
- ADP HPM SPM Douleurs abdominales
 - Xérophtalmie Xérostomie Atteinte oculaire
- Autres :

V. Para- clinique :

- 1) Syndrome inflammatoire :** Oui Non
- VS : Normale Augmentée, taux :
 - EPP : Normale Hyper alpha 2 globulinémie Autres
 - CRP : Normale Augmentée, taux :
 - Complément : ↓ de C3, taux : ↓ de C4, taux : Normal Non fait
- 2) Bilan immunologique**
- o AAN : Négatifs Positifs, titre :
 - IF indirect : Homogène Périphérique Moucheté
 - + Anti-DNA natifs : Négatifs Positifs, titre :

- + Anti-nucléosomes: Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-histones : Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-Sm : Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-RNP : Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-SSa : Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-SSb : Négatifs Positifs, titre :
- o AC anti-Phospholipides : Négatifs Positifs, titre :
- + Anti-Cardiolipines : Négatifs Positifs, titre : Isotype :
- + Anti β 2-glycoprotéines : Négatifs Positifs, titre : Isotype :
- + Anticoagulants lupiques : Négatifs Positifs, titre : Isotype :
- o Facteur Rhumatoïde : Négatif Positif : Latex à ... waaler-rose à ...
 Non précisé
- o Test de Coombs : Négatif Positif Non précisé
- o Autres :
- 3) Atteinte hématologique** : Non Oui
- o Anémie : Non Oui, VGM : TCMH : CCMH : Réticulocytes :
- + Bilan martial :
- + Bilan d'hémolyse :
- o Leucopénie : Non Oui, à
- Neutropénie à
- Lymphopénie à
- o Thrombopénie : Non Oui à
- 4) Atteinte rénale** : Non Oui
- Protéinurie de 24h : Négative Positive à...
- o Compte d'addis : Hématurie Leucocyturie Cylindres Non fait
- Fonction rénale : Conservée Pathologique, urémie : créat :
Clairance créat :
- Echographie rénale : Normale Pathologique
- PBR : Non faite Faite, Néphropathie lupique, stade :
- Autres :
- 5) Atteinte rhumatologique** : Non Oui
- Radiographie des mains : Normale Anormale :
- Radiographie des pieds : Normale Anormale avec :
- Autres radiographies :
- Autres :
- 6) Atteinte pulmonaire** : Oui Non
- Radiographie thorax : Normale Pleurésie Pneumonie
 Sd interstitiel Autre :
- EFR : Non fait Fait : Normale Pathologique :
- TDM thoracique : Non fait Fait : Normale Pathologique, objectivant :
- Ponction pleurale : si faite, nature de liquide pleural :



RESUMES

RÉSUMÉ

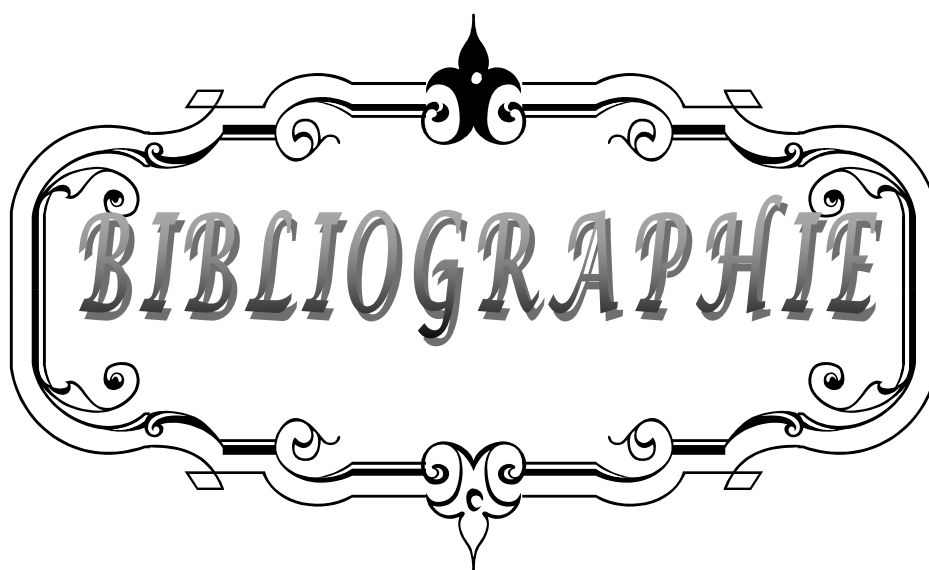
Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisé par la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinico-biologiques des patients lupiques dans la région de Marrakech. Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, s'étalant sur une période de 2ans concernant 74 patients atteints du LES colligés au niveau du CHU de Marrakech. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 34,2 +/-14,93 ans avec un sex-ratio F/M de 17,5. Les atteintes hématologiques (87,8%), rhumatologiques (82,4 %), cutanées (78,4%) et rénales (59,4%) ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. Les AAN étaient positifs dans 100% des cas, les anti-DNAn, les anti-nucléosome, les anti-histones, les anti-Sm, les anti-RNP, les anti-SSa et les anti-SSb dans respectivement 74,3, 60,5, 36,8, 35,1, 32,4, 44,6 et 24,3 % des cas. Les APL et le Facteur Rhumatoïde ont été détectés chez respectivement 20 et 14,8% des patients. En analysant le profil des auto-Ac en fonction des différentes manifestations, nous avons établi des associations significatives entre les Ac anti-DNAn et l'atteinte rénale, entre les anti-Sm et l'atteinte des séreuses, entre les anti-SSA et l'atteinte dermatologique et/ou articulaire et entre les anti-RNP, le syndrome de Raynaud et la lymphopénie. 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 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 du LES, permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

