

Année: 2021

Thèse N°: 168

Lupus erythémateux disséminé : Approche diagnostique et prise en charge thérapeutique récente

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Khalid EL MORABIT

Né le 14 Juillet 1994 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Lupus érythémateux disséminé; Etiopathogénie; Auto-anticorps; Tests immunologiques; Thérapies ciblées

Membres du Jury :

Monsieur Abdelhamid ZRARA

Professeur d'Immunologie

**Président &
Rapporteur**

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Juge

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Juge

Monsieur Youssef AKHOUAD

Professeur des Maladies Infectieuses

Juge

Madame Majdouline OBTEL

Professeur de Santé Publique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines** Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération** Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie** Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOVAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique
AVRIL 2006	
Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina
Marr.	
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
Octobre 2007	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie

Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

*Enseignant militaire

Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
AVRIL 2013	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
MARS 2014	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
*Enseignant militaire

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale

Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*

Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect ...*

*Aussi, c'est tout simplement que je dédie ce
modeste travail à...*

À
ALLAH

*Le puissant, le Tout-Affectueux et qui m'a guidé
au bon chemin.*

Merci pour la vie, la famille et la santé.

Mon objectif n'est que d'avoir votre bénédiction.

À

*mes chers parents : Mr EL Morabit Abdusalam
et Mme El Hamioui Rahma.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous
me portez depuis mon enfance ainsi que pour les sacrifices que vous
avez consenti pour mon instruction et mon bien être et j'espère
que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés,
le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous
en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut,
vous accordez santé, bonheur et longue vie.*

Je vous aime trop.

A

***mes frères et sœurs : Fatima, Rachida,
Aziz, Mustapha, Adil et Boutaina.***

Mes chers frères et sœurs, vous avez toujours fait le bonheur de mes jours. Vous avez été toujours à mes côtés dans mes plus difficiles moments. Que dieu vous garde pour moi et j'espère que je serai capable de vous rendre même un peu de votre soutien.

A

la mémoire de mes grands-parents maternels et paternels

Que Dieu les bénisse et les accueille dans son éternel paradis. Que ce modeste travail leur rende hommage.

A

tous les membres de la famille

Je vous souhaite une vie pleine de joie, de santé et de prospérité, je vous aime tous.

A

***mes cher(e)s ami(e)s et A tous les étudiants
de ma Promotion. Les étudiants de médecine.***

*Vous avez fait le bonheur de mes jours. Je ne
vous souhaite que de la réussite dans vos vies
professionnelles et personnelles.*

A

***tous les médecins et infirmiers du CHP mohamed V
d'Alhouceima***

*Chers confrères et consœurs, je remercie ALLAH de
nous avoir unis dans une si belle amitié, vous êtes
tous chers pour moi et vous dégagez tellement de
qualité qui suscite mon profond et éternel respect.
C'est à vous tous que je dois cette réussite, et je
suis fier de vous l'offrir.*

A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche
de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*

A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'aiment.



Remerciements



À

NOTRE PRESIDENT ET RAPPORTEUR DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELHAMID ZRARA

PROFESSEUR D'IMMUNOLOGIE

*Cher professeur, vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir
d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger
avec bienveillance et rigueur.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique,
vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension
à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration
et un profond respect.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi
en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.
Veuillez accepter, chère maître, mes vifs remerciements et ma profonde
gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordée
pour Réaliser ce travail.*

À

NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMED JIRA

PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE

*Je vous remercie, cher maître, de bien vouloir porter
votre jugement sur ce travail.*

Vous m'avez accueillie avec bonté et un grand sourire.

*Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours
suscité Mon admiration.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux
et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines
et Professionnelles.*

À

NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RACHID ABI

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

*Je vous remercie vivement, cher maître, de l'honneur
que vous me faites en siégeant parmi notre jury de thèse.
Je vous suis très Reconnaisant de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux
et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités
humaines et professionnelles.*

À

NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR YOUSSEF AKHOUD

PROFESSEUR DES MALADIES INFECTIEUSES.

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez
de siéger parmi cet honorable jury.*

*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles
ainsi votre modestie qui reste exemplaire.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance
et notre grande estime.*

À

NOTRE PROFESSEUR ET JUGE DE THESE

MADAME LA PROFESSEUR MAJDOULINE OBTEL

PROFESSEUR DE SANTE PUBLIQUE

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	: Anticorps antinucléaires
AAS	: Acide acétylsalicylique
aCL	: Anticorps anticardiopline
ACR	: American College of Rheumatology
ACTH	: Adrénocorticotropine ou hormone adrénocorticotrope
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANCA	: Anticorps anti-neutrophile anti-cytoplasme
Anti-ADNdb	: Anti-ADN double brin ou bicaténaire
Anti-ENA	: Anticorps contre les antigènes nucléaires extractibles
anti-β2GPI	: Anti-β2 glycoprotéine I anticorps
APL	: Anticorps anti-phospholipides
APRIL	: Ligand A inducteur de prolifération
APS	: Antipaludéen de synthèse
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
AVC	: accident vasculaire cérébral
BAFF	: B-cell activating factor
BCR	: B-cell receptor
BlyS	: facteur de stimulation des lymphocytes
CI	: complexes immuns
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CRP	: Protéine C réactive
EBV	: Epstein-Barr virus
ELISA	: Test immuno-enzymatique direct
EMA	: European Medicines Agency/Agence européenne de médicaments

Fc	: Fraction constante d'immunoglobulines
FcyR	: Récepteur qui reconnaît la fraction constante (Fc) des immunoglobulines
FDA	: Food and Drug Administration
FR	: Facteur rhumatoïde
HTA	: Hypertension artérielle
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IDM	: Infarctus aigu du myocarde
IFI	: Immunofluorescence Indirecte
IFN	: Interferon
Ig	: Immunoglobulines
INR	: International normalized ratio
IRAK1	: Gène de la kinase associée au récepteur IL-1
IRF	: Gène du facteur régulateur de l'interféron
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISN/RPS	: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LA	: Anticoagulant lupique
LDL	: Lipoprotéines de basse densité
LED	: Lupus érythémateux disséminé
LIM	: Lupus induit par les médicaments
MCTD	: Maladie du tissu conjonctif mixte
NETs	: Neutrophil extracellular traps/pièges à neutrophiles extracellulaires
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
NPSLE	: Lupus neuropsychiatrique
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PRL	: Prolactine
PTI	: Purpura thrombopénique immunitaire
RNP	: Ribonucléoprotéine

SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
ScS	: Sclérose systémique
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group
SN	: Système nerveux
SNC	: Système nerveux central
TDM	: Tomodensitométrie
Th	: T helper (T helper cell ou CD4)
Th1	: T helper type 1
Th2	: T helper type 2
TLR	: Toll-like ou toll-like receptor
TLR7	: Toll-like receptor 7
TLR9	: Toll-like receptor 9
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Lipoprotéines de très basse densité
VS	: Vitesse de sédimentation
Yaa Y	: Y chromosome linked autoimmunity accelerator (locus d'accélérateur d'auto-immunité associé au chromosome Y)



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principaux facteurs de susceptibilité au LED et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie	14
Figure 2 : Rôle de l'apoptose dans le processus lésionnel du LED	33
Figure 3 : Rôle des lymphocytes B dans la pathogenèse du LED	39
Figure 4 : Contributions de cellules immunitaires dans le développement du LED	42
Figure 5 : participation des cytokines dans le LED	48
Figure 6 : Erythème malaire en ailes de papillon	58
Figure 7 : Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu	59
Figure 8 : Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue	60
Figure 9 : Lésion cutanée d'un lupus érythémateux profundus	60
Figure 10 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures	61
Figure 11 : Lésions cutanées du lupus érythémateux tumidus	61
Figure 12 : Livedo racemeux au niveau des jambes	62
Figure 13 : déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud	65
Figure 14 : Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur	66
Figure 15 : syndrome de Raynaud.....	79
Figure 16 : Radiographie du thorax : cardiomégalie et pleurésie gauche	81
Figure 17 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte.....	91
Figure 18 : Démarche diagnostique de la recherche d'anticorps anti-nucléaires pour le dépistage du LED dans le cadre d'une prescription globale.....	95
Figure 19 : Principe du test immuno-enzymatique ELISA	98
Figure 20 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique	99
Figure 21 : Principe du « Western Blot ».....	103
Figure 22 : Mécanisme d'action du RITUXIMAB.....	145
Figure 23 : Mécanisme d'action du bélimumab	146
Figure 24 : Illustration schématique des différentes molécules ciblant les cellules B à différents stades de développement.....	149

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification de la néphropathie lupique selon les critères ISN/RPS, 2003 [86].	69
Tableau II: Classification ISN/RPS des types des lésions histologiques: actives et chroniques	70
Tableau III: Corrélation entre la classe de la néphrite et les résultats examens cliniques et paracliniques	70
Tableau IV: les syndromes neuropsychiatriques dans le LED selon l'American College of Rheumatology	74
Tableau V: les principaux auto-anticorps détectés chez les patients atteints de LED.	88
Tableau VI: les différents aspects de l'immunofluorescence.....	94
Tableau VII: Critères de classification LED révisés de l'ACR.....	117
Tableau VIII: Critères de classification SLICC 2012 du LED	120



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
NOTES HISTORIQUES	4
ÉPIDÉMIOLOGIE	8
ÉTHIOPATHOGÉNÈSE DU LED	11
I. Prédilection génétique	15
A. Études d'agrégation familiale	15
B. Facteurs d'héritage monogéniques dans le LED.....	15
C. Facteurs d'héritage polygéniques dans le LED.....	16
II. Mécanismes épigénétiques	18
III. Facteurs liés au sexe.....	19
A. Différences épidémiologiques liées au sexe	19
B. Différences immunologiques liées au sexe	19
C. Mécanismes pathogènes liés au sexe: hormones sexuelles.....	20
1) Effets des hormones sexuelles sur le système immunitaire.....	20
2) Effets des hormones sexuelles sur le LED.....	21
3) Niveaux d'hormones sexuelles chez les patients atteints de LED	21
4) Situations physiologiques associées à des variations des taux d'hormones sexuelles	22
5) Exposition aux hormones sexuelles exogènes	23
6) Mécanismes pathogènes liés au sexe: facteurs génétiques	24
IV. Influence des facteurs externes.....	26
A. Facteurs externes non infectieux	26
B. Facteurs externes infectieux	27
V. Sources d'auto-antigènes: dysfonctionnement de l'apoptose et élimination des débris cellulaires.....	29
VI. Les altérations du système immunitaire.....	34
A. Immunité innée dans le LED	34
B. Immunité adaptative dans le LED	35
C. Rupture de la tolérance immunitaire.....	36

D. Altération du fonctionnement des cellules du système immunitaire	37
1) Altération de la fonction des lymphocytes B	37
2) Altérations de la fonction des lymphocytes T	39
3) Altération du fonctionnement d'autres types de cellules: cellules dendritiques et neutrophiles	40
EFormation d'auto-anticorps	42
VII. Les cytokines	46
A. Interleukines	46
1) Interleukine 2 (IL-2)	46
2) Interleukine 17 (IL-17)	46
3) Autres interleukines	47
B. Interférons	47
C. Facteur de nécrose tumorale (système TNF).....	48
VIII. Système de complément	49
IX. Mécanismes des lésions tissulaires	51
PREMIERE PARTIE : APPROCHE DIAGNOSTIQUE.....	55
I. Étude clinique et para-clinique du LED.....	56
A. Manifestations générales.....	56
B. Manifestations cutanéomuqueuses	57
1) Manifestations cutanées spécifiques.....	57
2) Manifestations cutanées non spécifiques	62
3) le syndrome de Sjogren.....	63
C. Manifestations musculo-squelettiques	64
DManifestations rénales	67
E. Manifestations neuropsychiatriques (NPSLE)	72
FManifestations cardiaques	75
1) Atteinte péricardique.....	75
2) Dysfonctionnement myocardique.....	75
3) Troubles de conduction.....	75
4) Atteinte valvulaire	76

G. Manifestations vasculaires	76
1) athérosclérose et accidents thrombotiques	76
2) vascularite	78
3) phénomènes vasomoteurs : Phénomène de raynaud.....	79
H. Manifestations pleuro-pulmonaires	80
I. Manifestations hématologiques et lymphatique	81
1) Anémie	81
2) Leucopénie	82
3) Thrombocytopénie.....	82
4) Autres manifestations hématologiques	83
5) Les adéopathies	83
J. Manifestations digestives: gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques.....	84
1) Atteintes gastro-intestinales	84
2) Atteintes hépatiques.....	85
3)Atteinte pancréatique	85
4)Ascite	85
K. Manifestations ophtalmologiques.....	86
L. Manifestations auditives et vestibulaires.....	86
II. Étude des paramètres biologiques : bilan inflammatoire et profil immunologie du LED	87
A. Bilan inflammatoire	87
B. Les auto-anticorps dans le LED.....	87
1) Anticorps antinucléaires (AAN).....	89
2) Anticorps anti-ADN.....	96
3) Anticorps anti-histones et anti-nucléosomes.....	101
4) Anticorps contre les antigènes nucléaires extractibles (anticorps anti-ENA).....	101
a) Anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB	103
b) Anticorps anti-Smith (anti-Sm) et anti-RNP	104
c) Anticorps anti-ribosomiaux P (ou protéine anti-ribosomale P)	105
5) Utilité des anticorps antinucléaires.....	106
6) Anticorps anti-C1q	106

7) Autres auto-anticorps.....	108
a) Anticorps anti-érythrocytes.....	108
b) Anticorps anti-plaquettaires.....	108
c) Anticorps anti-neutrophiles.....	109
d) Facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptide citrulliné cyclique et anticorps anti-protéine carbamylée	109
e) Cryoglobulines	110
f) Anticorps anti-cellules endothéliales	110
CSystème de compléments	110
DAutres biomarqueurs.....	112
E. Les nouveaux biomarqueurs	112
III. Les critères de classification et du diagnostique de LED.....	116
IV. Les formes cliniques	121
A. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires (SAPL)	121
B. Lupus et grossesse	123
C. Lupus induits par les médicament	125
D. Lupus chez l'enfant et l'adolescent.....	126
E. Lupus chez le sujet de plus de 50 ans.....	128
DEUXIÈME PARTIE : APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DU LED	129
I. Objectifs thérapeutiques.....	130
II. Éducation et recommandations thérapeutiques non pharmacologiques.....	131
III. Traitements conventionnels dans le LED.....	136
A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés	136
B. Glucocorticoïdes.....	137
C. Antipaludiques de synthèse (APS) : chloroquine et hydroxychloroquine.	138
D. Traitements immunosuppresseurs de première intention ou médicaments cytotoxiques	139
1) Azathioprine	139
2) Cyclophosphamide.....	140
3) Mycophénolate mofétil	141

4) Autres immunosuppresseurs et médicaments dotés de mécanismes immunologiques	141
E. Nouveaux traitements en LED: Traitements biologiques ou traitements orientés vers des cibles spécifiques	142
1) Médicaments agissant sur les lymphocytes B provoquant leur épuisement ou leur activité.....	143
a) Rituximab	143
b) Belimumab.....	146
c) Epratuzumab	147
d) Autres cibles potentielles en relation avec le système cellulaire B.....	148
2) Médicaments agissant sur les cellules T et les voies de costimulation ou d'interaction entre les lymphocytes T et B	150
3) Médicaments qui inhibent les cytokines et les facteurs du système de compléments	151
IV. Les protocoles thérapeutiques.....	152
A. Traitement du lupus cutané.....	152
B. Traitement du phénomène de Raynaud	153
C. Traitement des symptômes musculo-squelettiques	153
D. Traitement des atteintes rénales	153
1) Traitement de l'insuffisance rénale dans des situations particulières: grossesse, SAPL et insuffisance rénale terminale.....	155
2) Traitement de la néphropathie avec des médicaments biologiques.....	156
3) Autres médicaments dans le traitement de la maladie rénale.....	157
4) Autres aspects du traitement des atteintes rénales.....	157
E. Traitement des manifestations neuropsychiatriques	157
F. Traitement du risque cardiovasculaire.....	158
G. Traitement du syndrome des antiphospholipides (SAPL).....	159
1) Traitement antithrombotique: prévention primaire	160
2) Traitement antithrombotique: prévention secondaire	160
3) Traitement du SAPL au cours de la grossesse	161

4) Autres médicaments utilisés dans le SAPL.....	162
5) Traitements capables de réduire les niveaux d'aPL.....	162
H. Traitement des manifestations ophtalmologiques	163
I. Orientations futures possibles dans le traitement du LED	164
J. Autres aspects du traitement.....	164
V. SURVEILLANCE ET SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DU LED.....	166
VI. Évolution et pronostic du LED.....	168
CONCLUSION	170
RESUMES	172
BIBLIOGRAPHIE	175



Introduction



Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie inflammatoire auto-immune d'étiologie inconnue qui peut toucher divers organes [1].

La distribution de la maladie lupique est mondiale, avec incidence et prévalence différente selon les facteurs géographiques et ethniques, mais elle a une large prédominance chez la femme en âge de procréer avec une sex-ratio de 9 Femme/Homme [2].

L'étiopathogénie du LED semble impliquer des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux qui sont associés à une dysfonction du système immunitaire avec rupture de la tolérance à certains antigènes du soi par le biais d'anomalies de l'activation des lymphocytes B et T, ce qui va conduire à la production des auto-anticorps (AAN) en particulier anti-ADN natifs, impliqués dans l'atteinte d'un ou de plusieurs tissus dans l'organisme [3].

Les manifestations cliniques et biologiques de la maladie sont variables et de début insidieux, de sorte que le diagnostique peut être difficile, en particulier à un stade précoce de la maladie. En outre, aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet de certifier le diagnostique, d'où l'intérêt des critères de classification ACR et aussi les nouveaux critères de SLICC pour poser le diagnostique [4].

Le lupus est associé à un impact significatif sur la santé publique chez les personnes touchées avec une progression caractérisée par l'alternance des périodes de poussées, parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables, et des périodes de rémission [5].

Il s'agit d'une maladie grave à cause de la multitude des atteintes et la gravité potentielle de certaines de ses localisations notamment rénale et neurologique [6].

Le LED reste malheureusement une maladie incurable à l'heure actuelle. Pourtant, ces deux dernières décennies ont été marquées par des progrès dans la compréhension de l'immunopathologie de la maladie, ce qui a permis l'identification de nouveaux biomarqueurs et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, améliorant la survie et la qualité de vie des patients [7]. L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'état des connaissances actuelles sur la maladie lupique, de décrire ses aspects physiopathologiques récentes, de rapporter son diagnostic, ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette affection



Notes historiques



Le terme de « lupus » vient du mot latin désignant le loup. Ce terme a été choisi en raison des lésions ulcérautes apparaissant au niveau du visage et faisant penser à un masque de loup. D'autres auteurs, comme Hebra, associent ce symptôme à l'expression « aile de papillon » en 1845.

Quelques années plus tard, en 1851, le terme de « lupus érythémateux » est créé par Cazenave en raison des symptômes cutanés qu'il observe. Il a décidé d'y associer le terme « disséminé » du fait de l'évolution de ces troubles dermatologiques à travers l'éruption cutanée notamment. Il n'y associe alors pas les atteintes multi-viscérales de la maladie qui ne sont pas encore connues. Ce n'est que plus tard lors du XIXe siècle que Kaposi remarque que le lupus cutané entraîne l'apparition de complications viscérales multiples.

- **En 1904**, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » (bien que les deux termes existent encore à l'heure actuelle) avant de regrouper ces deux termes sous le terme de « maladie lupique ».
- **En 1945**, le premier cas de lupus médicamenteux est observé par Gold.
- **En 1948**, l'apparition d'une découverte majeure dans le lupus : la cellule LE (Lupus Erythematosus) découverte par une équipe de chercheurs composée d'Hargraves, Richmond et Morton. Cette découverte va permettre de diagnostiquer au niveau biologique le lupus. Ces travaux sont poursuivis deux ans plus tard, en 1950, par la découverte de Haserick qui rajoute l'importance primordiale des facteurs humoraux dans la formation de la cellule LE faisant naître au passage le concept de maladie auto-immune [9].

- **En 1951**, le domaine de l'immunologie fait un grand pas avec l'élaboration de la technique d'immunofluorescence par Coons ; laquelle sera réellement applicable au lupus en 1957 grâce à Friou. Durant cette même année, Cepellini et Seligmann font une nouvelle découverte : les anticorps anti-ADN qui sont hautement spécifiques de la maladie lupique [10]
- **En 1956**, c'est l'introduction de l'hydroxychloroquine comme traitement [11].
- **En 1961**, Anderson à Glasgow, a montré que les anticorps présents dans le sérum des malades lupiques précipitaient des extraits solubles des noyaux de thymus. C'est le départ des travaux sur les anticorps anti-ENA pour « Extractable Nuclear Antigens », c'est-à-dire d'antigènes solubles du noyau [12].
- **En 1966**, Tan a identifié chez une patiente lupique, Mrs Smith, un premier anti-ENA, qui fut appelé anti-Sm. D'autres spécificités seront identifiées les années suivantes. La sophistication et la standardisation des techniques de détection des anticorps anti-nucléaires vont amener d'authentiques progrès diagnostiques de la maladie lupique [13].
- **En 1971**, l'American Rheumatism Association (ARA), plus tard appelé l'American College of Rheumatology (ACR) publie des critères de classification et diagnostique du lupus. Ces critères sont réévalués en 1982 puis actualisés en 1997 [14].

- **En 2012**, les Cliniques Collaboratrices Internationales du Lupus Systémique (SLICC), un groupe international dédié à l'étude du LED, ont procédé à une revue des précédents ensembles de critères de classification, dans le but d'en accroître la rigueur et d'intégrer de nouvelles connaissances immunologiques [15].



Epidémiologie



L'incidence et la prévalence du LED varient en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique et également des moyens techniques pour détecter les patients atteints de LED.

Le LED est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes dans tous les groupes d'âge, et cette prédominance féminine est particulièrement remarquable pendant les âges reproductifs entre 20 et 40 ans, ce qui suggère que les hormones sexuelles féminines peuvent jouer un rôle important dans le développement la maladie [16].

Une incidence et une prévalence plus faibles du LED ont été constamment observées chez les Blancs que chez les Noirs, ainsi que chez les Asiatiques/Pacifique aux États-Unis. Tandis que l'incidence et la prévalence du LED est plus faible chez les Blancs que chez les Noirs d'Afrique, les Noirs des Caraïbes et les Indiens. Les écarts de taux entre les groupes ethniques sont en partie dus à des facteurs génétiques ainsi qu'à des facteurs environnementaux tels que le tabagisme et les habitudes alimentaires [17].

Il existe des différences mondiales dans l'incidence et la prévalence du LED. Aux États-Unis, une estimation du taux de LED est de 53 pour 100 000 ; une autre estimation place la population totale touchée entre 322 000 et plus d'un million (98 à plus de 305 pour 100 000). En Europe, le taux est d'environ 40 pour 100 000 habitants (la France de 47 cas pour 100 000) [18].

Le LED survient plus fréquemment et avec une plus grande gravité chez les personnes d'origine non européenne. Il est constaté que ce taux atteignait 159 pour 100 000 parmi les personnes d'origine afro-caribéenne [19].

Le LED de l'enfant se manifeste généralement entre 3 et 15 ans et il est quatre fois plus fréquent chez les filles [20].

En outre les moyens diagnostiques pour détecter les patients atteints de LED sont un facteur important qui influence l'incidence et la prévalence de la maladie ; des études ont rapporté que la définition de cas de LED selon les critères SLICC a produit des estimations d'incidence et de prévalence plus élevées que la définition de cas ACR-97 [21].

Parmi les facteurs liés au développement du LED il y a [22]-[23]-[24]-[25]:

- la ménarche à un âge plus jeune
- l'utilisation des contraceptifs et des hormones substitutives de la ménopause augmentent le risque de LED, tandis que l'allaitement est associé à une diminution du risque de LED.
- Parmi les facteurs environnementaux, le tabagisme augmente le risque de LED, tandis que la consommation d'alcool légère à modérée diminue le risque de la maladie. D'autre part, l'exposition à la silice cristalline, à la silice, à la lumière solaire intense et aux rayons ultraviolets augmente le risque de LED.



Ethiopathogénèse Du LED



Les progrès des connaissances sur la physiopathologie du LED sont en partie limités en raison de sa grande hétérogénéité, ce qui a conduit certains auteurs à proposer que le LED englobe en fait plusieurs maladies différentes, qui peuvent s'inscrire dans un phénotype avec un large éventail de manifestations communes [26]-[27].

C'est une maladie multifactorielle, avec une prédisposition génétique évidente et des effets multiples de facteurs environnementaux, qui conduisent à des troubles du système immunitaire inné et adaptatif [28].

Les théories actuelles sur la physiopathologie de la maladie proposent la participation d'une série de systèmes et de mécanismes [29]:

- ✚ Prédisposition génétique.
- ✚ Mécanismes épigénétiques.
- ✚ Facteurs liés au sexe.
- ✚ Facteurs externes: non infectieux et infectieux.
- ✚ Sources d'autoantigènes: Apoptose et dysfonctionnement de la clairance de débris cellulaires.
- ✚ Altérations du système immunitaire: immunité innée, immunité adaptative, rupture de la tolérance immunitaire, altération du fonctionnement des cellules du système immunitaire, formation d'auto-anticorps.
- ✚ Cytokines.
- ✚ Système de compléments.

- ✚ Lésions tissulaires dans les organes cibles: auto-anticorps, CI et autres mécanismes.

Dans la première étape, il existe une prédisposition génétique qui, associée à l'exposition à certains facteurs environnementaux, contribue au développement de la maladie. Le sexe et d'autres facteurs augmentent la sensibilité. Des facteurs environnementaux peuvent induire ou aggraver la maladie. La deuxième étape se développe lorsqu'il y a une perte de tolérance aux auto-antigènes, de sorte que des auto-anticorps sont générés. La troisième étape consiste en une régulation inadéquate de la production d'auto-anticorps, une hyperactivation des lymphocytes T et B et une programmation du système immunitaire inné vers l'inflammation. Ces phénomènes conduisent finalement à des lésions tissulaires et à des manifestations cliniques de la maladie [29].

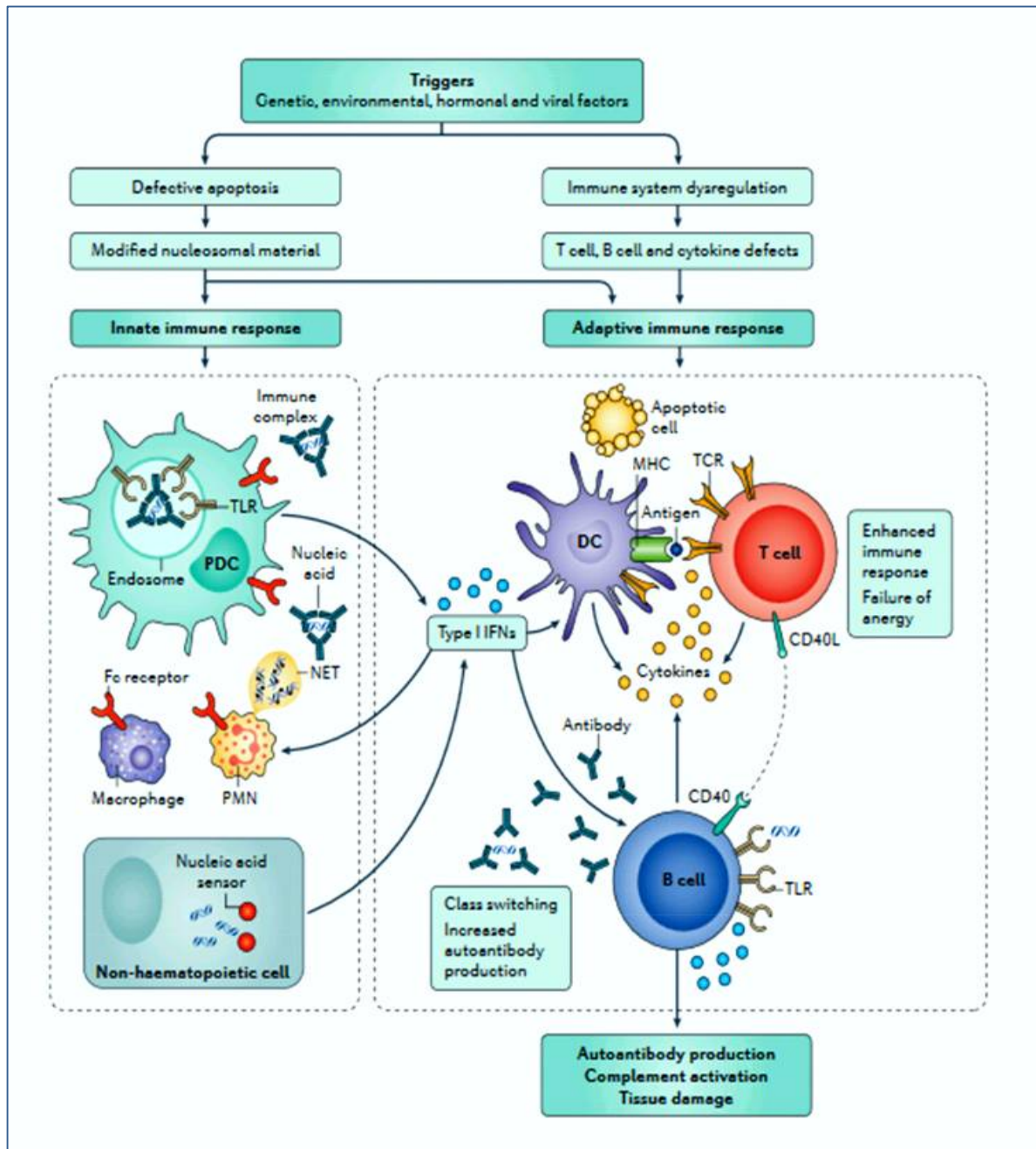


Figure 1 : Principaux facteurs de susceptibilité au LED et leur rôle hypothétique dans la pathogénie de la maladie [30]

I. PREDISPOSITION GENETIQUE

La prédisposition génétique peut être un facteur important pour le développement de la maladie [31]-[32]-[33].

A. Études d'agrégation familiale

Les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes sont plus élevés qu'entre les dizygotes ou les frères et sœurs non jumeaux.

Le risque de LED chez les frères et sœurs des patients est environ 29 fois plus élevé que dans la population générale. Ainsi, les parents au premier degré des patients atteints de LED ont un risque de souffrir de la maladie 20 fois plus élevé que celui de la population générale.

Le niveau de risque indique l'existence de facteurs indépendants de la lignée germinale (gènes liés au système immunitaire, facteurs épigénétiques et environnementaux) et à un modèle non mendélien, mais un modèle polygénique additif, avec un large ensemble de gènes de susceptibilité avec un effet individuel modeste qui en combinaison confèrent un risque génétique global variable.

B. Facteurs d'héritage monogéniques dans le LED

Les étiologies monogéniques les plus courantes sont les déficits héréditaires de facteurs du système du complément et le déficit en prolidase. Ce sont des troubles très rares, avec une gradation de risque en fonction du déficit.

La pénétration est de 90-93% pour le déficit C1q, et entre 10 et 75% pour les déficits C2 et C4, respectivement. Chez plus de 90% des sujets présentant un déficit en C1q en 1p36, la maladie développe, avec un début précoce, une

incidence similaire chez l'homme et la femme, sous la forme d'une éruption cutanée photosensible sévère et de titres anti-Ro élevés.

Il est probable que les déficits de la voie classique du complément soient liés à la pathogenèse du lupus par une clairance défectueuse des débris cellulaires apoptotiques et des complexes immuns (CI), augmentant la disponibilité des auto-antigènes.

C. Facteurs d'héritage polygéniques dans le LED

Des études approfondies ont démontré l'association de la maladie avec plus de 40 locus génétiques. Dans la plupart des cas, l'influence génétique sur le LED suit un modèle polygénique complexe, avec l'effet combiné de plusieurs gènes de susceptibilité, ce qui peut expliquer en partie l'expression hétérogène de la maladie.

Chaque facteur génétique contribue à lui seul de manière modeste à la probabilité d'apparition de la maladie, mais la combinaison d'allèles multiples augmente significativement le risque, mais l'ampleur relativement faible du risque suggère qu'il doit également y avoir des facteurs environnementaux.

Les gènes de susceptibilité au LED identifiés à ce jour sont très variés. On peut les regrouper selon les canaux ou mécanismes auxquels ils participent:

- gènes HLA.
- Gènes liés aux fonctions de clairance et de phagocytose.
- Gènes liés à la dégradation de l'ADN et d'autres composantes cellulaires.

- Gènes liés aux récepteurs de type Toll (Toll-like receptors, TLR) et la voie de l'interféron de type I (IFN).
- Gènes liés à la voie de signalisation du facteur nucléaire NFκB.
- Gènes liés à la fonction et à la signalisation des cellules B et T.
- Gènes liés à la fonction et à la signalisation des monocytes, des macrophages et des neutrophiles.

II. MECANISMES EPIGENETIQUES

L'épigénétique définit des modifications stables et potentiellement héréditaires dans l'expression de gènes ou de phénotypes cellulaires, le résultat de changements dans l'ADN ou la chromatine ou dans les mécanismes post-transcriptionnels, sans provoquer de changements dans la séquence codante de l'ADN. Autrement dit, il définit les changements dans l'expression des gènes qui n'impliquent pas de modifications dans la séquence d'ADN [34].

Les phénomènes épigénétiques déterminent quels gènes sont exprimés ou inhibés, influençant le développement et la fonction des cellules. Un aspect important des changements épigénétiques est qu'ils peuvent être sensibles à des facteurs externes (physiques, chimiques, etc.). Ils peuvent expliquer en partie la concordance incomplète entre les jumeaux monozygotes et l'influence des facteurs environnementaux sur l'expression de la maladie [35].

Les exemples les plus courants de ces phénomènes dans le LED sont: l'hypométhylation de l'ADN, la modification d'histone et la dérégulation de l'ARN (microARN ou ARN non codant). Les deux premiers modifient la structure de la chromatine qui détermine l'accès des processus de transcription à l'ADN, tandis que le troisième modifie l'expression des gènes en agissant sur l'ARN messenger. De plus, il peut y avoir des interactions entre les trois mécanismes [36].

III. FACTEURS LIÉS AU SEXE

A. Différences épidémiologiques liées au sexe

Dans l'ensemble des maladies rhumatologiques auto-immunes, les femmes représentent 78%. Le pic d'incidence des trois principales maladies (PR, LED et sclérodermie) survient chez les femmes en âge de procréer, entre l'adolescence et la cinquième décennie de la vie.

Dans le LED, cette prévalence est très marquée, avec un rapport femme/homme de 9 entre la deuxième et la quatrième décennie de la vie. Cette disproportion est observée dans toutes les populations. Cependant, il est considérablement réduit à l'âge prépubère et après la ménopause. Ces données épidémiologiques peuvent être dues à des mécanismes immunologiques, hormonaux, génétiques et même environnementaux [37].

B. Différences immunologiques liées au sexe

Les femmes montrent, par rapport aux hommes, une plus grande réactivité immunitaire, ainsi qu'une plus grande activité de présentation de l'antigène et des réponses mitogènes par les lymphocytes et les monocytes.

Des niveaux plus élevés de lymphocytes T CD4 et d'immunoglobulines sont également détectés chez les femmes, à la fois au départ et après une stimulation antigénique. Ils présentent une production de cytokines plus élevée en réponse à une infection et une probabilité plus élevée de rejet du greffon.

Concernant la proportion de lymphocytes T CD4+, les processus dépendants de Th1 et Th2, chez la femme prédominent les réponses Th2, de type humorale, tandis que chez l'homme les réponses Th1 et lymphocytaire prédominent CD8 +.

Les maladies auto-immunes telles que le LED, la sclérodermie ou le syndrome de Sjögren sont médiées de manière dominante par des processus dépendant de l'activité Th2 [37]-[38].

C. Mécanismes pathogènes liés au sexe: hormones sexuelles

1. Effets des hormones sexuelles sur le système immunitaire

La prédominance chez les femmes en âge de procréer conforte l'hypothèse du rôle central des hormones sexuelles dans la pathogenèse du LED.

Selon la dose, les œstrogènes peuvent être immunostimulants ou immunosuppresseurs, tandis que les androgènes inhibent la réactivité auto-immune et possèdent des effets anti-inflammatoires.

Les œstrogènes stimulent les réponses Th2, la libération de cytokines (IL-4, IL-5, IL-10), ainsi que la prolifération et la maturation des lymphocytes B. Par contre, les androgènes favorisent les réponses Th1, la production d'IL-2 et la stimulation de l'activité des lymphocytes CD8.

