

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE



Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de
Docteur En Sciences Médicales

Soutenue publiquement le 13 Juin 2019

**LES AUTO-ANTICORPS AU COURS DU
LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE :
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINICO-IMMUNOLOGIQUE.**

Candidat : D^r BOUAB Haroun
Maitre-assistant en immunologie
Faculté de médecine de Constantine.

Membres du jury :

Directeur de thèse : P^r BOUALI Fayçal Faculté de médecine de Béjaïa.

Présidente : P^r BENHALIMA Malika Faculté de médecine d'Alger.

Membre : P^r DJENOUHAT Kamel Faculté de médecine d'Alger.

Membre : P^r BOUKHRIS Nadia Faculté de médecine d'Annaba.

Membre : P^r KITOUNI Yacine Faculté de médecine de Constantine.

Membre : P^r SI AHMED Djamila Faculté de médecine de Béjaïa.

- SPECIALITE IMMUNOLOGIE -

- Année 2019 -

Remerciements

Mes remerciements, avant tout, à DIEU, le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il m'a donné durant toutes ces longues années d'études afin que je puisse arriver à ce stade.

Mes vifs remerciements, à l'Algérie, notre cher pays.

Mon Dieu, que votre grâce, vos bénédictions et votre protection retombent en abondance sur le pays et sur le peuple Algérien ; qu'une paix et une gloire éternelles soient accordées.

Mes remerciements à tous mes enseignants et maitres depuis l'école primaire jusqu'à ce jour. Merci pour la qualité de la formation que vous m'aviez dispensée. Merci pour tout ce que vous avez fait pour mon éducation et ma formation.

Je tiens à remercier particulièrement mes professeurs d'immunologie, Pr ABBADI, Pr RABHI, Pr GHAFFOR, Pr ATTAL, Pr BENHALIMA, Pr BOUCEKINE, Pr DJENOUHAT, Pr CHAIB, Pr DJIDJIK, Pr AMROUN, Pr SALAH, Pr BENYAHIA et Pr MERICHE, Que Dieu vous récompense pour tous ce que vous avez fait pour la formation d'une génération d'immunologistes. Que Dieu vous donne longue vie.

Mes remerciements à la direction de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine et particulièrement, le Général CHEDDADI Mabrouk et le Colonel HAMADA Ahmed. Merci pour vos soutiens moral et matériel sans lesquels ce travail n'aurait pu arriver à terme. Que Dieu vous récompense.

Je remercie toute personne ayant participé et contribué de près ou de loin, directement ou indirectement, physiquement ou psychiquement à l'élaboration de ce modeste travail.

Remerciements

A mon maître et directeur de thèse : Professeur Fayçal BOUALI, Professeur en médecine interne – Faculté de médecine de Béjaïa.

C'est une grande fierté pour moi d'être encadré par un excellent médecin aux qualités innombrables. Cher maître soyez rassuré de ma profonde gratitude.

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail et de le diriger. Les méthodes de travail que vous m'avez inculquées resteront pour toujours un modèle de travail et un exemple de la rigueur dont je me servirai durant l'exercice de mon métier. Je ne trahirai pas vos expériences.

A mon maître et Présidente du jury, Professeur BENHALIMA Malika, Professeur en immunologie – Faculté de médecine d'Alger.

Cher maître vous nous avez fait un grand honneur en acceptant d'examiner ce modeste travail malgré vos multiples sollicitations. J'ai été fasciné par la qualité de votre esprit au travail et à l'enseignement. Votre sourire permanent, votre bon cœur, votre franc parler, votre démarche scientifique et votre grande expérience ont forcé mon admiration. Cher maître, trouvez ici l'expression de notre profond respect.

A ma chère maitre, Professeur BOUKHRIS Nadia, Professeur en médecine interne, Faculté de médecine d'Annaba.

Cher maître, ce fut pour moi une grande fierté, déjà, du simple fait de vous connaître. Votre amour pour la profession, votre souci du travail bien fait et votre bonne foi font de vous un maître respecté. Votre amour pour vos malades, vos qualités humaines et l'excellent médecin que vous êtes ont forcé mon admiration. Merci pour votre contribution majeure pour la réalisation de ce travail. Chère maître, soyez rassurée de ma très grande reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A mon maître Professeur DJENOUHAT Kamel, Professeur en immunologie - Faculté de médecine d'Alger.

Veillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération et mon profond respect pour m'avoir guidé durant les premiers pas de ma carrière en tant qu'immunologiste. Je n'oublierais jamais les moments que vous m'avez consacré pour m'expliquer les différents cas cliniques et conduites à tenir.

Vos précieuses critiques et suggestions m'ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail. Veillez trouver ici, cher maître, l'assurance de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

A mon cher maître, Professeur KITOUNI Yacine Professeur en médecine interne, Faculté de médecine de Constantine.

Les conseils fructueux, didactiques et scientifiques que vous m'avez prodigué ont été très précieux, je vous en remercie. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter une très grande estime et un profond respect.

A ma chère maître, Professeur SI AHMED Djamila, Professeur en médecine interne, Faculté de médecine de Béjaïa.

Merci pour votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Que des générations puissent avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail et contribuer activement à l'améliorer

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

A Mon père, Cherif, tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

A Ma mère, Malika, la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.

A Ma femme, Amina, Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté, tu es et tu resteras une étoile dans ma vie.

A Mes frères, Diae-eddine, Djallel, Moad, Abdelmounaïm, Badreddine et Abdeldjalil. Que dieu vous accorde des longues vies et vous gardent unis et solidaires.

Une dédicace est particulière à mon frère aîné et mon idole depuis mon enfance. Diae-eddine, Tu as été et tu seras toujours pour moi, un exemple à suivre, pour tes qualités humaines, ta clairvoyance, ta persévérance et ton perfectionnisme. Je te dédie cette thèse qui concrétise un de tes rêves.

A Ma sœur, Ouissem, que dieu te protège et te garde pour tes adorables enfants.

A Mes enfants, Nour El Moutakine, Malak, Zakaria, Hala, et mon cinquième enfant qui naîtra dans quelques jours.

Au familles, BOUAB et MEDJEDOUB.

A tous mes collègues immunologistes et internistes.

A tout le personnel de l'HMRUC, et particulièrement le personnel du laboratoire central et de l'unité d'immunologie,

A mes amis, Salim, Saad, Zakaria, Hichem, Brahim, Mohamed Cherif, Abdelkader, Raouf, Slimane, Chaouki, Abdesselem, Mohamed, Mohamed Lamine, Abdellaziz, Djahid, Khalil, Mohamed cherif, Abdelkrim, Abderrahmane, Noureddine, Housseem, Ilyes, Fayçal, Youcef, Tarek, Mohieddine, Samir, Aissa, Kamel, Mourad, Salim, Yacine, Sami, ... la liste est bien trop longue ... Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

TABLE DES MATIERES :

REVUE DE LA LITTERATURE	6
I. INTRODUCTION - PROBLEMATIQUE	7
II. RAPPELS ET DEFINITIONS	9
A. Système et réponse immunitaire	9
B. Tolérance immunitaire	9
C. Auto-immunité pathologique	10
III. HISTORIQUE DU LES	11
IV. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU LES	13
A. Facteurs génétiques	13
B. Facteurs environnementaux	14
C. Facteurs endocriniens (hormonaux)	15
D. Facteurs immunologiques	15
1. Apoptose et auto-antigènes	15
2. Lymphocytes	18
3. Cellules présentatrices de l'antigène : rôle des cellules dendritiques	20
4. Cytokines et chimiokines	21
5. Les cellules myéloïdes	21
6. Les complexes immuns	22
7. Lésions organiques et tissulaires	22
8. Mécanisme pathogénique et physiopathologique général	23
V. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU LES	25
A. Incidence et Prévalence	25
B. Age	25
C. Sexe	26
D. Distribution géographique, ethnique et raciale	26
VI. ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES DU LES	27
A. Manifestations cliniques	27
1. Signes généraux	27
2. Manifestations cutanéomuqueuses	28
3. Manifestations ostéo-articulaires	30
4. Manifestations rénales	31
5. Manifestations hématologiques	32
6. Manifestations cardiovasculaires	32