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 descriptive cross-sectional study of 74 cases with LES recruited from Med VI university hospital of Marrakech, over a period from Octobre 2010 to Octobre 2012. The mean age of the patients was 32,4+/-14, 93 years and the sex-ratio F/M was 17,5. The most common initial features were haematological , rheumatological (82,4 %), cutaneous (78,4%) and renal (59,4%) disorders. ANA were detected in 100%, anti-dsDNA in 74, 3%, antinucleosome in 60, 5%, anti-histones in 36,8%, anti-Sm in 35,1%, anti-RNP in 32,4%, anti-SSA in 44,6% and anti-SSB in 24,3%of patients. APL and Rheumatoid Factor were detected in 20 and 14, 8% of the patients respectively. Significant associations were found between anti-dsDNA antibody and nephropathy, between anti-Sm antibody and Serositis, between anti-SSa antibody and cutaneous and/or rheumatological disorders and between anti-RNP antibody, Lymphopenia and Raynaud's phenomenon. 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.

ملخص

يعتبر مرض الذئبة الحمامية الجهازية مرض مناعة ذاتية يتميز بتعدد الأشكال السريرية و إنتاج العديد من مضادات الأجسام التي بعضها له دور مباشر في ظهور المرض. هذه دراسة مستعرضة وصفية , والتي تمتد لمدة سنتين (أكتوبر 1020 إلى أكتوبر 2012), حصدت 74 حالة مصابة بهذا المرض والتي سجلت بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص المناعية ودراسة الخصائص السريرية والبيولوجية للمرضى بجهة مراكش. كانت غالبية المرضى في دراستنا من الإناث (نسبة الجنس إ/ذ: 5, 17) و ناهز متوسط العمر 34,2 سنة. الإصابات الدموية (87,8%) المفصلية (82,4%) , الجلدية (78,4%) و الكلوية (59,4%) كانت هي الأعراض السريرية الأولية الأكثر انتشارا. جميع المرضى لديهم مضادات الأجسام للنواة (100%) , مضاد أجسام النووي الريبي منقوص الأوكسجين, مضادات الجسيم النووي, مضادات الهيستون, مضادات الأجسام لبروتينات سميت, مضادات الأجسام بروتين النواة, مضادات الأجسام ل س.س.أ و مضادات أجسام س.س.ب كانت إيجابية بنسبة 3, 74, 60,5, 36,8, 32,4 , 44,6 و 24,3% من الحالات على التوالي. كانت نتائج مضادات الأجسام الفوسفوليبيد و العامل الروماتويدي إيجابية في 20 و 14,8% من الحالات على التوالي. من خلال تحليل خصائص مضادات الأجسام و مختلف الأعراض السريرية وجدنا ارتباطا بين مضاد أجسام النووي الريبي منقوص الأوكسجين و إصابة الكلي, بين مضادات الأجسام لبروتينات سميت و إصابة الأغشية, بين المضادات س.س.أ و أعراض الجلدية و/أو المفصلية و أخيرا بين مضادات الأجسام بروتين النواة و ظاهرة رينو بالإضافة إلى انخفاض عدد اللمفاويات. لقد تمكنت دراستنا من تأكيد تعدد الأعراض السريرية والمخبرية لمرض الذئبة الحمامية الجهازية, كما لاحظنا وتيرة عالية لمضاد أجسام النووي الريبي أثناء التشخيص المرضي بالإضافة إلى هيمنة مضادات الأجسام ل س.س.أ من بين مضادات الأجسام النووية القابلة للاستخراج. الارتباطات السريرية والمناعية الموجودة في دراستنا توازي عموما مختلف الإصدارات العلمية. تشير هذه المعطيات إلى أهمية مضادات الأجسام في التشخيص و الوصف السريري المناعي لمرض الذئبة الحمامية الجهازية الشيء الذي قد يمكن إدارة أفضل للمرض.