Les œstrogènes et les prolactines influencent la plupart des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, monocytes, macrophages et cellules stromales du thymus et de la moelle osseuse) en agissant sur des récepteurs spécifiques. Ils augmentent la réactivité auto-immune et favorisent un profil pro-inflammatoire.

Ces hormones favorisent également la maturation et la sélection des lymphocytes B et la production d'anticorps. Ils peuvent être impliqués dans la perte de tolérance immunitaire aux auto-antigènes, ce qui conduit finalement à l'apparition de cellules B sécrétant des auto-anticorps. De plus, ils peuvent inhiber certains types de cellules B protectrices [38]-[39]

2. Effets des hormones sexuelles sur le LED

Chez les patients atteints de LED, les œstrogènes induisent l'expansion polyclonale des cellules productrices d'IgG et augmentent la production totale d'immunoglobulines, y compris les anticorps anti-ADNdb. Ils réduisent également l'apoptose et la production de facteur de nécrose tumorale (TNF) et augmentent la production d'IL-10 par les monocytes. La progestérone est capable de réduire les réponses lymphocytaires in vitro, bien qu'elle favorise également la survie des lymphocytes B folliculaires. Des niveaux élevés d'œstrogènes augmentent la production d'interféron gamma (IFN- γ), qui supprime l'activité Th2. Cependant, cet effet est absent chez les patients LED. Les œstrogènes peuvent également augmenter la production de médiateurs inflammatoires, tels que la calcineurine.

Chez les patients atteints de LED, les androgènes inhibent la maturation et l'activité des lymphocytes B y compris la sécrétion des anti-ADNdb. Cependant, ils peuvent potentialiser la perte de cellules rénales par stimulation de l'apoptose, ce qui peut en partie expliquer la prévalence plus élevée de la néphropathie lupique chez l'homme [39]-[40].

3. Niveaux d'hormones sexuelles chez les patients atteints de LED

Il est conclu que chez les femmes atteintes de LED, il y a une augmentation des taux d'estradiol et de prolactine (PRL) et une réduction des taux d'androgènes. Chez les hommes atteints de LED, les niveaux ne semblent pas différer de ceux des témoins. En ce qui concerne les niveaux d'androgènes, certaines hypothèses ont proposé l'existence d'un hypogonadisme chez les hommes atteints de LED il y a des années, mais elles n'ont pas été confirmées de manière fiable.

Une méta-analyse a conclu qu'il existe une suppression significative de la testostérone chez les patients atteints de LED. L'origine n'est pas claire, mais peut être due à sa conversion en estradiol ou à des anomalies métaboliques héréditaires. Il peut également y avoir une augmentation du rapport œstrogène-androgène et un déplacement du métabolisme des hormones sexuelles vers des composés plus féminisants.

Les taux de progestérone chez les patients atteints de LED sont inférieurs à ceux des témoins. Chez les femmes enceintes atteintes de LED, les niveaux d'activité sont faibles. Plusieurs études ont montré une augmentation de la concentration de prolactine chez les hommes et les femmes atteints de LED. Il existe une relation entre les niveaux élevés de PRL et les paramètres de la maladie, tels que le taux et l'activité anti-ADN. De plus, la suppression de la prolactine par la bromocriptine réduit l'activité du LED. Il a été proposé que l'exacerbation parfois observée pendant la grossesse ou la puerpéralité puisse être liée à des taux élevés de PRL [38]-[41].

4. Situations physiologiques associées à des variations des taux d'hormones sexuelles

Les premières règles et la ménopause sont associées à un risque accru de développer un lupus. Il y a une influence du temps d'exposition aux œstrogènes et de changements aigus dans leur synthèse. Il y a un risque légèrement accru de poussées pendant la grossesse, en particulier une atteinte rénale. Une activité plus élevée de la maladie pendant la grossesse peut être liée à un déplacement des réponses immunitaires vers le type Th2 en raison de l'effet des œstrogènes. Cependant, l'élévation des taux d'hormones n'est pas significative.

L'âge de la première grossesse ou la parité ne montre pas d'influence sur le risque de LED. Dans certaines études, l'allaitement est associé à un risque plus faible de développer un LED [42]-[43].

5. Exposition aux hormones sexuelles exogènes

L'exposition aux hormones sexuelles exogènes a été étudiée dans trois situations: l'utilisation de contraceptifs oraux, l'hormonothérapie substitutive et les traitements contre l'infertilité.

Une étude prospective a montré que les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive augmentent le risque de LED. D'autres études n'ont pas observé d'influence significative. Chez les patients déjà diagnostiqués, les contraceptifs oraux n'augmentent pas l'incidence des poussées graves. Il est possible que les contraceptifs oraux agissent comme des déclencheurs pour certaines des manifestations. Pourtant, les traitements de l'infertilité n'ont pas montré de risque accru.

Aujourd'hui, on considère que les preuves sont insuffisantes pour étayer l'influence significative des hormones sexuelles exogènes sur la probabilité de développer la maladie ou sur le risque d'exacerbation. Même dans ce cas, l'indication de ces préparations doit être faite sur une base individuelle, après une évaluation minutieuse des risques, des avantages et des préférences personnelles. Ils doivent être évités en présence d'un risque thrombotique élevé, comme les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides (aPL).

Un argument évident contre le rôle important des œstrogènes dans la pathogenèse de la maladie est l'existence du lupus chez l'homme. Dans certaines séries, le LED chez les hommes montre des taux de gravité plus élevés. Les taux

d'estradiol et de testostérone chez les hommes atteints de LED dans des fourchettes normales suggèrent que les hormones sexuelles ne sont pas déterminantes dans la population masculine [43]-[44].

6. Mécanismes pathogènes liés au sexe: facteurs génétiques

Certaines études se sont concentrées sur les gènes situés sur les chromosomes sexuels. La prédisposition accrue aux phénomènes auto-immuns chez la femme peut être liée à un effet de dose dû à des gènes non inactivés sur l'un des chromosomes X. L'un des chromosomes X femelles, normalement inactivé, peut voir une partie de ses séquences réactivée en raison de défauts de méthylation de l'ADN reconnus dans la maladie. Le dimorphisme sexuel dans le risque de LED est proportionnel au nombre de chromosomes X. La monosomie X (syndrome de Turner) augmente le risque de certains processus auto-immuns, mais pas spécifiquement de LED. Le syndrome de Klinefelter (47XXY) chez l'homme, caractérisé par la présence d'un chromosome X supplémentaire, est 14 fois plus fréquent dans les séries de patients atteints de LED que dans les populations non sélectionnées, suggérant également un effet de dose dû au chromosome X supplémentaire. Les hommes atteints du syndrome de Klinefelter ont un risque de développer un LED similaire à celui des femmes. Des taux d'immunoglobulines ont été détectés chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter similaires à ceux des femmes. L'administration d'androgènes réduit les niveaux d'immunoglobulines à des intervalles similaires à ceux des hommes 46XY [45].

Un autre mécanisme pathogène associé au sexe est le microchimérisme, phénomène de persistance des cellules fœtales dans la circulation maternelle après l'accouchement, qui a été mis en évidence chez les femmes normales et chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Ces cellules peuvent constituer des cibles antigéniques pour les réponses immunitaires. Il a également été proposé que la plus faible proportion d'hommes atteints de LED peut être liée à une sélection négative de fœtus mâles présentant certains traits génétiques. Certains loci de susceptibilité LED sont situés sur les chromosomes X et Y, comme IRAK1 et certains gènes liés à la méthylation de l'ADN. Il est également possible qu'il existe un équivalent du facteur Yaa Y (locus d'accélérateur d'auto-immunité associé au chromosome Y) chez les patients atteints de lupus, bien que cela n'ait pas été démontré de manière concluante [46].

En plus, il existe des gènes codés dans les chromosomes autosomes qui sont exprimés différemment chez les deux sexes. En général, aucune différence entre les sexes n'a été observée pour les gènes liés au système HLA. Certaines études montrent une relation entre une région HLA et le gène IRF5 chez les hommes. Chez les femmes, il existe une association avec les gènes ITGAM et KIAA1542. Le risque génétique cumulatif est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, ce qui suggère une plus grande ampleur de l'effet de la composante allélique autosomique [47].

Il est possible que chez l'homme un effet cumulatif ou une charge génétique plus importante soit nécessaire pour l'apparition de la maladie que chez la femme, ce qui peut expliquer la moindre incidence. La présentation chez la femme est plus facile, en raison de la combinaison des effets hormonaux, du rôle facilitateur du chromosome X et d'une moindre exigence de susceptibilité génétique [48].

IV. INFLUENCE DES FACTEURS EXTERNES

Des études ont suggéré que des facteurs environnementaux peuvent induire l'apparition de la maladie ou augmenter son activité. De manière élémentaire, on peut les classer comme infectieux et non infectieux [49]-[50]-[51]-[52].

A. Facteurs externes non infectieux

La lumière ultraviolette, à la fois les rayons A2 et B, est le facteur environnemental qui déclenche le plus clairement les manifestations cutanées. L'effet dépend de la dose. Il agit peut-être par l'induction de l'apoptose, la fragmentation de l'ADN et l'exposition d'auto-antigènes. Il est également proposé que la lumière peut transformer certains médicaments en substances qui induisent des syndromes de type lupique.

Le tabagisme actif augmente légèrement le risque de LED et peut augmenter l'activité de la maladie. L'association est plus importante en présence de certains polymorphismes génétiques. Le tabac peut interagir avec l'haplotype HLA pour le développement d'auto-anticorps et fournit des substances qui peuvent produire des réponses immunitaires innées.

L'exposition à certaines substances est liée à un risque accru de LED: Silice, composés chlorés, métaux (mercure, plomb), pesticides, phtalates (utilisés en plastification), etc. La relation avec la silice est celle qui a le plus de fondement épidémiologique, de manière dose-dépendante. Il est associé à un anti-ADN spécifique. Les études sur les solvants et les pesticides n'ont pas donné de résultats cohérents, même dans des environnements fortement exposés.

L'utilisation de rouges à lèvres et de teintures capillaires (avec des composés tels que l'éosine) a été considérée comme augmentant la susceptibilité au LED, bien que la relation soit aujourd'hui remise en question ou considérée comme modeste.

La carence en vitamine D, qui participe aux fonctions de modulation immunitaire, est un risque potentiel chez les patients atteints de LED.

En outre, les médicaments peuvent également agir comme des inducteurs de lupus.

B. Facteurs externes infectieux

Les infections peuvent agir par le biais de mécanismes de mimétisme moléculaire, de telle sorte que les structures d'agents pathogènes avec une structure similaire aux auto-antigènes déclenchent des réponses immunitaires anormales.

Les infections induisent l'activation des cellules T et B. Différents virus et bactéries constituent également une source de superantigènes, capables de se lier au domaine variable des récepteurs des cellules T et des molécules du CMH, activant un grand nombre de cellules T aux spécificités antigéniques variées. Ce processus de "délestage d'épitope" peut contribuer au développement de réponses auto-immunes.

Les organismes avec l'association la plus forte sont: le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus(CMV) et le virus varicelle-zona. Tous les trois appartiennent à la famille des herpès virus et peuvent rester à l'état latent pendant des années.

L'EBV peut se présenter comme une infection persistante et induire la production d'anticorps qui réagissent de manière croisée avec les auto-antigènes, et une infection à cytomégalovirus peut être associée à une activité accrue du LED.

La relation entre les rétrovirus, tels que le HTLV-1 et le VIH, et les maladies auto-immunes a été étudiée. Les protéines codées par ces virus peuvent agir comme des auto-antigènes et induire la rupture de la tolérance immunitaire. Ils peuvent également modifier les processus d'apoptose et induire un passage des réponses Th1 aux réponses Th2. Le parvovirus B19 a été associé à des manifestations articulaires et vasculitiques du LED. Certaines études indiquent une relation possible avec le virus de l'hépatite C et l'oncornavirus de type C.

Il peut également y avoir une relation entre les infections bactériennes et la pathogénèse du LED grâce à la modulation du système immunitaire. Chez les patients atteints de LED, une modification des proportions de certaines populations bactériennes a été observée.

V. SOURCES D'AUTO-ANTIGENES: DYSFONCTIONNEMENT DE L'APOPTOSE ET ELIMINATION DES DEBRIS CELLULAIRES

Le stimulus antigénique initial dans le LED est inconnu. Après la reconnaissance initiale des antigènes de la surface des cellules apoptotiques, il y aura une phase ultérieure d'expansion ou d'amplification de l'épitope, avec la génération de plusieurs types d'auto-anticorps [53]. D'autres antigènes possibles sont des structures exogènes qui imitent celles de l'organisme lui-même.

L'ADN natif n'est pas principalement immunogène, mais peut induire la formation d'anticorps anti-ADN en raison d'une réaction croisée avec d'autres antigènes. Cependant, cette possibilité n'explique pas l'amplification et le maintien ultérieur de la réponse. Il est suggéré que la réaction immunitaire est possible si l'ADN est lié à des protéines porteuses ou en tant que partie de structures peptidiques associées à la chromatine, par exemple dans les nucléosomes. Ce modèle "haptène-transporteur" est commun à d'autres processus immunologiques. L'ADN devient ainsi immunogène et la production d'anticorps anti-ADN sera induite.

Les auto-antigènes nucléaires sont protégés et isolés du système immunitaire par la membrane nucléaire et la membrane cellulaire. Cependant, ils peuvent être exposés par des processus tels que la mort cellulaire, l'apoptose et la NETose [54].

L'apoptose peut être la source fondamentale des auto-antigènes. C'est une voie de mort cellulaire hautement organisée et fondamentale dans l'homéostasie. Les stimuli peuvent être extrinsèques (stimulation du système Fas/FasL ou TNF)

ou intrinsèques (dommages à l'ADN). Les cellules subissent des changements morphologiques, une perturbation du cytosquelette, une fragmentation de la chromatine et de l'ADN et la formation de bulles apoptotiques (structures en forme de bulles) dans la membrane plasmique. Les restes apoptotiques sont généralement éliminés rapidement. La persistance de résidus contenant des acides nucléiques peut activer des récepteurs spécifiques [55].

Dans le LED, l'élimination des cellules apoptotiques est déficiente, ce qui est une source antigénique potentielle. Il existe des défauts de phagocytose ou de connexion entre les cellules apoptotiques et les macrophages. Les monocytes et les macrophages circulants chez les patients LED montrent une capacité réduite d'élimination cellulaire. Ce défaut peut être primaire ou secondaire à une inflammation persistante. Il existe également une altération des protéines opsonisantes, telles que les IgM, la leptine se liant au mannose, l'amyloïde sérique P, la protéine C-réactive et C1q [56].

La clairance cellulaire modifiée expose les nucléosomes à la surface des bulles apoptotiques. Plus tard, ils sont libérés avec d'autres molécules qui agissent comme des auto-antigènes. Ces phénomènes peuvent être détectés et stimulés par des facteurs tels que la TNF, les récepteurs Toll-like (TLR) et d'autres récepteurs qui détectent l'ADN et l'ARN.

D'autres sources possibles d'antigène sont des microparticules libérées par divers types de cellules (vésicules liées à la membrane contenant des acides nucléiques et des nucléosomes) et la NETose. La NETose est une forme spécialisée de mort cellulaire, qui consiste en la formation de NETs (pièges extracellulaires à neutrophiles ou pièges à neutrophiles extracellulaires), de structures extrudées à partir de neutrophiles, composées d'ADN, de chromatine,

d'histones, de protéines et de peptides, d'élastases, de myéloperoxydase , etc. Ils optimisent le piégeage et l'inactivation des microorganismes pathogènes. L'apoptose est un processus organisé et planifié, tandis que la NETose est plus rapide et moins coordonnée. Elle est induite par des agents pathogènes, ainsi que des cristaux d'urate, de l'IL-8, de l'IL-1E, du facteur d'activation des plaquettes, du TNF-D et des TLR. C'est une source d'antigènes, exposant de grandes quantités d'ADNdb. Dans le LED, certaines sous-populations de neutrophiles, appelées granulocytes de basse densité, ont une capacité accrue de NETose. Les NETs libérées par les neutrophiles lors des processus de destruction sont généralement dégradées par la DNase I. La diminution de l'activité de cette enzyme augmente la disponibilité des auto-antigènes [57].

Les interleukines pro-inflammatoires telles que l'IL-17A, le TNF-D, l'IL-1E et l'IL-8 sont capables d'induire la NETose, ce qui suggère que ce processus peut être activé dans un environnement inflammatoire tel que celui qui existe dans le LED.

Au niveau rénal, on observe une faible activité DNase I, qui participe à la NETose. Le trouble peut être génétique ou acquis. De plus, les auto-anticorps et C1q liés aux NETs peuvent inhiber leur dégradation. Ces défauts peuvent contribuer à la persistance de la chromatine apoptotique extracellulaire non cachée et au développement de la néphropathie.

L'augmentation et la persistance du matériel provenant de l'apoptose et des NETs ne sont pas suffisantes pour la production de réponses immunitaires. On pense que la transformation et l'enrichissement des antigènes sont nécessaires. Sa présentation par des cellules présentatrices d'antigène à des lymphocytes T CD4 + conduiront à la production d'auto-anticorps, dans un processus lié au

CMH de classe II. Une présentation croisée aux lymphocytes T CD8 + est également possible, par un procédé CMH de classe I. L'extension ou l'amplification d'épitopes conduit à une grande variété d'auto-anticorps, caractéristiques du LED.

Les histones sont également présentes dans les bulles apoptotiques et les NETs. Ils forment avec l'ADN des sous-unités de base de la chromatine appelées nucléosomes. Les anticorps anti-histones suggèrent qu'ils fonctionnent comme une cible antigénique. Ainsi, les modifications post-transcriptionnelles des histones peuvent modifier l'expression des gènes de la voie IFN de type I, augmenter le potentiel immunogène de la chromatine et induire la formation d'auto-anticorps [56]-[57].

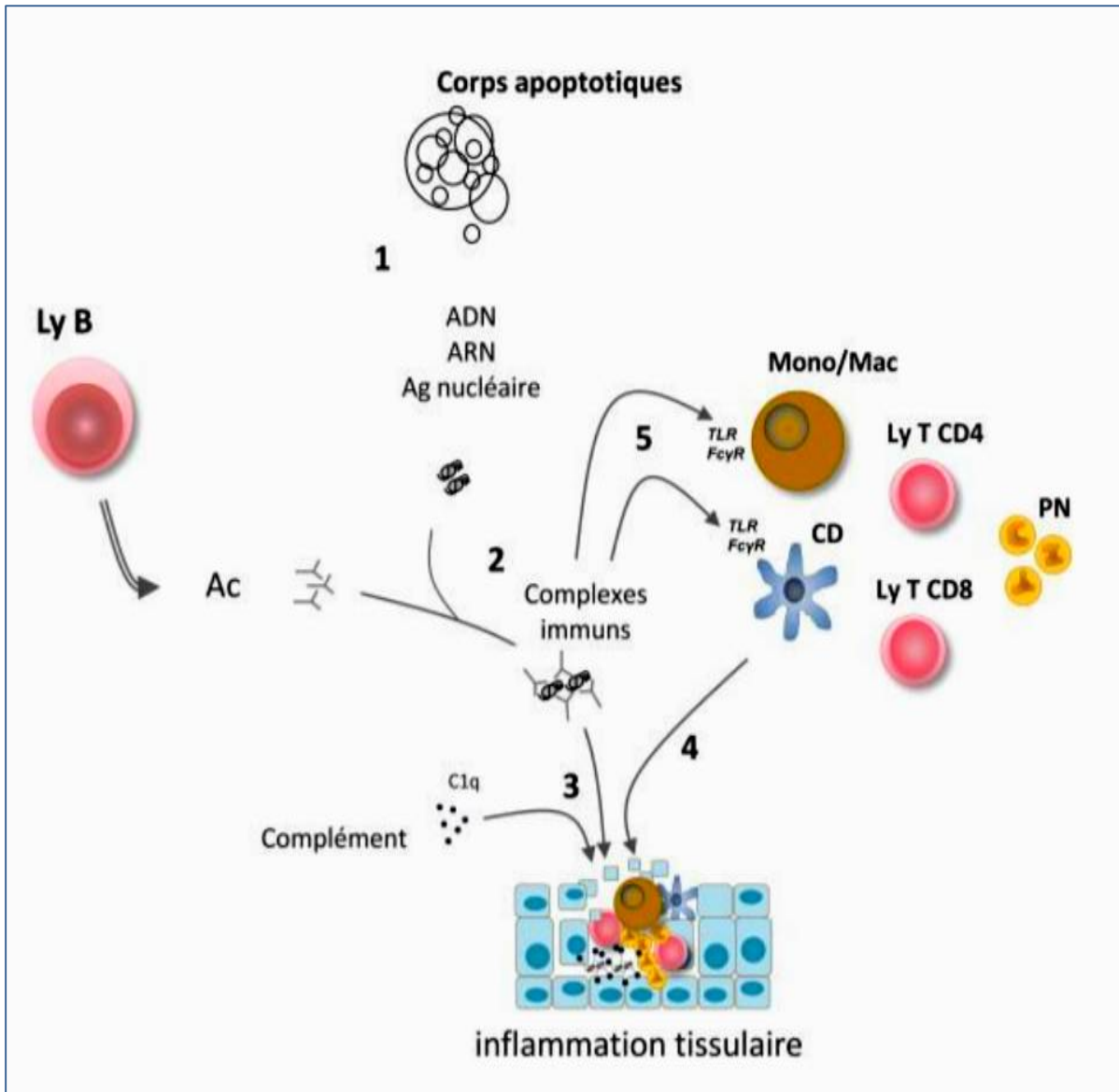


Figure 2: Rôle de l'apoptose dans le processus lésionnel du LED [58]

VI. LES ALTERATIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

A. Immunité innée dans le LED

Le système immunitaire inné joue un rôle central dans l'initiation et la poursuite de l'auto-immunité à travers ses divers composants. Le complément participe à l'élimination des complexes immuns (CI) dans la circulation ou dans les tissus. Chez les patients atteints de LED, il peut y avoir une diminution de la capacité à éliminer les CI. L'activation du complément est également impliquée dans le recrutement de cellules inflammatoires vers les sites de dépôt des CI, entraînant la libération de cytokines inflammatoires et des lésions tissulaires. Son rôle dans la clairance cellulaire apoptotique est diminué.

Il existe également une clairance défectueuse des débris cellulaires apoptotiques par les macrophages. Ces résidus servent d'immunogènes, conduisant à la production d'auto-anticorps. Les cellules apoptotiques sont reconnues par les macrophages via des récepteurs de surface.

Les récepteurs de la famille type TOLL (TLR) sont des récepteurs de réponses précoces contre les organismes infectieux, mais les mêmes voies peuvent participer à la reconnaissance de leurs propres composants, tels que les acides nucléiques. Son activation conduit au recrutement de divers médiateurs, cytokines inflammatoires (facteur de nécrose tumorale TNF, IL-1, IL-12), molécules d'adhésion endothéliale, molécules costimulatrices (CD80 et CD86) et cytokines antivirales (IFN- α). L'induction de l'IFN- α par les TLR, en particulier à partir de cellules dendritiques, conduit à une régulation positive des TLR dans les lymphocytes B, favorisant les réponses auto-immunes.

Les NETs circulantes constituent une source d'auto-antigènes capables d'induire des réponses immunitaires contre l'ADN et les nucléosomes. De plus, ils favorisent les dommages endothéliaux et activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes, capables de libérer des quantités importantes d'IFN- α , un phénomène important dans la cascade inflammatoire du LED. L'IFN- α , à son tour, augmente la production des NETs par les neutrophiles circulants [59]-[60].

B. Immunité adaptative dans le LED

Le système d'immunité adaptative possède des réponses spécifiques à l'antigène médiées par les lymphocytes T et B. Il génère une mémoire immunologique, en maintenant et en intensifiant la capacité de reconnaissance et de réponse pendant de longues périodes après la première exposition à l'antigène. Les lymphocytes T sont les coordinateurs du système immunitaire adaptatif, ils sont activés après la présentation des antigènes par certaines cellules: les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Des molécules costimulatrices et des médiateurs solubles sont impliqués dans ce processus. Cela conduit à une différenciation des lymphocytes et à des réponses effectrices.

Ces lymphocytes B et T subissent divers processus qui permettent le développement de la tolérance. Une partie de la tolérance se produit au centre de la maturation des lymphocytes dans les organes lymphoïdes. De plus, la tolérance se produit au niveau périphérique suite à la reconnaissance d'auto-antigènes par les lymphocytes matures circulants. Dans le LED, il y a une rupture de la tolérance sur de nombreux sites de reconnaissance intermédiaires, permettant la production d'auto-anticorps [61].

C. Rupture de la tolérance immunitaire

La tolérance immunologique est obtenue grâce à des processus d'édition, de sélection et de suppression des cellules B et T au cours de leur développement, empêchant les cellules autoréactives d'atteindre la périphérie. La sélection et l'élimination de ces cellules se poursuivent au niveau périphérique. La capacité maximale à reconnaître les agents pathogènes comporte le risque de réaction à ses propres composants. Cette éventuelle réactivité est généralement inhibée dans les circonstances normales. Une modification du contrôle de l'autoréactivité peut déclencher des phénomènes d'auto-immunité qui, s'ils sont maintenus et chroniques, peuvent produire une maladie auto-immune.

Il est probable que dans le LED, il y a une perte précoce de la tolérance immunitaire, car la synthèse des auto-anticorps peut commencer des années avant que les manifestations cliniques ne se produisent.

L'auto-immunité est la conséquence de la stimulation des réponses immunitaires contre les auto-antigènes, avec l'élaboration d'auto-anticorps contre diverses cibles, notamment des composants nucléaires: Chromatine, nucléosomes, ADN, ARN, ribonucléoprotéines (RNP), histones, protéines nucléaires non histones, etc. Il peut également y avoir une réactivité aux protéines cytoplasmiques [62].

D. Altération du fonctionnement des cellules du système immunitaire

1. Altération de la fonction des lymphocytes B

L'altération de la régulation de la fonction des lymphocytes B est fondamentale dans le LED. Une lymphopénie et une réactivité excessive sont fréquemment présentes. Les différentes sous-populations de lymphocytes B sont modifiées, avec une réduction des cellules CD19 + CD27- B naïves (immatures), tandis que le taux de cellules CD27 plasmatiques est augmenté, en corrélation avec le degré d'activité de la maladie [63]-[64].

Il existe plusieurs points de contrôle dans la maturation des lymphocytes B. L'échec de ces systèmes permet aux lymphocytes B autoréactives d'atteindre la circulation et les tissus. Les lymphocytes B autoréactives échappent à la délétion dans la moelle, à l'apoptose dans la phase cellulaire de transition et à la censure dans les centres germinatifs. Cela permet la génération de cellules mémoire IgG et de plasmocytes. Les lymphocytes B autoréactives qui échappent au contrôle peuvent devenir des sous-types de lymphocytes B sécrétant des auto-anticorps, y compris les lymphocytes B-1, les lymphocytes B de la zone marginale et les lymphocytes B folliculaires. Ils subissent également une maturation clonale spécifique contre l'ADN et d'autres antigènes nucléaires. Il y a une augmentation de certaines sous-populations immatures, telles que les cellules B pré-immunes, les cellules B mémoire et les plasmocytes. Dans les phases ultérieures, la défaillance des barrières périphériques se produit, avec l'initiation de réponses dépendantes des lymphocytes T.

La signalisation des lymphocytes B est altérée dans le LED. Il y a une augmentation des réponses médiées par le récepteur de surface IgM ou IgD (récepteur des cellules B ou BCR). Les autres récepteurs clés des lymphocytes B sont le Fc (FcyR), également présent sur d'autres cellules. Ils fixent les IgG, internalisent les complexes immuns et les antigènes opsonisants, participent à leur présentation et à la régulation de la réponse immunitaire. L'expression de certains FcyR inhibiteurs est diminuée. Certains polymorphismes activateurs FcyR sont associés à la maladie.

Les lymphocytes B peuvent répondre aux acides nucléiques par reconnaissance antigénique directe ou par l'intermédiaire de récepteurs de surface IgM pour des complexes de protéines et d'acides nucléiques. De plus, après la formation d'auto-anticorps, les lymphocytes B peuvent également absorber des acides nucléiques via les récepteurs Fc et les récepteurs des lymphocytes B capables de reconnaître Fc. Une fois activées, les lymphocytes B mûrissent, se développent et sécrètent de plus grandes quantités d'anticorps, augmentant ainsi la réponse immunitaire adaptative. Les anticorps formés sont de forte affinité, notamment de type IgG, résultat d'une mutation somatique, ce qui suggère qu'ils se sont formés dans des centres germinatifs.

La tyrosine kinase de Lyn, essentielle dans la signalisation inhibitrice des lymphocytes B, telles que les récepteurs de surface CD22 et FcyRIIBI, est réduite chez une proportion de patients. La réduction du niveau de Lyn contribue à une réactivité excessive des lymphocytes B.

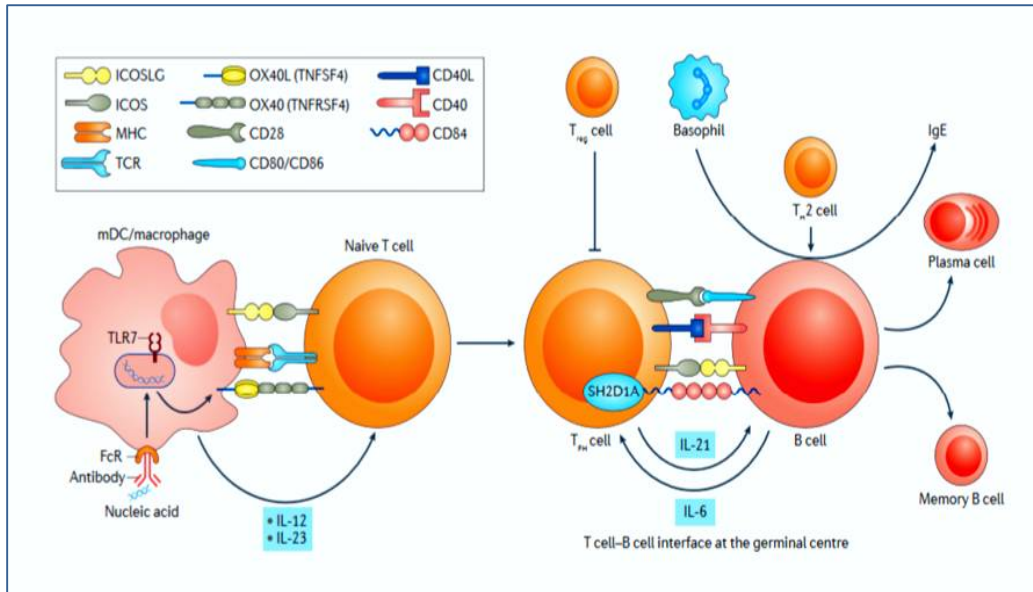


Figure 3: Rôle des lymphocytes B dans la pathogenèse du LED [64].

2. Altérations de la fonction des lymphocytes T

L'implication des lymphocytes T est très importante. Ils stimulent la production d'anticorps en favorisant la différenciation, la prolifération et la maturation des lymphocytes B. Ils favorisent également le changement de classe des auto-anticorps exprimés par les lymphocytes B vers des formes d'IgG plus pathogènes [65].

Dans le LED, il existe des altérations quantitatives des lymphocytes T. Une diminution est observée, en particulier dans les CD4+ et le rapport CD4+/CD8, ainsi que dans les cellules tueuses naturelles et leur activité cytotoxique. Il y a également une augmentation d'une sous-population T doublement négative, dépourvue de récepteurs CD4 et CD8, capable d'induire la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B et de sécréter des cytokines, telles que l'IL-1E et l'IL-17. Ces cellules ont été observées dans des biopsies rénales de patients atteints de néphropathie. Ils sont considérés comme importantes dans la perte de

tolérance immunitaire. Il y a une déviation de la différenciation préférentielle des lymphocytes T des cellules naïves vers les sous-types pro-inflammatoires, tels que Th1 et Th17, par rapport aux variétés inférieures inflammatoires, comme Th 2 ou Tregs. Une faible production d'IL-2 contribue à cette situation. Les cellules Th17 sécrètent de l'IL-17, qui favorise les phénomènes d'inflammation, avec d'autres cytokines.

Les lymphocytes T dans le LED sont plus résistants à l'induction de l'apoptose par les cellules stromales thymiques. De plus, il existe l'expression de CD40L du lymphocyte T, une molécule costimulatrice qui favorise la différenciation et la prolifération des lymphocytes B, ainsi que la production et les changements de classe d'auto-anticorps. L'expression de la molécule d'adhésion CD44 est augmentée dans les lymphocytes T des patients atteints de LED, ce qui augmente leur capacité à migrer vers les organes inflammatoires. L'augmentation est corrélée au niveau d'activité et à la présence de lésions rénales et d'anticorps anti-ADNdb.

3. Altération du fonctionnement d'autres types de cellules: cellules dendritiques et neutrophiles

Dans les conditions normales, lorsque les cellules dendritiques captent des fragments de cellules apoptotiques, la présentation d'auto-antigènes conduit à l'inactivation de lymphocytes T. Dans le LED, il y a une augmentation globale des cellules dendritiques et elles subissent une migration vers des endroits de l'inflammation, tels que la peau ou le rein.

Les cellules dendritiques non activées, lorsqu'elles sont en contact avec des auto-antigènes, peuvent induire une tolérance immunitaire. Les cellules dendritiques myéloïdes peuvent être activées par des bulles apoptotiques et de la chromatine modifiée, après elles produisent des cytokines inflammatoires. La présentation de la chromatine modifiée par des cellules dendritiques myéloïdes activées à des lymphocytes T peut être une étape précoce dans la dégradation de la tolérance immunitaire. Les lymphocytes T peuvent réagir avec une réponse Th1/Th17, conduisant à l'activation des lymphocytes B, à la production d'auto-anticorps et au recrutement de cellules inflammatoires vers des organes spécifiques. Les complexes immuns éventuels formés peuvent réactiver les cellules dendritiques, amplifier la réponse contre la chromatine et favoriser la production d'IFN de type I, en particulier IFN- α . Ceci, à son tour, stimule diverses réponses immunitaires, telles que la maturation des cellules dendritiques et l'activation B et T. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes peuvent être la principale source d'IFN- α dans le LED.

Les cellules dendritiques immatures produisent également de grandes quantités de C1q. Cependant, lorsqu'il est activé, il y a une diminution de la capacité de sa synthèse. Ces mécanismes peuvent expliquer en partie l'association entre le déficit en C1q et le LED.

Ces dernières années, une attention a également été accordée aux neutrophiles, en tant qu'autre source principale de modification et d'exposition des auto-antigènes, à travers les processus de fabrication des NETs. Les neutrophiles peuvent également provoquer des lésions tissulaires directes, par le biais de lésions endothéliales et d'infiltration d'organes cibles [63]-[66].

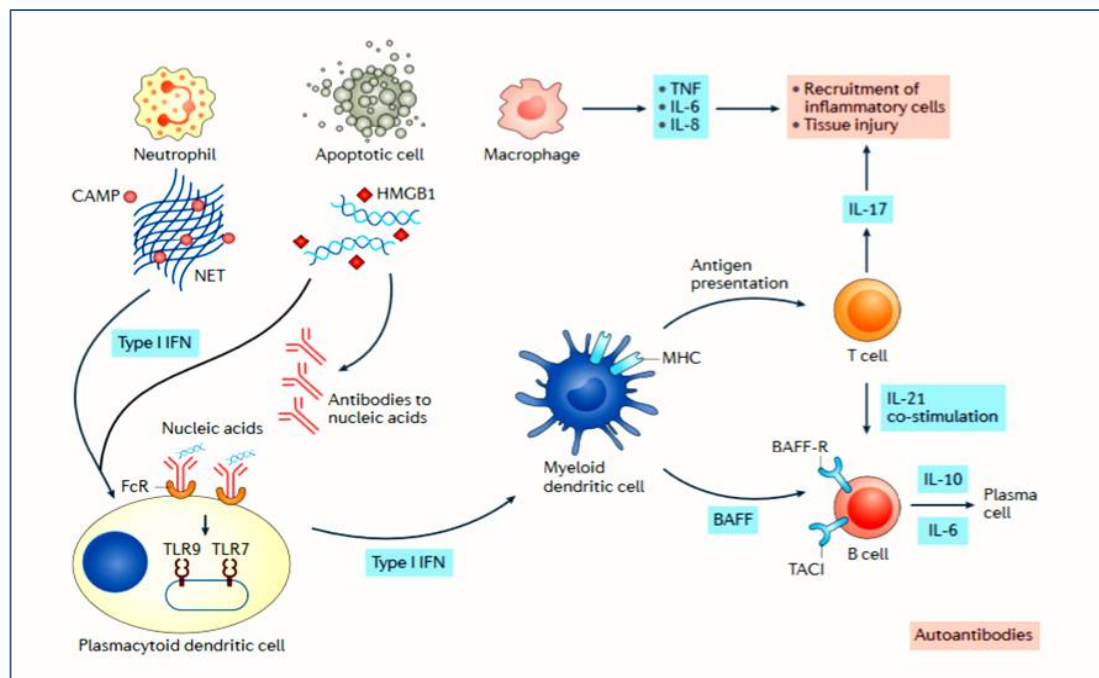


Figure 4: Contributions de cellules immunitaires dans de développement du LED [64].