7.	Manifestations gynéco-obstétricales	33
8.	Manifestations pleuro-pulmonaires	33
9.	Manifestations neuropsychiatriques	33
10.	Manifestations digestives.....	34
11.	Manifestations et complications infectieuses	34
12.	Evolution générale et pronostic	35
B.	Manifestations biologiques.....	37
C.	Critères de classification.....	38
D.	Formes et cas particuliers du Lupus	42
VII.	LES AUTOANTICORPS AU COURS DU LES.....	44
A.	Auto-réactivité des lymphocytes B et genèse des autoanticorps.....	44
B.	Les anticorps antinucléaires	46
1.	Définition	46
2.	Historique.....	46
3.	Techniques de mise en évidence.....	46
4.	Différentes spécificités d'AAN.....	48
a.	Les anticorps anti-ADN	48
b.	Les anticorps anti-histone	50
c.	Les anticorps anti-nucléosome.....	50
d.	Les anticorps anti-SSA (anti-Ro)	51
e.	Les anticorps anti-SSB (anti-La).....	54
f.	Les anticorps anti-RNP.....	54
g.	Les anticorps anti-Sm.....	55
h.	Les anticorps anti-Scl70	56
i.	Les anticorps anti-PCNA	56
j.	Les anticorps anti-Jo 1	56
k.	Les anticorps anti-centromère	57
l.	Les anticorps anti PM/Scl	57
m.	Anti-protéines P ribosomales (anti-ribosome).....	57
C.	Les anticorps anti-phospholipides	58
D.	Les anticorps anti-composants du complément.....	59
1.	Autoanticorps anti-C1q.....	60
2.	Autres autoanticorps dirigés contre des composants du système du complément.....	61
E.	Autres spécificités d'autoanticorps.....	61
F.	Pathogénèse des autoanticorps.....	62

1.	Mécanismes de l'atteinte et des lésions rénales.....	62
2.	Mécanismes de l'atteinte du SNC	65
G.	Intérêt pratique des autoanticorps.....	66
1.	Intérêt diagnostique	66
2.	Intérêt clinique.....	66
3.	Intérêt pronostique :	67
4.	Autoanticorps protecteurs :	68
5.	Intérêt dans le suivi : Concentration (titre) et cinétique des autoanticorps	68
VIII.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES	73
A.	Traitements médicamenteux	73
B.	Traitements complémentaires et préventifs	73
 PARTIE PRATIQUE		 74
I.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	75
II.	MATERIELS ET METHODES.....	76
A.	Patients	76
B.	Méthodes	77
1.	Recherche et identification des anticorps anti-nucléaires.....	77
2.	Recherche et dosage des anticorps anti-phospholipides.....	87
3.	Recherche et dosage des anticorps anti-C1q.....	88
4.	Recherche et dosage des anticorps anti-CCP.....	89
5.	Analyse immunochimique.....	89
6.	Analyse statistique	90
III.	RESULTATS	91
A.	Analyse épidémiologique.....	91
1.	Le sexe.....	91
2.	L'âge	92
3.	Durée entre le début des symptômes et le diagnostic.....	93
4.	Durée de suivi depuis le diagnostic.....	94
5.	Durée de l'évolution globale de la maladie depuis le début des premiers signes	94
6.	Situation familiale des patients	95
7.	Recrutement des patients	95
8.	Origine des patients selon les Wilaya	96
B.	Analyse clinique.....	97
1.	Les premiers signes d'appel.....	97

2.	Les manifestations cliniques	97
3.	Critères de classification (ACR 1997).....	101
4.	Maladies auto-immunes associées	102
5.	Cas familiaux de LES	102
6.	Etat clinique du patient le jour du prélèvement	103
7.	Traitement actuel	103
C.	Analyse immunochimique.....	105
1.	Exploration du complément.....	105
2.	L'électrophorèse des protéines sériques.....	105
D.	Profil épidémiologique des autoanticorps.....	106
1.	Les Anticorps anti-nucléaires	106
2.	Les anticorps anti-phospholipides	110
3.	Les anticorps anti-C1q	110
4.	Les anticorps anti-CCP	110
5.	Récapitulatif des Autoanticorps recherchés.....	111
6.	Patients séro-négatifs.....	111
E.	Analyse clinico-immunologique	112
1.	Association des anticorps anti-ADNn avec les manifestations cliniques.....	112
2.	Association des anticorps anti-Nucléosome avec les manifestations cliniques.....	114
3.	Association des anticorps anti-Histone avec les manifestations cliniques	115
4.	Association des anticorps anti-chromatine avec les manifestations cliniques	116
5.	Associations des anticorps anti-Sm avec les manifestations cliniques.....	117
6.	Association des anticorps anti-RNP avec les manifestations cliniques	118
7.	Association des anticorps anti-SSA avec les manifestations cliniques	119
8.	Association des anticorps anti-SSB avec les manifestations cliniques	120
9.	Associations des anticorps anti-Ribosome avec les manifestations cliniques	121
10.	Associations des anticorps anti-Mitochondrie avec les manifestations cliniques	121
11.	Associations des anticorps anti-phospholipides avec les manifestations cliniques	122
12.	Associations des anticorps anti-C1q avec les manifestations cliniques	125
13.	Associations des anticorps anti-CCP avec les manifestations cliniques	125
F.	Association des autoanticorps avec l'âge et la durée d'évolution	126
1.	Analyse en fonction de l'âge au moment du diagnostic :	126
2.	Analyse en fonction de la durée de suivi depuis le diagnostic.....	127
G.	Analyse en fonction de l'état clinique	129
H.	Analyse de la diminution des taux des composants du complément	130