BIBLIOGRAPHIE

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "BIBLIOGRAPHIE" is written in a stylized, gothic-style font within the frame. The frame has a central floral-like motif at the top and bottom, and the overall design is symmetrical and elegant.

1. **Meyer O**
Lupus érythémateux systémique.
EMC Rhumatologie orthopédique. 2005 ; 2 : 1-32.
2. **F.Z. Ha-Ou-Nou , L. Essaadouni**
Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc).
Doi : 10.1016/j.revmed.2013.03.049.
3. **Lazaro E, Richez C, Seneschal J**
Lupus érythémateux systémique.
EMC Appareil locomoteur. 2014; 9(4): 1-16
4. **Alexandre Karras**
Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé.
Presse Med. 2012; 41: 260-266.
5. **C. Francès, S. Barète, J.-C. Piette**
Manifestations dermatologiques du lupus.
La Revue de médecine interne 29 (2008) : 701-709.
6. **J. Goetz**
Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme. 72 (2005) : 134-141.
7. **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.
8. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al**
The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.
Am Soc Nephrol. 2004; 15:241-50.
9. **Quartier P, Prieur A-M**
Lupus érythémateux systémique.
Arch Pédiat 2003 ; 10 : 367-373.
10. **Grosshans E, Sibia J**
Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme.
Rev Rhum 2005; 72: 114-116.

11. **Meyer O, Kahn MF**
Lupus érythémateux disséminé.
Flammarion-Médecine Sciences 2000 ; p : 131-368.
12. **Gonzalez LA, Toloza SM, McGwin Jr G, Alarcon GS.**
Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE):its influence on susceptibilityand outcomes
Lupus 2013; 22: 1214-24.
13. **Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F, Michel C, et al.**
Familial lupus erythematosus.Clinical andimmunologic features of 125 multiplex families.
Medicine 2001;80: 153-8.
14. **Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B,Roy-Burman P, et al.**
A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1992; 35: 311-8.
15. **B. Louzir *, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh,**
Le lupus érythémateux systémique en Tunisie.Étude multicentrique nationale. À propos de
295 observations.
La revue de médecine interne 24 (2003) 768-774.
16. **Mok CC, Lau CS**
Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.
J Clin Pathol 2003 ; 56 : 481-490.
17. **Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW**
Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus.
Immunity 2001 ; 15 : 397-408.
18. **Millard TP, Lewis CM, Khamashta MA, Hughes GRV, Hawk JLM, Mc Gregor JM**
Familial clustering of polymorphic light eruption in relatives of patients with lupus
erythematosus : evidence of a shared pathogenesis.
Br J Dermatol 2001 ; 144 : 334-8.
19. **Rao S, Olson JM, Moser KL, Gray-McGuire C, Bruner GR, Kelly J et al**
Linkage analysis of human systemic lupus erythematosusrelated traits. A principal
composant approach.
Arthritis Rheum 2001 ; 44 : 2807-18.

20. **Shai R, Quismorio FP, Li L, Kwon OJ, Morrisson J, Wallace DJ et al**
Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 639-44.
21. **Wandstrat A, Wakeland E**
The genetics of complex autoimmune diseases : non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001 ; 9 : 802-9.
22. **McMurray RW, May W**
Sex hormones and systemic lupus erythematosus. Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2100-10.
23. **S. Ketari, O. Cherif, F. Boussema, S. Kochbati, B. Ben Dhaou, L. Rokbani.**
Rôle des oestrogènes dans le lupus érythémateux systémique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 783-790.
24. **Feng F, Nyland J, Banyai M, Tatum A, Silverstone AE, Gavalchin J.**
The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor-alpha-dependent pathway. *Clin Immunol* 2010;134:226-36.
25. **Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D, Grimaldi C, et al.**
Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17:528-32.
26. **Walters E, Rider V, Abdou NI, Greenwell C, Svojanovsky S, Smith P, et al.**
Estra-diol targets T cell signaling pathways in human systemic lupus. *Clin Immunol* 2009;133:428-36.
27. **A. Mathiana, L. Arnaud, Z. Amoura**
Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de médecine interne* 35 (2014) 503-511.
28. **McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA.**
Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat. Med* 2005;11:85-9.
29. **A. Rahman, D.A. Isenberg.**
Systemic Lupus Erythematosus: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.