E. Formation d'auto-anticorps

Dans de nombreuses maladies auto-immunes, il y a production d'auto-anticorps, mais les anti-ADNdb sont très spécifiques du LED, ils se présentent chez 70% des patients, alors que dans la population générale ils n'apparaissent que chez 0,5%. Son apparition des années avant les premiers symptômes suggère une participation à la progression de la maladie. Le taux d'anti-ADNdb est fréquemment élevé pendant les poussées, en particulier dans les atteintes rénales, avec une diminution des niveaux de complément [63]-[67]-[68].

Les auto-anticorps peuvent ou non être pathogènes. Ils peuvent apparaître chez des individus sains ou associés à une maladie. Le transit de cette phase d'hyperactivité immunologique ou l'autoréactivité à une autre dans laquelle une maladie auto-immune se développe peut être due à plusieurs mécanismes: augmentation de l'affinité ou de l'avidité des anticorps, acquisition d'une

réactivité croisée contre d'autres antigènes, formation des CI et fixation du complément, et exposition aux anticorps aux antigènes généralement cachés.

Les anticorps qui ne sont pas normalement pathogènes peuvent acquérir cette capacité lorsqu'ils entrent en contact avec la chromatine exposée dans la membrane basale glomérulaire et la matrice, ou après sa liaison directe aux antigènes glomérulaires intrinsèques par des réactions croisées. En fait, la diminution de la pathogénicité dans certains cas est liée à la diminution de l'exposition à l'antigène spécifique.

L'environnement local formé par les cytokines et les médiateurs inflammatoires et cellulaires est également considéré comme un facteur influençant la pathogénicité. De plus, au sein d'un même type d'anticorps, la pathogénicité peut être observée exclusivement dans certains isotypes. Les anti-ADNdb pathogènes dans le LED sont généralement de l'isotype IgG et de haute affinité. D'autres sous-types ont été décrits, et même des IgE anti-ADNdb, présentes chez jusqu'à la moitié des patients.

Les mécanismes pathogènes des auto-anticorps sont multiples. Certains ont des mécanismes connus (anti-ADNdb, anticorps contre les cellules sanguines, anti-Ro, anti-ribosomique protéine P, aPL), mais pas d'autres. Certains montrent une capacité pathogène lorsqu'ils sont transférés à des modèles animaux. On pense que les manifestations inflammatoires, en particulier celles associées à l'anti-ADNdb, sont fondamentalement liées à la formation de CI, tandis que les cytopénies et certaines manifestations telles que les manifestations neurologiques sont initiées par la liaison directe d'anticorps.

En général, les anticorps dirigés contre les antigènes extracellulaires sont pathogènes, tandis que ceux dirigés contre les antigènes intracellulaires la situation est moins claire.

Pour expliquer la pathogénicité des anti-ADNdb, dirigés contre des cibles intracellulaires, plusieurs mécanismes ont été proposés: formation du CI, pénétration cellulaire, exerçant un effet cytopathique direct, réactivité contre d'autres antigènes présents dans les tissus (comme la D-actinine au niveau rénal, récepteur NMDA dans le tissu nerveux), etc...

L'un des principaux mécanismes pathogènes est la formation du CI. L'anti-ADNdb et l'anti-histone peuvent former des CI in situ ou au niveau circulant. Son dépôt dans les tissus conduit à l'activation du complément. Les anti-ADN peuvent également réagir contre les nucléosomes. Ceux-ci peuvent se lier aux cellules rénales, ce qui peut déterminer la direction de la réaction immunitaire. Le dépôt du CI est la clé de la maladie rénale. Les anticorps réagissent contre les nucléosomes et d'autres composants, tels que la chromatine et l'ADNdb. Les anticorps anti-C1q peuvent amplifier l'activation du complément.

D'autres mécanismes pathogènes ont été décrits, tels que la liaison aux récepteurs de surface et la cytotoxicité ultérieure (anti-Ro/La, anti-ribosomale protéine P, anti-lymphocytaire, anti-érythrocytaire, anti-phospholipide), un dysfonctionnement cellulaire après pénétration dans les cellules. (anti-ADNdb, anti-U1RNP) et liaison aux molécules extracellulaires (anti-chromatine, anti-ADNdb, aPL). Les anticorps contre les cellules sanguines peuvent agir par l'activation du complément. Les APL sont associés à des phénomènes thrombotiques. D'autres anticorps tels que les anti-cellules T (anti-CD3 et anti-récepteur des cellules T) suppriment la production d'IL-2. Les anti-Ro peuvent

altérer la fonction des myocytes et du système de conduction cardiaque. Certains anticorps anti-ADN présentent une réactivité croisée contre les récepteurs NMDA et contre la protéine ribosomale P, ce qui justifie leur éventuelle capacité neuropathogène.

VII. LES CYTOKINES

Les cytokines sont des molécules de nature protéique sécrétées par les cellules du système immunitaire, à la fois adaptatives et innées, qui participent aux réponses immunitaires et inflammatoires. Les plus marquants sont les interleukines et les interférons. Chaque cytokine peut exercer des effets variés, même antagonistes, sur différentes cellules ou sur d'autres substances. Leur implication dans la physiopathologie du LED est importante [53]-[69].

A. Interleukines

1. Interleukine 2 (IL-2)

L'IL-2 est produite par les lymphocytes T. Chez les patients atteints de LED, il existe un déficit de production, qui peut contribuer à une réduction du nombre de cellules T régulatrices (Treg) et cytotoxiques, et à une diminution globale de l'activité cytotoxique.

2. Interleukine 17 (IL-17)

La famille IL-17 est un groupe d'interleukines pro-inflammatoires, avec plusieurs sous-types (A, B, C, D et F), produites par des lymphocytes T activés. Il représente une première ligne de défense contre les infections. La production d'IL-17 dans le LED est augmentée, et ils sont en corrélation avec le degré d'activité. Le taux de cellules dendritiques et de lymphocytes T CD4+ de type TH17 est également augmenté. Ces types de cellules et l'IL-17 amplifient la réponse inflammatoire en stimulant et en recrutant de multiples cellules effectrices vers les organes.

3. Autres interleukines

Il existe également une augmentation des cytokines inflammatoires IL-6, IL-15 et IL-21. L'IL-15 et IL-21 font partie de la superfamille IL-2 et partagent des fonctions avec elle. L'IL-21 est produite par les lymphocytes T. Certains de ses polymorphismes sont spécifiques du LED. Dans certaines études, une plus grande expressivité des gènes liés à l'IL-12 est observée.

B. Interférons

Les interférons sont des cytokines aux fonctions multiples: antivirales, antiprolifératives, modulation immunitaire, etc. Une découverte courante dans le LED est l'activité élevée de l'IFN- α sérique, tant chez les patients que chez les parents en bonne santé. Cela peut être un facteur de susceptibilité héréditaire. L'activation du système IFN I (IFN- α et IFN- β) est importante pour l'initiation et le maintien de la maladie. De plus, l'administration d'IFN- α à la fois chez l'homme et chez l'animal peut induire un syndrome similaire au LED.

Il y a également une augmentation de l'expression des gènes inductibles par l'IFN. De plus, l'IFN- α augmente l'expression des récepteurs de type Toll (TLR7, TLR9, etc.), augmentant la réponse de divers types de cellules immunitaires aux complexes immuns circulants, ce qui augmente encore la production d'IFN- α . De plus, il augmente la maturation des lymphocytes T CD8+ autoréactives, ce qui contribue aux lésions tissulaires.

C. Facteur de nécrose tumorale (système TNF)

Des altérations du système récepteur de la superfamille du TNF liées à des processus inflammatoires locaux ont été observées. Il existe une production locale de TNF- α et une expression du récepteur TNFR2, essentielle dans le développement de la glomérulonéphrite. La régulation positive de TWEAK, un autre membre du système, est impliquée dans la maladie.

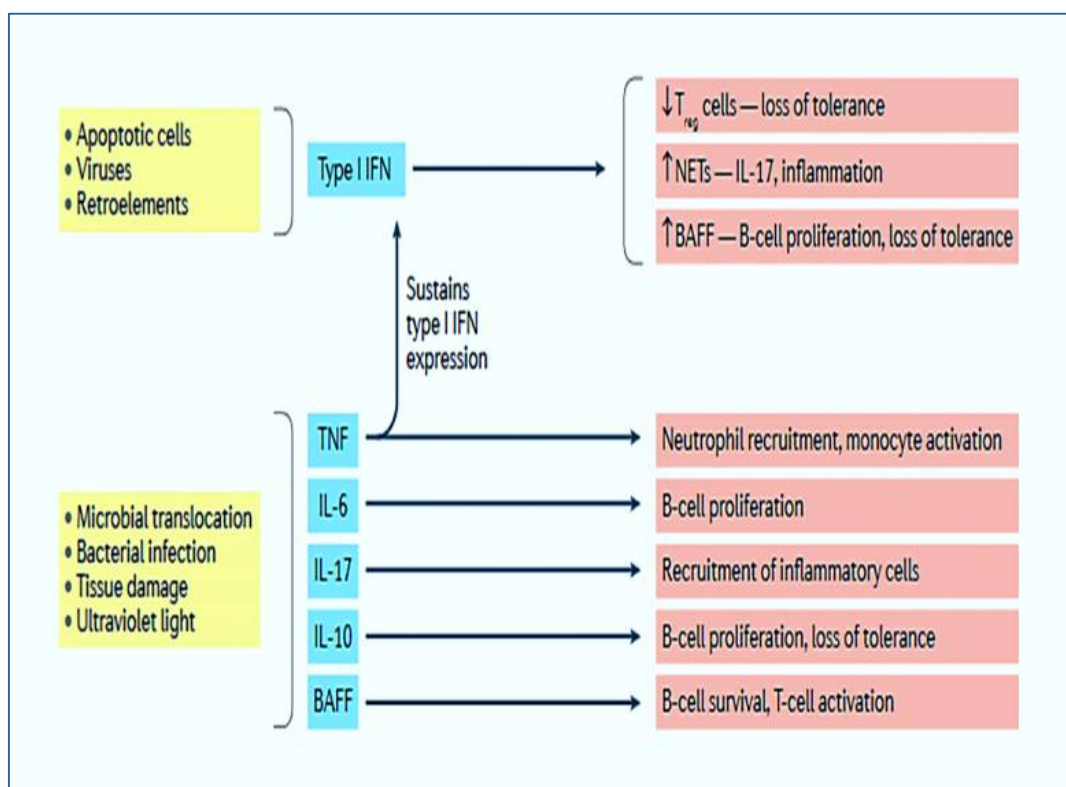


Figure 4: participation des cytokines dans le LED [64].

VIII. SYSTEME DE COMPLEMENT

Le complément a de multiples relations avec la pathogénèse du lupus. Il forme un pont entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Il participe à la modulation de la signalisation des lymphocytes B en réponse à une stimulation antigénique, régulant ainsi la production d'auto-anticorps. Cela peut être un effecteur de lésions tissulaires. Son activation se fait par trois voies: la voie classique, la voie de la lectine et la voie alternative [70].

La voie classique est initiée par l'interaction entre C1q et la fraction Fc des anticorps (IgG et IgM) au sein de complexes immuns. C'est le principal effecteur de l'immunité médiée par les anticorps. La voie de la lectine est similaire à la voie classique et est activée par certains composants bactériens. La voie alternative est produite par l'hydrolyse spontanée de C3, lentement mais en continu. Les trois voies mènent à la génération du complexe d'attaque membranaire C5b-9, qui peut déclencher la mort cellulaire ou l'activation après insertion dans les membranes. Il a également des fonctions d'opsonisation.

La relation principale entre LED et complément est établie avec la voie classique. L'activation de la voie classique joue un rôle protecteur, par opsonisation des débris cellulaires, empêchant le déclenchement de la production d'auto-anticorps. Des altérations de cette voie peuvent conduire à une clairance déficiente du matériel apoptotique, la principale source d'auto-antigènes.

Certains composants du complément, tels que C1q, fonctionnent comme une molécule de reconnaissance et participent à la sélection négative des lymphocytes autoréactifs, de sorte que des déficits dans le système peuvent également modifier la tolérance normale des lymphocytes B. La fixation du

complément aux récepteurs membranaires peut induire l'activation des leucocytes. Le complément exerce également des effets chimiotactiques et anaphylactiques. Dans certains organes, comme le rein ou le poumon, ils induisent la libération de prostaglandines et de cytokines inflammatoires.

Les composants du complément peuvent être des cibles d'auto-anticorps, qui peuvent réduire les niveaux de leurs composants ou induire l'activation de la voie classique. Ils peuvent également interférer avec l'opsonisation et la phagocytose des cellules apoptotiques. Des anticorps avec diverses spécificités sont connus, qui réagissent contre les composants transformés, plutôt que contre les natifs. On peut mettre en évidence l'anti-C1q, présent chez 30 à 50% des patients atteints de LED et chez pratiquement 100% des patients atteints du syndrome de vascularite urticarienne hypocomplémentémique. La plupart des patients avec anti-C1q souffrent de glomérulonéphrite de classe III-IV. Il est possible que les anti-C1q agissent contre C1q lié à d'autres anticorps ou à des structures du glomérule. Ils constituent un marqueur prédictif de la néphropathie lupique. Il existe des anticorps contre C3 et C4 associés à un mauvais pronostic de maladie rénale.

Des anticorps contre les systèmes d'inhibition du complément sont également observés, tels que ceux présents dans la circulation ou dans les membranes cellulaires, tels que CR1, CR3, le facteur inhibiteur H ou le récepteur membranaire CD46, ce qui conduit à une sensibilisation accrue à l'activation du système.

L'activation du complément peut influencer la fonction plaquettaire. Il est possible que des complexes immuns contenant de l'aPL se lient aux plaquettes, activant par la suite la voie classique du complément et entraînant les complications thrombotiques et obstétricales.

IX. MECANISMES DES LESIONS TISSULAIRES

Les mécanismes qui expliquent les lésions tissulaires des organes cibles dans le LED sont variés. Les principaux sont initiés par des auto-anticorps. Le plus fréquent est la formation de complexes immuns et l'activation du complément. Les anti-ADN ont un rôle pathogène de premier plan. Ils forment des CI, présentes au niveau circulant ou dans les dépôts tissulaires, et induisent une activation du complément et des phénomènes inflammatoires. Ils se forment en grande quantité au fur et à mesure que les anticorps se lient à leurs cibles, en particulier les complexes qui contiennent du matériel nucléaire. De plus, sa clairance est déficiente. Le type et le degré de lésion sont influencés par des facteurs qui agissent localement, tels que les cellules dendritiques, la maturation des lymphocytes T, la production de cytokines, le développement de centres germinatifs ectopiques, des facteurs dépendant des cellules du tissu lui-même, etc...[71]

La néphropathie lupique est le prototype de la maladie liée au CI. Les lymphocytes B produisent des IgG anti-ADN qui présentent une réactivité croisée contre les composants de la membrane basale glomérulaire ou de la matrice mésangiale. Les CI provoquent l'activation du complément, l'infiltration lymphocytaire, le recrutement des cellules du système immunitaire, la libération de cytokines et une inflammation tissulaire destructrice. Les anti-ADNdb peuvent se lier aux fragments de chromatine exposés sur la membrane basale glomérulaire. Les nucléosomes peuvent être l'autoantigène qui initie le processus. Comme nous l'avons vu, l'exposition à l'antigène peut être secondaire à des défauts d'apoptose et d'élimination des débris cellulaires. Les cellules rénales elles-mêmes peuvent exprimer des antigènes et sécréter des cytokines

inflammatoires. Le système du complément est clairement impliqué dans les mécanismes de l'atteinte. Les défaillances du système de complément contribuent à une mauvaise élimination du CI. Au niveau rénal, on observe une colocalisation du CI, des composants du complément et de l'anti-ADN. En outre, il existe des facteurs liés à la prolifération cellulaire, tels que la surexpression de HER2. Les cellules mésangiales sont capables de produire de l'IFN et d'autres cytokines, qui peuvent amplifier la réponse inflammatoire.

Les mécanismes liés au dépôt du CI participent également à l'atteinte cutanée. L'association avec des anticorps anti-Ro52 peut être liée à une expression élevée de Ro52 dans les régions cutanées inflammées. Cette protéine peut posséder des fonctions de liaison d'acide nucléique. Les lésions cutanées dépendent également de l'expression locale de certaines protéines.

Les mécanismes impliqués dans les manifestations neurologiques sont plus difficiles à cerner. La pathogenèse peut être multifactorielle: auto-anticorps, inflammation, altérations vasculaires, etc. Les lésions histologiques les plus fréquentes montrent une vasculopathie proliférative non inflammatoire et une hyalinisation, en particulier dans les petits vaisseaux. La vascularite dans les séries d'autopsie est rare. On considère qu'il peut y avoir une microvasculopathie associée au CI. Différents types d'auto-anticorps sont susceptibles de jouer un rôle (anti-ADN, anti-ribosomal P, anti-NMDA, aPL, etc.). Des altérations de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peuvent permettre le passage d'immunoglobulines, de cytokines et de cellules immunitaires dans le système nerveux. Le complément peut intervenir dans ce processus. Les anti-ADN peuvent produire une cytotoxicité directe, par exemple par réactivité croisée avec d'autres récepteurs, tels que le N-méthyl-D-aspartate (''NMDA''). D'autres anticorps, tels que les aPL, sont liés à des événements vasculaires et

éventuellement à des mécanismes inflammatoires. Une augmentation des paramètres d'inflammation au niveau du cerveau (VCAM-1, interleukines, IFN- γ et TNF- α) a également été mise en évidence.

Les APL sont associés à une variété de syndromes. Ils induisent des lésions endothéliales et une thrombose. Ils interfèrent avec le système de coagulation, augmentent l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, induisent la production de facteur tissulaire et, par conséquent, la formation de thrombus. Ils favorisent l'agrégation plaquettaire et l'activation du complément. Ils sont capables d'induire une vasculopathie associée à une hyperplasie intimale sévère. Ce mécanisme peut être important dans les maladies rénales. Dans sa relation avec la pathologie neurologique et obstétricale, l'existence de mécanismes inflammatoires a été proposée. Son rôle dans l'athérogenèse est controversé. Ils peuvent avoir une réactivité avec les lipoprotéines impliquées dans la formation de la plaque. Les aPL spécifiques de l' β 2GPI peuvent se lier au LDL, formant des complexes.

Divers tableaux cliniques sont dus à une vascularite, généralement de type leucocytoclastique, affectant les petits vaisseaux. Épaississement intimal, infiltration lymphocytaire, nécrose médiatique, thrombose intraluminale et fibrose de l'adventice. Le mécanisme de base est le dépôt du CI, avec une augmentation des molécules d'adhésion et des interleukines.

Des mécanismes non directement liés à la maladie interviennent également dans les dommages dans divers tissus. Dans l'athérogenèse précoce décrite dans le lupus, il y a recrutement des cellules vers la paroi artérielle, libération de cytokines inflammatoires et des phénomènes de fibrose se produisent. Certains auto-anticorps présentent des propriétés athérogènes par formation du CI avec des LDL oxydées.

D'autres mécanismes de lésion tissulaire, responsables des différents tableaux cliniques avec lesquels le lupus peut se manifester, ont été décrits. Dans l'endocardite de Libman-Sacks, les verrues contiennent des cellules du système immunitaire, des Ig et du complément. Dans le syndrome de Sjögren, il y a une infiltration lymphocytaire des glandes lacrymales et salivaires. Une inflammation synoviale est observée dans l'atteinte articulaire, avec hyperplasie, modifications microvasculaires, dépôt de fibrine et infiltration périvasculaire [72]-[73].



Premiere Partie :
Approche Diagnostique



I. ÉTUDE CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE DU LED

Le LED est une maladie chronique, avec un début imprévisible et une évolution typiquement récurrente-rémittente, avec des phases de poussées et des périodes de rémission. En raison de sa grande variabilité et de son hétérogénéité, il n'y a pas un tableau clinique typique bien défini. Le diagnostic de la maladie se pose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques.

A. Manifestations générales

La maladie lupique peut se présenter initialement avec des symptômes non spécifiques, communs à d'autres processus, tels que fièvre, perte de poids, polyarthralgie, polymyalgie, maux de tête, malaise ou asthénie, qui peuvent rendre le diagnostic difficile. Certains patients présentant des signes cliniques isolés, tels qu'une éruption discoïde, une arthrite ou des convulsions. Dans une proportion de cas, l'atteinte initiale est multisystémique, permettant une suspicion diagnostique. La présentation peut inclure n'importe quel organe ou système. Les plus fréquents sont la peau et le système articulaire, suivis de symptômes constitutionnels non spécifiques. Dans l'anamnèse, il faut s'interroger en détail sur de multiples symptômes, actuels ou passés: Effets de l'exposition au soleil, symptômes constitutionnels (fatigue, fièvre, perte de poids, douleur), etc..

Les symptômes constitutionnels sont fréquents. La fièvre est enregistrée chez 40 à 84% des patients dans une certaine phase de la maladie, généralement avec des chiffres modérés. Elle est liée à la production de pyrogènes endogènes par les monocytes et les macrophages (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-D) et avec les produits de l'acide arachidonique. Il peut y avoir une anorexie et une perte de

poids, inférieure à 10%, chez jusqu'à la moitié des patients. Chez certains patients, il peut y avoir une prise de poids, due à un syndrome néphrotique. Le malaise général et la fatigue sont courants. Parfois, ce sont les seuls symptômes qui se présentent, fréquemment associés à une douleur généralisée [74]-[75].

B. Manifestations cutanéomuqueuses

L'atteinte cutanée dans le LED est pratiquement universelle puisqu'il peut toucher entre 72 à 85% des patients, et le spectre des manifestations est assez large, dont les lésions peuvent être divisées en spécifiques et non spécifiques [76]-[77]-[78]-[79]-[80].

1. Manifestations cutanées spécifiques

Les lésions spécifiques sont divisées en quatre sous-types, suivant la classification de Duesseldorf : lupus érythémateux cutané aigu, subaigu, chronique (qui comprend les variantes discoïde et profonde) et intermittent.

- **Lupus érythémateux cutané aigu** : Il peut être localisé ou généralisé. La forme la plus courante est l'éruption en «ailes de papillon», répartie sur le nez et les joues. Il est généralement précipité par l'exposition au soleil et s'accompagne souvent d'autres manifestations. Il apparaît chez 20 à 60% des patients. Il existe une association avec HLA-DR3. Elle peut disparaître sans séquelles, bien que des télangiectasies permanentes se produisent parfois. Une éruption cutanée généralisée est également décrite.



Figure 5: Erythème malaire en ailes de papillon [78].

- **Lupus érythémateux cutané subaigu** : Il est observé chez 10% des patients. On distingue deux formes principales: annulaire et papulo-squameuse. Les patients ont un niveau élevé de photosensibilité. Cela peut être induit par des médicaments. Il affecte les épaules, les avant-bras, le cou et le haut du torse. Il respecte généralement le visage. Il existe une relation étroite avec les anticorps anti-Ro et anti-La.



Figure 6: Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu [78].

- **Lupus érythémateux cutané chronique** : Comprend trois sous-types: Lupus discoïde (localisé ou disséminé), lupus profundus et lupus à engelure. Le lupus discoïde est observé chez 25% des patients, avec des plaques érythémateuses infiltrées en forme de pièce de monnaie, en particulier sur le visage, le cou et le cuir chevelu. Les lésions s'étendent avec l'inflammation périphérique et se résolvent avec des séquelles résiduelles (cicatrisation, atrophie, télangiectasies, hypo ou hyperpigmentation). Le lupus érythémateux profondus est caractérisé par des lésions ou des plaques nodulaires, avec ou sans lésion cutanée et enfin une lipoatrophie qui peut être douloureuse. Il apparaît sur les fesses et les cuisses, bien qu'il puisse également être vu sur le visage, le cuir chevelu, le tronc et les extrémités. Dans le lupus à engelure, il existe des plaques rouges et bleuâtres dans les zones d'exposition au froid.



Figure 7: Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue [78].



Figure 8: Lésion cutanée d'un lupus érythémateux profondus [78].



Figure 9: Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures [78].

- **Lupus érythémateux cutané intermittent** : Il se caractérise par une évolution intermittente, moins agressive, avec des papules et des plaques d'aspect urticarien dans les zones exposées. Cette section comprend le lupus érythémateux tumidus, qui est généralement associé au LED avec des manifestations plus bénignes.



Figure 10: Lésions cutanées du lupus érythémateux tumidus [78].

2. Manifestations cutanées non spécifiques

Des manifestations dermatologiques apparaissent dans le lupus que l'on retrouve dans d'autres maladies: lésions vasculaires (télangiectasies péri-unguérales, livédo racémeux, phénomène de Raynaud, vasculopathie occlusive, purpura, érythème polymorphe), mucinose papuleuse, calcinose cutanée, alopecie, érythème polymorphe, lésions des ongles, etc... Ils sont plus fréquents en période de poussée.



Figure 11: Livedo racémeux au niveau des jambes [78].

L'alopecie, appelée effluvium télogène, survient chez la plupart des patients. Il peut affecter le cuir chevelu, les sourcils, les cils, la barbe et les poils du corps. Il peut y avoir des poils «lupiques», fins et cassants, surtout au niveau frontal. Il est important de noter que contrairement à l'alopecie cicatricielle du lupus érythémateux discoïde, cette effluvium télogène est résolutif après traitement de la poussée.

La photosensibilité est définie comme une éruption cutanée ou d'autres types de lésions qui apparaissent de manière inhabituelle après une exposition à la lumière ultraviolette B. Elle apparaît chez 25 à 90% des patients atteints de LED. Certains patients sont également sensibles à la lumière ultraviolette A. Le rayonnement provient de la lumière du soleil et de sources artificielles, comme les fluorescents.

Des lésions muqueuses sont observées chez 25 à 45% des patients. Les types les plus courants sont les plaques blanchâtres en relief, les zones d'érythème, les lésions cicatricielles et les ulcères buccaux indolores.

Le diagnostic repose sur un examen physique, une étude histologique des biopsies cutanées, une immunofluorescence directe et une photoprovocation. Le constat histologique le plus caractéristique est un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périaneux appelé «dermatite d'interface», au niveau de la jonction dermo-épidermique. Parfois, il n'y a pas de preuve directe de photosensibilité, mais elle est démontrable par photoprovocation.

Le diagnostic différentiel des manifestations cutanées est large: rosacée, psoriasis, érythème polymorphe, dermatite de contact, eczéma, dermatite séborrhéique, lymphomes cutanés, etc.

3. le syndrome de Sjogren

Le syndrome de Sjögren ou kératoconjonctivite sèche, est caractérisé par une sécheresse oculaire et buccale, due à un trouble immunitaire, avec une infiltration lymphocytaire des glandes lacrymales et salivaires, et la présence d'auto-anticorps. Elle peut survenir isolément (syndrome de Sjögren primaire) ou associée à des maladies auto-immunes, telles que le LED, la PR ou une maladie thyroïdienne (syndrome de Sjögren secondaire). Il existe une relation étroite entre le syndrome de Sjögren et le LED.

Le diagnostic nécessite la présence de symptômes de sécheresse oculaire et buccale pendant une période prolongée et leur confirmation par des tests spécifiques (test de Schirmer, scintigraphie, sialographie, etc.), biopsie lacrymale et muqueuse labiale (montrant une infiltration par les lymphocytes T CD4 +) et des anomalies immunologiques (auto-anticorps tels que AAN, anti-Ro/SSA et anti-La/SSB). Les anti-Ro sont les plus fréquents.

La différenciation entre le syndrome de Sjögren primaire et un syndrome de Sjögren secondaire dans le LED peut être difficile, car les deux maladies partagent une partie des critères de classification et des symptômes.

C. Manifestations musculo-squelettiques

Les manifestations musculo-squelettiques sont parmi les plus fréquentes. Ils apparaissent chez 53 à 95% des patients, à la fois au début et au cours de l'évolution.

Les douleurs articulaires et la raideur matinale sont les premiers symptômes chez la moitié des patients. Il peut y avoir des signes inflammatoires et une arthrite franche dans 76% des cas. Elle est généralement non érosive et non déformante. Elle affecte les petites articulations des mains et des poignets, comme la PR. Les coudes et les genoux sont également touchés. Dans certaines études, elle est associée à l'aCL. L'histopathologie synoviale n'est pas spécifique, avec hyperplasie, modifications microvasculaires, dépôt de fibrine et infiltrat périvasculaire. Dans 10% des cas, il existe des nodules sous-cutanés dans les petites articulations et la face externe des mains.

La tendinite est fréquente et peut même être compliquée par une rupture du tendon. Des calcifications musculaires et périarticulaires, une chondrite des côtes, etc.. se produisent également. Un sous-groupe de patients peut présenter une synovite sévère, appelée rhus ou rhus, ainsi qu'une atteinte articulaire déformante non érosive ou une arthropathie de Jaccoud, dans les deux cas avec des caractéristiques similaires à la PR [81].



Figure 12: déformation au cours de la maladie lupique réalisant une main de Jaccoud [82]

Une nécrose osseuse avasculaire a été observée chez jusqu'à 10% des patients en relation avec des facteurs tels que la corticothérapie, le phénomène de Raynaud et la vascularite des petits vaisseaux. Cela peut être lié au SAPL. Les localisations les plus courantes sont la tête fémorale, le plateau tibial et la tête de l'humérus. Le mécanisme est la nécrose de l'os sous-chondral. Elle peut être plus fréquente chez les enfants et les jeunes [83].

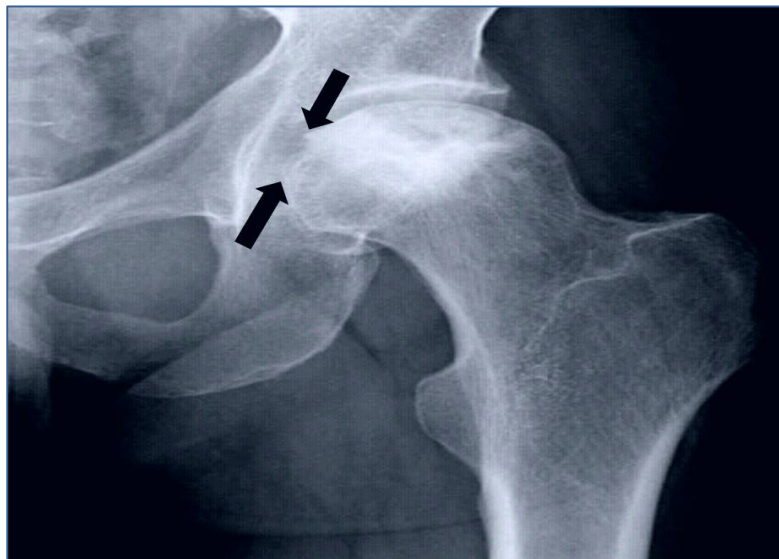


Figure 13: Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur [84].

Les myalgies sont très fréquentes, surtout en phase de poussée, avec des douleurs à la palpation, voire des myosites inflammatoires des muscles proximaux chez 5 à 11% des patients. Il peut y avoir une faiblesse proximale manifeste, qui peut conduire au diagnostic différentiel d'une myopathie médicamenteuse (corticoïdes ou antipaludiques) [83].

D. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est l'une des formes les plus fréquentes et les plus importantes de lésions viscérales au cours du LED. Elle est le prototype de la maladie à CI et elle est détectée chez 30 à 70% des patients. Presque toutes les biopsies rénales montrent des anomalies. C'est une cause majeure de morbidité et d'hospitalisation. Dans la pathogenèse, la formation et le dépôt de CI dans le rein, qui produit une inflammation glomérulaire, le recrutement de leucocytes et l'activation et la prolifération des cellules rénales.

Dans les populations multiethniques, une plus grande prédisposition est observée chez les patients noirs, hispaniques et asiatiques, par rapport aux patients d'origine caucasienne. Le risque de l'atteinte rénale est plus élevé chez les hommes. En outre, il peut y avoir une incidence plus élevée dans les pays en développement.

L'analyse de l'urine est la principale méthode de détection et de surveillance des atteintes rénales. Les principales manifestations sont la protéinurie et l'hématurie. La protéinurie peut indiquer une maladie inflammatoire glomérulaire ou tubulo-interstitielle. Les cylindres granuleux et gras sont associés à des états de protéinurie, tandis que les cylindres de globules rouges, de leucocytes ou mixtes indiquent des états néphrétiques.

Les directives internationales définissent la néphrite en fonction des taux de protéinurie ($> 0,5$ g/24 heures, ou $> 3+$ dans un échantillon isolé, ou un rapport créatinine/protéine $> 0,5$ dans un échantillon isolé) et/ou la présence d'un sédiment urinaire actif (cylindres hématiques, granulaires ou mixtes) [85].

Les tests standards de la fonction rénale, la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine, sont considérés comme insensibles pour détecter les modifications du taux de filtration glomérulaire, car ils peuvent sous-estimer la gravité de la maladie rénale.

Il existe une certaine corrélation entre la maladie rénale et des paramètres biologiques tels qu'une diminution du complément et une augmentation des AAN. Il peut également y avoir une relation avec la présence d'anti-Sm. L'insuffisance rénale est associée à des manifestations hématologiques, cutanées, pleuropulmonaires et neurologiques.

La biopsie rénale est la meilleure méthode pour déterminer le degré d'atteinte rénale. Sur le plan histologique, des combinaisons variables de lésions vasculaires, glomérulaires et tubulo-interstitielles sont observées. Il existe trois modèles: mésangial (avec hypercellularité mésangiale), endothélial (avec accumulation de leucocytes, lésion endothéliale, dépôt des CI) et épithélial ou membraneux (avec atteinte podocytaire).

Le mésangial est associé à une hématurie microscopique et à une protéinurie dans le rang sous-néphrotique, avec préservation de la filtration glomérulaire. Dans l'endothélium, il y a généralement une diminution soudaine de la filtration, une hématurie et une protéinurie variable. Au niveau épithélial ou membraneux, il existe une protéinurie et un syndrome néphrotique, avec une filtration glomérulaire préservée.

Chaque patient doit être classé en fonction des résultats histologiques, pour guider le traitement avec précision et déterminer le pronostic. La classification la plus utilisée est celle publiée en 2004 par l'International Society of Nephrology (ISN) et la Renal Pathology Society (RPS), communément appelée la classification ISN/RPS 2003 de la néphropathie lupique [86].

Classe I. Néphrite lupique mésangiale minimale.	Glomérules normaux, dépôts mésangiaux minimes
Classe II. Néphrite lupique proliférative mésangiale	Hypercellularité et légère expansion mésangiale pure en microscopie optique, dépôts mésangiaux en immunofluorescence
Classe III. Néphrite lupique focale	Lésions dans <50% des glomérules avec lésions endocapillaires ou extracapillaires, dépôts sous-endothéliaux, avec ou sans atteinte mésangiale. Il peut y avoir des lésions actives (A) ou chroniques (C)
Classe III (A)	-Lésions actives (néphrite lupique proliférative focale)
Classe III (A/C)	-Lésions actives et chroniques (proliférative focale et sclérosante)
Classe III (C)	-Lésions cicatricielles chroniques (néphrite lupique sclérosante focale)
Classe IV. Néphrite lupique diffuse	Lesiones en t 50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además las lesiones pueden ser segmentarias (menos de la mitad del ovillo del glomérulo) o globales (más de la mitad), determinando las clases de nefritis difusa segmentaria (IV-S: cuando t 50% de los glomérulos tiene lesiones segmentarias) o nefritis difusa global (IV-G: cuando t 50% de los glomérulos tienen lesiones). Se incluyen también casos con depósitos en “asa de alambre
Classe IV-S (A)	-Lésions segmentaires actives (néphrite lupique proliférative segmentaire diffuse)
Classe IV-G (A)	-Lésions globales actives (néphrite lupique proliférative focale diffuse)
Classe IV-S (A/C)	-Lésions segmentaires actives et chroniques (néphrite lupique proliférative segmentaire diffuse et lupique sclérosante)
Classe IV-G (A/C)	-Lésions globales actives et chroniques (néphrite lupique proliférative globale segmentaire diffuse et lupus sclérosant)
Classe IV-S (C)	-Lésions chronique (néphrite lupique sclérosante segmentaire diffuse)
Classe IV-G (C)	-Lésions globales chroniques (néphrite lupique sclérosante globale diffuse)
Classe V. Néphrite lupique membraneuse	Épaississement de la membrane basale glomérulaire avec dépôts immunitaires globaux ou segmentaires dans la face sous-épithéliale de la membrane basale; avec ou sans altérations mésangiales. Il peut apparaître en combinaison avec les classes III ou IV. Vous pouvez avoir un degré avancé de sclérose. Très similaire aux formes idiopathiques dans les premiers stades
Classe VI. Néphrite lupique sclérosée	(néphrite lupique de stade avancé). 90% d'implication des glomérules. Il n'y a aucun signe de maladie glomérulaire active résiduelle

Tableau I: Classification de la néphropathie lupique selon les critères ISN/RPS, 2003 [86].