1.	Diminution des taux des composants du complément en fonction des anticorps	130
2.	Diminution des taux des composants du complément en fonction des manifestations cliniques 131	
I.	Caractéristiques du lupus masculin	131
IV.	DISCUSSION.....	134
A.	Analyse épidémiologique	134
B.	Analyse clinique	135
1.	Les signes cliniques d'appel de la maladie.....	135
2.	Les manifestations cliniques cumulatives.....	137
3.	Les critères de classification (ACR 1997) utilisés	139
4.	Les traitement immunosuppresseurs prescrits	140
C.	Analyse immunologique :.....	141
1.	Les techniques de dépistage et d'identification des autoanticorps	141
2.	Les autoanticorps.....	143
D.	Analyse clinico-immunologique	144
1.	Les anticorps anti-chromatine (Anti-ADNn, anti-Nucléosome, anti-Histone).....	144
2.	Les anticorps anti-SSA et les anticorps anti-SSB :.....	145
3.	Les anticorps anti-Sm et les anticorps anti-RNP :.....	146
4.	Les anticorps anti-C1q	146
5.	Les anticorps anti-Phospholipides	148
E.	Suivi immuno-biologique des patients	149
1.	Intérêt des autoanticorps dans le suivi.....	149
2.	Intérêt de l'EPPS et du dosage des composants du complément dans le suivi.....	150
F.	Caractéristiques de lupus masculin :.....	150
V.	CONCLUSION :.....	154
	Liste des tableaux	155
	Liste des figures	157
	Annexe I	158
	Liste des Abréviations.....	163
	Références bibliographiques.....	165

REVUE DE LA LITTERATURE

I. INTRODUCTION - PROBLEMATIQUE

Les maladies auto-immunes (MAI) sont caractérisées par une dérégulation du système immunitaire atteignant 5 à 7% de la population générale et englobent des pathologies très diverses et plus ou moins sévères, certaines sont spécifiques d'organes, d'autres sont dites non spécifiques d'organes. Le Lupus Erythémateux Systémique est l'exemple type des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, caractérisée essentiellement par l'association de manifestations cliniques très diverses et par la production d'une grande variété d'autoanticorps, dont certains ont un rôle pathogène direct. La maladie est une affection inflammatoire et chronique qui évolue par poussées/rémissions, la fréquence et la durée des exacerbations sont imprévisibles.

L'étiologie de la maladie lupique est inconnue, mais elle est vraisemblablement multigénique et multifactorielle, due à la combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, immunologiques et hormonaux.

Le LES touche toutes les populations du globe et toutes les races mais il est deux à cinq fois plus fréquent chez les sujets noirs que chez les sujets blancs. L'influence du statut hormonal au cours du LES est clairement établie, elle est attestée par la prédominance féminine de la maladie, avec une prévalence maximale pendant la période d'activité génitale.

Sa présentation clinique est très polymorphe, et son évolution est capricieuse et difficilement prévisible. Sur le plan biologique, elle est caractérisée par la présence des autoanticorps dirigés contre différents antigènes.

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. L'ACR (American College of Rheumatology = Association des Rhumatologues Américains) a défini des critères de classification du LES (actualisés en 1997), la présence de quatre critères sur 11 est requise pour classer un patient dans le cadre de LES.

Dès que le LES est suspecté, des analyses immunologiques sont demandées tant pour le diagnostic que pour le suivi de la maladie. La recherche des autoanticorps et particulièrement les anticorps antinucléaires se fait en deux temps, une étape de dépistage qui affirme la présence et le titre (ou la concentration) de ces autoanticorps puis l'étape de l'identification de l'antigène(s) cible(s).