30. **Patrick Blanco^{1,2}, Jean-Luc Pellegrin¹, Jean-François Moreau², Jean-François Viallard¹**
Physiopathologie du lupus érythémateux systémique.
Presse Med. 2007; 36: 825-34.
31. **Nagata S, Hanayama R, Kawane K.**
Autoimmunity and the clearance of deadcells.
Cell 2010; 140:619-30.
32. **Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ.**
From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease.
Nat Rev Immunol 2001; 1:147-53.
33. **Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J.**
Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus.
Science 2001; 294:1540-3.
34. **Banchereau J, Pascual V.**
Type I. interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases.
Immunity 2006;25:383-92.
35. **Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD.**
Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9.
J Clin Invest 2005;115:407-17
36. **Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE.**
Epstein-Barr virus promotes interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells.
Arthritis Rheum 2010;62:1693-701.
37. **Viglianti GA, Lau CM, Hanley TM, Miko BA, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A.**
Activation of autoreactive B cells by CpG dsDNA.
Immunity 2003;19:837-47.
38. **Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A.**
Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors.
Nature 2002; 416:603-7.

39. **Marshak–Rothstein A, Busconi L, Lau CM, Tabor AS, Leadbetter EA, Akira S, et al.**
Comparison of CpG s-ODNs, chromatin immune complexes, and dsDNA fragment immune complexes in the TLR9-dependent activation of rheumatoid factor B cells.
J Endotoxin Res 2004;10:247–51
40. **Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al.**
RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement.
J Exp Med 2005;202:1171–7.
41. **Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, Hamm S, Jurk M, Forsbach A, et al.**
Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8.
J Exp Med 2005;202:1575–85
42. **Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al.**
Selective dysregulation of the FcγRIIB receptor on memory B cells in SLE.
J Exp Med 2006;203:2157–64.
43. **Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, et al.**
Cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus.
J Exp Med 2005;201:703–11
44. **Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF.**
Increase in inactivated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 2005;52:201–11.
45. **Shin MS, Lee N, Kang I.**
Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells.
Curr Opin Rheumatol 2011;23:444–8.
46. **Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, et al.**
Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus.
Nat Immunol 2009;10:778–85.
47. **Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al.**
Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-γ production in patients with active disease.
Arthritis Rheum 2011;63:1698–706.

48. **Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al.**
Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus.
J Immunol 2005;175:8392–400.
49. **Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al.**
Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood.
J Exp Med 2003;197:711–23.
50. **Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al.**
Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus.
Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:2610–5.
51. **Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML.**
The type I interferon system in the development of lupus.
Semin Immunol 2011;23:113–21.
52. **Mathian A, Weinberg A, Gallegos M, Banchereau J, Koutouzov S.**
IFN- α induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black x New Zealand White) F1 but not in BALB/c mice.
J Immunol 2005;174:2499–506.
53. **Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S.**
Interferon- α induces unabated production of short-lived plasma cells in preautoimmune lupus-prone (NZB x NZW) F1 mice but not in BALB/c mice.
Eur J Immunol 2011;41: 863–72
54. **Vincent FB, Morand EF, Mackay F.**
BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus.
Immunol Cell Biol 2012;90:293–303.
55. **Amoura Z, Combadiere C, Faure S, Parizot C, Miyara M, Raphael D, et al.**
Roles of CCR2 and CXCR3 in the T cell-mediated response occurring during lupus flares.
Arthritis Rheum 2003;48: 3487–96
56. **Manderson AP, Botto M, Walport MJ.**
The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol*
2004;22:431–56.

57. **Schur PH.**
Complement and lupus erythematosus.
Arthritis Rheum
1982;25:793-8.
58. **Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al.**
Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment.
Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103:19854-9
59. **Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al.**
Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not otherRo52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model.
Ann Rheum Dis 2012;71:448-54.
60. **K. Lassoued , P. Coppo , V. Gouilleux-Gruart**
Place des anticorps antinucléaires en pratique Clinique
Réanimation 14 (2005) 651-656
61. **Hahn BH.**
Antibodies to DNA.
N Engl J Med 1998;338:1359-68.
62. **Goetz J, Pour le GEAI (Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité).**
Les anticorps antinucléosome dans le lupus systémique.
Pathol Biol 2002;50:581-3.
63. **Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL.**
The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus.
J Clin Invest. 1994; 94: 184-92.
64. **Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S.**
Anti-Sm and anti-RNP antibodies.
Autoimmunity. 2005 ;38(1):47-54.
65. **Claire Goulvestre**
Anticorps antinucléaires
Presse Med. 2006; 35: 287-95