Classe	Résultat anatomo-pathologique
Lésions glomérulaires actives	1. Hypercellularité endocapillaire avec ou sans infiltration leucocytaire, diminution des lumières capillaires 2. Caryorrhexis et nécrose fibrinoïde 3. Croissants cellulaires 4. Thrombes hyalins (agrégats intraluminaux immunitaires) et «boucles métalliques» (dépôts sous-endothéliaux en microscopie optique) 5. Infiltration de leucocytes glomérulaires ou rupture de la membrane basale glomérulaire
Lésions tubulo-interstitielles actives	Infiltration de cellules mononucléées
Lésions glomérulaires chroniques	1. Sclérose glomérulaire (segmentaire ou globale) 2. Croissants cellulaires
Lésions tubulo-interstitielles chroniques	1. Fibrose interstitielle 2. Atrophie tubulaire

Tableau II: Classification ISN/RPS des types des lésions histologiques: actives et chroniques [86].

La classification a montré une bonne corrélation interobservateur et une correspondance adéquate avec les résultats cliniques et le pronostic, comme nous pouvons le voir dans le tableau 3 [87].

Classe	Résultats cliniques et paraclinique
Classe I. Néphrite lupique mésangiale minimale	Créatinine sérique normale, bilan urinaire sans altérations. Découverte occasionnelle
classe II. Néphrite lupique proliférative mésangiale	Créatinine sérique normale; hématurie microscopique ou protéinurie non néphrotique En cas d'apparition d'un syndrome néphrotique, exclure la podopathie
Classe III. Néphrite lupique focale	Protéinurie et hématurie Parfois syndrome néphrotique, hypertension et augmentation de la créatininémie La progression vers l'insuffisance rénale dépend du pourcentage de glomérules touchés Peut évoluer vers la classe IV
Classe IV. Néphrite lupique diffuse	Forme la plus fréquemment biopsiée : Hématurie, protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, hypertension artérielle Associée à un titre anti-ADN élevé et à une hypocomplémentémie Peut évoluer vers une insuffisance rénale
Classe V. Néphrite lupique membranaire	Protéinurie ou syndrome néphrotique avec fonction rénale normale, hypertension et microhématurie En général, faible activité immunologique
Classe VI. Néphrite lupique sclérosée	Altération progressive de la fonction rénale, associée à une protéinurie et des sédiments normaux

Tableau III: Corrélation entre la classe de la néphrite et les résultats examens cliniques et paracliniques [86]-[87].

Les principales indications d'une biopsie rénale sont :

- Protéinurie >0,5 g en 24 heures
- Rapport protéines/créatinine dans l'urine >0,5 dans un échantillon d'urine du matin
- Rapport protéines/créatinine >0,5 dans l'urine de 24 heures, ou sédiment urinaire actif, ou une altération inexplicée de la fonction rénale

En l'absence de protéinurie ou d'altérations sédimentaires significatives, la biopsie rénale n'est pas recommandée.

La biopsie permet de différencier les caractéristiques liées à la maladie active et d'autres types chroniques et irréversibles, ainsi que d'écarter d'autres étiologies [85].

Une biopsie répétée peut être indiquée chez les patients présentant une augmentation ou une réapparition de protéinurie, un syndrome néphrotique ou un sédiment actif, une augmentation de la créatinine sérique ou une progression vers une insuffisance rénale. Il peut également être indiqué en cas de doute sur le degré d'activité ou si une maladie non liée au LED est suspectée.

Outre la biopsie, l'utilité éventuelle de marqueurs tels que les anti-nucléosomes et les anticorps anti-C1q a été étudiée. Les anticorps anti-nucléosomes peuvent être positifs même dans un sous-ensemble de patients négatifs anti-ADNdb. Les anti-C1q ont une bonne corrélation avec le degré d'activité et le sous-type de néphrite proliférative [88].

E. Manifestations neuropsychiatriques (NPSLE)

Le LED peut affecter le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux autonome (SNA). C'est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les manifestations sont multiples et la physiopathologie de la majorité est mal comprise. L'impact sur la qualité de vie est considérable.

Les troubles graves les plus courants sont les maladies vasculaires cérébrales et les convulsions, qui peuvent atteindre une incidence comprise entre 5 et 15%, tandis que des troubles cognitifs sévères, chorée, psychose ou neuropathie sont observés dans 1 à 5% [89].

28 à 40% des tableaux cliniques de NPSLE sont détectés au moment du diagnostique ou avant. Jusqu'à 50 à 60% des cas surviennent au cours de la première année d'évolution de la maladie. Les principaux facteurs de risque associés au NPSLE sont: le degré d'activité de la maladie, les manifestations neuropsychiatriques antérieures et l'aPL [91].

On peut définir plusieurs types de NPSLE en fonction de leur étiopathogénèse: inflammatoire, ischémique et secondaire. Le premier est corrélé à une activité lupique élevée et est associé à un dysfonctionnement cognitif. Chez les patients ischémiques, il existe une prévalence élevée des IgG anti-cardiolipine (aCL). Le NPSLE secondaire est lié à des facteurs tels que l'insuffisance rénale sévère et l'utilisation de corticoïdes [92].

Dans les études histologiques, les lésions les plus fréquentes sont les vascularites, avec une vasculopathie proliférative non inflammatoire et une hyalinisation, en particulier dans les petits vaisseaux. Cependant, la pathogénèse

est probablement multifactorielle: auto-anticorps, inflammation, altérations vasculaires, etc. Le rôle de la microvasculopathie associée au CI est important. Dans les syndromes à médiation auto-anticorps, il peut y avoir une neurotoxicité directe et une activation du complément. Il existe une relation avec les anticorps anti-ADN, aPL, anti-ribosomique protéine P, anti-histone et anti-Sm. Chez 25% des patients, il peut y avoir une réactivité croisée entre les anticorps anti-ADN et anti-NMDA. Ceux-ci sont associés à une neurotoxicité dans les encéphalopathies auto-immunes. Les mécanismes vasculaires sont importants. Ils peuvent avoir une origine thrombotique ou inflammatoire. Une augmentation des paramètres d'inflammation a été mise en évidence au niveau du cerveau (VCAM-1, interleukines, IFN- γ et TNF- α) [90].

Le neurolupus a été associé à l'aPL, possiblement lié au risque d'accidents vasculaires et de troubles cognitifs. Les aCL sont corrélés aux troubles cognitifs, à la dépression, à la psychose, à la chorée, aux crises d'épilepsie et à la migraine. Dans d'autres études, il existe une association plus étroite avec l'anticoagulant lupique [90]-[91].

Il n'y a pas d'association spécifique entre chaque auto-anticorps et des syndromes spécifiques, bien qu'une corrélation ait été observée entre les anticorps anti-ribosomiaux de la protéine P et la psychose [91].

Un comité multidisciplinaire de l'American College of Rheumatology a publié des critères de classification des cas et a défini 19 «syndromes neuropsychiatriques de lupus», utiles dans les études et dans la pratique clinique courante.

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méningite aseptique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante aiguë (syndrome de Guillain-Barré)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral) ▪ Syndrome de démyélinisation ▪ Céphalée (y compris migraine et hypertension intracrânienne) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble du système nerveux autonome
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble du mouvement (chorée) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mononeuropathie (isolée, multiple)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myélite transverse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myasthénie grave
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crise convulsive 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteinte des paires crâniennes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome confusionnel aigu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plexopathie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble anxieux 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyneuropathie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dysfonctionnement cognitif 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trouble de l'humeur 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychose 	

Tableau IV: les syndromes neuropsychiatriques dans le LED selon l'American College of Rheumatology [92].

Il n'y a pas de protocole de diagnostic standardisé pour le NPSLE. Le diagnostic différentiel est effectué avec d'autres étiologies, telles que les infections du SNC, les effets médicamenteux, le purpura thrombocytopénique thrombotique, l'urémie, les affections métaboliques et électrolytiques et le lymphome du SNC.

Des examens complémentaires (neuroimagerie, électroencéphalogramme, étude du LCR, bilan neuropsychologique, etc.) montrent des altérations très variées et permettent d'exclure d'autres causes. L'IRM montre des lésions focales ou diffuses. Dans de nombreux cas, il existe des lésions silencieuses sans symptômes. Chez une proportion de patients, la corrélation clinique-radiologique est faible. La tomographie par émission de positrons montre des anomalies à la fois en phase active et en phase de repos [89]-[90].

F. Manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques comprennent les atteintes péricardiques et myocardiques, les cardiopathies ischémiques, les troubles de conduction et les valvulopathies [94].

1. Atteinte péricardique

La péricardite est la manifestation cardiovasculaire la plus fréquente, détectable à l'échocardiographie chez 16 à 100% des patients et avec des symptômes chez 25%. Il peut y avoir un épanchement péricardique avec des caractéristiques d'exsudat, des anticorps anti-ADN, un taux faible du complément et des CI. Cela peut être hémorragique. Elle est parfois associée à une pleurésie. Une proportion des cas est due à une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique, une hypothyroïdie ou une infection.

2. Dysfonctionnement myocardique

Le dysfonctionnement myocardique est associé à l'HTA et à l'ischémie myocardique. Il peut y avoir un dysfonctionnement systolique et diastolique. Dans des cas isolés, il peut être attribué à une toxicité des antipaludiques. La myocardite est observée dans 50% des autopsies. Il peut y avoir une infiltration de plasmocytes et de lymphocytes. Il a été associé à des auto-anticorps anti-RNP, anti-Ro et anti-myocardiques.

3. Troubles de conduction

Il existe un risque de bloc de haut grade chez les nouveau-nés des femmes atteintes de LED avec présence d'anticorps anti-Ro/SSA et, dans une moindre mesure, anti-La chez la mère et le nouveau-né. Cette association n'est pas observée chez les adultes. Il est également associé à des anticorps anti-U1RNP et à des anomalies de conduction.

4. Atteinte valvulaire

La prévalence des atteintes valvulaires dans le LED est de 18 à 74% dans les études échographiques, allant de l'épaississement valvulaire avec ou sans dysfonctionnement, aux lésions caractéristiques de l'endocardite de Libman-Sacks.

Un épaissement valvulaire non infectieux ou des végétations se produisent en particulier dans les valves mitrale et aortique. Ils s'associent au SAPL. Les végétations contiennent des cellules du système immunitaire, des Ig et du complément. Chez les patients atteints d'aPL, il existe également un dépôt d'anticorps anti- β 2-glycoprotéine I. Elle peut survenir silencieusement ou similaire à une endocardite infectieuse. Il n'a pas de traitement spécifique.

G. Manifestations vasculaires

1. Athérosclérose et accidents thrombotiques

Le risque vasculaire global est accru dans le LED. Une athérosclérose accélérée est observée et le risque d'accidents vasculaires est augmenté. Les mécanismes immunitaires et inflammatoires sont susceptibles de jouer un rôle déterminant. Les atteintes rénales, l'hypertension et le syndrome métabolique sont des facteurs supplémentaires [95].

Le risque global d'accidents cardiovasculaires est associé à l'activité de la maladie, aux dommages accumulés, à la présence de facteurs de risque vasculaires classiques et à un anticoagulant lupique circulant.

La prévalence des cardiopathies ischémiques est de 8 à 16% avec une forte prévalence chez les jeunes femmes. Le risque de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral est significativement plus élevé que dans la population générale.

La prévalence des lésions d'athérosclérose dans les autopsies de jeunes femmes atteintes de LED est beaucoup plus élevée que celle des femmes en bonne santé.

Dans certaines études, les événements veineux surviennent plus tôt, associés à des facteurs liés au LED et à la vascularite, tandis que les événements artériels surviennent dans les phases ultérieures, chez les patients présentant des taux plus élevés de lésions accumulées, un syndrome néphrotique et des facteurs de risque vasculaires classiques.

La participation de mécanismes immunologiques et inflammatoires, avec de multiples médiateurs cellulaires et humoraux, a été proposée dans l'athérogenèse. Il y a recrutement des cellules vers la paroi artérielle, libération de cytokines pro-inflammatoires et, à un stade avancé, des phénomènes de fibrose. Certains auto-anticorps, en particulier les IgG, présentent des propriétés athérogènes par formation de CI avec des LDL oxydées.

Les aPL sont un facteur fréquemment associé aux maladies cardiovasculaires. Ils induisent des lésions endothéliales et une thrombose et sont associés à une maladie de l'artère rénale, avec une possible hypertension secondaire. Les aPL augmentent le risque d'IM, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie artérielle périphérique plus de 4 fois. Son rôle dans l'athérogenèse est controversé.

Les aPL interfèrent avec le système de coagulation, augmentent l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, induisent la production de facteur tissulaire et, par conséquent, la formation de thrombus. Ils favorisent également l'agrégation plaquettaire et l'activation du complément [96]-[97].

2. Vascularite

Une vascularite avec atteinte cutanée ou viscérale peut survenir dans le LED. Il affecte généralement les petits vaisseaux, sous forme de vascularite leucocytoclastique, d'épaississement intimal, de nécrose des médias et de fibrose de l'adventice.

Les organes les plus fréquemment touchés sont: la peau, le nerf périphérique, le système digestif, les reins, les coronaires et le cerveau.

L'atteinte cutanée est la plus fréquente, surtout chez les enfants, avec 80 à 90% des cas. Il présente des lésions érythémateuses ou violacées ponctuelles sur les coussinets des doigts ou des paumes, un purpura, des ulcères superficiels. Dans plus de 20%, il peut être associé à une cryoglobulinémie, avec ou sans infection par le virus de l'hépatite C. Le mécanisme de base le plus important est le dépôt de CI, avec une augmentation des molécules d'adhésion et des interleukines.

La vascularite viscérale est moins fréquente avec une mononévrite multiple, vascularite abdominale (artérite mésentérique), artérite coronaire et artérite des gros vaisseaux, touchant l'aorte et ses branches. Les manifestations viscérales sont associées à une activité plus élevée de la maladie et à un pronostic plus défavorable. Ils sont également associés à des taux AAN et anti-ADN élevés, à de faibles niveaux de complément et à une anémie. L'étude clinique, radiologique et histologique (avec biopsie de la peau, du nerf sural, etc.) est importante pour un diagnostic précis [98]-[99].

3. Phénomènes vasomoteurs : Phénomène de raynaud

Le phénomène de Raynaud est un vasospasme paroxystique des doigts qui est observé dans le LED et d'autres maladies auto-immunes. Il représente une forme de dysautonomie, avec un contrôle neuro-endothélial altéré du tonus vasculaire. Il est identifié chez 10 à 57% des patients. Il peut apparaître des années avant le diagnostic de LED. Il a une relation inverse avec la maladie rénale. Elle est généralement associée à l'arthrite, à l'éruption malarique et à la photosensibilité. Il peut également y avoir une réactivité vasculaire anormale au froid.



Figure 14: syndrome de Raynaud [100].

H. Manifestations pleuropulmonaires

L'atteinte pulmonaire est fréquente dans le LED avec des lésions variées: bronchopneumonie, hémorragie, épanchement pleural, pneumonie interstitielle, nécrose fibrinoïde, etc. Il y a fréquemment une occlusion vasculaire et des changements chroniques ultérieurs.

45 à 60% des patients ont des douleurs pleurétiques, avec ou sans épanchement. Un épanchement pleural se produit avec une expression clinique à 50% et il est généralement exsudat et bilatéral.

La pneumonie survient dans 1 à 4% des cas, avec un début aigu avec de toux, dyspnée, douleur thoracique, fièvre et hypoxémie. Il peut y avoir une hémorragie pulmonaire et alvéolaire, une complication rare mais très grave. Elle est associée à des titres anti-ADN élevés et à une maladie extrapulmonaire active.

Une autre complication rare mais potentiellement grave est l'hypertension pulmonaire (HTAP). Elle a été corrélée à la présence d'anticorps anti-RNP, de facteur rhumatoïde et d'aPL.

Dans le syndrome du «shrinking lung» (poumon évanescent ou décroissant), une dyspnée survient, avec une diminution de l'expansion pulmonaire, une absence d'atteinte pulmonaire dans l'imagerie, une élévation du diaphragme et une réduction frappante de la capacité vitale. On pense qu'il est produit par l'altération des muscles respiratoires. Des symptômes d'obstruction des voies respiratoires ont également été décrits [101].



Figure 15: Radiographie du thorax : cardiomégalie et pleurésie gauche [102]

I. Manifestations hématologiques et lymphatique

Les altérations hématologiques, principalement les cytopénies, sont fréquentes dans le LED et elles sont détectées à n'importe quelle phase de la maladie [103].

1. Anémie

L'anémie est fréquente et est liée à de multiples facteurs: hémolyse, hémorragie, insuffisance rénale, médicaments, infections, hypersplénisme et troubles de la moelle osseuse. L'anémie hémolytique auto-immune survient chez 10% des patients. Il peut y avoir un test de Coombs positif sans hémolyse. Les

anticorps impliqués sont généralement chauds et de type IgG. Il peut être associé aux aPL. L'association avec la thrombocytopénie (syndrome d'Evans) est également décrite

2. Leucopénie

Selon les critères de l'ACR, la leucopénie est définie comme un comptage inférieur à 4000/mm³ en deux prélèvements ou plus. Elle apparaît chez 50% des patients, en particulier dans les poussées. Son origine est une production plus faible et une augmentation de la destruction périphérique médiée par les auto-anticorps. L'effet des médicaments doit être pris en compte. La neutropénie contribue à l'augmentation du risque infectieux. La lymphopénie est observée dans 20 à 90% des cas, affectant principalement lymphocytes T CD4+.

3. Thrombocytopénie

Une thrombopénie modérée est observée chez 50% des patients. Seuls 10% ont des taux inférieurs à 50 000/mm³. Elle reste généralement stable à des niveaux modérés, avec des baisses plus importantes dans les poussées. La destruction est le principal mécanisme dans le LED, par le biais d'anticorps anti-plaquettaires, de la consommation microangiopathique ou de l'hypersplénisme.

Un purpura thrombocytopénique idiopathique ou immun est également décrit. Les auto-anticorps responsables sont différents de ceux impliqués dans la thrombopénie couramment rencontrée dans le LED. Il peut y avoir des facteurs supplémentaires, tels que l'aPL et l'anticoagulant lupique.

Un purpura thrombocytopénique thrombotique survient occasionnellement, avec une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique, de la fièvre et des manifestations neurologiques et rénales. Il peut être associé aux aPL. La pathogenèse est probablement auto-immune. Les complications rénales sont particulièrement fréquentes. Une autre cause rare de thrombopénie est le syndrome d'activation macrophagique.

4. Autres manifestations hématologiques

La myélofibrose avec prolifération clonale de précurseurs myéloïdes et production de stroma fibreux. Elle peut produire des cytopénies par une mauvaise hématopoïèse. Elle est incluse dans le diagnostic différentiel des cytopénies qui ne répondent pas au traitement conventionnel.

Le syndrome hémophagocytaire est une maladie fébrile sévère caractérisée par une pancytopénie, une hépatosplénomégalie, une adénopathie et une insuffisance hépatique. L'activation des macrophages se produit, avec phagocytose des cellules sanguines.

5. Les adéopathies

Une adénopathie est décrite chez 40% des patients, en particulier chez les jeunes et à n'importe quelle phase de la maladie. Il s'agit généralement d'une adénopathie non douloureuse, de localisation cervicale, axillaire et inguinale. L'étude histologique montre un schéma réactif, avec hyperplasie et des zones nécrotiques. Parfois, une lymphadénite nécrosante.

La splénomégalie est détectée chez 10 à 45% des patients, en particulier pendant les phases actives. Il n'y a pas d'association stricte avec les cytopénies.

J. Manifestations digestives: gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques

1. Atteintes gastro-intestinales

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes, avec une prévalence de 15 à 75%. Son expression clinique est relativement non spécifique. La dyspepsie, douleurs abdominales, ainsi que les nausées et les vomissements sont courants. Les ulcères buccaux sont également fréquents et font même partie des critères de classification. Des douleurs pharyngées et une dysphagie sont rapportées avec une certaine fréquence. Ils peuvent être liés à des lésions de la muqueuse buccale et pharyngée ou à une hypomotilité œsophagienne. L'ulcère gastroduodéal a une incidence élevée. Le traitement par corticostéroïdes ou anti-inflammatoires peut augmenter son incidence. Au niveau gastrique, des cas d'ectasie vasculaire antrale ont également été décrits.

L'atteinte vasculaire mésentérique est l'une des affections les plus graves. Il survient plus fréquemment chez les patients atteints de vascularite dans d'autres organes et avec une maladie active. Il se présente comme un abdomen aigu, ou insidieux. Les vaisseaux de petit calibre sont principalement touchés, en particulier au niveau du caecum et de l'iléon terminal. Les complications possibles comprennent la perforation, l'occlusion et l'infarctus intestinal. La vasculopathie mésentérique est également associée à la présence d'aPL. Les lésions vasculitiques sont généralement focales et segmentaires, avec infiltration lymphocytaire, dépôt d'IC et thrombose intraluminaire. Dans les cas graves, il peut y avoir une ulcération, une hémorragie, une crise cardiaque et même une perforation. La mortalité peut être élevée.

Des anomalies de la motilité, une pseudo-obstruction, une malabsorption, une entéropathie perdante en protéines et des maladies du côlon (colite lupique, colite ulcéreuse, etc.) ont été décrites. Tenir compte des symptômes attribuables aux effets indésirables des médicaments et aux infections abdominales. L'athérosclérose prématurée peut également être à l'origine d'une atteinte vasculaire. Une possible maladie inflammatoire de l'intestin chez un patient atteint de LED peut être difficile à diagnostiquer [104]-[105].

2. Atteintes hépatiques

L'atteinte hépatique est courante. Les anomalies biologiques modérées sont fréquentes, liées aux phases d'activité ou aux médicaments. Il y a une hépatomégalie dans 25% ,une stéatose qui est liée à la maladie ou au traitement stéroïdien ,une cirrhose sur une hépatite chronique active et une hépatite granulomateuse. Une atteinte vasculaire hépatique peut être associée à l'aPL.

3. Atteinte pancréatique

La pancréatite est rare. Elle peut être attribuée au LED lui-même, par un mécanisme vasculitique ou à une thrombose en relation avec l'aPL. D'autres causes doivent être exclues, telles que les médicaments (corticoïdes, azathioprine) ou consommation d'alcool.

4. Ascite

L'ascite est détectée chez 8 à 11% des patients. Les causes possibles sont la vascularite mésentérique, la pancréatite ou la perforation. Une origine infectieuse doit être exclue. D'autres étiologies telles que l'insuffisance cardiaque, l'hypoalbuminémie et le syndrome néphrotique, et même des infections, comme la tuberculose, sont observées dans l'ascite chronique.

K. Manifestations ophtalmologiques

Les atteintes les plus fréquentes sont: lésions des paupières, kératoconjonctivite sèche, iridocyclite, vascularite rétinienne, maladie vasculaire occlusive, choroïdopathie et neuropathie optique. La kératoconjonctivite sèche est observée chez un tiers des patients atteints de LED et peut être associée au syndrome de Sjögren. La myosite et la panniculite peuvent être présentes et se propager aux tissus voisins. Dans le segment antérieur, il y a différentes atteintes: kératite ponctuée ou ulcéreuse, épisclérite, sclérite, etc...[106].

L. Manifestations auditives et vestibulaires

La surdité neurosensorielle et les troubles vestibulaires sont décrits avec une fréquence relative dans le LED. L'incidence de la perte auditive avec différents niveaux de gravité atteint 19% dans certaines études. Une surdité soudaine, d'origine vasculitique possible, associée ou non à l'AAN et aPL, est même décrite. Elle peut être associée à une pathologie vestibulaire. Il n'y a pas de relation claire avec les poussées [107].

II. ÉTUDE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES : BILAN INFLAMMATOIRE ET PROFIL IMMUNOLOGIE DU LED

A. Bilan inflammatoire

L'élévation de la vitesse de sédimentation (VS) est présente chez 50 à 94% des patients, c'est un indicateur d'activité sensible mais peu spécifique. Les taux moyens de protéine C-réactive (CRP) sont modérément élevés, sauf dans certaines manifestations, telles que la sérite, mais des niveaux très élevés suggèrent une infection intercurrente.

L'hypoalbuminémie est fréquente, comme dans d'autres processus chroniques, une augmentation des α -globulines et d'autres protéines associées à l'inflammation (α -foetoprotéine, α 1-antitrypsine, α 2-macroglobuline, etc.). La β 2-microglobuline peut augmenter au cours des phases d'activité ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il existe également une élévation polyclonale des γ -globulines. Chez 2 à 4% des patients, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est détectée, en particulier les IgG [108].

B. Les auto-anticorps dans le LED.

La présence d'auto-anticorps est l'une des caractéristiques du LED. Ce sont des immunoglobulines qui réagissent avec leurs propres composants. Ils se caractérisent par leur grande variété.

Au fil des années, jusqu'à 180 spécificités différentes ont été décrites, probablement le nombre le plus élevé parmi les maladies auto-immunes, bien que seules quelques-unes soient courantes.

Les auto-anticorps les plus importants sont dirigés contre les antigènes nucléaires. La plupart des patients présentent des AAN à un moment de leur évolution. Son absence chez les patients diagnostiqués avec un LED (lupus séronégatif) est très peu fréquente [109].

Auto-anticorps	Sensibilité dans le LED	Spécificité dans le LED	Autres maladies
AAN (HEp-2, IFI)	98%	Non	Beaucoup
Anti-ADNdb	50%	Oui (95%)	-
Anti-histone	50%	Non	LIM, ScS, arthrite juvénile
Anti-C1q	30%	Non	Vascularite due à CI
Anti-Sm	10%	Oui (99%)	-
Anti-Ro60	40%	Non	Sjögren
Anti-La/SSB	20%	Non	Sjögren
Anti-U1RNP	20%	Non	MCTD
Facteurs rhumatoïdes	20%	Non	PR, Sjögren
Anti-cardiolipine IgG	20%	Non	SAPL primaire
Anti-cardiolipine IgM	10%	Non	SAPL primaire
Anticoagulant lupique	10%	Non	SAPL primaire

Tableau V: les principaux auto-anticorps détectés chez les patients atteints de LED.

IFI: Immunofluorescence indirecte. **LIM:** lupus induit par médicaments. **ScS:** sclérose systémique.

CI: complexes immuns. **MCTD:** Maladie du tissu conjonctif mixte. **PR:** polyarthrite rhumatoïde.

SAPL: syndrome des antiphospholipides [110].

Dans des échantillons de patients atteints de LED prélevés des années avant l'apparition des symptômes, la présence d'auto-anticorps est détectée, ce qui montre que leur synthèse commence bien avant l'apparition des symptômes ou le diagnostic de la maladie.

Une certaine «hiérarchie temporelle» a été observée, avec l'apparition des anticorps AAN, anti-Ro, anti-La et aPL, parfois des années avant les symptômes. Par la suite, des anti-Sm et des anti-RNP apparaissent, parfois quelques mois avant le diagnostic ou coïncidant avec l'apparition des symptômes. Les anti-ADNdb apparaissent à mi-chemin entre les deux groupes [111]-[112].

Peu de temps avant le diagnostic, il y a une accumulation progressive de nouvelles spécificités d'auto-anticorps. Avec ces résultats, l'existence d'une phase initiale d'auto-immunité sans symptômes mais avec des résultats de laboratoire positifs, et une phase ultérieure ou d'auto-immunité pathogène, caractérisée par la présence d'anticorps pathogènes et de symptômes cliniques, conduisant au diagnostic, a été proposée.

Le risque de transition d'une phase à une autre, c'est-à-dire la probabilité qu'une personne ayant des résultats biologiques positifs développe la maladie, n'est pas connu [112].

1. Anticorps antinucléaires (AAN)

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont dirigés contre les composants nucléaires. Le terme peut être inexact, car les techniques utilisées pour le déterminer détectent également des anticorps contre d'autres composants cellulaires (enveloppe nucléaire, appareil mitotique, et même le cytoplasme ou la membrane cellulaire) [108]-[113].

Le phénomène des cellules LE («phénomène LE») a été la première technique permettant la détection de l'AAN et le premier marqueur sérologique du LED. Il consiste en la visualisation de leucocytes (neutrophiles ou monocytes) avec du matériel homogène à l'intérieur, résultat d'une opsonisation après avoir été exposé au sérum de patients atteints de lupus. Au fil du temps, les anticorps responsables se sont avérés être de type anti-ADN/histone. Par la suite, d'autres techniques ont été utilisées, basées sur la réactivité contre les antigènes nucléaires des tissus humains et animaux [114].

Les principaux tests de dépistage AAN sont des tests d'immunofluorescence indirecte (IFI) qui utilisent des cellules hépatiques de rongeurs ou des cellules épithéliales humaines (cellules HEp2 ou «lignée cellulaire de carcinome épidermoïde humain», dérivée d'un carcinome du larynx) comme substrat, qui peuvent être cultivées en laboratoire, ou des variantes de cette lignée cellulaire, telles que Hep2000. Le test IFI sur HEp2 est considéré comme la norme actuelle pour la détection d'AAN, avec une sensibilité de 95%. Il présente également l'avantage de détecter des auto-anticorps très variés. Le résultat est spécifié semi-quantitativement comme la dilution maximale à laquelle un sérum montre une réactivité. Comme nous le verrons, l'aspect de coloration est également analysé visuellement. Il existe des modalités automatisées pour la quantification et la définition du modèle IFI. Il existe des techniques ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ou direct immunoenzymatic assay), à sensibilité variable, généralement inférieure à l'IFI, ainsi que des techniques d'hémagglutination et d'immunoprécipitation [108].

Un test AAN positif doit être toujours corrélé aux données cliniques. Chaque laboratoire établit des gammes de référence. Il peut y avoir des AAN positifs chez les individus en bonne santé, plus fréquemment avec l'âge. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, l'AAN est détectée dans 10 à 35%. Plus le titre est élevé, plus la probabilité qu'une maladie auto-immune existe. Le point de coupure pour définir un titre significatif est généralement de 1/80, avec une sensibilité de 98,1%. Un titre de 1/160 a une sensibilité de 95,4%. Les valeurs inférieures à 1/160 ou aux 95 percentiles d'une population en bonne santé réduisent considérablement la probabilité de LED [113]-[114].

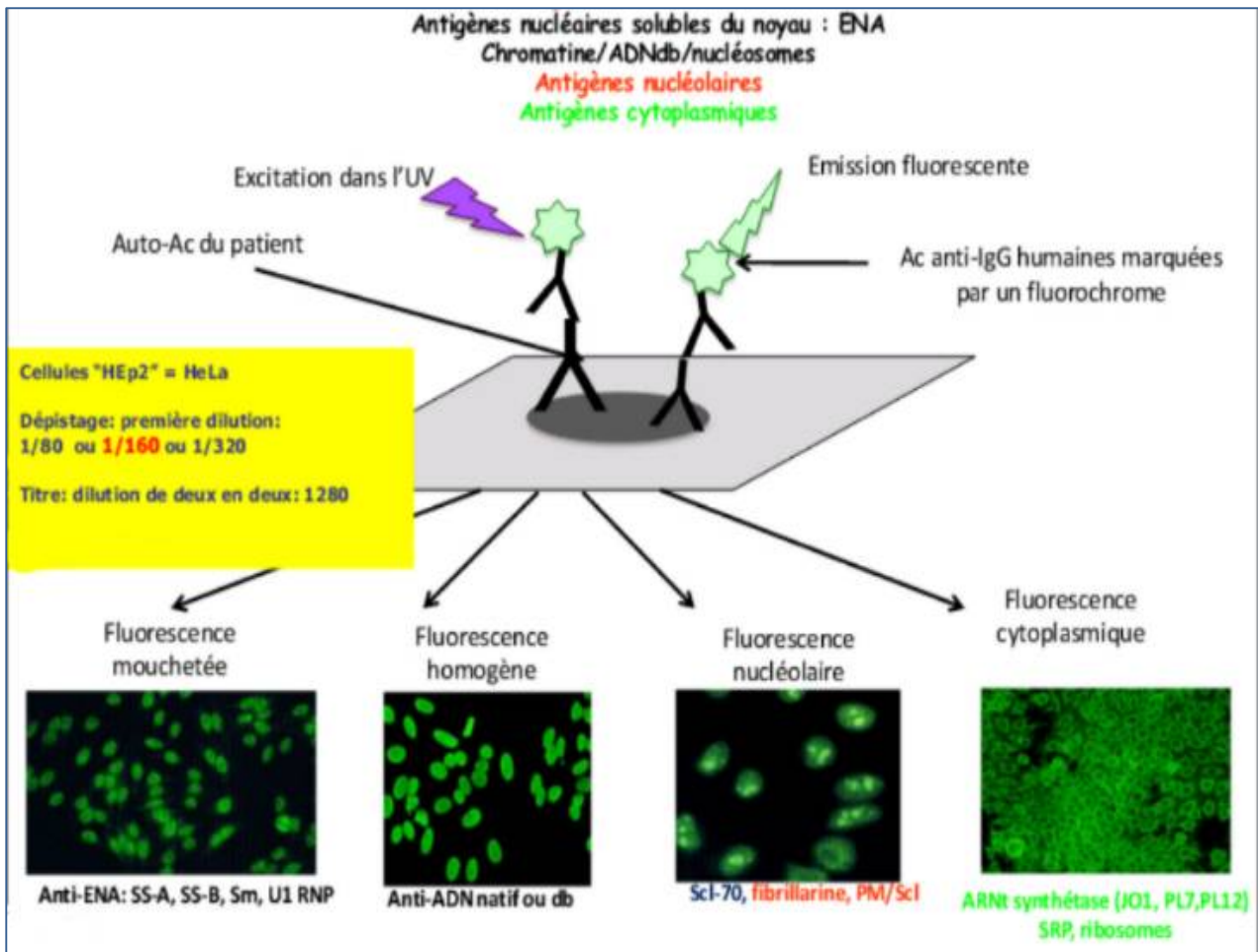


Figure 16: Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte [115].

Les AAN sont également détectés dans d'autres maladies auto-immunes, telles que la sclérodermie, la polymyosite, la dermatomyosite, la PR, le syndrome de Sjögren, la maladie du tissu conjonctif mixte (MCTD), la thyroïdite auto-immune, l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, etc... On les retrouve également dans le lupus induit par les médicaments (LIM) ou associé à un traitement par plusieurs médicaments (hydralazine, procainamide, isoniazide, minocycline, chlorpromazine, inhibiteurs du TNF-D). Ils peuvent être retrouvés dans les infections (virus Epstein-Barr, virus de l'immunodéficience humaine, virus de l'hépatite C, syphilis, endocardite bactérienne) et néoplasiques (notamment de type lymphoprolifératif). Mais les titres les plus élevés se trouvent dans le LED.

La valeur prédictive positive des AAN chez les individus en bonne santé est faible, mais la valeur prédictive négative est élevée, puisqu'un test négatif est associé à une probabilité inférieure à 3% d'avoir un LED. Pourtant, un test négatif n'exclut pas complètement la maladie [116].

Les AAN sont un marqueur sérologique essentiel pour suspecter la présence d'une maladie auto-immune, qui peut être étudiée de manière plus exhaustive. Dans les critères de classification du LED les techniques recommandées ou les valeurs de référence ne sont pas définies. Les niveaux fluctuent modérément au fil du temps, mais ne sont d'aucune utilité pour surveiller la maladie. Il est probable que chez un patient avec un résultat positif et le diagnostic de maladie auto-immune, des déterminations ultérieures ne seront pas nécessaires. Il peut y avoir une négativation d'un résultat antérieurement positif, spontanément ou en relation avec le traitement [113]-[123].