Les autoanticorps retrouvés au cours de LES ne sont pas spécifiques ; ils sont également retrouvés dans diverses maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (connectivites mixtes, syndrome de Gougerot Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, ...).

Les Anticorps Anti-Nucléaires (AAN) mis en évidence pour la première fois en 1940 sont actuellement recherchés par différentes techniques et font partie des critères de classification du LES bien qu'ils soient retrouvés également au cours d'autres maladies auto-immunes et même chez certains sujets sains. Les AAN sont dirigés contre différents antigènes présents au niveau du noyau des cellules. Différentes spécificités peuvent se voir au cours du LES, telles que les anti-Sm, les anti-ADN natif, les anti-nucléosome, les anti-RNP, les anti-SSA et les anti-SSB. Certaines de ces spécificités servent de marqueurs diagnostiques, les anti-Sm sont les plus spécifiques du LES mais ils ne sont retrouvés que chez environ 20 % des patients, les anti-ADN natif sont plus fréquemment retrouvés (70 à 90 % des patients) mais moins spécifiques [1, 2].

Des relations entre quelques spécificités d'anticorps et les manifestations cliniques, l'activité de la maladie, ou la survenue de complications ont été décrites. Ainsi, les anti-ADN sont retrouvés chez les patients présentant une atteinte rénale (glomérulonéphrite lupique), Les anti-Sm sont associés à l'atteinte du système nerveux central et une diminution de l'incidence des anomalies hématologiques, les anti-SSA sont associés à l'atteinte cutanée (lupus cutané, photosensibilité, vascularite cutanée, sècheresse orale et oculaire) et au risque d'avortement et du bloc auriculo-ventriculaire congénital [3, 4].

Outre les AAN, plusieurs autres spécificités d'autoanticorps peuvent être détectés chez les patients lupiques, telles que les anticorps anti-phospholipides (APL) et les anticorps dirigés contre le composant C1q du complément (anti-C1q). Ces anticorps auront un intérêt diagnostique et/ou pronostique [5]. Les APL sont associés aux manifestations cardio-vasculaires et les thromboses ; les anti-C1q étudiés plus récemment, ont été retrouvé associés à la gravité de la maladie et particulièrement l'atteinte rénale [6].

L'utilité clinique des différentes spécificités des autoanticorps est la corrélation entre le titre (ou la concentration) et l'activité de la maladie, l'association entre une spécificité d'autoanticorps et le pronostic et la relation entre une ou certaines spécificités et l'atteinte d'un organe ou d'un tissu particulier. Ces observations sont-elles valables et vraisemblables chez les lupiques dans notre pays ? Ou, existe-il certaines particularités pour nos patients ?

Ce travail est constitué de deux parties :

La première est une revue bibliographique dans laquelle nous proposons des rappels sur le système immunitaire et son fonctionnement, des notions générales de l'auto-immunité et des maladies auto-immunes. Nous abordons par la suite le lupus érythémateux systémique, ses aspects épidémiologiques, cliniques, Physiopathologiques, biologiques et immunologiques. En fin, nous mettons le point sur les différents autoanticorps retrouvés au cours du lupus ainsi que les méthodes de leur détection.

La deuxième partie est une étude descriptive, où nous précisons le profil épidémiologique et clinico-immunologique du LES, et nous évaluons le lien entre la positivité des autoanticorps et les différentes manifestations cliniques de la maladie et éventuellement déterminer des marqueurs pronostiques et évolutifs de la maladie.

II. RAPPELS ET DEFINITIONS

A. Système et réponse immunitaire

Le système Immunitaire joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre des agents extérieurs (et même intérieurs) par la mise en place d'un état d'immunité. La réponse immunitaire est l'ensemble des mécanismes biologiques faisant intervenir des organes, des tissus, des cellules et des molécules responsables de la reconnaissance et l'élimination des substances étrangères reconnues comme « non soi » et désignées sous le terme d'antigènes.

Les mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle, responsable de la protection initiale contre les différentes agressions et de l'immunité adaptative, qui met en œuvre une défense plus tardive mais plus efficace et qui est assurée par les lymphocytes T et B.

B. Tolérance immunitaire

L'une des caractéristiques les plus remarquables du système immunitaire normal est qu'il est capable de réagir contre une variété considérable d'antigènes exogènes sans pour autant réagir contre les antigènes autologues, cette non réponse aux antigènes du soi est qualifiée de « tolérance immunitaire ». La tolérance immunitaire aux auto-antigènes est induite au niveau des organes lymphoïdes primaires, c'est la tolérance centrale, et au niveau des organes et tissus lymphoïdes périphériques, c'est la tolérance périphérique.