66. **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
67. **Humbel RL.**
Histoire des anticorps antinucléaires.
GEAI l'info 1999;2:1-2.
68. **A3.Fritzler MJ.**
Autoantibody testing . Procedures and significance in systemic rheumatic diseases.
Meth Archiv Exp Pathol. 1986; 12: 224-60.
69. **J-L.Preud'homme.**
Autoimmunité et auto-anticorps
Paris :cahier de formation biologie médicale 1999,13 :4-45
70. **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.
71. **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.
72. **Romain Lemarié,Florence Jacomet,Brigitte Goutte,Christine Bonnafoux,Arlette Tridon,Bertrand Evraud**
Les anticorps anti-ADN natif : validation d'une stratégie originale de détection en deux temps
Ann Biol Clin 2011 ; 69 (1) : 47-53
73. **Aarden LA, De Groot ER, Feltkamp TEW.**
Immunology of DNA III.Crithidia luciliae, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence.
Ann N Y Acad Sci 1975 ;254 :505-15
74. **Alain Chevailler, Céline Beauvillain, François Carrère**
Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles
Revue francophone des laboratoires 2006, N°384

75. **Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA.**
Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists.
Arch Pathol Lab Med 2000;124 (1):71-81.
76. **Phan TG, Wong RC, Adelstein S.**
Autoantibodies to extractable nuclear antigens:making detection and interpretation more meaningful.
Clin Diagn Lab Immunol. 2002; 9:1-7.
77. **Emmanuelle Dernis, Xavier Puéchal**
Manifestations articulaires et musculaires du lupus
Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 150-154
78. **D. Carmier¹, S. Marchand-Adam, P. Diot, E. Diot**
Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique
Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1289-303
79. **D’Cruz D, Khamashta M, Hughes G .**
Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, HahnBHH, eds.
Dubois’Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott, Williams andWilkins ; 2002 : 663-83
80. **Cherin P, Delfraissy JF, Bletry O, Dormont J, Godeau P.**
Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.
Rev Med Interne. 1991;12(5):355-62.
81. **Kamen DL, Strange C.**
Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.
Clin Chest Med. 2010 Sep; 31(3):479-88.
82. **Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD.**
Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc. 1999;74(3):275-84
83. **Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y.**
Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus.
Rheumatology (Oxford). 2006;45 (4):8-13.

- 84. Miner JJ, Kim AH.**
Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus.
Rheum Dis Clin North Am 2014;40:51–60.
- 85. CEDEF**
Lupus érythémateux disséminé.Syndrome des antiphospholipides
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F103—F112
- 86. 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.
- 87. G. Lefèvre, H. Zéphir, F. Warembourg, E. Micheline, J.-P. Pruvo, E. Hachulla e t al**
NeuroLupus (1re partie). Description et démarche diagnostique et thérapeutique dans les manifestations neurologiques centrales et psychiatriques au cours du lupus érythémateux systémique.
La Revue de médecine interne 33 (2012) 491–502.
- 88. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA.**
A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.
Rheumatology 1999;38:917–32
- 89. Takahashi A, Abe K, Saito R, Iwadate H, Okai K, Katsushima F, et al.**
Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus.
Intern Med 2013.
- 90. L. Arnaud, Z. Amoura**
Lupus érythémateux systémique
EMC – Traité de Médecine Akos
Volume 7 > n°2 > avril 2012
- 91. Hachulla1 Éric, De Bandt Michel, Dubucquoi Sylvain, Vittecoq Olivier, Xavier Le Loët, Meyer Olivier, et les membres du Club rhumatismeset inflammation (CRI)**
Intérêt du dosage des anticorps antinucléaires, des anticorps antiphospholipides et des anticorps anticytoplasme des neutrophiles dans le diagnostic nosologique des rhumatismes inflammatoires chroniques débutant sans signe clinique d’orientation
Rev Rhum [E´d Fr] 2002 ; 69 : 139–46