De plus, l'aspect d'immunofluorescence est défini visuellement. Plus de 40 modèles sont décrits, avec trois catégories fondamentales: les modèles d'appareils nucléaires (qui sont divisés en homogènes, centromères et mouchetés, en plus du modèle d'enveloppe nucléolaire et nucléaire), les modèles d'appareils cytoplasmiques et mitotiques. L'existence de modèles mixtes est discutée. Chacun est préférentiellement lié à certains anticorps et maladies, mais les associations ne sont pas très spécifiques [116].

Les modèles les plus importants et leurs anticorps associés sont: Homogène (anti-ADNdb ou anti-ADNsb, anti-histone), périphérique ou en anneau (anti-ADNdb, anti-laminine, anti-glycoprotéines) , mouchetée (anti-ribonucléoprotéines ou anti-RNP, y compris anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, et même des anticorps contre les composants cytoplasmiques; à son tour, l'aspect moucheté peut être épais ou fin) , nucléolaire (contre Scl 70, ARN polymérase, etc.), centromérique (avec anticorps anti-kinétocore) et cytoplasmique (anticorps anti-ribosomale protéine P). Il existe un profil polymorphonucléaire très rare mais spécifique lié aux anticorps contre l'antigène nucléaire des cellules en prolifération. Les plus fréquents et caractéristiques du LED sont homogènes, étroitement associés aux anti-ADNdb, périphériques et mouchetés [108]-[113].

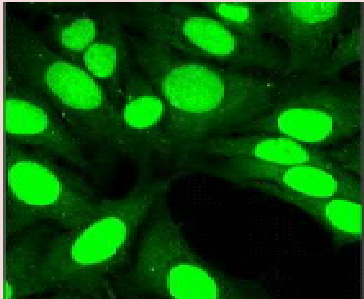
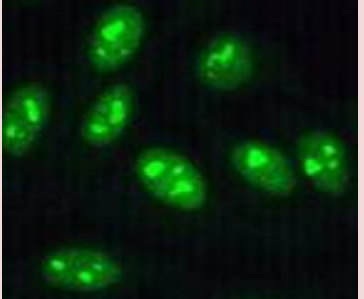
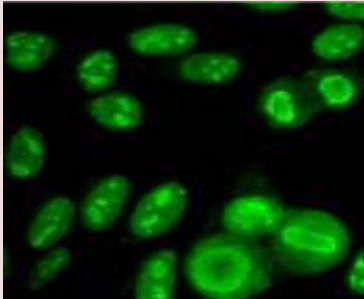
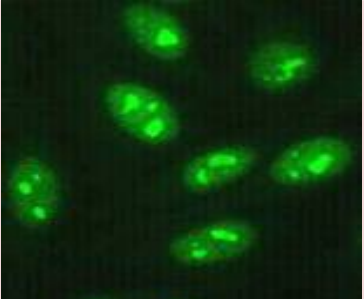
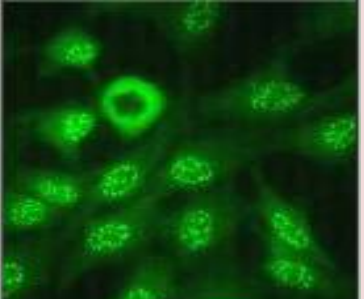
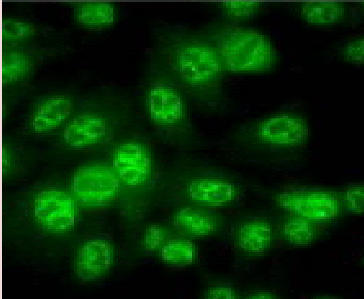
		
Fluorescence d'aspect homogène des AAN sur cellules Hep-2	Fluorescence d'aspect nucléolaire des AAN sur cellules Hep-2	Fluorescence mixte nucléaire homogène et nucléolaire
		
Fluorescence nucléaire mixte mouchetée et nucléolaire	Fluorescence d'aspect mouchetée à gros grains	Fluorescence d'aspect mouchetée à grains fins sur cellules Hep-2

Tableau VI: les différents aspects de l'immunofluorescence.

Comme nous l'avons commenté, la composition des AAN est très hétérogène. Avec les techniques décrites, des combinaisons variables d'AAN appartenant à plus de 100 spécificités antigéniques sont détectées, non seulement nucléaires, mais également cytoplasmiques. Les antigènes reconnus sont principalement des protéines, des complexes macromoléculaires, des complexes protéine-acide nucléique et des acides nucléiques. La plupart des AAN ciblent des complexes protéine-ARN ou protéine-ADN. Une fois la présence d'AAN détectée, l'étape suivante consiste à déterminer ses spécificités. Dans les sections suivantes, nous verrons les sous-types d'AAN les plus importants [113]-[114].

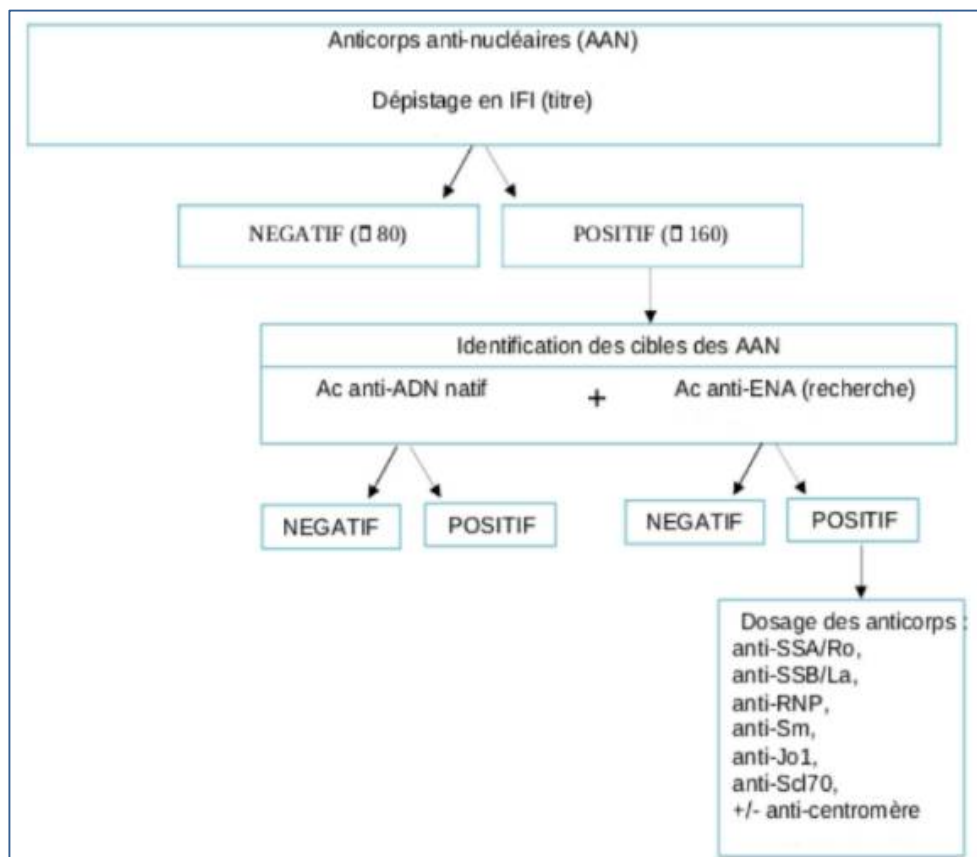


Figure 17: Démarche diagnostique de la recherche d'anticorps anti-nucléaires pour le dépistage du LED dans le cadre d'une prescription globale.

2. Anticorps anti-ADN

Les anticorps anti-ADN peuvent être dirigés contre des complexes simples brins (anti-ADNsb), double brin (anti-ADNdb), ADN-A, ADN-B, ADN-Z, ADN-ARN, etc. Dans le LED, les anticorps anti-ADNdb hélicoïdal B (ADN-B), qui est initialement non immunogène. On trouve à la fois des anti-ADNsb et des anti-ADNdb chez une proportion significative de patients. Les anti-ADNdb sont les plus importants en raison de leur spécificité et de leur rôle pathogène possible. On pense que les anti-ADNdb forment des complexes avec des fragments de nucléosomes, qui proviennent de processus de destruction cellulaire. Comme décrit dans la pathogenèse, la disponibilité du matériel nucléosomique peut induire la formation d'anti-ADNdb [111]-[117].

Les anti-ADN sont essentiels dans le diagnostic et la surveillance du LED. Ils sont présents chez 70% (60-83%) des patients. Sa spécificité atteint 95% -97% [113].

Si un test AAN est négatif, un test anti-ADN n'est généralement pas indiqué, sauf si la suspicion clinique est élevée. Les anti-ADNdb sont particulièrement utiles pour confirmer le diagnostic chez les patients dont les présentations suggèrent une probabilité de pré-test raisonnable [113].

Il existe un sous-groupe de patients atteints de LED avec des niveaux élevés d'anti-ADNdb, mais sans activité clinique significative, c'est-à-dire sérologiquement actifs mais asymptomatique [111].

Les techniques de détermination de ces anticorps ont une sensibilité et une spécificité variées. Il existe trois tests principaux. Ces tests sont réalisés par ordre de spécificité croissante : test ELISA, immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* et enfin test de Farr. Chaque laboratoire définit une valeur de référence [113]-[118].

-Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immuno- enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LED. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient. Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'ADN bicaténaire. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incuber. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme. Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui génèrera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Figure 19).

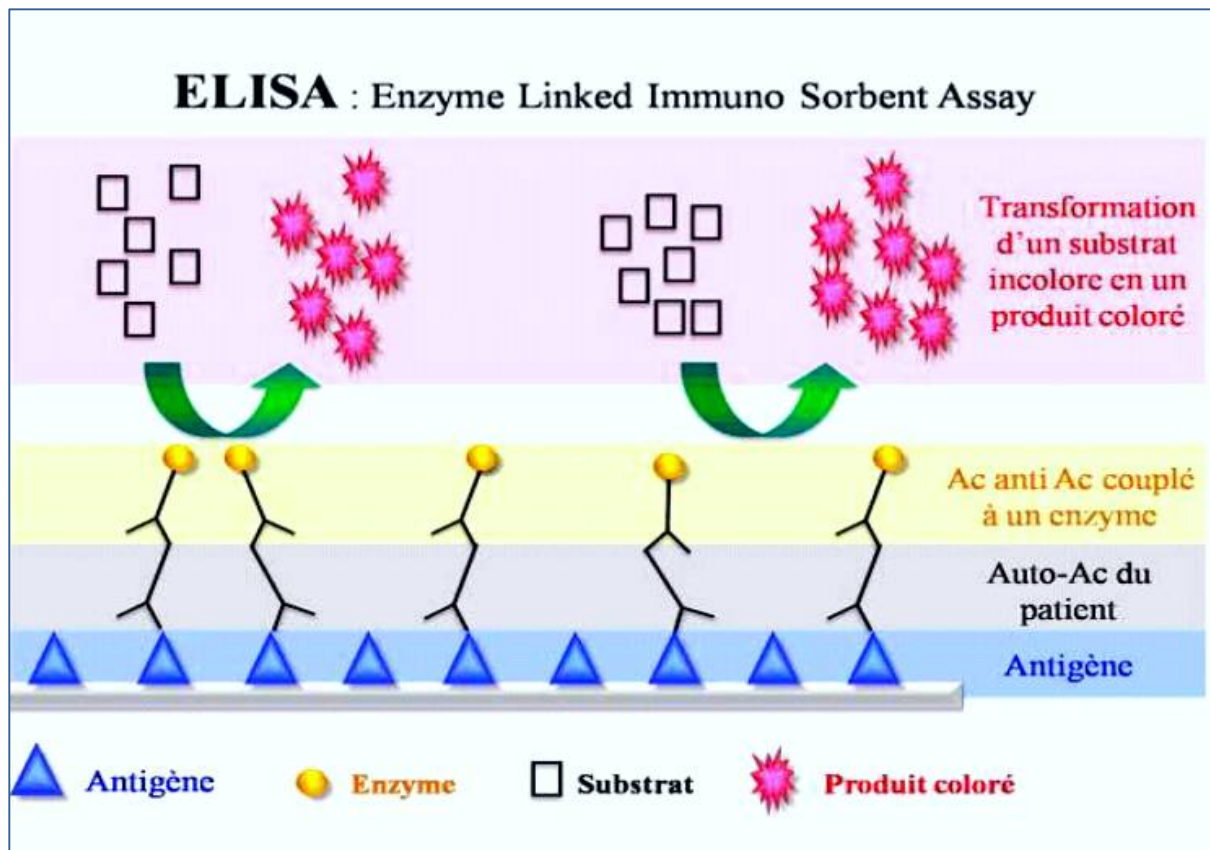


Figure 18: Principe du test immuno-enzymatique ELISA [120].

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

-Le test de Farr ou test radio-immunologique : Constitue le test de référence à l'heure actuelle pour sa forte spécificité. Cette technique va utiliser de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope. Dans une première étape le sérum du patient sera mis à incuber avec cet ADN double brin marqué. Si le sérum contient des anticorps anti-ADN natif il se formera alors des complexes immuns. La seconde étape consiste à ajouter un réactif capable de précipiter les CI qui sont alors récupérés après centrifugation, cette étape servant à éliminer le surnageant contenant de l'ADN double brin marqué, non lié à un anticorps. La dernière étape consiste à effectuer la lecture par mesure de la radioactivité du précipité, laquelle présente une proportionnalité entre la mesure observée et le taux d'anticorps anti-ADN natif. Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés (Figure 20).

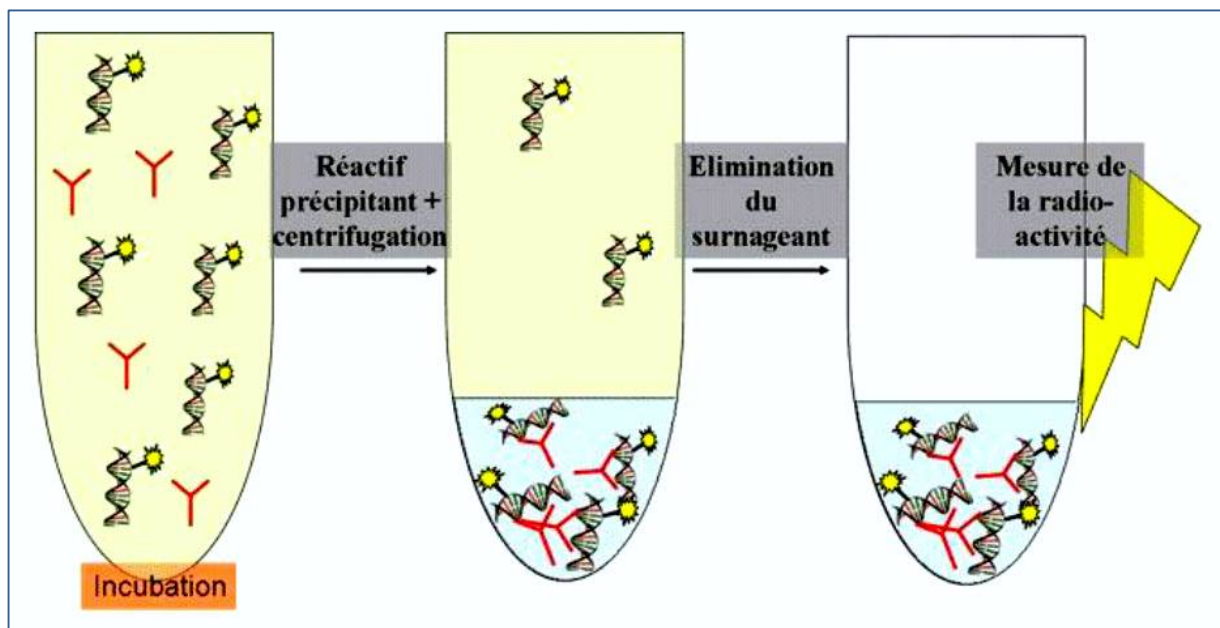


Figure 19: Principe du test de Farr ou test radio-immunologique [121].

La positivité pour l'anti-ADN est un critère de classification dans plusieurs systèmes (ACR, SLICC), sans qu'il soit nécessaire de clarifier sa spécificité. Cependant, ce ne sont pas des molécules homogènes, car leur origine et leur structure peuvent être variées. Malgré sa valeur pratique, la quantification globale et son utilisation comme critère sont quelque peu simplistes. Différents isotypes (IgG, IgM, IgA) et différents degrés d'affinité sont détectés. L'isotype IgG et les anticorps de haute affinité sont les plus spécifiques dans le LED, en plus de leur éventuelle pertinence pathogène, tandis que les IgM et de faible affinité sont moins importants. Ils peuvent être négatifs au début de la maladie, après le traitement ou pendant les rémissions. Son élévation peut être associée à des phases de poussées et à l'aggravation de manifestations telles que la néphropathie [108]-[110].

Des titres élevés en permanence sans activité clinique sont détectés chez certains patients, mais les élévations sont plus fréquemment associées à un risque accru de poussées [114].

On pense que les anti-ADN ont un rôle pathogène. Sa pathogénicité dépend de facteurs tels que l'isotype, la capacité de fixation du complément, etc. Ses principaux mécanismes pathogènes sont: la formation de complexes immuns anti-ADN/ADN qui se déposent dans les tissus et induisent l'activation du complément, la fixation directe aux fragments de chromatine exposés dans la membrane basale glomérulaire, la cytotoxicité directe (par réactivité croisée avec d'autres récepteurs, comme le N-méthyl-D-aspartate "NMDA"), etc... [117]

3. Anticorps anti-histones et anti-nucléosomes

Des anticorps IgG ou IgM anti-histones sont retrouvés chez 50 à 80% des patients atteints de LED. Les anticorps contre les histones totales ou contre certains sous-types (H1, H2a, H3, H4) sont identifiés. Dans certaines études, les titres sont liés à l'activité de la maladie. Cependant, ils ne sont pas spécifiques au LED. On les trouve également chez 96 à 100% des patients atteints de LED d'origine médicamenteuse (LIM) [108].

Les anticorps anti-nucléosomes sont dirigés contre les nucléosomes, des structures constituées de paires d'histones et d'ADN. Ces anticorps réagissent exclusivement contre les nucléosomes et non contre les histones individuelles ou l'ADN natif. Les nucléosomes agissent comme un auto-antigène essentiel dans la pathogenèse du LED. Bien qu'ils ne soient pas largement utilisés, les anticorps anti-nucléosomes sont parmi les marqueurs les plus sensibles du LED, en particulier chez les patients dont la recherche d'anti-ADNdb est négative. Ils sont en corrélation avec la néphropathie et avec la probabilité de poussées, mais pas aussi étroitement que les anti-ADNdb. Ils sont également détectés dans l'hépatite auto-immune, la MCTD, la sclérodermie et le syndrome de Sjögren [111]-[117].

4. Anticorps contre les antigènes nucléaires extractibles (anticorps anti-ENA)

Les anticorps anti-ENA sont principalement dirigés contre les protéines associées à l'ARN. Il existe de nombreux types d'ENA reconnus, dont les plus importants sont les anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP et anti-ribosomales P [113].

La technique pour détecter ces anticorps sera l'immuno-empreinte aussi couramment appelé « Western Blot ». Cette technique présente l'avantage d'associer deux méthodes : le pouvoir de séparation de l'électrophorèse et la sensibilité de l'immunodétection.

Dans un premier temps différentes protéines jouant le rôle d'antigène sont mises sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique les divers éléments seront séparés selon leur poids moléculaire. Plus un élément est lourd, plus sa vitesse de migration est faible. Une fois cette étape réalisée les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose ou de PVDF (Polyvinylidene fluoride). Par la suite, on réalise le blocage de la membrane afin de limiter les interactions non spécifiques entre anticorps et membrane. Ce blocage se réalise dans une solution de protéines concentrées. On ajoute alors le sérum du patient sur la membrane puis on laisse incuber. Il se crée alors des liaisons entre les protéines jouant le rôle d'antigène et les anticorps éventuels présents dans le sérum du patient. Enfin dans une dernière étape, des anticorps secondaires marqués dirigés contre les anticorps que l'on souhaite observés sont ajoutés afin de révéler leur position sur le gel (Figure 21).

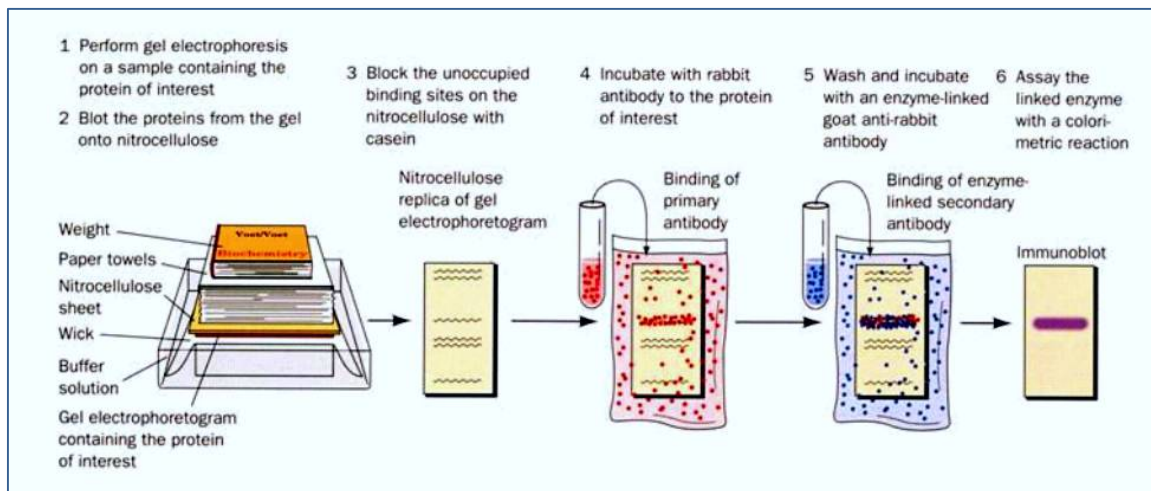


Figure 20: Principe du « Western Blot » [122].

a. Anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB

Les anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB sont dirigés contre les protéines Ro et La associées à l'ARN. L'antigène Ro/SSA est une ribonucléoprotéine (RNP) qui contient de petits acides nucléiques riches en uridine, avec plusieurs sous-types. Les plus importants sont Ro52 et Ro60. L'antigène La/SSB est une phosphoprotéine qui se lie à certains petits ARN, y compris l'ARN 5S cellulaire, l'ARN de transfert, l'ARN 7S et l'ARN hY. Il est transporté entre le noyau et le cytoplasme. Ils sont généralement déterminés par ELISA, ou par immunofluorescence sur des lignées cellulaires Hep 2000, avec un aspect nucléaire moucheté et nucléolaire typique [111]-[117].

Les deux anticorps se trouvent principalement dans le LED et le syndrome de Sjögren. Les anticorps anti-Ro et anti-La se retrouvent dans le LED dans 50% (25-60%) et 20% (10-20%), respectivement. Dans le syndrome de Sjögren, la fréquence est plus élevée. Ils ne sont pas spécifiques du LED, mais peuvent être utiles lorsque les anti-ADNdb sont négatifs. Celles de type IgG sont les plus pertinentes. Les anti-Ro60 sont prédominants dans le LED.

Chez un patient, nous pouvons trouver des anti-Ro et des anti-La, ou des anti-Ro uniquement. Les anti-La ne sont généralement pas détectés isolément. Ils ne sont pas clairement liés aux phases d'activité. Les anti-Ro sont associés à un lupus cutané subaigu, une photosensibilité, une pneumonie, une thrombocytopénie, une maladie rénale, une vascularite, un syndrome de Sjögren secondaire et un allongement de l'intervalle QT. Ils sont associés au lupus néonatal, qui survient chez les nouveau-nés de mères atteintes de la maladie et d'anticorps circulants. Le tableau clinique peut présenter des cytopénies, des atteintes hépatiques et un trouble du rythme cardiaque dans 1 à 2% des grossesses, qui peuvent augmenter jusqu'à 15% lors de grossesses successives. Le risque est plus grand avec l'anti-Ro52 [108]-[117].

b. Anticorps anti-Smith (anti-Sm) et anti-RNP

Les anticorps anti-Smith (anti-Sm) réagissent contre les protéines Sm, qui forment des complexes avec les ARN nucléaires riches en uridine au niveau cytoplasmique. Ils sont très spécifiques du LED et font partie des critères de classification SLICC. Cependant, leur sensibilité est faible, puisqu'ils apparaissent chez 30 à 40% des patients noirs et 5 à 20% des patients caucasiens. Ils sont maintenus tout au long de la maladie, même pendant les rémissions. Le titre ne correspond pas au degré d'activité. Ils sont associés à un risque accru de mortalité, de sérite, de néphropathie, de lupus neuropsychiatrique, de fibrose pulmonaire, de leucopénie, d'arthrite, d'éruption malaire, de vascularite, de neuropathie périphérique et d'hypertension pulmonaire. Ils sont détectés à des niveaux élevés dans un sous-groupe de patients atteints de néphrite silencieuse, avec des preuves histologiques de néphropathie, mais sans impact sur les sédiments urinaires ou la fonction rénale.

Ils ont également été détectés dans la PR traitée par infliximab, le syndrome du lupus associé à une infection à parvovirus, et dans une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus d'Epstein-Barr (EBV) [111]-[123].

Les anti-Sm sont généralement associés à des anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP) positifs. Les anti-RNP sont moins fréquents et leur spécificité est modérée. Ils sont dirigés contre de petites particules de ribonucléoprotéines nucléaires (U1-A, U1-C et U1 70K), présentes dans le complexe U1RNP. Ils sont détectés chez 25% (13-47%) des patients atteints de LED. Ils sont spécifiquement associés à la MCTD, dans laquelle ils sont inclus comme critère. Ils apparaissent également dans la PR, la polymyosite, la sclérodermie et le syndrome de Sjögren. Ils sont associés à une néphropathie et à une maladie du système nerveux central (SNC), ainsi qu'à un âge d'apparition plus avancé. Ils ne semblent pas avoir de relation claire avec le degré d'activité [108].

c. Anticorps anti-ribosomaux P (ou protéine anti-ribosomale P)

Ils sont associés à des phases d'activité, des manifestations neuropsychiatriques, une atteinte mucocutanée, une néphrite et une atteinte hépatique. La prévalence dans le LED est de 10 à 40%. Ils peuvent se lier à la surface des lymphocytes T, des monocytes et des cellules endothéliales. Ils peuvent pénétrer dans les cellules vivantes et inhiber la synthèse des protéines, ainsi que participer aux processus d'apoptose et à la production de cytokines pro-inflammatoires. Ils réagissent parfois de manière croisée avec la cardiolipine, l'ADNsb, l'ADNdb et les nucléosomes [117].

5. Utilité des anticorps antinucléaires

Les AAN peuvent être utilisés comme critères de classification, comme marqueurs d'activité et comme indicateurs de manifestations spécifiques. Les ensembles les plus récents de critères de classification comprennent quatre auto-anticorps: AAN, anti-ADNdb, anti-Sm et aPL. Anti-Ro, anti-La et anti-RNP, contribuent à définir le profil sérologique du patient. De plus, les taux d'AAN et d'anti-ADNdb sont utiles dans le suivi des patients; montrent une stabilité et ont une relation faible mais significative avec l'activité clinique, en particulier dans le cas des anti-ADNdb. Les niveaux d'anti-ADNdb augmentent chez 15% des patients atteints de lupus inactif et chez 44% de ceux atteints d'une maladie active. Bien que la relation entre l'AAN et l'activité soit plus discutable, ils sont élevés chez 23% des patients inactifs, tandis que chez les patients à forte activité, ils sont élevés chez 63% [109].

La présence d'anti-ADNdb et d'anti-Sm a une certaine relation avec l'éruption malaire, l'hypocomplémentémie, l'atteinte rénale et certaines manifestations hématologiques. Les anticorps anti-Ro et anti-La sont plus fréquemment observés chez les patients présentant une photosensibilité plus sévère et un syndrome de Sjögren. Les titres anti-ADNdb sont en corrélation avec la présence et la gravité de l'atteinte rénale et avec une survie plus faible. Sa valeur est plus élevée s'ils sont mesurés en conjonction avec les niveaux d'anti-C1q et de complément [114]-[116].

6. Anticorps anti-C1q

Les anticorps anti-C1q ont une spécificité contre le premier composant de la voie classique du complément, qui agit comme une molécule de liaison entre les résidus issus de l'apoptose (par exemple les bulles) et les macrophages. Ils

sont détectés dans 17 à 50% des cas. Le développement de l'anti-C1q peut être lié à des déficiences dans le processus de clairance cellulaire apoptotique. Sa pathogénicité est liée à la capacité d'augmenter la formation de CI circulants et tissulaires [116].

Ils sont également détectés dans la sclérodermie, la PR, la MCTD et le syndrome de Sjögren. Ils sont positifs chez 100% des patients atteints de vascularite urticarienne hypocomplémentémique. Ils sont étroitement associés à la néphropathie lupique proliférative ou membranoproliférative, avec des taux supérieurs à 60%. Ils sont un marqueur prédictif de l'atteinte rénale et de sa gravité. Des titres croissants prédisent une poussée rénale. Son absence a une valeur prédictive négative élevée pour le développement d'une néphrite sévère. Certains auteurs affirment que sans anti-C1q, il n'y a pas de maladie rénale significative [124].

La combinaison d'anti-C1q, d'anti-ADNdb et de faibles niveaux de complément est étroitement liée à l'atteinte rénale. Ils sont également corrélés à l'activité globale. Après un traitement efficace d'une poussée rénale, les taux d'anti-C1q ont tendance à baisser. Ils peuvent être liés à une mauvaise clairance des résidus apoptotiques. Certaines études montrent une corrélation négative entre les anti-C1q et les manifestations neurologiques. Son utilisation n'est pas encore généralisée [124].

7. Autres auto-anticorps

a. Anticorps anti-érythrocytes

Les anticorps anti-érythrocytes, à la fois chauds et froids, peuvent être détectés en utilisant un test de Coombs positif ou d'autres techniques plus sensibles. Les anticorps chauds de type IgG sont les plus courants. Les froids sont généralement des IgM. La prévalence peut dépasser 40%. Ils peuvent être silencieux ou associés à une anémie hémolytique. Un résultat commun est un test de Coombs direct positif sans hémolyse évidente. Parfois, l'aCL et d'autres anticorps aPL présentent une activité anti-érythrocytaire avec hémolyse [125].

b. Anticorps anti-plaquettaires

Les anticorps anti-plaquettaires sont détectés chez presque tous les patients atteints de thrombopénie, mais peuvent être positifs même sans thrombopénie. Ils sont généralement de type IgG. Ils sont un trait partagé par le LED et le purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI). Certains patients atteints de PTI développent un lupus et un purpura thrombopénique immunitaire peut apparaître au cours du LED. Les anticorps de l'PTI sont limités au sous-type IgG3, alors que plusieurs sous-classes d'IgG sont observées dans le LED. Ils sont dirigés contre le complexe GpIIb/IIIa et contre les protéines cytoplasmiques et membranaires. les aPL, aCL et les anticoagulants lupiques sont également associés à une thrombopénie, agissant principalement contre le complexe GPIIb/IIIa, bien qu'ils ne réagissent pas de manière croisée avec les anticorps antiplaquettaires [125].

c. Anticorps anti-neutrophiles

La leucopénie, une constatation fréquente dans le LED, est d'origine multifactorielle. Chez certains patients, des anticorps anti-lymphocytaires sont trouvés, avec une capacité cytotoxique. Les anticorps anti-neutrophiles sont très répandus, mais leur détection est difficile. Ils sont dirigés contre les antigènes de surface et peuvent également présenter une réactivité anti-Ro et anti-La. Les auto-anticorps peuvent également être détectés contre les antigènes cytoplasmiques neutrophiles (ANCA), exclusivement de type p-ANCA, mais leur relation avec les manifestations du LED est controversée [125].

d. Facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptide citrulliné cyclique et anticorps anti-protéine carbamylée

Ce groupe d'anticorps est associé à des maladies avec des manifestations articulaires, en particulier la PR. Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont un groupe hétérogène d'anticorps dirigés contre les déterminants antigéniques de la fraction Fc des IgG humaines ou animales. Ils sont présents dans les maladies auto-immunes, telles que la PR.

Dans le LED, sa prévalence est de 20 à 60%, en particulier chez les patients à début tardif et atteints du syndrome de Sjögren. La classe la plus courante est celle des IgM. Les FR dans le LED peuvent exercer un effet protecteur par la clairance des CI et l'inhibition de l'activation du complément. Cependant, ils ont également été associés à la fixation tissulaire du CI. Certaines études les relient à la sérite et à la vascularite intestinale. Les patients qui sont positifs pour les anticorps anti-peptide citrulliné anti-cyclique et/ou les anticorps anti-protéine carbamylée peuvent présenter un risque accru de maladie articulaire érosive. Ils sont également observés chez les patients atteints de «rhupus», un syndrome de chevauchement entre LED et PR. Ils sont également plus fréquents chez les patients souffrant de troubles neurologiques [126].

e. Cryoglobulines

Les cryoglobulines peuvent être présentes chez jusqu'à 25% des patients. Ce sont des gamma- globulines qui produisent une précipitation réversible d'échantillons de sérum incubés à des températures inférieures à 37 ° C. Dans le LED, elles sont généralement de type II, avec un mélange d'immunoglobulines monoclonales (IgM) et policlonales (IgG), ou de type III (mixte). Ils peuvent être de découverte fortuite, ou être associée à une activité de la maladie et à une vascularite cutanée. Ils peuvent également être liés à la néphropathie. Il existe une association avec l'infection par le virus de l'hépatite C. Ils peuvent agir comme complément activant les CI circulants. Ils montrent également une activité anti-ADN et anti-lymphocytaire [127].

f. Anticorps anti-cellules endothéliales

Des anticorps anti-cellules endothéliales sont détectés chez 39 à 93% des patients atteints de LED, capables de s'attacher à des structures variées et ils sont liés à l'activité de la maladie, la néphropathie et la vascularite. Ils peuvent agir par activation du complément ou par un mécanisme cytotoxique [128].

C. Système de compléments

Une constatation caractéristique du LED est la diminution des niveaux de composants du complément, inclus comme critère de classification et comme indice d'activité. Les résultats les plus fréquents et reproductibles sont une diminution de C3 et C4. Il peut y avoir des niveaux de C4 bas en permanence, mais aussi des phases actives sans changement des niveaux de C3 et C4. Cependant, il existe une tendance à associer des niveaux inférieurs à des poussées. Une diminution de l'activité hémolytique de la voie classique

(CH100/CH50) est également détectée. Dans la maladie rénale chronique, il peut y avoir des niveaux bas de C3. L'élévation des produits d'activation du système (C2a,C3a,etc.) est également détectée dans les périodes d'aggravation, mais son utilisation n'est pas courante[108]-[109].

De fortes diminutions de C3 et C4 se produisent dans la néphropathie active ou chez les patients présentant des manifestations hématologiques, en raison d'une augmentation du catabolisme. Ils diminuent également dans les infections.

La diminution du complément comme critère de classification montre une sensibilité et une spécificité de 64 et 91% pour C3, et de 64 et 65% pour C4, respectivement. La combinaison des deux augmente la sensibilité et la spécificité. Chez les patients atteints de néphropathie, de faibles taux de C3 augmentent le risque de futures poussées. De faibles niveaux de C1q sont associés à une glomérulonéphrite proliférative et diminuent avant les poussées. Dans une proportion de cas à faible C1q, des anticorps anti-C1q sont détectés et leur disparition est considérée comme un facteur pronostique favorable[109].

Les faibles niveaux de C1q ont une spécificité élevée, 96%, mais une sensibilité de seulement 20%. Ils peuvent être utiles pour surveiller la néphropathie. Le complément est également inclus comme marqueur histologique de la maladie rénale, car la colocalisation de C1q, C3 et C4 avec les isotypes IgG,IgA et IgM dans les glomérules est presque exclusive à la néphropathie[129].

D. Autres biomarqueurs

L'étude des cytokines en tant que marqueurs de la maladie suscite un grand intérêt. Parmi eux, se distingue l'interféron IFN de type I. Son utilité comme marqueur diagnostique est limitée, mais il peut avoir une valeur prédictive négative. Il a été corrélé avec des cytopénies, des manifestations articulaires et la fièvre. Elle est également associée à une maladie rénale et, dans certaines études, à des manifestations neurologiques. Il a été utilisé comme indice dans les études de traitement par inhibiteurs de l'IFN, pour la sélection des patients et leur suivi. Ils peuvent également être utiles pour étendre les traitements classiques ayant un effet connu sur l'interféron, tels que les corticoïdes et les antipaludiques [109].