1. Tolérance centrale des lymphocytes T

Les lymphocytes qui se développent dans le thymus sont des cellules présentant des récepteurs capables de reconnaître de nombreux antigènes. Si un lymphocyte immature interagit fortement avec un antigène du soi, présenté sous forme d'un peptide sur une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), il recevra des signaux déclenchant l'apoptose. La reconnaissance des auto-antigènes dans le thymus, mais avec une faible affinité, peut aboutir au développement des lymphocytes T régulateurs qui migrent vers les organes et tissus lymphoïdes périphériques.

2. Tolérance périphérique des lymphocytes T

Après reconnaissance des auto-antigènes par les lymphocytes T au niveau des organes et tissus périphériques, la tolérance est induite via les mécanismes suivants :

- ✓ **L'anergie** : l'inactivation fonctionnelle des lymphocytes T par absence des signaux de co-stimulation nécessaires pour une activation complète et optimale des lymphocytes T.
- ✓ **La délétion** : la reconnaissance des auto-antigènes peut déclencher les voies de signalisation menant à l'apoptose et l'élimination des lymphocytes auto-réactifs.
- ✓ **La régulation par les lymphocytes T régulateurs** : l'inhibition des lymphocytes auto-réactifs par contact direct ou via des cytokines.

3. Tolérance centrale des lymphocytes B

Quand les lymphocytes B immatures interagissent fortement avec des antigènes du soi au niveau de la moelle osseuse, soit ils modifient la spécificité de leur récepteur, soit ils sont éliminés.

4. Tolérance périphérique des lymphocytes B

Les lymphocytes B potentiellement auto-réactifs seront fonctionnellement inactivés ou vont être éliminés par apoptose suite à une privation des stimuli de survie.

C. Auto-immunité pathologique

L'auto-immunité pathologique est définie comme une réponse immunitaire délétère dirigée contre des auto-antigènes. Elle résulte d'une rupture des mécanismes du maintien de la tolérance vis-à-vis des auto-antigènes ce qui conduit à l'apparition des maladies dites auto-immunes.

Les maladies auto-immunes (MAI) sont l'expression clinique du phénomène d'auto-immunité. Elles représentent la 3^{ème} cause de morbidité après les affections cardio-vasculaires et oncologiques. Elles sont caractérisées par une association à des degrés divers de signes ou de symptômes systémiques et sont classées en spécifique d'un organe donné ou systémique (Tableau 1).

Les MAI spécifiques d'organes sont la conséquence d'une réponse dirigée contre un antigène dont la localisation est restreinte à un organe ou à un tissu particulier. Les cellules de l'organe cible peuvent être lésées par des mécanismes humoraux (anticorps auto-réactifs) et/ou des mécanismes à médiation cellulaire (Lymphocytes T auto-réactifs). Les MAI non spécifiques d'organes dites également « systémiques », touchent de multiples organes et sont associées à des réactions auto-immunes dirigées contre des antigènes du soi distribués largement dans tout l'organisme, et particulièrement les molécules intracellulaires.

Tableau 1 : Exemples de maladies auto-immunes

Maladie	Auto-antigène	Réponse immunitaire
Maladies auto-immunes spécifiques d'organes		
Maladies d'Addison	Cellules de la surrénale	Autoanticorps
Thyroïdite d'Hashimoto	Protéines et cellules de la thyroïde	Cellules Th1, Autoanticorps
Diabète type 1	Cellules β du pancréas	Cellules Th1, Autoanticorps
Sclérose en plaques (SEP)	Cerveau et moelle épinière	Cellules Th1 et T cytotoxiques Autoanticorps
Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes		
Lupus Erythémateux Systémique (LES)	ADN, protéines nucléaires, membrane des globules rouges et des plaquettes	Autoanticorps, Complexes immuns
Sclérodermie	Protéines nucléaires, cœur, poumon, tractus gastro-intestinal, reins	Autoanticorps
Syndrome de Sjögren	Glandes salivaires, foie, reins, thyroïde	Autoanticorps
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Tissu conjonctif, IgG	Autoanticorps, Complexes immuns

III. HISTORIQUE DU LES

Le terme « lupus » est d'origine latine, voulant dire « loup ». L'attribution de ce terme vient du fait que l'éruption faciale ressemble à une morsure de loup ou du fait que l'éruption faciale semble ronger la chair de la victime.