- 92. Lahita RG.**
Systemic lupus erythematosus.
New York: Academic Press, 1999.
- 93. Wallace DJ, Hahn BH.**
Dubois' lupus erythematosus.
Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins, 2002.
- 94. Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.
- 95. Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin G, Fessler BJ, Kimberly RP.**
Can the weighted criteria improve our ability to capture a larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria.
Lupus 2003; 12: 468-470.
- 96. Schett G, Steiner G, Smolen JS.**
Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation.
Arthritis Rheum 1998; 41: 1446-1455.
- 97. 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.
- 98. M Govoni¹, G Castellino, S Bosi¹, N Napoli and F Trotta¹**
Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy.
Lupus (2006) 15, 110-113
- 99. AS Al Arfaj, N Khalil.**
Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia.
Lupus (2009) 18, 465-473.
- 100. Imad Uthman, Fuad Nasr, Kassem Kassak and Abdul-Fattah Masri.**
Systemic lupus erythematosus in Lebanon.
Lupus (1999) 8; 713-715.

101. **C. Deligny, L. Thomas, F. Dubreuil¹, C. Théodose, A.M. Garsaud, P. Numéric, A. Ranlin, G. Jean-Baptiste¹, S. Arfi¹**
Lupus systémique en Martinique : enquête épidémiologique
Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 21–9
102. **Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL.**
Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006.
J Rheumatol 2008;35:1978–82
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. **Pradhan V, Patwardhan M, Nadkarni A, Ghosh K.**
Fc γ R IIB gene polymorphisms in Indian systemic lupus erythematosus (SLE) patients.
Indian J Med Res. 2011 Aug;134:181–5
105. **Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J.**
Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations.
Clin Rheumatol 1996;15: 261–5.
106. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al.**
Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on systemic lupus erythematosus.
Medicine 1993;72:113–24.
107. **S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, U Saarialho-Kere.**
Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations.
Lupus (2008) 17: 337–347.
108. **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

- 109. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X.**
Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China.
Medicine (Baltimore). 2010 Jan;89 (1):62–7.
- 110. Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN.**
Systemic lupus erythematosus in India.
Lupus 1997;6: 690–7.
- 111. J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb.**
Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai.
Lupus (2008) 17: 62–66.
- 112. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M.**
Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups.
Arthritis Rheum. 2005 Sep; 52(9):2774–82
- 113. Borba EF, Araujo DB, Bonfá E, Shinjo SK.**
Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations.
Lupus. 2013 Jun;22(7):744–9.
- 114. Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL.**
The central role of chromatin in auto-immune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus.
J Clin Invest 1994; 94:1784–92.
- 115. 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.
- 116. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer L, Isenberg D, et al.**
Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis. 2004 Sep;63(9):1155–8
- 117. Simón JA, Cabiedes J, Ortiz E, Alcocer-Varela J, Sánchez-Guerrero J.**
Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker.
Rheumatology (Oxford). 2004 Feb;43(2):220–4.

118. **Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A.**
Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran.
Lupus. 2008 Mar;17(3):221–7.
119. **Chang CC, Shih TY, Chu SJ, Kuo SY, Chen CM, Hsu CM, Chang ML, Chang DM.**
Lupus in Chinese male: a retrospective study of 61 patients.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1995 Feb;55(2):143–50.
120. **Villegas–Zambrano N, Martinez–Taboada VM, Bolivar A, San MM, Alvarez L, Marin MJ, et al.**
Correlation between clinical activity and serological markers in a wide cohort of patients with systemic lupus erythematosus: an eight–year prospective study. Annals of the New York Academy of Sciences 2009 Sep;1173:60–6.
121. **Ramos–Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC et al .**
Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients.
Lupus. 2004;13(10):777–83.
122. **Wadee S, Tikly M, Hopley M.**
Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus.
Rheumatology (Oxford). 2007 Sep;46(9):1487–91.
123. **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.
124. **Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Feki H, Kaddour N, Bahloul Z.**
Mortality and prognostic factors in 146 patients with systemic lupus erythematosus in southern Tunisia]. Presse Med. 2008 Dec;37(12):1711–6.
125. **Beyan E, Beyan C, Turan M.**
Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity.
Hematology. 2007 Jun;12(3):257–61.
126. **Vilá LM, Molina MJ, Mayor AM, Peredo RA, Santaella ML, Vilá S.**
Clinical and prognostic value of autoantibodies in puero Ricans with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(12):892–8. PubMed PMID: 17211998.