L'étude des sous-populations cellulaires par cytométrie en flux est également étudiée. Les plasmablastes à vie courte et les cellules plasmiques reflètent une hyperactivité des lymphocytes B. Les cellules plasmiques à vie longue sont responsables du maintien des réponses humorales. Les plasmablastes peuvent être un biomarqueur de la maladie et un indice de réponse aux traitements. Son utilisation a été proposée dans la sélection de patients candidats pour des thérapies biologiques dirigées contre les lymphocytes B [109].

E. Les nouveaux biomarqueurs

De nouveaux biomarqueurs émergents ont été corrélés avec l'activité de la maladie lupique, l'implication des organes et la réponse au traitement. Une étude récente a démontré le rôle important possible de la triple hélice de collagène contenant-1 (CTHRC1) en tant que marqueur de la maladie active. En

particulier, il a été observé que les taux sériques de CTHRC1 sont corrélés avec le LED en poussée et que son taux sérique était plus élevé chez les patients atteints d'arthrite et d'anémie que chez les patients sans ces manifestations [130].

Une étude chinoise a révélé que dans le LED, environ 3% des lymphocytes T CD4 + expriment Foxp3, le facteur de transcription signature des cellules Treg, mais n'expriment pas CD25 avec un phénotype de CD4 + CD25-Foxp3 +. Ce sous-ensemble de cellules semble avoir une corrélation significativement positive avec l'activité de la maladie systémique ou le titre anti-ADNdb; de plus, les lymphocytes T CD4 + CD25-Foxp3 + sont significativement augmentés chez les patients présentant une atteinte cutanée, hématologique et articulaire [131].

Deux études coréennes ont montré une corrélation positive entre deux marqueurs sériques [AIMP1 (la protéine 1 multifonctionnelle sérique interagissant avec l'aminocyl-ARNt synthétase) et LRG (l' α 2-glicoprotéine riche en leucine)] et l'activité de la maladie. Ils peuvent être utiles pour prédire si le LED est actif [132]-[133].

Le niveau d'ADN sans cellules circulantes (ADNc) peut également représenter un marqueur utile. Les niveaux médians d'ADNc est plus élevés chez les patients LED, et en particulier chez les patients atteints d'une maladie active [134].

Une étude a observé que la CXCL13 (cytochine CXCL13 régulée par l'IFN) est en corrélation avec l'activité de la maladie mais pas en cas de LED cutané (lupus cutané subaigu ou chronique). Il a suggéré que lorsque les niveaux de CXCL13 sont élevés, c'est plus probable l'évolution vers le LED. Une autre étude a confirmé que CXCL13 est lié à l'activité de la maladie, mais qu'il n'est pas associé à une atteinte articulaire [135]-[136].

En ce qui concerne les biomarqueurs de l'implication d'organes spécifiques, une étude récente a observé que le BAFF urinaire (uBAFF) était détectable chez les patients LED mais pas chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primaire, ou néphropathie à immunoglobuline A , ou chez les témoins sains. Parmi les patients atteints de LED, uBAFF était plus élevé chez ceux atteints d'insuffisance rénale active. Ces résultats suggèrent un rôle possible de cette molécule comme marqueur de l'activité de la maladie rénale dans le LED [137].

D'autres biomarqueurs urinaires prometteurs sont la molécule de lésion rénale-1 (KIM-1), la lipocoline associée à la gélatinase neutrophile (NGAL) et la protéine chimio-tractante monocyte-1 (MCP-1). Une étude chinoise a démontré que les taux urinaires de ces trois protéines sont plus élevés chez les patients atteints de néphropathie lupique active par rapport aux patients en rémission, ainsi la combinaison de KIM-1 et NGAL semble être un facteur de risque indépendant pour l'atteinte rénale [138].

Une autre étude a mesuré les taux sériques et urinaires d'IFN- γ , CXCL16 et uPAR chez 50 patients atteints de LED avec et sans néphropathie lupique et 15 témoins sains, où il est observé que les taux urinaires et sériques de ces marqueurs est plus élevés chez les patients lupiques, surtout ceux avec une néphropathie. En outre, l'expression de ces biomarqueurs dans le tissu rénal est associée à l'activité de lésions pathologiques [139].

Des résultats similaires ont été obtenus en étudiant le rôle des anticorps anti- α émolase, où il est observé qu'il sont plus élevés chez les patients LED et, en particulier, en présence de néphropathie. Ainsi le niveau de ces anticorps semble être en corrélation avec les IgG sériques entières et les protéines urinaires de 24 heures [140].

Une étude chez les patients atteints de LED et d'hypertension artérielle pulmonaire associée (HTAP) a montré que le niveau de plasma riche en cystéine 61 (Cyr61) est plus élevé chez les patients atteints de LED avec HTAP que chez les patients LED sans HTAP. Il semble donc être un biomarqueur prometteur pour identifier l'HTAP dans le LED et un indicateur de pronostic [141].

Pour l'atteinte neuropsychiatrique, les taux sériques de S100B ont été évalués. Il s'agit d'une protéine appartenant à une famille de protéines de liaison au calcium et elle est impliquée dans plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques. Il est montré que cette protéine S100B est significativement plus élevée chez les patients LED et, en particulier, chez les patients avec atteinte neuropsychiatrique suggérant un rôle possible de biomarqueur pour NPSLE [142].

Une autre étude a identifié une corrélation positive entre les lésions de la barrière hémato-encéphalique (évaluées par le Quotient albumine) dans le NPSLE et l'anti-Sm, tandis que l'anti-NR2, l'anti-P et l'anti-cardiolipine n'étaient pas significativement corrélés avec le dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique [143].

En ce qui concerne l'atteinte articulaire, une étude récente a observé une association entre les anticorps anti-protéines carbamylées (anti-CarP) et les lésions érosives dans l'arthrite liée au LED [144].

À l'avenir, il est possible que l'évaluation de chaque patient comprenne un ensemble de paramètres ou «panels» de biomarqueurs, qui permettent leur inclusion dans un sous-groupe pathogène spécifique, pour un traitement et un suivi spécifiques [145].

III. LES CRITERES DE CLASSIFICATION ET DU DIAGNOSTIQUE DE LED

Le diagnostic de la maladie lupique se fait en intégrant les symptômes, les résultats des examens cliniques et biologiques, et l'exclusion des diagnostics différentiels. L'étalon-or du diagnostic individuel reste le jugement d'un clinicien expérimenté.

Il n'y a pas de manifestations cliniques ou biologiques pathognomoniques. En ce qui concerne les examens complémentaires, l'anomalie la plus caractéristique qui définit la maladie est la présence d'auto-anticorps. Certains symptômes isolés, ou l'atteinte de plusieurs organes, en particulier chez les jeunes femmes, peuvent conduire à une première suspicion du diagnostic, mais le trait le plus caractéristique de la maladie est sa grande hétérogénéité. Pour cette raison, des ensembles de critères de classification ont été conçus et qui sont également utilisés comme outils de diagnostic.

Les premiers critères de classification du LED ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988. Ils ont été révisés en 1982 puis en 1997. Ils se composent de 11 critères, dont au moins 4 doivent être remplis pour classer un patient atteint de LED (tableau 7). Le système a montré une plus grande sensibilité et spécificité, ainsi qu'une certaine simplicité [146].

Critère	Définition
1. Éruption/éruption malaire	Érythème fixe, plat ou en relief, sur des éminences malaires, avec une tendance à respecter les plis nasogéniens
2. Éruption cutanée/éruption discoïde	Lésions sous forme de plaques érythémateuses inégales en relief, avec détachement kératosique adhérent et condensation folliculaire; il peut y avoir des cicatrices atrophiques dans les lésions plus anciennes
3. Photosensibilité	Éruption cutanée causée par une réaction inhabituelle à la lumière du soleil, des antécédents médicaux (référés par le patient) ou observés par un médecin
4. Ulcères buccaux	Ulcération buccale ou nasopharyngée, généralement indolore, observée par un médecin
5. Arthrite	Arthrite non érosive touchant 2 articulations périphériques ou plus, avec douleur à la palpation, gonflement ou épanchement
6. Sérites	A. Pleurésie: antécédents convaincants ou douleur pleurétique ou frottement pleural ou signe d'épanchement pleural B. Péricardite: documentée par ECG ou friction péricardique ou signe d'épanchement péricardique
7. Atteinte rénale	A. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou > 3+ si non quantifiée B. Cellules cylindriques (il peut s'agir de globules rouges, d'hémoglobine, granulaires, tubulaires ou mixtes)
8. Atteinte neurologique	A. Crises épileptiques: en l'absence de médicaments ou de troubles métaboliques causaux (par exemple, urémie, acidocétose, trouble électrolytique) B. Psychose: en l'absence de médicaments ou de troubles métaboliques causaux (par exemple: urémie, acidocétose, trouble électrolytique)
9. Trouble hématologique	A. Anémie hémolytique: avec réticulocytose B. Leucopénie: <4000/mm ³ à >2 reprise C. Lymphopénie: <1500/mm ³ à >2 reprise D. Thrombocytopénie: <100000 mm ³ en absence des médicaments causaux
10. Trouble immunitaire	A. Préparation de cellules LE positives B. Anti-ADN: anticorps anti-ADN natif C. AntiSm (anticorps anti-antigène nucléaire Sm) D. Test sérologique de syphilis faussement positif (VDRL) pendant au moins 6 mois (confirmé par le test d'immobilisation Treponema ou le test de fluorescence -FTA-Abs)
11. Anticorps antinucléaires	Taux anormal (par immunofluorescence ou dosage équivalent) à tout moment, en l'absence de médicaments connus pour être inducteurs du lupus

Tableau VII: Critères de classification LED révisés de l'ACR [119].

Le diagnostic précoce de certains cas avec ce système de classification peut être difficile. Son nombre limité de critères et le poids excessif donné aux manifestations cutanées et articulaires ont été critiqués, en plus du fait qu'il ne nécessite pas le respect de critères immunologiques.

En 2012, les Cliniques Collaboratrices Internationales du Lupus Systémique (SLICC), un groupe international dédié à l'étude du LED, ont procédé à une revue des précédents ensembles de critères de classification, dans le but d'en accroître la rigueur et d'intégrer de nouvelles connaissances immunologiques. Le système comprend des définitions générales des manifestations cutanées, neuropsychiatriques et biologiques (tableau 8). 17 critères ont été identifiés: 11 cliniques et 6 biologiques. Pour la classification du LED, le respect de 4 d'entre eux est requis, dont au moins un doit être clinique et un immunologique, ou l'existence d'une néphropathie lupique comme seul critère clinique (selon la classification de la néphropathie lupique de la Société internationale de néphrologie/pathologie rénale [ISN/RPS] de 2003), ainsi que la présence d'anticorps AAN ou anti-ADNdb. Les manifestations cliniques et biologiques sont considérées comme cumulatives et ne doivent pas nécessairement être concomitantes [118]-[119].

Parmi les principales différences par rapport aux systèmes précédents, on distingue l'inclusion de la néphrite isolée comme seul critère possible, ainsi que l'expansion des manifestations neurologiques et cutanées, évitant également leur duplication. Les critères hématologiques ont été subdivisés en éléments individuels. Les critères d'arthrite et d'insuffisance rénale ont été modifiés. La définition radiologique n'est pas requise dans les critères communs. Divers critères immunologiques ont été modifiés et ajoutés, reflétant de nouvelles

connaissances sur la maladie. La présence d'anticorps anti- β 2GPI et une hypocomplémentémie ont été ajoutées. Un changement très important est le concept selon lequel un cas sans présence d'auto-anticorps ou de taux du complément ne peut pas être classé comme un patient atteint de LED. C'est un système à plus forte intensité de main-d'œuvre que les précédents et nécessite une certaine expérience, mais il reflète mieux la nature complexe de la maladie. Dans le tableau 8, nous avons reflété les éléments inclus dans le système de critères de classification 2012 du SLICC [118]-[119].

L'ensemble des critères SLICC, par rapport à ceux de l'ACR de 1997, montre une augmentation de la sensibilité pour le diagnostic de LED (97% vs 83%), ce qui permet l'inclusion d'un plus grand nombre de patients, bien que leur spécificité est plus faible (84% vs 96%). La nécessité d'utiliser le concept de «lupus incomplet» est réduite. Ces critères offrent une alternative actualisée, avec une représentation plus équilibrée des différents organes et systèmes.

Critères cliniques	Définition
Lupus cutané aigu (y compris éruption malaire; ne compte pas si malaire discoïde)	Lupus bulleux Nécrolyse épidermique toxique Variante de la nécrolyse épidermique toxique du LED Éruption maculopapillaire Éruption cutanée photosensible OU lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes polycycliques non indurées et/ou annulaires)
Lupus cutané chronique	Éruption discoïde classique Lupus hypertrophique (verruqueux) Panniculite lupique (profundus) Lupus muqueux Lupus tumidus Chevauchement de lupus discoïde/lichen plan
Ulcères buccaux	Buccale (en l'absence d'autres causes)
Alopécie non cicatricielle	(en l'absence d'autres causes)
Synovite	Deux articulations ou plus Tuméfaction ou épanchement ou douleur Raideur matinale >30 minutes
Sérite	Pleurésie (épanchement pleural, frottement pleural) Péricardite (douleur péricardique, épanchement péricardique, frottement péricardique, modifications de l'ECG suggérant une péricardite)
Rénal	Protéinurie 500 mg/24 h (par rapport protéines/créatinine urinaires ou protéinurie 24 h) OU cylindres de globules rouges
Neurologique	Crise convulsive Psychose Mononévrite multiple (absence d'une autre cause, telle que vascularite) Myélite Neuropathie périphérique ou crânienne (absence d'une autre cause telle que vascularite, infection ou diabète) État confusionnel (absence d'autres causes)
Anémie hémolytique	
Leucopénie	<4000/mm ³ au moins une fois
Lymphopénie	<1000/mm ³ au moins une fois
Thrombocytopénie	<100000 / mm ³ au moins une fois
critères immunologiques	Définition
AAN	Au-dessus de la gamme du laboratoire
Anti-ADNdb	Au-dessus de la plage du laboratoire (sauf ELISA: deux fois au-dessus de la plage de laboratoire)
Anti-Sm	
Anticorps anti-phospholipides (l'un des éléments)	Anticoagulant lupique RPR faux positif Anticardiolipine à titre moyen ou élevé (IgA, IgG ou IgM) Anti-β ₂ glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM)
Baisse du complément	C3 C4 CH50
Test de Coombs directs positif	En l'absence d'anémie hémolytique

Tableau VIII: Critères de classification SLICC 2012 du LED [118].

Les systèmes de classification continuent probablement d'être utilisés comme outils de diagnostic dans les pratiques cliniques. Il existe des initiatives pour tenter d'améliorer les systèmes existants, en conservant la spécificité mais en augmentant la sensibilité, surtout aux premiers stades de la maladie, grâce à l'incorporation de nouveaux critères analytiques et à leur relation avec des manifestations spécifiques [110]-[116].

IV. LES FORMES CLINIQUES

A. Lupus et syndrome des anti-phospholipides secondaires (SAPL)

Le SAPL est une maladie thrombotique auto-immune, caractérisée par la présence persistante d'auto-anticorps anti-phospholipides (APL) et des événements cliniques, y compris une thrombose artérielle ou veineuse récurrente et/ou une morbidité pendant la grossesse, principalement des pertes fœtales récurrentes. Elle peut être primaire, lorsqu'elle survient chez des patients sans preuve clinique ou analytique d'une autre maladie, ou secondaire, associée à des maladies auto-immunes systémiques (LED, PR, sclérodermie, syndrome de Sjögren, etc.), des infections, des néoplasies ou des médicaments. Les APL sont détectées dans 1 à 5% de la population générale, sans manifestation clinique évidente [147].

Le SAPL est diagnostiqué chez 10 à 15% des patients atteints de LED, et environ 8 à 10% des patients avec un SAPL initialement considéré comme primaire développeront un LED. Les facteurs prédictifs de cette évolution sont un âge plus jeune au moment du diagnostic, la présence d'AAN et un test de Coombs positif. Il existe probablement un risque accru chez les patients porteurs

d'autres auto-anticorps caractéristiques du lupus (anti-ADNdb, anti-ribosomique P, anti-Ro/SS-A, etc.). Dans le SAPL primaire et le LED, il peut y avoir des AAN, une hypocomplémentémie et une maladie rénale. SAPL et LED partagent des polymorphismes génétiques. Avec cette preuve, la possibilité que SAPL et LED constituent des phénotypes de la même entité auto-immune a été suggérée.

Les APL sont hétérogènes. Ses cibles sont les protéines liées aux phospholipides anioniques (cardiolipine, phosphatidylsérine, phosphatidylinositol, etc.) et neutres (phosphatidyl-éthanolamine, phosphatidylcholine, facteur d'activation plaquettaire, sphingomyéline). Les principaux APL reconnus dans le LED sont les anticorps aCL, anti- β 2GPI et anticoagulant lupique (LA). La liaison de l'APL dépend de cofacteurs, généralement des protéines. Le plus important est l' β 2GPI, impliqué dans la régulation de la coagulation. La réactivité β 2GPI identifie le sous-groupe pathologique d'anticorps le plus étroitement lié au risque de thrombose et de complications obstétricales [148].

Dans le SAPL, les principales manifestations sont :

- Événements thrombotiques : thrombose veineuse et/ou artérielle, accident vasculaire cérébral et une embolie pulmonaire..
- Manifestations ou complications obstétricales : Fausses couches précoces ou tardives, retard de croissance fœtale, une mort fœtale, une prééclampsie et une insuffisance placentaire.
- des affections neuropsychiatriques : ischémie cérébrale, vascularite, convulsions..
- Lésions cutanées : les ulcères et la nécrose cutanée..

- des affections hématologiques
- hypertension pulmonaire
- néphropathie
- cardiopathie valvulaire
- athérosclérose

Les critères de classification du SAPL établis en 2005 lors de la conférence de consensus de Sydney, mettant à jour ceux de SAPLporo (1999), indiquent la nécessité d'objectiver la présence d'au moins un des auto-anticorps parmi les suivants: anticoagulants circulants lupiques (LA), anticorps anticardioline (aCL) et anticorps anti- β 2-glycoprotéine I (β 2GPI), chez un patient présentant des manifestations cliniques thrombotiques ou obstétricales pour définir un SAPL. La présence d'un de ces auto-anticorps doit être confirmée après un intervalle d'au moins 12 semaines. Cela est justifié par la possibilité pour un malade donné de développer des anticorps antiphospholipides de façon transitoire dans d'autres circonstances cliniques, notamment lors d'infections (maladie de Lyme, syphilis, infection VIH, etc.) [149].

B. Lupus et grossesse

La grossesse chez les patientes atteintes de LED a un pronostic sombre. Elle peut être associée à un risque modérément accru de poussées légères. L'évolution d'une grossesse peut être adéquate si la maladie est en rémission depuis 6 à 12 mois et si la fonction rénale est stable et normale. Un autre facteur important de l'incidence des complications possibles est le niveau socio-économique [150].

Un objectif raisonnable est de planifier les grossesses. Le suivi obstétrical doit être plus long que d'habitude. Les patientes atteintes de néphropathie lupique et d'APL sont à risque de prééclampsie et doivent être étroitement surveillées. L'HTA, la protéinurie et la fonction rénale peuvent s'aggraver avec la grossesse. L'existence de néphrites de classe III et IV est associée à une probabilité plus élevée d'hypertension et de prééclampsie, par rapport aux classes II et V.

Le LED maternel peut affecter le fœtus par plusieurs mécanismes, en particulier si les patientes ont une maladie rénale, APL, et en particulier des anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SS-B. Les anti-Ro/SSA peuvent traverser la barrière placentaire et produire un syndrome de lupus néonatal. Bien que rare, environ 2% des enfants nés de mères atteintes de LED et d'anticorps anti-Ro et anti-La, ses manifestations peuvent être graves, y compris une atteinte cardiaque (avec risque de blocage complet), cutanée (avec des lésions similaires au lupus cutanée subaiguë), hématologique et hépatique. Le blocage est lié à l'affinité des anticorps pour le tissu de conduction cardiaque. Il existe un risque d'avortement, d'accouchement prématuré et d'inhibition de la croissance fœtale.

Presque toutes les mères qui donnent naissance à un lupus néonatal sont testées positives aux anti-Ro/SSA, en particulier aux anti-Ro52. Cependant, la présence d'un lupus néonatal n'implique pas toujours l'existence d'un LED chez la mère. Le risque lors des grossesses ultérieures est plus élevé, de l'ordre de 25%.

Chez les femmes atteintes de LED planifiant une grossesse, il est important de déterminer la présence possible d'anti-Ro et d'anti-La. D'autres auto-anticorps ont été décrits dans le lupus néonatal, tels que les récepteurs anti-U1-RNP, anti-muscariniques M1, etc.. [151]

Sur le plan thérapeutique, divers médicaments utilisés dans le lupus sont tératogènes. Il est recommandé d'exclure une éventuelle grossesse avant de commencer certains traitements. La poursuite de l'hydroxychloroquine et des corticoïdes à faible dose pendant la grossesse peut être sans danger. De plus, ces médicaments aident à réduire le risque d'exacerbations. Dans certains cas, l'azathioprine peut être une option. Les patients atteints de SAPL secondaire doivent également recevoir une anticoagulation.

La fertilité des femmes atteintes de LED est similaire à celle des femmes non atteintes. Il existe un risque de toxicité ovarienne avec des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée de 10 g de cyclophosphamide. L'utilisation d'analogues de la GnRH, tels que le leuprolide, peut préserver la fonction ovarienne et prévenir l'incidence de l'aménorrhée. Le mycophénolate peut avoir moins d'effet sur la fertilité que le cyclophosphamide [152].

C. Lupus induits par les médicaments

Des manifestations de la maladie lupique ont été observés au cours de l'administration prolongée de certains médicaments, essentiellement l'isoniazide (INH), chlorpromazine, D-pénicillamine, certains anticonvulsivants, β -bloqueurs, minocycline. Les oestroprogestatifs sont souvent responsables de poussées de LED, mais ne semblent pas créer un authentique lupus [153].

Le lupus induit survient généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles.

Biologiquement, on trouve un taux très élevé des AAN qui contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypo-complémentémie ; les anticorps anti histones sont très fréquemment présents.

L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines ; une courte corticothérapie est parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître [154].

D. Lupus chez l'enfant et l'adolescent

Le LED infantile ou juvénile représente 15 à 20% des cas. La limite d'âge pour définir une population d'apparition juvénile est généralement de 18 ans, voire 20 ans dans certaines séries. Des ratios femme/homme compris entre 4/3 et 4/1 sont observés par rapport au ratio 9/1 observé chez l'adulte. Chez les parents d'enfants LED, une forte prévalence de maladies immunologiques est détectée. Le temps d'exposition aux facteurs environnementaux potentiels est plus court que celui des patients adultes. Ces arguments suggèrent que l'influence des facteurs génétiques est très importante dans la population des enfants et des jeunes [155].

La présentation clinique initiale comprend souvent des symptômes constitutionnels non spécifiques, tels que fièvre, alopecie, fatigue, perte de poids et hépatosplénomégalie, qui sont également observés au cours de l'évolution ultérieure de la maladie. Il peut y avoir une atteinte cardiaque, rénale, neurologique ou respiratoire, avec des niveaux d'activité élevés. La probabilité d'atteinte rénale et neuropsychiatrique est plus élevée que chez les adultes. Le temps qui s'écoule jusqu'à ce que les critères de classification soient remplis est inférieur à celui des adultes.

Des complications telles que la nécrose osseuse avasculaire et l'ostéoporose peuvent être courantes par rapport aux adultes. La présence de cytopénies est fréquente. La maladie peut débuter sous la forme d'un purpura thrombocytopénique auto-immun, parfois plusieurs années avant le développement d'autres manifestations. Des troubles endocriniens peuvent être présents, en particulier l'hypothyroïdie et le diabète. Un retard de développement pubertaire et des troubles menstruels sont fréquemment observés [156].

Le besoin de traitements agressifs est courant. L'indication des corticoïdes ou des immunosuppresseurs est plus fréquente que dans les populations adultes et les protocoles sont similaires. L'utilité des nouveaux produits biologiques est difficile à évaluer, car de nombreux essais excluent spécifiquement les jeunes patients. La période d'exposition aux médicaments est plus longue, de sorte que la toxicité associée possible sera plus importante [157].

E. Lupus chez le sujet de plus de 50 ans

Le LED à révélation tardive chez les patients de plus 50 ans se voit chez presque 10% des cas avec une prédominance féminine moins importante que celle de l'adulte jeune. Le tableau clinique est marqué par la prédominance des manifestations générales et articulaires, avec moins de manifestations cutanées et rénales que chez l'adulte jeune. Les pleuro-péricardites et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire sont en revanche plus fréquentes chez le sujet âgé [158].

La prévalence de l'atteinte d'organes majeurs dans le lupus tardif est inférieure à celle des groupes d'âge plus jeunes. Ainsi que le pronostic de l'insuffisance rénale semble meilleur.

Les taux d'activité du LED sont généralement plus faibles dans les populations plus âgées, mais ceux qui reflètent les dommages accumulés sont plus élevés que chez les jeunes.

Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques principales viennent de l'association à d'autres comorbidités, à des complications iatrogènes et aux modifications de système immunitaire propres au vieillissement. Cependant, il faut évoqué le diagnostique du LED, d'autant que les signes cliniques, parfois trompeurs, se mêlent à d'autres pathologies [159].

les patients atteints de LED d'apparition tardive ont un pronostic plus mauvais, accumulent un niveau de dommages plus élevé et présentent des taux de mortalité important. Ce dommage accumulé est dû à la présence de comorbidités et aux effets indésirables des traitements [160].



Deuxième Partie :
Approche thérapeutique du LED



La prise en charge thérapeutique de la maladie lupique a considérablement évolué au cours des dernières décennies, grâce aux progrès de la compréhension de la physiopathologie de la maladie et à l'émergence de nouveaux médicaments.

I. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

Les objectifs du traitement de LED sont [161] :

- ✚ La rémission des manifestations actives, ou leur réduction à un niveau minimum tolérable, et la prévention de nouvelles poussées.
- ✚ L'amélioration de la qualité de vie, l'augmentation de la survie et la prévention des dommages aux organes et aux systèmes.
- ✚ Informer le patient sur la chronicité de la maladie, les risques d'évolution, la nature des traitements proposés et les risques possibles.
- ✚ Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition de savoirs et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge et gérer au mieux la maladie.
- ✚ Obtenir la suspension des médicaments à un moment donné ou l'utilisation des doses les plus faibles possibles.

II. ÉDUCATION ET RECOMMANDATIONS

THERAPEUTIQUES NON PHARMACOLOGIQUES

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément clé de la prise en charge globale de la maladie. Cette démarche qui se doit pluridisciplinaire a été définie par l'OMS. Il vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables [162]-[163].

L'ETP contribue à l'amélioration et au maintien de l'état de santé et de la qualité de vie du patient, il vise à :

✓ Comprendre sa maladie :

- Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme de la maladie (caractère chronique, mécanisme auto-immun, évolution par poussées, les manifestations quotidiennes...).
- Donner du sens au respect du suivi médical. Le patient doit disposer des informations sur les examens dits de routine du suivi de sa maladie, afin d'en comprendre la nécessité et l'importance, d'en respecter la planification quand elle existe et/ou de l'anticiper.

✓ L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins :

- Soulager les symptômes.
- Prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'une auto-mesure, adapter des doses de médicaments.

- Réaliser des gestes techniques et des soins.
 - Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...).
 - Prévenir des complications évitables.
 - Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
 - Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
- ✓ **l'acquisition de compétences d'adaptation :**
- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
 - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
 - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
 - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
 - Prendre des décisions et résoudre un problème.
 - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
 - S'observer, s'évaluer et se renforcer.
- ✓ **S'informer sur les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique :**
- Optimiser le suivi de son traitement au long cours : connaître son action, ses effets indésirables possibles, les risques de son arrêt intempestif, les règles de surveillance et de maniement (ex : AVK, APS, corticoïdes...).

- Gérer son traitement dans certaines situations de la vie quotidienne (travail, invitation, vacances...).
 - Donner du sens à la notion de traitement de fond comme : L'Hydroxychloroquine, celui que l'on prend même si on se sent bien, si aucun signe d'activité de la maladie... ; La crème solaire et/ou crème de jour traitée anti UVA et anti UVB, indice minimum 30 à appliquer quotidiennement même en dehors des périodes estivales.
- ✓ **Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie en terme :**
- **Hygiéno-diététique :**
 - Adaptation diététique en cas de corticothérapie. Cette prescription doit dépendre des caractéristiques propres du patient (âge, risque de diabète...) et de la corticothérapie prescrite (posologie, durée) [164].
 - Encourager une augmentation de l'activité physique de façon adaptée.
 - Encourager une alimentation saine et équilibrée.
 - **De prévention :**
 - Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction contacts potentiels aux virus...).
 - L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité de l'Hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du lupus).
 - Importance des risques de l'exposition solaire : Préconisation de

l'évitement de l'exposition directe ou indirecte, de la fréquentation des lieux où la réverbération est forte, comme au bord de mer, en haute montagne, des sorties et de l'exposition aux heures les plus chaudes, soit entre 12h et 16h, où le rayonnement ultraviolets (UV) est maximal.

- Une photoprotection indispensable (même sous un temps nuageux et/ou brumeux et/ou un parasol) par : tenue vestimentaire adaptée (coton, manches longues, chapeau à large bord, traité anti UV, couleur foncée, lunettes avec filtre anti UVA/UVB...). Écran solaire indice 50 anti-UVA et UVB en application cutanée 30 minutes avant l'exposition, à renouveler toutes les 2 heures et après chaque baignade [165].

✓ **Prévenir les poussées :**

- Reconnaître les signes d'alarme avant-coureurs d'une aggravation/poussée potentielle devant amener à consulter.
- Identifier parmi ces signes ceux qui témoignent d'une gravité potentielle de la maladie.
- Mettre en place les actions adéquates face aux signes ou symptômes évocateurs d'une poussée.
- Identifier les facteurs susceptibles de déclencher une poussée.
- Mettre en œuvre des stratégies pour se protéger des facteurs de risque.

✓ **Lupus et grossesse :**

- Comprendre la nécessité d'une consultation avec son médecin référent avant tout projet de grossesse, qui se doit d'être validé médicalement par celui-ci et donc l'importance d'une contraception efficace en amont.
- Comprendre la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire rapproché au cours de la grossesse dans le cadre d'un lupus ou d'un SAPL.
- Identifier les signes d'alerte qui doivent faire consulter en urgence au cours d'une grossesse dans le cadre du lupus.
- Connaître les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement.

✓ **Lupus chez l'enfant :**

- L'éducation thérapeutique assure la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou l'adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications.
- La période de la transition doit être anticipée et elle est le moment pour répondre et solliciter les questions sur le tabagisme, les drogues, la sexualité, la fécondité, l'orientation professionnelle et le parcours scolaire.
- Consultations de transition pour l'adolescent(e), afin de permettre une autonomisation vis-à-vis de la maladie et d'aborder des points spécifiques tels que la prévention du tabagisme, la contraception et l'adhérence thérapeutique.
- Les autres aspects de l'éducation thérapeutique sont identiques à ceux de l'adulte.
- L'aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie doit être envisagé.

III. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS DANS LE LED

Les médicaments utilisés dans le LED appartiennent à des familles très diverses et avec des mécanismes très variés. Ils exercent leurs effets principalement en réduisant les phénomènes inflammatoires et en immunosuppression ou immunomodulation. Les médicaments immunosuppresseurs de première intention ou les médicaments cytotoxiques exercent des effets non spécifiques, avec plusieurs cibles potentielles, alors que les nouveaux immunosuppresseurs ou les immunomodulateurs agissent sur des cibles très spécifiques [166].

A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et salicylés

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont indiqués pour les patients souffrant d'arthralgie, d'arthrite légère, de myalgie, de céphalées, de sérite, d'adénopathies et de fièvre.

Ses effets indésirables les plus importants sont la rétention hydrosodée, la toxicité rénale et les symptômes gastro-intestinaux. Ils doivent être donnés à des périodes limitées, en particulier chez les patients présentant une atteinte rénale, une HTA ou une maladie cardiaque.

Ils peuvent provoquer une augmentation des enzymes hépatiques et une méningite aseptique. Une prudence particulière est recommandée chez les femmes enceintes, en particulier avec les inhibiteurs de la COX-2.

L'acide acétylsalicylique (AAS) joue un rôle important dans le traitement préventif du syndrome des antiphospholipides pour ses propriétés antiagrégantes à faible dose (100 à 500 mg par jour)_[167]-[168].

B. Glucocorticoïdes

Les corticoïdes sont l'un des groupes thérapeutiques les plus largement utilisés. Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires à court terme et divers effets immunosuppresseurs immédiats et à long terme.

Ils ont des effets complexes et variés: ils inhibent la vasodilatation, la perméabilité vasculaire, la migration des cellules inflammatoires et la synthèse des médiateurs inflammatoires. Ils produisent une lymphopénie, inhibent l'activation des lymphocytes T, réduisent la synthèse d'IL-2, etc. Ils sont efficaces dans les phases d'activité et peuvent également prévenir les poussées chez les patients cliniquement stables mais actifs sur le plan sérologique.

Ils montrent une certaine sécurité pendant la grossesse. Outre l'administration orale ou parentérale, il existe des formes topiques pour le traitement des lésions cutanées. Ils peuvent également être administrés par voie intra-articulaire.

Dans les syndromes cliniques sévères (neuropsychiatrique, néphropathie lupique, thrombocytopénie réfractaire, vascularite, etc.), des doses élevées de méthylprednisolone peuvent être utilisées sous forme de bolus, qui présentent un bon niveau de sécurité.

L'administration prolongée de corticoïdes est associée à des effets indésirables: rétention hydrosodée, hypertension, glaucome, cataractes, risque accru d'infections, diabète, ostéoporose et fractures ostéoporotiques, nécrose osseuse avasculaire et toxicité musculaire. Ils peuvent contribuer aux changements métaboliques associés à l'athérogenèse. De plus, ils produisent une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Pour ces raisons,

toutes les directives recommandent les doses les plus faibles possibles. Il est suggéré de ne pas dépasser 30 mg/jour de prednisone chez les patients atteints de néphropathie et sa réduction dès que possible. Dans certaines lignes directrices, la tomodensitométrie osseuse périodique et l'utilisation de suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandées [161]-[169].

C. Antipaludiques de synthèse (APS) : chloroquine et hydroxychloroquine.

Les antipaludéens sont un pilier essentiel du traitement d'entretien du LED. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Pratiquement tous les patients sont candidats à un traitement antipaludique.

Ses mécanismes d'action sont très variés: antagonisme de l'activation des récepteurs de type Toll, inhibition de l'expression du TNF- α et de ses voies, inhibition de la présentation des auto-antigènes, effet antiplaquettaire, réduction du cholestérol, etc. Ils suppriment la réactivité immunitaire, favorisent l'apoptose, réduisent la formation d'anticorps, bloquent la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes et inhibent l'agrégation et l'adhésion plaquettaires.

Dans le LED, ils réduisent les symptômes constitutionnels, musculo-squelettiques et cutanés. Les poussées de faible intensité et les dommages cumulatifs diminuent. Ils préviennent les événements thrombotiques, en particulier dans le SAPL, et améliorent la survie. Ils modifient positivement le profil lipidique. Les besoins en corticoïdes diminuent. Ils constituent un traitement d'appoint utile dans le traitement de la néphropathie. Ils aident à retarder ou à prévenir les atteintes rénales et à augmenter la réponse de la néphrite membraneuse au mycophénolate.

Les principaux antipaludiques sont la chloroquine et l'hydroxychloroquine. La chloroquine est la moins utilisée pour sa toxicité oculaire. Le plus prescrit est l'hydroxychloroquine qui a un bon profil de sécurité. L'incidence de la toxicité rétinienne est faible avec des doses inférieures à 6,5mg/kg/jour ou une dose totale de 1000 g (limite atteinte après environ 7 ans). La surveillance d'une éventuelle rétinopathie est recommandée chaque année [161]-[167]-[170].

D. Traitements immunosuppresseurs de première intention ou médicaments cytotoxiques

Les médicaments immunosuppresseurs de première intention ou les médicaments cytotoxiques ont montré une efficacité élevée en cas d'atteinte d'un organe majeur, d'implication d'organes mineurs ou de systèmes de nature grave et sans réponse adéquate à d'autres médicaments.

Les principales formes d'atteinte majeure dans lesquelles ils sont indiqués sont: les maladies rénales (glomérulonéphrite membraneuse ou proliférative), les maladies hématologiques sévères (anémie aplasique, anémie hémolytique sévère, neutropénie immunitaire, thrombocytopénie sévère), atteinte pulmonaire, atteinte cardiaque (myocardite, péricardite avec tamponnade), atteinte gastro-intestinale (vascularite abdominale) et neuropsychiatrique (myélite, psychose, mononévrite multiple) [161]-[171]-[172]-[173].