L'histoire remonte à l'époque d'Hippocrate (400 ans Avant JC), les maladies de la peau ont été classifiées et désignées sous le terme « herpès » et le lupus correspondrait à « herpès esthiomenos ». Il semble que le premier cas de Lupus répertorié et dont le terme a été utilisé est celui cité dans la biographie de Saint Martin qui a vécu au 4^{ème} siècle et a traité l'évêque de Liège.

Selon Norman [7] et Mallavarapu [8], l'histoire du lupus s'est passée en trois périodes. Chaque période est caractérisée par des découvertes et des descriptions importantes qui ont permis une meilleure compréhension de cette maladie : la période classique a vu la description de l'affection cutanée, la période néoclassique est marquée par la description des manifestations systémiques, la période moderne est caractérisée par des avancées scientifiques importantes sur les plans biologique, physiopathologique et thérapeutique.

La période Classique (V^{ème} – IV^{ème} siècle Avant JC) :

Le terme « lupus » était utilisé pour décrire toute maladie ulcérate de la peau, principalement du visage, mais également des autres parties du corps, on y incluait certaines proliférations malignes et les gangrènes. Le terme « noli me tangere ¹ » a été donné aux lésions et aux ulcères faciaux liés au lupus. Autres termes ont été utilisés en fonction de la localisation des lésions (Cingulum, Girdle, Lupula).

Période néoclassique (XVIII^{ème} -IXX^{ème} siècle) :

Pendant plusieurs décennies, il a été débattu que le lupus était une des manifestations de la tuberculose, une maladie qui vient juste d'être identifiée. La confusion a surgi au vu de la non connaissance de la tuberculose durant cette période pré-bactériologiques.

Le médecin Anglais R. Willan (1757-1812) a apporté de l'ordre à la nomination des affections cutanées. Il a accompli ceci en 1790 et a édité son manuel sur des maladies de la peau avec son étudiant, T. Bateman (1778-1821) et ils y ont défini le lupus.

L'hôpital Saint Louis construit en 1612 est devenu en 1801 spécialisé dans la prise en charge des maladies chroniques de la peau. Deux figures éminentes sont venues de cette « école de paris de dermatologie », T. Bielt (1781-1840) et Cazenave (1802-1877). Bielt (un élève de Bateman) a présenté en France l'approche anatomique et analytique des affections cutanées initialement développée par les deux médecins anglais Willan et Bateman.

¹ : noli me tangere = « ne me touche pas » = « touch me not ».

Cazenave et H. Schedel (un élève de Biett), ont édité le manuel largement influent « Abrégé Pratique Des Maladies De La Peau » en 1828, Casanave y a utilisé le terme « lupus érythémateux ».

Le médecin viennois F. Von Hebra (1816-1880) était le premier à décrire l'éruption faciale comme « éruption en aile de papillon » en 1879. J. Hutchinson (1828-1913) a noté la présence de la photosensibilité et a décrit l'éruption faciale en tant que « en aile de batte ».

M. Kaposi né M. Kohn (1837-1902), étudiant et gendre de Von Hebra, était le premier à employer le terme « lupus érythémateux disséminé » pour décrire l'atteinte cutanée répandue. Le terme « disséminé » a été largement utilisé et soutenu par plusieurs autres cliniciens.

En 1895, W. Osler (1849-1919) a présenté une description clinique assez précise du lupus avec l'atteinte de plusieurs organes et l'évolution en poussées - rémissions. Il était le premier à employer le terme « systémique » en 1904, après avoir observé que le lupus peut affecter les reins, les articulations, les poumons et le cœur.

L'atteinte hétérogène de divers organes a laissé supposer que les lésions répandues sont des expressions locales d'un processus général affectant le collagène entier, et le terme de « maladie du collagène » ou « collagénose » a été énoncé.

Période contemporaine :

En 1948, M. Hargraves, un hématologue à la clinique Mayo, et son collègue Robert MORTON ont décrit les cellules du lupus érythémateux (LE Cells = Lupus Erythematosus cells).

En 1957, G. Friou en utilisant la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) a constaté que le sérum prélevé des patients lupiques contient des anticorps dirigés contre des constituants du noyau, il les a appelés « facteurs antinucléaires (FAN) » et sont ultérieurement appelés « Anticorps antinucléaires (ANA = Anti-Nuclear Antibodies) ».