- 127. Li J, Leng X, Li Z, Ye Z, Li C, Li X et al**
association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus.
J Immunol Res. 2014;2014:809389.
- 128. al-Mekaimi A, Malaviya AN, Serebour F, Umamaheswaran I, Kumar R, al-Saeid K, Sharma PN.**
Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait.
Lupus. 1997;6(8):668-74.
- 129. Nuttall A, Isenberg DA.**
Assessment of disease activity, damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: new aspects. Best Pract Res Clin Rheumatol.
2013 Jun;27(3):309-18
- 130. Biesen R, Dähnrich C, Rosemann A, Barkhudarova F, Rose T, Jakob O, et al .**
Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Res Ther. 2011 Feb 10; 13(1):R26.
- 131. 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.
- 132. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M.**
Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis & Rheumatism 2001 Oct; 44(10):2342-9
- 133. Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM.**
Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus : a long-term prospective study.
Arthritis Rheum 1990;33:634-43.
- 134. Hahn BH.**
Antibodies to DNA.
N Engl J Med 1998;338:1359-68

- 135. Meyer O, Kahn MF.**
Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors.
Les maladies systémiques.
Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2001. p. 131-368bis 5e edition.
- 136. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D, Tozzoli R.**
Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis.
Autoimmunity Reviews 2012 Dec;12(2):97-106.
- 137. 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
- 138. Bruns A, Blass S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F.**
Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum October 2000;43(10):2307-15.
- 139. Amoura Z, Chabre H, Koutouzov S, Lotton C, Cabrespines A, Bach JF, et al.**
Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-dsDNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. Arthritis Rheum 1994;37(11):1684-8.
- 140. Goetz J, Cohen J, Fabien N, Escande A, André C, Chevailler A, et al.**
Ac antinucléosome et sclérodémie.
Rev Rhum 2001;68:1107
- 141. Amoura Z, Piette JC.**
Role of the nucleosome in the physiopathology of systemic lupus erythematosus.
Ann Med Interne (Paris). 2003 Feb; 154(1):25-32.
- 142. 142. Benucci M, Gobbi FL, Del RA, Cesaretti S, Niccoli L, Cantini F.**
Disease activity and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus.
Scandinavian The Journal of Rheumatology 2003;32(1):42-5.
- 143. 143. Isenberg DA, Garton M, Reichlin W, Reichlin M.**
Long term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients.
Br J Rheumatol 1997;36:229-33.

- 144. Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ.**
Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 cases.
Rheumatol Int. 2009 Sep;29(11):1323–6.
- 145. R, Robertson JM, Bruner BF, Guthridge JM, Neas BR, Nath SK, Kelly JA, et al.**
Multiple Autoantibodies Display Association with Lymphopenia, Proteinuria, and Cellular Casts in a Large, Ethnically Diverse SLE Patient Cohort.
Autoimmune Dis. 2012;2012:819634;
- 146. Wang CL, Ooi L, Wang F.**
Prevalence and clinical significance of antibodies to ribonucleoproteins in systemic lupus erythematosus in Malaysia.
Br J Rheumatol. 1996 Feb;35(2):129–32.
- 147. 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.
- 148. 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.
- 149. 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.
- 150. 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.
- 151. Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH.**
Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, and anti La/SSB (extractable nuclear antigen) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheumatol 1996;39: 1055–61.

- 152. Peene I, Meheus L, Veys EM, De Kayser F.**
Diagnostic association in large and consecutively identified population for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype.
Ann Rheum Dis 2002;61:1090-4.
- 153. Pourmand N, Blomberg S, Rönnblom L, Karlsson-Parra A, Pettersson I, Wahren-Herlenius M.**
Ro 52kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera.
Scand J Rheumatol. 2000;29(2):116-23.
- 154. Mc Cauliffe DP.**
Cutaneous diseases in adults associated with anti-Ro/SS-A autoantibody production.
Lupus. 1997;6(2):158-66. Review.
- 155. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB.**
Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets.
Medicine (Baltimore). 1985 Sep;64(5):285-95.
- 156. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED.**
Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. J Pediatr. 2003 Jun;142(6):678-83.
- 157. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E.**
The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2778-84.
- 158. Chien JW, Lin CY, Yang LY.**
Correlation between anti-Ro/La titers and clinical findings of patients with systemic lupus erythematosus.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2001 May;64(5):283-91.
- 159. Hedgpeth MT, Boulware DW.**
Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies.
Arthritis Rheum. 1988 Apr;31(4):545-8.
- 160. Boulware DW, Hedgpeth MT.**
Lupus pneumonitis and anti-SSA (Ro)antibodies.
J Rheumatol 1989; 16: 479-48