1. Azathioprine

L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes, réduit la production d'anticorps et supprime l'activité des cellules tueuses naturelles(NK). Il est utilisé pour l'induction de la rémission, comme agent substitutif de corticoïde et comme traitement d'entretien chez les patients atteints d'une maladie grave (par

exemple, après un traitement d'induction par le cyclophosphamide ou le mycophénolate chez les patients atteints d'une maladie rénale). Il a un niveau de sécurité acceptable pendant la grossesse. Ses principaux effets indésirables sont les symptômes gastro-intestinaux, l'augmentation des enzymes hépatiques et la suppression de la moelle osseuse. La toxicité dépend du niveau d'activité de l'enzyme thiopurine-méthyltransférase, dont la quantification permet un dosage approprié.

2. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui se lie à une série de molécules telles que l'ADN et l'ARN, ce qui rend sa réplication difficile. Il provoque une déplétion des lymphocytes B et T et, par conséquence une diminution de la production d'auto-anticorps.

L'administration intraveineuse intermittente a une relation favorable entre l'efficacité et la toxicité. Un protocole qui utilise des injections mensuelles pendant 6 mois, suivies par des injections trimestrielles pendant jusqu'à deux ans, est devenu le traitement standard pour l'induction de la rémission dans les maladies rénales sévères. Il a également été plus efficace que la méthylprednisolone dans diverses manifestations neuropsychiatriques.

Les effets indésirables les plus importants sont: nausées, alopecie, insuffisance ovarienne, myélotoxicité, risque d'infections et incidence accrue de néoplasies. En raison de sa tératogénicité, il doit être évité pendant la grossesse et dans les 3 mois précédant une grossesse planifiée. La toxicité gonadique peut entraîner l'infertilité et l'aménorrhée, et peut être partiellement guérie par les analogues de la GnRH. Chez les patientes désireuses de procréer, des alternatives telles que le mycophénolate doivent être envisagées.

3. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate inhibe la synthèse des purines. Il inhibe la prolifération des lymphocytes B et T, avec une réduction secondaire de la production d'anticorps. C'est une bonne alternative au cyclophosphamide dans la néphropathie lupique. Il est également efficace dans le traitement des manifestations hématologiques, dermatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et des vascularites. Il existe une controverse quant à son efficacité possible dans les manifestations neuropsychiatriques. Les effets secondaires les plus courants sont gastro-intestinaux et infectieux. Il n'est pas associé à une toxicité gonadique, mais il est tératogène.

4. Autres immunosuppresseurs et médicaments dotés de mécanismes immunologiques

Le **méthotrexate** est un analogue d'acide folique qui inhibe la synthèse des purines et des acides aminés. Il est utilisé comme agent substitutif de corticoïde chez les patients présentant des manifestations cutanées ou articulaires légères ou modérées. Il est indiqué dans le traitement du LED à activité modérée, notamment cutanée et articulaire.

Le **léflunomide** et le **tériflunomide** sont utilisés dans les manifestations articulaires et mucocutanées. Les inhibiteurs de la **calcineurine**, tels que la **cyclosporine** et le **tacrolimus**, inhibent la transcription de certaines cytokines, telles que l'IL-2. Ils sont utilisés dans la néphrite proliférative modérée, comme alternative à l'**azathioprine** dans le traitement d'entretien. Le **tacrolimus** est également utilisé dans les manifestations cutanées et dans le lupus discoïde. Les immunoglobulines sont utilisées dans les cytopénies, les syndromes neurologiques et dans le SAPL.

E. Nouveaux traitements en LED: Traitements biologiques ou traitements orientés vers des cibles spécifiques

La connaissance des voies pathogènes impliquées dans le LED a conduit au développement de médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs avec des cibles spécifiques, généralement appelés médicaments biologiques ou «thérapies ciblées».

Pour le moment, ils sont surtout indiqués chez les patients résistants aux thérapies classiques, mais il est probable que leur niveau optimal d'efficacité sera atteint s'ils sont appliqués à des stades précoces et dans des sous-groupes de patients spécifiques.

Les traitements biologiques sont des substances variées, principalement des anticorps monoclonaux et des molécules de fusion. Ils agissent sur les lymphocytes B et d'autres cibles du système immunitaire.

Les principaux groupes, en raison de leur mécanisme d'action, sont:

- Médicaments agissant sur les cellules B provoquant leur épuisement ou modulant leur activité.
- Médicaments agissant sur les lymphocytes T et les voies de costimulation ou d'interaction entre les cellules T et B.
- Médicaments qui inhibent les cytokines et les facteurs du système de complément.

1. Médicaments agissant sur les lymphocytes B provoquant leur épuisement ou leur activité.

Divers sous-types de cellules B agissent comme effecteurs et médiateurs de multiples fonctions. Le rôle central des cellules B dans la production d'auto-anticorps a conduit à l'étude des médicaments qui provoquent leur épuisement [174]-[175]-[176]-[177]-[178]-[179]-[180]-[181]-[182]

a. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique contre le récepteur CD20 exprimé sur les lymphocytes pré-B et les lymphocytes B matures, mais pas sur les cellules souches précurseurs ou les cellules plasmiques. Il produit une déplétion rapide et prolongée des lymphocytes B. Comme il n'affecte pas les cellules précurseurs, il permet la régénération des lymphocytes B. Il n'affecte plus les plasmocytes matures, ce qui minimise la réduction des anticorps, bien qu'il diminue la production d'auto-anticorps.

Une revue systématique de 27 études, incluant 456 patients, a montré que le rituximab réduit significativement les indices d'activité et atteint des taux de réponse complète pour l'insuffisance rénale dans 27% des cas et partielle dans 39%. Il peut également être efficace dans les manifestations neuropsychiatriques. Il est considéré comme un médicament sûr et efficace dans le traitement des manifestations cutanées, articulaires, hématologiques, rénales et neuropsychiatriques.

Le mécanisme d'action du Rituximab reste à l'heure actuelle encore mal connu. Cependant quelques mécanismes ont pu être mis en évidence :

- une cytotoxicité médiée par le complément : la fixation du RTX sur l'antigène CD20 favorise une redistribution de la molécule au sein de la membrane cytoplasmique. Cette redistribution favorisera alors la fixation de la fraction C1q du complément sur le domaine Fc du RTX à l'origine de la cytotoxicité.
- une cytotoxicité cellulaire médiée par le complément notamment grâce à la fraction Fc des immunoglobulines G (FcγR) des cellules effectrices (monocytes, macrophages, cellules NK).
- un arrêt du cycle cellulaire induisant une apoptose des cellules B : lors de la fixation du RTX sur le CD20 il se produit un changement de conformation de ce dernier grâce à une phosphorylation. La conséquence sera une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium qui bloquera alors le cycle cellulaire en phase S.

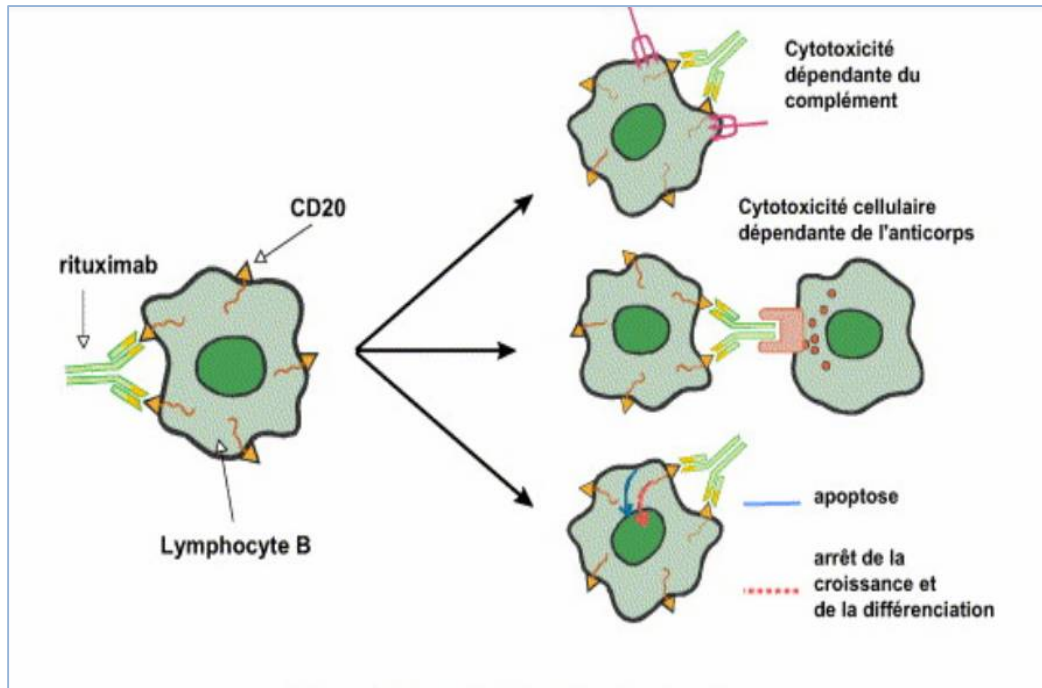


Figure 21: Mécanisme d'action du RITUXIMAB [175].

On sait qu'après un traitement par rituximab, il y a une élévation des taux de BLys. Une approche intéressante a été proposée, qui consiste à utiliser un médicament anti-BLys, tel que le belimumab, après le rituximab.

Les lignes directrices de l'American College of Rheumatology (ACR) et de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) soutiennent son indication chez les patients avec une atteinte rénale, neurologique ou hématologiques qui ne répondent pas aux traitements de première intention. Il doit également être envisagé dans les manifestations articulaires et hématologiques sévères. Une autre indication possible est le besoin de doses élevées de corticoïdes.

Les effets indésirables comprennent des réactions à la perfusion et une incidence légèrement accrue d'infections opportunistes. Le risque le plus grave est la leucoencéphalopathie multifocale progressive, bien que son incidence soit relativement faible chez les patients atteints de LED.

L'utilisation de médicaments appauvrissant les lymphocytes B moins immunogènes, tels que l'ocrelizumab, l'ofatumumab et le veltuzumab, a également été proposée. Il n'y a toujours aucune preuve de son efficacité. Certains essais sur l'ocrelizumab associé aux immunosuppresseurs ont été interrompus à cause d'un taux excessif d'infections opportunistes.

b. Belimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 λ spécifique de la cytokine BAFF (B-cell Activating Factor) aussi appelé BLyS (B-Lymphocyte Stimulator) et empêche l'interaction avec ses récepteurs (TACI et BAFF-R) présents à la surface des lymphocytes B. Il inhibe la maturation des lymphocytes B et favorise l'apoptose.

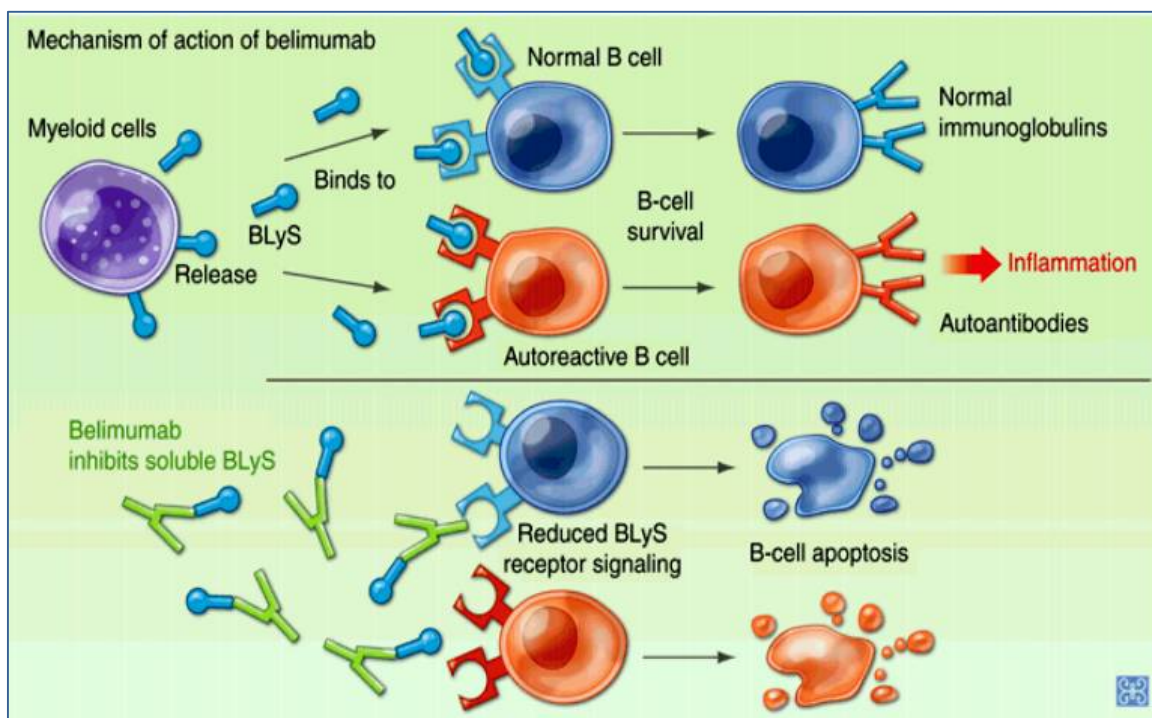


Figure 22: Mécanisme d'action du bélimumab [176].

Dans les essais BLISS-52 et BLISS-76, il a démontré une diminution des indices d'activité et un besoin de corticoïdes. Il s'agit du premier médicament biologique à avoir obtenu l'indication officielle pour le traitement des patients atteints de LED en phase active, qui reçoivent des traitements conventionnels (antipaludiques, corticoïdes, immunosuppresseurs). Il a obtenu l'approbation de la FDA et de l'EMA.

Il obtient un plus grand bénéfice chez les patients présentant une maladie active, des manifestations musculo-squelettiques et mucocutanées, et avec une plus grande activité sérologique (niveaux élevés d'anti-ADNdb et faibles niveaux de complément).

Pour le moment, il ne peut pas être recommandé chez les patients atteints d'une maladie rénale ou neuropsychiatrique sévère. En fait, ces patients ont été exclus des essais susmentionnés. Il produit une augmentation de l'incidence des infections. Il n'y a pas de risque élevé d'infections opportunistes, mais des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés.

c. Epratuzumab

L'**épratuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur CD22, présent dans les cellules pro-B et pré-B, mais absent dans les cellules mémoire et les plasmocytes. L'**épratuzumab** provoque une déplétion partielle des lymphocytes B, bien que l'on soupçonne qu'il peut avoir d'autres mécanismes. Certaines études ont montré une réduction de l'activité de la maladie et des doses de corticoïdes.

d. Autres cibles potentielles en relation avec le système cellulaire B

Atacicept est une protéine chimérique qui bloque l'activité du BLyS et du ligand A inducteur de prolifération (APRIL), conduisant ainsi à la suppression de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et à la maturation des lymphocytes B. Il inhibe également la survie des plasmocytes. Il y a une déplétion modeste des cellules B mais surtout des taux d'Ig. Son utilisation a été associée à une incidence élevée d'infections opportunistes graves, mais il y a de l'espoir quant à son utilité potentielle dans le LED.

Le **blisibimod** et le **tabalumab**, qui agissent également sur le BLyS, sont en phase d'essai. Les médicaments qui peuvent agir contre les anti-ADNdb (par exemple **abétimus**) ou contre les plasmocytes et les protéasomes (par exemple le **bortézomib**) ont également été étudiés.

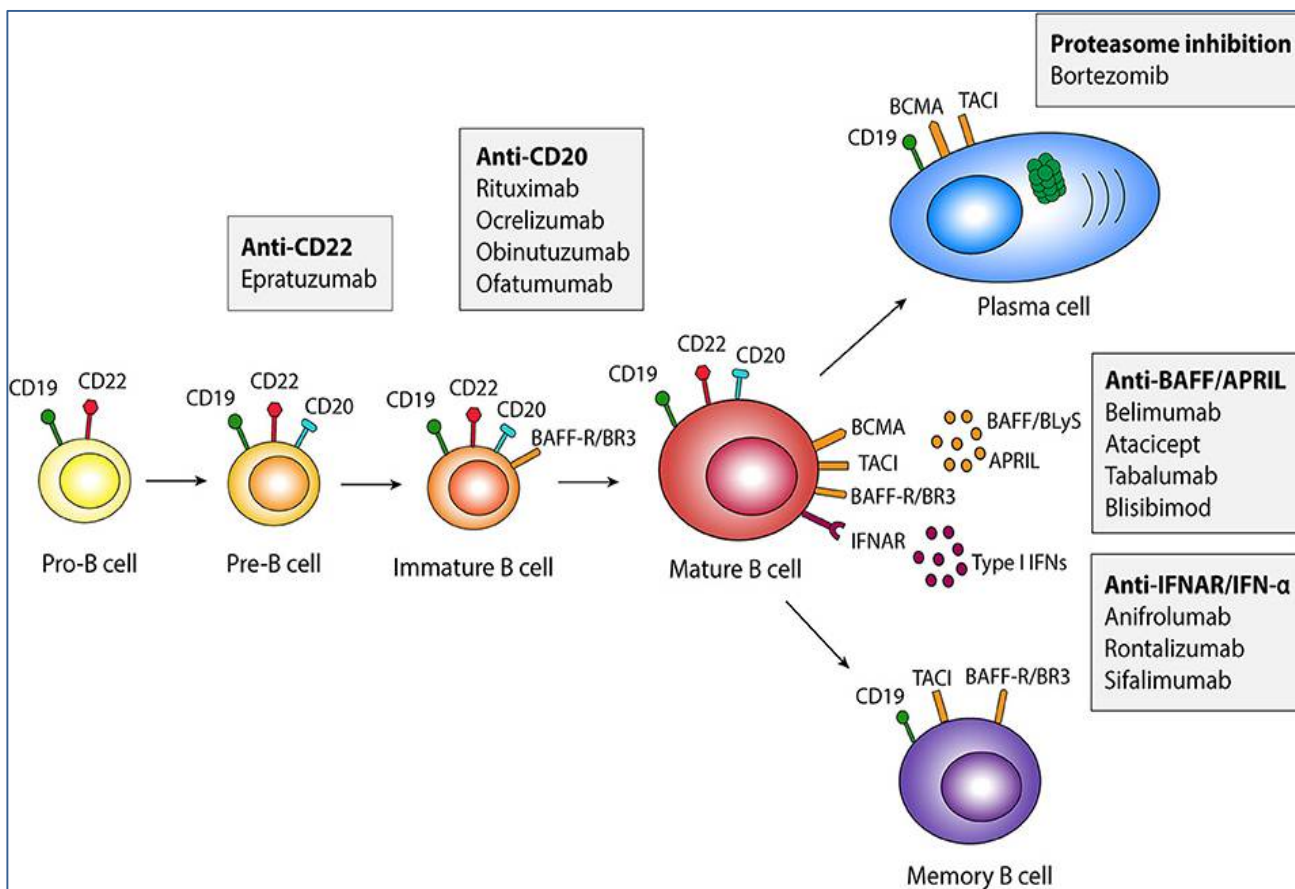


Figure 23: Illustration schématique des différentes molécules ciblant les cellules B à différents stades de développement.

APRIL : un ligand inducteur de prolifération; **BAFF** : facteur d'activation des cellules B appartenant à la famille des facteurs de nécrose tumorale; **BAFF-R** : récepteur BAFF; **BCMA** : antigène de maturation des cellules B; **BlyS** : activateur des lymphocytes B; **BR3** : récepteur BlyS 3; **IFN** : interféron; **IFNAR** : récepteur IFN de type I; **TACI** : activateur transmembranaire et modulateur calcique et interacteur du ligand cyclophilin [182].

2. Médicaments agissant sur les cellules T et les voies de costimulation ou d'interaction entre les lymphocytes T et B

Le blocage des voies de costimulation entre les lymphocytes T et B a été étudié afin d'induire une tolérance immunitaire. Les cibles possibles comprennent le système CD40/CD40L, CD28 et CD80/CD86, et l'antigène lymphocytaire T cytotoxique 4. Parmi les interactions entre cellules T et B la plus notable est celle du CD40 sur les cellules B avec le ligand CD40L sur les cellules T, et celle du CD28 sur les cellules T avec CD80/86 sur les cellules présentatrices d'antigène.

L'**abatacept** est une protéine de fusion qui combine un antigène associé aux lymphocytes T (antigène lymphocytaire T cytotoxique, CTLA-4) et une partie Fc modifiée d'IgG1. Il entre en concurrence avec le CD28 des lymphocytes T dans sa liaison au CD80/86, inhibant l'activation de T. Il ne réduit pas l'incidence des poussées mais améliore les symptômes articulaires et la capacité fonctionnelle. Dans les analyses secondaires, un bénéfice possible a été observé sur la néphropathie. De plus, il peut avoir un rôle dans la polyarthrite réfractaire.

Le **ruplizumab** et le **toralizumab** agissent sur la voie CD40/CD40L. Ils ont montré une efficacité modérée dans le LED, mais avec un taux significatif de complications thromboemboliques. La possibilité de restauration de la tolérance aux auto-antigènes a été étudiée au moyen de molécules appelées tolérogènes, avec une activité croisée contre les auto-anticorps à la surface des lymphocytes B [170]-[174]-[183].

3. Médicaments qui inhibent les cytokines et les facteurs du système de compléments

Des altérations des taux de diverses cytokines sont observées dans le LED. Agir sur ces médiateurs est complexe, en raison de leurs multiples effets [174].

Le **tocilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le récepteur IL-6. Il a montré une amélioration de la sérologie et des indices d'activité, mais produit une neutropénie significative. Le **Sirukumab** a des mécanismes similaires et fait l'objet d'une étude. Une intervention sur l'élévation de l'IL-10 a également été proposée. Les inhibiteurs de l'IFN- α , le **sifalimumab** et le **rontalizumab**, ont montré des résultats mitigés. Le potentiel des inhibiteurs du TNF- α , tels que l'infliximab, a été étudié. On s'intéresse également aux traitements dirigés contre les composants du complément, comme l'anticorps monoclonal **eculizumab** anti-C5 [184]-[185].

IV. LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Le traitement dépend de l'évolution de la maladie, ainsi que des organes et des systèmes affectés. L'atteinte légère à modérée comprend les patients présentant des manifestations cutanées et musculo-squelettiques d'intensité variable. Ceux-ci peuvent être traités avec des médicaments à faible niveau de toxicité, tels que les AINS, les corticostéroïdes et les antipaludiques. Lorsque l'affection est modérée à sévère, le traitement comprend généralement un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur intensif. Les protocoles comprennent généralement une phase d'induction, qui vise à arrêter l'activité inflammatoire et immunologique systémique ou dans un organe spécifique. Ensuite, le traitement d'entretien tente d'éviter de nouvelles poussées et des dommages progressifs. Chez les patients présentant des manifestations sévères dans des organes plus importants, le traitement continue d'être basé sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Les nouveaux traitements sont une alternative dans les cas réfractaires [161]-[169]-[170]-[171]-[186]-[187]-[188]-[189]-[190]-[191]-[192].

A. Traitement du lupus cutané

Le traitement standard du lupus cutané comprend une protection contre l'exposition au soleil, des corticoïdes topiques, des antipaludiques et des corticoïdes oraux à faible dose. Selon la gravité, le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le bélimumab sont également utilisés. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'utiliser le cyclophosphamide, le rituximab, la thalidomide, le lénalidomide, la dapsonne et les rétinoïdes.

B. Traitement du phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud ne répond pas aux corticoïdes ou aux anti-inflammatoires. Il est conseillé d'éviter les déclencheurs, tels que le froid et certains médicaments (bêtabloquants, ergotiques), la protection par le port de gants et, si nécessaire, l'administration de médicaments à effet vasodilatateur ou inhibiteur du vasospasme (antagonistes calciques, nitroglycérine, prostaglandine E1, etc.).

C. Traitement des symptômes musculo-squelettiques

Le traitement comprend plusieurs médicaments: AINS, antipaludiques, méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, antagonistes du TNF, bélimumab et rituximab. D'autres options incluent l'abatacept et le tocilizumab. Si des anti-TNF sont utilisés, l'induction éventuelle d'auto-anticorps doit être prise en compte. Le traitement immunomodulateur est réservé aux patients à risque d'arthropathie déformante ou d'arthropathie inflammatoire érosive similaire à celle observée dans la PR (rhupus o rupus).

D. Traitement des atteintes rénales

Lors de la planification du traitement de l'atteinte rénale, la biopsie est essentielle. La modalité de traitement est basée sur le sous-type de néphropathie. Les options classiques comprennent les corticoïdes et le cyclophosphamide. Des études sur le mycophénolate ont montré une efficacité similaire. Les cas bénins sont parfois traités avec de l'azathioprine ou du mycophénolate. Ces médicaments sont également utilisés dans le traitement d'entretien.

Chez les patients atteints de néphropathie de classe I et II, le traitement immunosuppresseur n'est généralement pas instauré, bien que certaines lignes directrices recommandent des schémas thérapeutiques variables de corticoïdes à faible dose et d'azathioprine, en particulier dans les néphrites de classe II avec protéinurie >1g/24 heures. La recommandation générale est que le traitement dans ces phases soit guidé par des manifestations extrarénales.

Dans les classes III à V, un traitement intensif est nécessaire. Il commence par une phase d'induction avec des corticoïdes plus un immunosuppresseur, tel que le cyclophosphamide pulsé ou le mycophénolate. Des doses élevées sont utilisées, selon le protocole des National Institute of Health développé dans les années 70 et 80, sous forme de pulsions (0,5-1,0 g/m² par mois) pendant au moins 6 mois, suivies d'une impulsion tous les 3 mois pendant une année, et deux impulsions supplémentaires tous les 6 mois pendant une autre année. Le traitement corticoïde est généralement initié sous forme de bolus à base de méthylprednisolone, suivi de prednisone par voie orale.

Dans la néphrite membraneuse pure de classe V, certains groupes préconisent l'utilisation initiale de prednisone par voie orale associée au mycophénolate, en raison de sa moindre toxicité, et même des inhibiteurs de la calcineurine, bien que d'autres lignes directrices indiquent des protocoles similaires à ceux d'autres classes de néphrite. Le traitement d'entretien comprend des corticoïdes à faible dose, associés au mycophénolate ou à l'azathioprine.

Les lignes directrices définissent la rémission partielle ou complète comme une diminution de la créatinine sérique à <1,2 mg/dL ou 125% par rapport à la valeur initiale, une réduction de la protéinurie à moins de la moitié ou une fourchette sous-néphrotique et l'obtention d'un taux de débit de filtration glomérulaire proche de la plage normale. Ces objectifs doivent être atteints dans des délais spécifiques (6 à 12 mois).

La durée du traitement d'entretien est difficile à déterminer. Une réduction progressive des doses de médicaments est tentée, en commençant par les corticoïdes. Le traitement atteint un niveau d'efficacité d'environ 80%. Même en suivant les recommandations rigoureuses des lignes directrices internationales, l'évolution est médiocre dans 20% des cas. Entre 10 et 30% des patients atteints de néphropathie lupique évoluent vers une insuffisance rénale terminale dans les 15 ans. Dans cette phase, les différentes modalités de traitement de substitution sont appliquées et les médicaments immunosuppresseurs sont progressivement réduits, voire doivent être évités, sauf indication contraire. Chez les patients porteurs d'aPL subissant une transplantation rénale, il existe un risque accru d'événements vasculaires dans le rein transplanté.

1. Traitement de l'insuffisance rénale dans des situations particulières: grossesse, SAPL et insuffisance rénale terminale

Chez les femmes ayant des antécédents de néphropathie mais sans preuve d'activité systémique ou rénale actuelle, aucun traitement spécifique n'est nécessaire pendant la grossesse. Pour les patients présentant une activité systémique légère, les antipaludiques sont une option. En cas d'insuffisance rénale active, les corticoïdes et, si nécessaire, l'azathioprine est indiqué. Certaines lignes directrices soutiennent l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine.

En raison de leur tératogénicité, le mycophénolate, le cyclophosphamide et le méthotrexate doivent être évités. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont déconseillés. Chez les patientes stables avec le mycophénolate planifiant une grossesse, l'azathioprine peut être substituée au médicament. Certaines lignes

directrices soutiennent l'utilisation de l'AAS, dans le but de réduire le risque de prééclampsie. Si la patiente recevait déjà des médicaments antipaludiques, ceux-ci devraient être poursuivis pendant la grossesse.

Le traitement de la néphropathie chez les patients atteints d'aPL suit des recommandations similaires à celles que nous avons décrites, associées à un traitement antipaludique et antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant).

Il est important de noter que d'autres types d'atteinte rénale peuvent survenir dans le LED, tels que la vascularite, la nécrose fibrinoïde des petites artères et artérioles, la microangiopathie thrombotique et la thrombose artérielle rénale. La vascularite est généralement traitée de la même manière que les formes sévères de néphropathie. Dans la microangiopathie thrombotique, la plasmaphérèse est conseillée.

2. Traitement de la néphropathie avec des médicaments biologiques

L'utilisation du rituximab n'a pas d'indication officielle dans la néphropathie, mais il existe des preuves de son efficacité. L'indication la plus courante est en tant que médicament de secours. Dans les tests d'induction, il est généralement associé au cyclophosphamide. Un prétraitement avec des agents alkylants peut améliorer son efficacité. Il a également été associé à la méthylprednisolone. Il permet également la réduction des corticoïdes.

Le bélimumab ne peut pas être recommandé à l'heure actuelle chez les patients présentant une insuffisance rénale ou atteinte neuropsychiatrique sévère. Concernant les anti-TNF, l'infliximab a montré une efficacité dans des cas isolés et dans des études non contrôlées. Il peut être conseillé chez les patients atteints

de néphropathie réfractaire au traitement conventionnel et au rituximab. L'abatacept peut jouer un rôle chez les patients atteints de polyarthrite réfractaire. Le tocilizumab, avec une activité de blocage de l'IL-6, a montré une efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale, mais n'est recommandé que chez les patients réfractaires.

3. Autres médicaments dans le traitement de la maladie rénale

Chez les patients réfractaires à d'autres traitements, la plasmaphérèse peut être une option. En plus de l'effet connu de l'ACTH sur la production endogène de corticoïdes, de nouveaux mécanismes anti-inflammatoires et immunomodulateurs ont été découverts ces dernières années. Dans des études non contrôlées, il a montré une efficacité dans le syndrome néphrotique associé à la néphropathie membraneuse.

4. Autres aspects du traitement des atteintes rénales

La plupart des lignes directrices recommandent des antipaludiques comme traitement d'appoint chez tous les patients atteints de néphropathie. Ils sont associés à une survie plus longue, moins de lésions rénales accumulées et une fréquence moindre de poussées. Ils améliorent également la réponse aux immunosuppresseurs. Un contrôle optimal de l'HTA doit également être obtenu, principalement avec des antagonistes du système rénine-angiotensine.

E. Traitement des manifestations neuropsychiatriques

Le traitement des manifestations neuropsychiatriques comprend la correction des facteurs aggravants, la prise en charge des symptômes et la réduction des phénomènes inflammatoires ou immunologiques sous-jacents, par l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs (en particulier

l'azathioprine et le cyclophosphamide). Dans les cas graves, la plasmaphérèse, les immunoglobulines, le rituximab, etc. ont été utilisés.

Dans les manifestations neuropsychiatriques sévères (crise réfractaire, neuropathie périphérique ou crânienne, myélite, psychose, syndrome confusionnel, méningite aseptique), l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide est nécessaire.

Chez les patients présentant des manifestations associées à l'aPL, l'utilisation d'antiagrégants ou d'anticoagulants est recommandée dans la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux. L'anticoagulation peut être indiquée en prévention secondaire. De nombreux experts recommandent une anticoagulation indéfinie chez les patients présentant des événements vasculaires graves, tels qu'un accident vasculaire cérébral, associés au SAPL. Il y a un débat sur le niveau optimal d'anticoagulation. En général, la plage INR conseillée est de 3-4. Chez les patients souffrant de convulsions et d'aPL, la possibilité d'une anticoagulation doit également être évaluée. Chez les patients présentant des manifestations sévères et réfractaires de NPSLE, des alternatives telles que la plasmaphérèse ou le rituximab ont été utilisées. Le traitement symptomatique de la chorée comprend des médicaments antagonistes de la dopamine.

F. Traitement du risque cardiovasculaire

Les patients atteints de LED doivent être considérés comme présentant un risque cardiovasculaire élevé et la maladie elle-même doit être classée comme un facteur de risque vasculaire indépendant. Ainsi, les facteurs de risque classiques (HTA, diabète, dyslipidémie) doivent être strictement surveillés et traités.

Les recommandations des lignes directrices internationales pour la population générale doivent être suivies, car il n'y a pas de lignes directrices spécifiques pour le LED. Certains conseillent que la plage de contrôle HTA soit inférieure à celle de la population générale. Les médicaments de première intention sont des antagonistes du système rénine-angiotensine.

La prise en compte du LED comme un équivalent du risque cardiovasculaire a conduit certains auteurs à recommander un traitement antiplaquettaire empirique chez les patients atteints d'aPL, HTA, diabète ou dyslipidémie.

En ce qui concerne le diabète, la metformine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En raison de son incidence sur le risque cardiovasculaire, l'un des objectifs du traitement est la réduction des corticoïdes. Les antipaludiques réduisent le risque cardiovasculaire par plusieurs mécanismes.

L'anémie hémolytique influence également le risque cardiovasculaire. Son traitement repose sur les corticoïdes, les immunoglobulines, l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs, le danazol et le rituximab.

G. Traitement du syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Le traitement du SAPL comprend une grande variété de médicaments: agents antiplaquettaires, anticoagulants, hydroxychloroquine, corticoïdes, statines, inhibiteurs des lymphocytes B, inhibiteurs du complément, agents bloquants aPL/ β 2GPI et inhibiteurs du facteur tissulaire, etc...

1. Traitement antithrombotique: prévention primaire

Le type et la durée du traitement antithrombotique sont controversés. Chez les patients sans manifestations cliniques, l'antiagrégation avec l'AAS à faible dose prévient les événements artériels. Chez les patients atteints de LED et d'aPL, la prévention primaire par l'AAS à faible dose et l'hydroxychloroquine est indiquée.

Dans les situations associées à un risque vasculaire plus élevé, telles que la chirurgie, l'immobilisation prolongée ou la puerpéralité, la prévention avec des héparines de faible poids est indiquée. Les antipaludiques peuvent être efficaces dans la prévention primaire des événements vasculaires et des complications obstétricales chez les patients aPL asymptomatiques.

2. Traitement antithrombotique: prévention secondaire

Chez les patients atteints de thrombose et aPL positive sans critères SAPL définitifs, le même traitement est indiqué que chez les patients aPL négatifs présentant les mêmes symptômes. Les patients présentant un SAPL définitif et un premier événement thrombotique veineux doivent recevoir un traitement anticoagulant indéfini avec un INR de 2-3 (la durée peut être limitée à 3-6 mois chez les patients présentant un profil de risque faible, une mauvaise observance du traitement, ou si l'événement est associé à des facteurs précipitants réversibles évidents). Chez les patients présentant des événements artériels, il existe une certaine controverse. Les patients atteints de SAPL et de thrombose artérielle doivent recevoir une anticoagulation indéfinie d'intensité plus élevée (INR de 3,1 à 4,0), ou la combinaison d'un antiplaquettaire et d'une anticoagulation avec un INR inférieur. Chez les patients sans LED et avec un premier AVC non cardioembolique chez qui le profil de risque est considéré

comme faible et qui présentent des facteurs de risque réversibles, le traitement antiplaquettaire peut être évalué individuellement. S'il existe une thrombopénie dans le SAPL, elle est généralement modérée et ne contre-indique pas l'anticoagulation. Si nécessaire, des corticostéroïdes, des immunoglobulines et du rituximab sont utilisés. Les immunoglobulines sont indiquées chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire sévère menaçant le pronostic vital en raison de saignements actifs ou des interventions à risque hémorragique.

Les nouveaux médicaments anticoagulants ou inhibiteurs directs de la coagulation (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, édoxaban) peuvent être une alternative aux antagonistes de la vitamine K. Ils sont utilisés à doses fixes, sans surveillance, et ont moins d'interactions avec les médicaments ou la nourriture. Pour le moment, son indication précise dans SAPL ou LED n'est pas connue.

3. Traitement du SAPL au cours de la grossesse

Chez les patientes qui présentent des fausses couches récurrentes précoces, un traitement combiné avec l'AAS et l'héparine de faible poids est recommandé.

En cas de grossesse affirmée, les patientes sous anticoagulation orale doivent passer à l'héparine de faible poids, en raison du risque tératogène.

Le traitement antiplaquettaire peut être considéré comme le seul traitement dans certains cas. En fin de grossesse, le traitement combiné de l'AAS et de l'héparine est toujours indiqué, selon des recommandations basées sur les conseils d'experts.

Dans la période post-partum, un traitement avec des doses prophylactiques d'héparine non fractionnée ou d'héparine de faible poids est recommandé chez les femmes atteintes d'aPL sans événement thrombotique antérieur pendant 6 semaines.

4. Autres médicaments utilisés dans le SAPL

Les statines, l'hydroxychloroquine et certains produits biologiques, tels que le rituximab, ont montré une efficacité dans le SAPL. Les statines et l'hydroxychloroquine ont montré des effets protecteurs contre les processus inflammatoires et vasculaires.

L'hydroxychloroquine réduit la liaison des aPL et l'activation plaquettaire. Il est indiqué chez tous les patients atteints de LED et d'aPL positifs. Il réduit le risque de thrombose veineuse ou artérielle, la mortalité et le risque de pertes fœtales. Il a également une utilité potentielle dans les cas de SAPL obstétricale réfractaire.

5. Traitements capables de réduire les niveaux d'aPL

Il n'existe actuellement aucun traitement étiologique de la présence d'aPL ou de SAPL. La réduction des taux d'aPL obtenue avec les immunosuppresseurs ou la plasmaphérèse est transitoire.

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs, les immunoglobulines et la plasmaphérèse ont été utilisés pour le traitement des patients atteints de thrombose récidivante malgré un traitement antithrombotique et en cas de SAPL catastrophique.

Les immunoglobulines à doses mensuelles réduisent les taux d'aPL et le risque de thrombose. Chez les patients atteints de SAPL obstétricale réfractaire au traitement anticoagulant, la prednisone à faible dose a été utilisée, en plus des antipaludiques, des médicaments anti-TNF ou des immunoglobulines.

Le rituximab a été utilisé dans les complications du SAPL telles que la thrombocytopénie, l'anémie hémolytique, la thrombose artérielle et veineuse, l'hémorragie alvéolaire diffuse, la néphropathie et le SAPL catastrophique. Il peut être une ressource en cas de SAPL réfractaire à l'anticoagulation. Des cas de thrombose paradoxale ont été rapportés.

Il a été démontré que le bélimumab réduit les taux d'IgA aCL. L'utilisation de peptides capables de bloquer l'interaction entre l'aPL et ses récepteurs cibles a été proposée.

Une autre voie potentielle est l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour l'inhibition du facteur tissulaire, une glycoprotéine qui initie la cascade de coagulation et est augmentée par l'effet de l'aPL. Le blocage des composants du complément, tels que le C5, avec des médicaments tels que l'éculizumab, a montré une efficacité in vitro et dans des cas isolés de patients atteints de SAPL catastrophique.

H. Traitement des manifestations ophtalmologiques

Les corticoïdes et les immunosuppresseurs, comme avec d'autres formes d'affectation, réduisent les manifestations ophtalmologiques. Les médicaments biologiques, tels que le rituximab, peuvent être utiles même dans des conditions sévères, telles que la vascularite. Les antipaludiques réduisent le risque de maladie vasculaire occlusive. Dans certains cas, l'administration intraoculaire de corticoïdes et d'agents anti-facteur de croissance endothélial, tels que le bevacizumab, et la photocoagulation sont utilisées.

I. Orientations futures possibles dans le traitement du LED

Comme dans d'autres maladies auto-immunes, la transplantation de cellules souches autologues a également été proposée, dans le but de parvenir à l'épuisement des lymphocytes autoréactifs et à la reconstitution ultérieure du système immunitaire à l'aide de cellules souches hématopoïétiques saines («reset» ou réinitialisation du système immunitaire). Les résultats du Groupe européen de transplantation de sang et de moelle osseuse et EULAR (2001-2008) chez des patients lupiques subissant une greffe de moelle osseuse autologue montrent une morbidité et une mortalité significatives, bien que la technique ait été réalisée dans un groupe de patients atteints d'une maladie réfractaire avec un mauvais pronostic.

Les relations entre le complément et le LED suggèrent la possibilité de développer des traitements basés sur l'influence sur les composants du système ou leurs inhibiteurs. Comme nous l'avons vu, il existe plusieurs candidats de médicaments, qui ont déjà été utilisés dans des processus présentant des phénomènes inflammatoires importants (détresse respiratoire, syndrome d'ischémie-reperfusion, angioedème), forme soluble de CR1, inhibiteur de la C1 estérase, anticorps monoclonaux contre C5 (éculizumab), etc. Malgré le bénéfice observé dans certaines études animales, les résultats positifs n'ont pas encore été répliqués chez l'homme.

J. Autres aspects du traitement

Dans l'approche globale des patients, la présence de symptômes multiples qui affectent la qualité de vie de manière très significative doit être prise en compte: fatigue, dépression et autres troubles émotionnels. Un accompagnement

pharmacologique et psychothérapeutique de ces aspects est essentiel. Il est nécessaire de promouvoir une prise en charge physique globale, avec un exercice régulier et, si nécessaire, la programmation d'une physiothérapie adéquate. Il est essentiel d'effectuer une surveillance cardiovasculaire adéquate et de traiter les facteurs de risque.

Une attention particulière doit être portée au risque d'ostéoporose, lié à la maladie, à la ménopause précoce, à la carence relative en vitamine D aggravée par une privation fréquente d'exposition au soleil et à la corticothérapie. Les fractures et les écrasements de la colonne vertébrale sont courants. Des suppléments de vitamine D et de calcium, ainsi que des bisphosphonates, sont conseillés chez certains patients. Le traitement à la vitamine D, outre son rôle dans le contrôle de l'ostéoporose, peut avoir d'autres avantages supplémentaires. La relation entre un déficit relatif et la pathogenèse de la maladie est controversée. Alors que certaines études ont lié des niveaux plus élevés de vitamine à des taux d'activité plus faibles, dans certains modèles animaux, elle est associée à une aggravation de la néphropathie. Certains auteurs recommandent des suppléments chez les patients dont les taux sériques sont inférieurs à 20-30 ng/ml, dans le but d'atteindre 40 ng/ml.

V. SURVEILLANCE ET SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DU LED

Une surveillance et un suivi étroits des patients atteints de LED sont recommandés. En raison de la variabilité clinique, il n'y a pas de recommandations généralisables. Les directives cliniques de diverses sociétés scientifiques recommandent une périodicité de 6 à 12 mois chez les patients atteints de LED inactif et sans signe de lésion ou de comorbidité, de 3 à 6 mois chez les patients atteints de maladie bénigne et une fréquence plus élevée chez les patients atteints de maladie active ou pendant la grossesse. Des analyses supplémentaires doivent être effectuées dans des situations telles que la chirurgie, la grossesse, la planification d'une greffe, l'introduction de médicaments à risques particuliers, etc. Il est conseillé d'enregistrer le degré d'activité à l'aide d'indices standardisés. En raison de sa relative simplicité, le SLEDAI est l'un des plus recommandés. Il est également conseillé d'évaluer les dommages accumulés avec des indices appropriés (par exemple, SLICC/ACR) au moins une fois par an. Un suivi optimal devrait inclure une évaluation de la qualité de vie. Le suivi doit inclure les tests complémentaires appropriés: hémogramme, biochimie avec fonction rénale et hépatique, C3 et C4, anti-ADNdb, aPL, anti-Ro/SSA, CRP, étude d'urine et débit de filtration glomérulaire. Les paramètres habituels qui reflètent le mieux les changements d'activité sont les anti-ADNdb, C3 et C4. Les anti-C1q sont très spécifiques de l'activité rénale, mais leur détermination n'est pas systématique [186]-[193].

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la surveillance est plus stricte. Il est nécessaire de surveiller la pression artérielle, les paramètres sanguins (créatinine, C3, C4, anti-ADN) et les urines (sédiment, rapport

protéines/Cr). Une évaluation mensuelle est recommandée dans les phases d'activité évidente ou pendant la grossesse, trimestrielle chez les patientes présentant une néphrite antérieure sans activité actuelle et semestrielle chez les patientes sans maladie rénale antérieure ou actuelle [194].

Une surveillance de la toxicité et des comorbidités médicamenteuses possibles, en particulier des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques, sera effectuée. Chez les patients sous APS, une éventuelle rétinopathie doit être surveillée, avec un examen ophtalmologique au début du traitement, puis une fois par an. Il est conseillé de surveiller un possible glaucome associé à la prise de corticoïdes. Il n'y a pas de recommandations spécifiques sur la surveillance des néoplasies, mais le dépistage doit être effectué au moins aux niveaux recommandés pour la population générale [195].

VI. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DU LED

La prise en charge thérapeutique a considérablement amélioré la survie des patients atteints de LED. Cependant, une rémission prolongée et complète n'a pas été obtenue chez la plupart des patients, définie comme une période d'au moins 5 ans sans manifestation clinique ou biologique active de la maladie et sans traitement. Chez une proportion significative de patients, une accumulation progressive de dommages continue de se produire au fil du temps. Dans certaines séries, on observe qu'au cours de l'évolution du LED il y a une diminution progressive des phases les plus actives, éventuellement liée au traitement ou à l'histoire naturelle de la maladie [196].

Dans les grandes séries, l'incidence moyenne des poussées est de 0,5 par patient et par an. 20% des patients ne répondent pas de manière adéquate au traitement immunosuppresseur. Selon le type de système de santé évalué, l'indice de revenu est de 0,69 par an. Les raisons les plus fréquentes d'admission sont: les infections, les cardiopathies ischémiques et les complications orthopédiques. Les soins continus sont associés à une moindre activité de la maladie à long terme. Au contraire, une mauvaise observance thérapeutique et un faible statut socio-économique sont liés à une probabilité d'activité plus élevée [197].

Les principaux facteurs associés à la plus grande probabilité de dommages accumulés aux organes ou aux systèmes sont l'âge, la race (afro-américaine> caucasienne> asiatique), l'activité de la maladie, la présence de comorbidités (en particulier les facteurs de risque cardio-vasculaires) et le niveau socio-économique de patients, même dans les systèmes de santé les mieux développés. Le niveau de dommage à un moment donné, y compris le premier, est également

un prédicteur important des dommages ultérieurs. Pour cette raison, un objectif thérapeutique de base est la limitation du dommage initial [198].

Au cours du suivi, les indices de dommages sont également liés à l'utilisation de corticoïdes, à de faibles niveaux de complément et à la présence d'anti-ADNdb. Les corticoïdes sont associés à des formes spécifiques de lésions, telles que les fractures ostéoporotiques, les maladies coronariennes, les cataractes, la nécrose avasculaire et les accidents vasculaires cérébraux. La probabilité d'atteinte rénale est plus élevée chez les patients avec un plus grand nombre de critères ACR, plus jeunes, avec HTA, et de race noire. Certains auteurs considèrent que les dommages plus importants observés chez les noirs dépendent davantage de facteurs tels que l'hypertension, l'atteinte rénale et le statut socio-économique, que de l'existence de formes spécifiques de la maladie. Le facteur analytique ayant la valeur prédictive de dommage la plus élevée dans certaines séries était la présence de LA. C'est l'indicateur d'aPL le plus étroitement associé aux phénomènes thrombotiques [199]-[200].



Conclusion



Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune chronique et multifactorielle dont les caractéristiques majeures sont sa rareté, sa survenue élective chez les femmes en âge de procréer, ses manifestations cliniques très polymorphes avec atteinte multisystemique, ses caractéristiques biologiques dominées par la présence d'auto-anticorps antinucléaires (AAN), particulièrement les anti-ADN natifs, son évolution par poussées difficiles à prévoir et son pronostic en fonction de la nature des atteintes viscérales, surtout rénale et neurologique.

Pour étayer le diagnostic du lupus une exploration immunologique est essentiel commençant par la recherche des auto-anticorps antinucléaires (AAN) par l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2. Si elle est positive, il faut identifier les cibles antigéniques en dosant à minima les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles par des techniques plus spécifiques.

En outre, l'évolution dans la compréhension de la physiopathologie du lupus a donné de nouveaux espoirs dans le traitement de cette maladie avec l'avènement des immunothérapies ciblées ou biothérapies. Ces biothérapies sont essentiellement des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion, dont les mécanismes d'action sont multiples : déplétion d'une population cellulaire et blocage de cytokines ou de molécules de coactivation lymphocytaire.



Résumés



RESUME

Titre: Lupus érythémateux disséminé : approche diagnostique et prise en charge thérapeutique récente

Auteur: EL MORABIT KHALID

Directeur de la thèse: MEDECIN COLONEL Abdelhamid ZRARA

Mots clés : Lupus érythémateux disséminé, étiopathogénie, Auto-anticorps, tests immunologiques, thérapies ciblées.

Le lupus érythémateux disséminé est le prototype de maladie autoimmune. C'est une maladie rare, non spécifique d'organe, chronique et multifactorielle. Caractérisé par sa survenue élective chez la femme en âge de procréer. Nous avons essayé dans ce travail de voir les différentes hypothèses sur sa cause et les différents processus complexes qui caractérisent cette maladie avec ses différentes formes cliniques; aussi on a décrit les différents outils de diagnostic clinique, biologiques et surtout immunologique et l'indication de chacun de ces outils. Et enfin on a présenté les différents moyens pour la prise en charge de cette maladie très hétérogène avec la mise en point sur l'avènement des immunothérapies ciblées ou biothérapies qui a apporté une nouvelle dimension thérapeutique.

ABSTRACT

Title: Disseminated lupus erythematosus: diagnostic approach and recent therapeutic management

Author: EL MORABIT KHALID

Thesis supervisor: MEDECIN COLONEL ABDELHAMID ZRARA

Keywords: Disseminated lupus erythematosus, etiopathogeny, Auto-antibodies, immunological tests, targeted therapies.

Disseminated lupus erythematosus is the prototype of the autoimmune disease. It is a rare pathology, non organ-specific, chronic and multifactorial. Characterized by its elective occurrence in women of childbearing age. We have tried in this work to see the different hypotheses on its cause and the different complex processes that characterize this disease with its different clinical forms; We have also described the various clinical, biological and especially immunological diagnostic tools and the indication of each of each one. And finally we presented the different means for the management of this very heterogeneous disease with the focus on the advent of targeted immunotherapies or biotherapies which have brought a new therapeutic dimension.

ملخص

العنوان: الذئبة الحمامية الجهازية: النهج التشخيصي و الإدارة العلاجية الحديثة

المؤلف: المرابط خالد

الأستاذ المشرف: الأستاذ العقيد عبد الحميد ازراره

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية, مسببات المرض, الأجسام المضادة الذاتية, الاختبارات المناعية, العلاجات البيوطبية

الذئبة الحمامية الجهازية هي النموذج الاولي لأمراض المناعة الذاتية. انه مرض نادر, يستهدف العديد من الاعضاء, مزمن و متعدد العوامل. يتميز بحدوثة الاختياري عند النساء في سن الانجاب. لقد حاولنا في هذا العمل ان نرى الفرضيات المختلفة حول سببها و العمليات المعقدة التي تميز هذا المرض بأشكاله السريرية المختلفة. لقد وصفنا أيضا مختلف أدوات التشخيص السريرية و البيولوجية و خاصة المناعية و بيان دواعي طلبها. و اخيرا قدمنا مختلف الوسائل لعلاج هذا المرض غير المتجانس للغاية مع التركيز على العلاجات المناعية المستهدفة او العلاجات الحيوية التي فتحت بعدا علاجيا جديدا.



Bibliographie



- [1] **Gatto M, Zen M, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, Punzi L, Doria A.** Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 523-536.
- [2] **Johnson AE, Gordon C, Bacon PA,** The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth, *Arthritis Rheum*, 1995;38:551-558.
- [3] **Ghodke-Puranik Y, Niewold TB.** Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 125-136.
- [4] **Tutuncu ZN, Kalunian KC.** The definition and classification of systemic lupus erythematosus. In: *Dubois' Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 16-20.
- [5] **Crispín JC, Liossis SN, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC.** Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010; 16: 47-57.
- [6] **Boumpas DT, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD.** Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940- 950.
- [7] **Amaia Ugarte, Alvaro Danza et Guillermo Ruiz-Irastorza,** « Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions », *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 30, no 5, septembre 2018, p. 482
- [8] **Virchow R.** Historische Notizen über Lupus. *Arc Pathol Anat* 1865 ; 32:169-143.

- [9] **Russel B.** The History of Lupus Vulgaris : Its recognition, Nature, Treatment and Prevention. *Pro Royal Soc Med* 1954 ; 48: 127-132.
- [10] **Smith C.D.** The History of Lupus Erythematosus : from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis North Am* 1988 ; 14:1-14.
- [11] **Hoshberg MC.** The History of Lupus Erythamotosus. *Md Med J* 1991 ; 40:871-873.
- [12] **Gamarra A.** An historical review of Systemic Lupus Erythematosus in Latin America. *Med Sci Monit* 2004 ; 10:171-185.
- [13] **Mallavaapu RK, Grimsley EW.** The History of Lupus Eythematosus. *South Lad j* 2007 ; 100:896-898.
- [14] **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- [15] **Petri M, Orbal AM, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Brey R, McGwin G Jr, Magder LS.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
- [16] **Rus V, Hochberg MC.** The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. pp. 65-83
- [17] **Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Zhang W.** The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56:1945-1961
- [18] **lupus érythémateux systémique disséminé SLE LES CRMR de Strasbourg**

- [19] **Rahman A, Isenberg DA** (February 2008). "Systemic lupus erythematosus". *N. Engl. J. Med.* 358 (9): 929–39. CiteSeerX 10.1.1.1008.5428. doi:10.1056/NEJMra071297. PMID 18305268
- [20] **Borgia, RE; Silverman, ED** (September 2015). "Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update". *Current Opinion in Rheumatology.* 27 (5): 483–92. doi:10.1097/bor.0000000000000208. PMID 26200474. S2CID 27063466
- [21] **Ighe A, Dahlström Ö, Sjöwall C.** Application of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Research & Therapy.* 2015;17:3. DOI: 10.1186/s13075-015-0521-9
- [22] **Barbhaiya M, Costenbader KH.** Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology.* 2016;28(5):497-505
- [23] **Parks CG, De Roos AJ.** Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(6):527-536
- [24] **Horiuchi T, Washio M, Tsukamoto H, Asami T, et al.** Combination of TNF-RII, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and the risk of Japanese SLE: Findings from the KYSS study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1045-1049
- [25] **Kiyohara C, Washio M, Asami T, Atsumi T, et al.** Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2012;41(2):103-109
- [26] **Agmon-Levin N, Petri M, Shoenfeld Y.** Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Autoimmun Rev* 2012; 11: 593-595.

- [27] **Tsokos CG, Lo MS, Sullivan KE.** New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 716-730.
- [28] **Giles BM, Boackle SA.** Linking complement and anti-dsDNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2013; 55: 10-21.
- [29] **Lloyd P, Doaty S, Hahn BH.** etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus*. Isenberg D, editors. First edition. Oxford University Press. 2016. p 7-22.
- [30] **Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al.** Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2:16039.
- [31] **Cui Y, Sheng Y, Zhang X.** Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *J Autoimmun* 2013; 41: 25-33.
- [32] **Rullo OJ, Tsao BP.** Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2: ii56-ii61.
- [33] **Wahren-Herlenius M, Dörner T.** Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819-831.
- [34] **Costa-Reis P, Sullivan KE.** Genetics and epigenetics of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15; 369.
- [35] **Wu H, Zhao M, Lu Q.** The real culprit in systemic lupus erythematosus: abnormal epigenetic regulation. *Int J Mol Sci* 2015; 16; 11013-11033.
- [36] **Deng Y, Tsao BP.** Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26; 482-492.

- [37] **Oliver JE, Silman AJ.** Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 252. doi: 10.1186/ar2825.
- [38] **Ackerman LS.** Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142: 371–376.
- [39] **Petri M.** Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 412-415.
- [40] **Cohen-Solal JF, Feganathan V, Hill L, Kawabata D, Rodriguez-Pinto D, Grimaldi C, Diamond B.** Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 528-532.
- [41] **McMurray RW, May W.** Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2100–2110.
- [42] **Costenbader KH, Stampfer MJ, Karlson EW.** Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1251-1262.
- [43] **Cooper GS, Dooley MA, St Clair EW, Gilkeson GS.** Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1830-1839.
- [44] **Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA.** Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 804-808.
- [45] **Scofield RH, Bruner GR, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Harley JB.** Klinefelter’s syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2511-2517.

- [46] **Weckerle CE, Niewold TB.** The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 42-49.
- [47] **Sawalha AH, Wang L, Richardson B.** Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun* 2012; 38: J216-222.
- [48] **Hughes T, Kaufman KM, Gilkeson GS.** Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 694-699.
- [49] **Mak A, Tay SH.** Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 16043-16056.
- [50] **Kamen DL.** Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 401-412.
- [51] **Caza T, Oaks Z, Perl A.** Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 330-363.
- [52] **Esposito S, Bosis S, Rigante D.** Infections and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1467-1475.
- [53] **Salem D, Subang R, Rauch J.** The dual role of innate immunity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 1327-1331.
- [54] **Rekvig OP.** The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 530-540.

- [55] **Rekvig OP.** Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 5-10.
- [56] **Rekvig OP, Van der Vlag J.** The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 301-311.
- [57] **Pieterse E, Van der Vlag J.** Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2014; 5 (Article 164): 1-8.
- [58] **MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z.** Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
- [59] **Sturfelt G, Truedsson L.** Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1227-1232.
- [60] **Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ.** Complement in lupus nephritis: New perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2015; 1: 91-99.
- [61] **Munroe ME, James JA.** Genetics of lupus nephritis: Clinical implications. *Semin Nephrol* 2015; 35: 396-409.
- [62] **Pieterse E, Van der Vlag J.** Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2014; 5 (Article 164): 1-8
- [63] **Han S, Zhuang H, Yang L, Reeves WH.** Mechanisms of autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2015; 6:228. doi: 10.3389/fimmu.2015.00228.
- [64] **George C.Tsokos,Patricia Costa Reis and Kathleen E. Sullivan** New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus *NATURE REVIEWS, HEUMATOLOGY VOLUME 12, ECEMBER 2016|PAGE 717*

- [65] **Horwitz DA, Gray JD.** The interaction of T cells with the innate immune system and B cells in the pathogenesis of SLE. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 133-160.
- [66] **Arbuckle MR, McClain MT, Scofield RH, Harley JB.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533.
- [67] **Yaniv G, Furer A, Sherer Y, Klang E, Shina A.** A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Auotimmun Rev* 2015; 14: 75-79.
- [68] **Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR.** Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805-811.
- [69] **Liu CC, Kao AH, Ahearn JM.** Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 210-233.
- [70] **Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM.** The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1601-1606.
- [71] **Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR.** Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805-811.
- [72] **Giles I, Isenberg D.** Antinuclear antibodies: an overview. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 432-441.
- [73] **Cozzani E, Drosera M, Parodi A.** Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between immunological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321359. doi: 10-1155/2014/321359.

- [74] **Wallace DJ.** The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. The musculoskeletal system. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 638-662.
- [75] **Heinlen LD, Merrill J, Edgerton CC.** Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007; 56. 2344- 2351.
- [76] **Kuhn A, Landman A.** The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 14-19.
- [77] **Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G.** Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1124-1137.
- [78] **<https://www.dermis.net/dermisroot/fr/38669/diagnose.htm>**
- [79] **Biazar C, Ruland V, Kuhn A; EUSCLE** co-authors. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 444-454.
- [80] **Rasmussen A, Stone DU, Rhodus NL, Scofield RH.** Previous diagnosis of Sjögren's Syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1195-1201.
- [81] **DERNIS E, PUECHAL X.** Manifestations articulaires et musculaires du lupus. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 150-54.
- [82] **50. Meyer O.** Lupus systémique chez les non-caucasiens. *La Revue du Rhumatisme* 2002; 69 :801-1

- [83] **Wallace DJ.** The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. The musculoskeletal system. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 638-662.
- [84] <http://www.albi-chirurgie.com/images/osteonecrose-tete-femur.jpg>.
- [85] **Hahn BH, Wilkinson A, Choi S.** American College of Rheumatology Guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
- [86] **Weening JJ, Schwartz MM, Appel GB.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
- [87] **Wilhelmus S, Alpers CE, Ferrario F.** The Revisited Classification of GN in SLE at 10 years: Time to reevaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2938- 2946.
- [88] **Liu CC, Kao AH, Manzi S.** Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 210-233.
- [89] **Bertsias GK, Cervera R, Gordon C.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-2082.
- [90] **Muscal E, Brey RL.** Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010; 28: 61-73.
- [91] **Sciascia S, Roccatello D, Sanna G.** Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol* 2014; 26: 170-1714.

- [92] **ACR Ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature.** The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
- [93] **Zirkzee EJ, Huisman MV, Middlekoop HA.** Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatol* 2008; 39: 2118-2126.
- [94] **Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S.** Cardiovascular manifestations of lupus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 663-677.
- [95] **McMahon M, Hahn BH.** Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 633-639.
- [96] **Stojan G, Petri M.** Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 255-26
- [97] **Hinojosa-Azaloa A, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J.** Venous and arterial thrombotic events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2016; 43: 576-586.
- [98] **Ramos-Casals M, Bové A,** Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 95-104.
- [99] **Calamia KT, Balabanova M.** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 48-156.
- [100] **Dermis :** <http://www.dermis.net/bilder/CD020/550px/img0026.jpg>
- [101] **D'Cruz D, Hughes G.** Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' *Lupus Erythematosus*. 2007. p 678-699.

- [102] https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_2304_fr
- [103] **Fayyaz A, Igoe A, Stafford HA.** Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.
- [104] **Fawzy M, Okasha H, Ragab G.** Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 1456-1462.
- [105] **Mok CC.** Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 741-766.
- [106] **Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS.** Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 135-141.
- [107] **Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS.** Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 135-141.
- [108] **Egner W.** The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000; 53: 424-432.
- [109] **Biesen R, Rose T, Hoyer BF, Alexander T, Hiepe F.** Autoantibodies, complement and type I interferon as biomarkers for personalized medicine in SLE. *Lupus* 2016; 25: 823- 829.
- [110] **Aringer M, Dörner T, Leuchten N.** Toward new criteria for systemic lupus erythematosus-a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805-811.
- [111] **Lloyd P, Doaty S, Hahn BH.** Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic lupus erythematosus*. Gordon C, Isenberg D, editors. First edition. Oxford University Press. 2016. p 7-22.

- [112] **Arbuckle MR, McClain MT, Dennis GJ.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533.
- [113] **Agmon-Levin N, Wilson M, Shoenfeld Y.** International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17-23.
- [114] **Giles I, Isenberg D.** Antinuclear antibodies: an overview. In: Dubois' Lupus Erythematosus. Wallace DJ, Hahn BH, editors. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p 432-441.
- [115] **Memobio :** <http://www.memobio.fr/images/immu/ifi.jpg>
- [116] **Damoiseaux J, Andrade LE, Shoenfeld Y.** Autoantibodies 2015: From diagnostique biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 555-563.
- [117] **Cozzani E, Parodi A.** Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between immunological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 321359. doi: 10-1155/2014/321359.
- [118] **Petri M, Maddison P, Magder LS.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
- [119] **Yu C, Gershwin ME, Chang C.** Diagnostique criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 10-13.
- [120] **Memobio :** <http://www.memobio.fr/images/immu/elisa.jpg>
- [121] **Memobio :** <http://www.memobio.fr/images/immu/farr.jpg>
- [122] **FOURNEL S, MULLER S.** Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine Thérapeutique Revue Lupus* 2000 ; 6 (7) : 537-46

- [123] **Ippolito A, Manzi S, Kalunian K.** Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus* 2011; 20: 250-255.
- [124] **Stojan G, Petri M.** Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 25: 873- 877.
- [125] **Fayyaz A, Igoe A, Danda D.** Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: e000078. doi: 10.1136/lupus-2014-000078.
- [126] **Ziegelsch M, Wallin P, Skogh T.** Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well- defined European cohorts. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 289.
- [127] **García-Carrasco M, Jiménez S, Ingelmo M.** Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373.
- [128] **Calamia KT, Balabanova M.** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 148-156.
- [129] **Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ.** Complement in lupus nephritis: New perspectives. *Kidney Dis (Basel)* 2015; 1: 91-99.
- [130] **WU Q, YANG Q, SUN H.** Collagen triple helix repeat containing-1: a novel biomarker associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 2076-85.
- [131] **YIN ZJ, JU BM.** Increased CD4(+) CD25(-)Foxp3(+) T cells in Chinese systemic lupus erythematosus: correlate with disease activity and organ involvement. *Lupus* 2018; 27: 2057-68.

- [132] **AHN SS, HONG SH, PARK Y.** Serum aminoacyl-tRNA synthetase-**interacting** mul- tifunctional protein-1 (AIMP1), a novel dis- ease activity predictive biomarker of system- ic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 533-9.
- [133] **AHN SS, PARK Y, PARK YB, LEE SW.** Serum leucine-rich alpha2- glycoprotein is elevated in patients with systemic lupus erythematosus and correlates with disease activity. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 253-8.
- [134] **XU Y, SONG Y, CHANG J.** High levels of circulating cell-free DNA are a biomarker of active SLE. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e13015.
- [135] **NIEDERKORN A, SCHWANTZER G.** **CXCL13** is an activity marker for systemic, but not cutaneous lupus erythema- tosus: a longitudinal cohort study. *Arch Der- matol Res* 2018; 310: 485-93.
- [136] **RIBEIRO DS, GALVAO V.** Association of CXCL13 serum level and ul- trasonographic findings of joints in patients with systemic lupus erythematosus and Jac- coud's arthropathy. *Lupus* 2018; 27: 939-46.
- [137] **VINCENT FB, KANDANE-RATHNAYAKE.** Urinary B-cell-activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 2029-40.
- [138] **DING Y, PANG Y.** Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Lupus* 2018; 27: 1778-89.
- [139] **WEN S, HE F, YUAN S.** IFN-gamma, CXCL16, uPAR: potential bio- markers for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 36- 43.
- [140] **LI M, LI J, WANG J, YANG P.** Serum level of anti-alpha-enolase antibody in untreated systemic lupus erythematosus patients corre- lates with 24-hour urine protein and D-dimer. *Lupus* 2018; 27: 139-42.

- [141] **FAN Y, QIAN J.** Cysteine-rich protein 61 as a novel biomarker in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 623-32.
- [142] **NORIS-GARCIA E, NARDIN P.** Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 2041-9.
- [143] **HIROHATA S, SAKUMA Y, YANAGIDA T.** Role of serum autoantibodies in blood brain barrier damages in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 1003-7.
- [144] **CECCARELLI F, COLASANTI .** Anti-carbamylated protein antibodies as a new biomarker of erosive joint damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 126.
- [145] **Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y.** Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 366–372.
- [146] **Aringer M, Dörner T, Leuchten N, Johnson SR.** Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805-811.
- [147] **Agmon-Levin N, Shoenfeld Y.** The spectrum between antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 293-295.
- [148] **Koike T.** Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheumatol Dis* 2015; 18: 233-241.
- [149] **Erkan D, Cohen H, Lockshin MD.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 685-696.

- [150] **Boumpas DT, Austin HA III, Lockshin MD.** Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.
- [151] **Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G.** Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1124-1137.
- [152] **Hahn BH, Lau C, Martin WJ.** American College of Rheumatology Guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
- [153] <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/8.html>
- [154] **Chang C, Gershwin ME.** Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun.* 2010;34(3):266–75. [PubMed] [Google Scholar]
- [155] **Feng X, Wang X, Ding X.** Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 327-334.
- [156] **Webb R, Nath SK, Harley JB.** Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 151-156.
- [157] **Jonsson H, Nived O, Sturfelt G.** The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 505-509.
- [158] **Padovan M, Govoni M, Rizzo N.** Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-741.

- [159] **Lalani S, Pope J, Peschken C.** Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: Results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38-44.
- [160] **Xu Y-X, Yu F, Zhao M-H.** Late onset lupus nephritis in Chinese patients: Classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Lupus* 2011; 20: 801-808.
- [161] **Trujillo-Martín MM, Pego- Reigosa JM, Sabio Sánchez JM.** Clinical Practice Guidelines for Systemic Lupus Erythematosus: Recommendations for the General Clinical Approach. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 413.e1- 413.e14.
- [162] **Rapport de l’OMS-Europe**, publié en 1996, Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, traduit en français en 1998
- [163] **Education thérapeutique du patient.** Guide de la Haute Autorité de Santé (janvier 2016) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
- [164] <http://www.cortisone-info.fr/>
- [165] https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=856
- [166] Murphy G, Linevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet* 2013; 382: 809-818.
- [167] **Amissah-Arthur MB, Gordon C.** Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 1: 163-175.
- [168] **Lim W.** Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 675-680. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.675.

- [169] **Bose B, Silverman ED, Bargman JM.** Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 667-676.
- [170] **Belmont HM.** Treatment of systemic lupus erythematosus. *Bull Hosp Jt Dis* 2013; 71: 208-213.
- [171] **Tunnicliffe DJ, Kim S, Craig JC, Tong A.** Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: A systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1440-1452.
- [172] **KARASAWA K, UCHIDA K, KODAMA M, MORIYAMA T, NITTA K:** Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center. *Rheumatol Int* 2018; 38: 2271-7.
- [173] **YANG TH, WU TH, CHANG YL et al.:** Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2018; 89: 277-85.
- [174] **Fattah Z, Isenberg DA.** Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 311-326.
- [175] **Monoclonal anti-CD20** antibody (rituximab) in hematological diseases and autoimmune affections
- [176] **Lupusadventures: <https://lupusadventurebetweenthelines.files.wordpress.com/2013/08/blys-mech-benlysta.gif>**
- [177] **McCARTHY EM, SUTTON E, NESBIT S.** Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 470-9.

- [178] **Mok CC.** Update on B-cell targeted therapies for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther* 14; 14: 773-788.
- [179] **SERRIS A, AMOURA Z, CANOUI-POITRINE F.** Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* 2018; 93: 424-9.
- [180] **GUALTIEROTTI R, BORGHI MO, GEROSA M.** Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 643-7.
- [181] **GOTTENBERG JE, DORNER T, BOOTSMA H.** Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: post hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 763-73.
- [182] **Christopher Sjöwall, Marit Stockfel, Ioannis Parodis.** B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice.
- [183] **Jordan N, D'Cruz D.** Key issues in the management of patients with systemic lupus erythematosus: latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7: 234-246.
- [184] **Brad H Rovin 1, Ronald F van Vollenhoven 2.** A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With Sirukumab (CNTO 136) in Patients With Active Lupus Nephritis.
- [185] **A Mathian, k Dorgham, F Cohen Aubart.** Caractérisation des sous-types d'interféron-alpha dans le lupus systémique.2016.04.232.









- [186] **Hahn BH, Wilkinson A, Daikh DI.** American College of Rheumatology Guidelines for screening, case definition, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
- [187] **Gómez-Puerta JA, Cervera R.** Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 20-25.
- [188] **Bertsias GK, Cervera R, Dörner T,** European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
- [189] **Stojan G, Petri M.** Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 255-262.
- [190] **Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M.** Antiphospholipid syndrome: an update. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 653-662.
- [191] **Erkan D, Aguiar CL, Cohen H.** 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 685-696.
- [192] **Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS.** Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 135-141.
- [193] **Mosca M, Jayne D, Petri M.** European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.
- [194] **Bourn R, James JA.** Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 433-439.

- [195] **Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S.** Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: A systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1440-1452.
- [196] **Bruce IN, Petri M, Steinsson K.** Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1706-1713.
- [197] **Peschken CA, Silverman E, Fortin PR.** The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol* 2009; 36: 1200-1208.
- [198] **Alarcón GS, McGwin G Jr, Petri M.** Time to renal disease and end- stage renal disease in PROFILE: a multiethnic cohort. *PloS Med* 2006; 3 (10): e396.
- [199] **Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS.** Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4021-4028.
- [200] **Fangtham M, Petri M.** 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0

Serment d'Hippocrate



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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
-  Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير يهش في جاع علاصحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوما تي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 168

سنة: 2021

الذئبة الحمامية الجهازية: النهج التشخيصي والإدارة العلاجية الحديثة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيد خالد المرابط

المزاد في 14 يوليوز 1994 بوزان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الذئبة الحمامية الجهازية؛ مسببات المرض؛ الأجسام المضادة الذاتية؛
الاختبارات المناعية؛ العلاجات البيوطبية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

السيد عبد الحميد زرارعة
أستاذ في علم المناعة

عضو

السيد محمد جيرا
أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيد رشيد عبي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد يوسف أخواد

عضو

أستاذ في علم الأمراض التعفننية
السيدة مجدولين أوبطيل
أستاذة في الصحة العمومية