- 161. Alarcon-Segovia D.**
Drug-induced antinuclear antibodies and lupus syndromes.
Drugs. 1976;12: 69 –77.
- 162. Job-Deslandre C, Kapel N, Weill BJ, Maheu E, Menkes CJ.**
Study of antinuclear and anti-histone antibodies in chronic juvenile arthritis. Rev
Rhum Mal Osteoartic. 1989; 56: 31 –3.
- 163. Hachulla E, Arvieux J.**
Syndrome des antiphospholipides.
(ElsevierSAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-022-C-10, 2001. 12 p.
- 164. Olivier Meyer**
Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi.
Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 82-88.
- 165. Ghedira I, Sakly W, Jeddi M.**
Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique: à propos de
128 cas.
Pathol Biol 2002;50:18-24.
- 166. Love PE, Santoro SA.**
Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus
erythematosus (SLE)
and in non -SLE disorders. Ann Intern Med 1990;112:682-98.
- 167. Hughes GRV.**
The antiphospholipid syndrome : ten years on. Lancet
1993;342:341-4.
- 168. 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;43:1309-11.
- 169. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.**
Antiphospholipid syndrome : clinical and immunological manifestations and patterns of
disease expression in a cohort of 1000 patients. Arthritis Rheum 2002;46:1019-27.

170. Favaloro EJ.

Variability and diagnostic utility of antiphospholipid antibodies including lupus anticoagulants.

Int J Lab Hematol. 2013 Jun;35(3):269–74.

171. Devreese KM.

Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk.

Thromb Res. 2012 Oct;130 Suppl 1

172. 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.

173. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo M.

Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus.

Br J Rheumatol 1993;32:568–73.

174. Drenkard C, Villa AR, Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME.

Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1994;21:1067–72.:S37–40.

175. Nicolo D, Monestier M.

Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis.

Clin Immunol. 2004 Aug;112(2):183–9. Review.

176. Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A.

Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome).

Lupus. 2006;15(3):156–60.

177. Aoki K.

Antiphospholipid antibody syndrome in adverse pregnancy.

Rinsho Byori. 2000 Apr;48(4):323–7. Review. Japanese.

178. Aldar H, Lapa AT, Bellini B, Sinicato NA, Postal M, Fernandes PT, Costallat LT, Marini R, Appenzeller S.

Prevalence and clinical significance of anti-ribosomal P antibody in childhood-onset systemic lupus erythematosus.

Lupus. 2012 Oct;21(11):1225–31.

- 179. Toubi E, Shoenfeld Y.**
Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2007 Jan;6(3):119–25
- 180. Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL.**
Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;32(3):695–700.
- 181. Johanet C, André C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M, et al.**
Signification clinique des anticorps antiribosomes.
Rev Med Interne 2000;21:510–6.
- 182. Reichlin M.**
Autoantibodies to the ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus.
Clin Exp Med. 2006 Jun;6(2):49–52.
- 183. Martin AL, Reichlin M.**
Fluctuations of antibody to ribosomal P proteins correlate with appearance and remission of nephritis in SLE.
Lupus 1996;5:22–9.
- 184. Deocharan B, Qing X, Lichauco J, Putterman C.**
Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies.
J Immunol 2002;168:3072–8.
- 185. Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al.**
Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis.
Arthritis Rheum 2006;54:2523–32.
- 186. Ségalen. I, Renaudineau. Y, Hillion. S, Hanrotel. C, Le Meur .Y, Youinou. P.**
Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ?
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 113–117.
- 187. Botto M, Dell’Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al.**
Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies.
Nat Genet 1998;19:56–9.

- 188. Amital H, Heilweil M, Ulmansky R, Szafer F, Bar-Tana R, Morel L, et al.**
Treatment with a laminin-derived peptide suppresses lupus nephritis.
J Immunol 2005;175:5516—23.
- 189. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G.**
Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis.
Ann N Y Acad Sci 2009;1173:47—51.
- 190. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Fremeaux-Bacchi V, et al.**
High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis.
J Nephrol Dial Transplant 2006;21:3115—21.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ،

بإدلا رِعايتي للطبّيةِ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأداهِ.

وأن أوقّرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أبا لِكُلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبّيةِ

متعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سري وَعَلائيتي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولَ شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 49

سنة 2015

الخصائص المناعية لمرضى الذئبة الحمامية بالمستشفى الجامع بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 20 / 04 / 2015
من طرف

الآنسة مليكة الرامي

المزودة في 05 أكتوبر 1988 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الذئبة الحمامية الجهازية - الأجسام المضادة - الأشكال السريرية.

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد ب. أدمو

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

السيد م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام

السيدة و. فاضلي

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

السيدة و. حوكار

أستاذة مبرزة في أمراض الجلد