Le premier anticorps découvert et caractérisé était dirigé contre une nucléoprotéine d'ADN/histone en 1959. Au cours de la décennie suivante, d'autres techniques ont été développées et de nombreux anticorps dirigés contre de nouvelles spécificités ont été décrits.

Les options de traitement étaient limitées. En 1894, Payne, avait décrit les effets bénéfiques de la quinine, et des décennies après, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont devenues la pierre angulaire du traitement du LES. En 1948, P. S. Hench a démontré l'efficacité élevée de l'ACTH et de la cortisone dans la Polyarthrite Rhumatoïde et plus tard dans le LES (prix Nobel en 1950 pour ces découvertes).

C'est une histoire d'une maladie fascinante, Nous n'avons pas atteint l'épilogue encore. Une meilleure compréhension de cette maladie sur le plan clinique, biologique, immunologique et thérapeutique est à entrevoir.

IV. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU LES

A. Facteurs génétiques

L'influence des facteurs génétiques est bien connue dans le LES [9, 10]. La prévalence du lupus est plus élevée chez un apparenté du 1^{er} degré d'un patient lupique avec un risque environ 20 fois supérieur à celui de la population générale. Le taux de concordance, chez les jumeaux dizygotes est d'environ 3 à 10 %, et il augmente à entre 24 et 58% pour les jumeaux monozygotes [11]. Un dixième des patients atteints de LES ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Ces arguments sont en faveur d'un mode de transmission complexe de la maladie lupique, faisant intervenir des interactions avec un nombre variable de gènes, et le LES est donc une véritable affection multigénique [12].

1. Gènes de prédisposition

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition au LES. Certains gènes vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres vont être impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotypes). Certains gènes de susceptibilité peuvent avoir un rôle majeur dans l'apparition de la maladie lupique, comme le très rare déficit homozygote en composants C1q et C4 du complément qui sont associés à un lupus chez plus de 90 % des patients [13, 14].

Le LES a été étiqueté « le mystère cruel » par la fondation américaine du lupus. C'est une maladie polygénique qui peut survenir chez un sujet sans antécédents familiaux de la maladie. Les malades peuvent hériter des gènes de prédisposition qui, seuls, ne pourraient pas la maladie. C'est seulement certains sujets qui vont, et en présence d'autres facteurs additifs ou cumulatifs favoriser en finalité le développement du LES [15, 16].

Les études d'association cas-témoins et les études de type Genome-Wide Association Studies (GWAS) sur le génome humain ont permis de découvrir plusieurs loci de prédisposition au LES. Plus de 60 régions génétiques ont été identifiées associées au LES [15, 17, 18]. Les produits des gènes sont impliqués dans différentes fonctions telles que l'apoptose, la clearance des débris cellulaires, l'apprêtement de l'antigène, l'épuration des complexes immuns, la signalisation cellulaire, les réponses immunitaires innées et adaptatives et les modifications épigénétiques.

L'identification des gènes associés au LES représente une des étapes pour une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux de la maladie. L'évaluation des effets des différents polymorphismes génétiques et leur lien avec les signes cliniques et biologiques et aux phénotypes du LES requièrent des études mécanistiques qui peuvent finalement préciser le rôle du produit des gènes dans la pathogénie et dans la physiopathologie de la maladie.

2. Modifications épigénétiques

Bien que beaucoup de gènes prédisposant au développement du LES ont été identifiés, l'épigénétique peut nous fournir plus d'explication à l'héritabilité du LES, particulièrement vu la discordance de la maladie entre les jumeaux monozygotes. Les différences dans les modifications épigénétiques telles que la méthylation d'ADN, les modifications des histones (acétylation, ubiquitination, phosphorylation et citrullination) et les ARN non codants (Micro-RNA), peuvent affecter l'expression et la fonction des gènes impliqués dans la pathogénie du LES [19].

De même, différentes modifications des histones peuvent affecter la réplication de l'ADN, la transcription et la structure de la chromatine, et mènent à des expressions anormales des gènes qui contribueraient à la pathogénie du LES [20].

B. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont vraisemblablement incriminés dans la pathogénie et la physiopathologie du LES dont le mécanisme moléculaire précis n'est pas encore bien élucidé. Ces facteurs environnementaux n'enclencheraient le « processus lupique » que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé [21].

Le lien entre les agents environnementaux et le LES n'est pas une tâche simple en raison des nombreux facteurs qui peuvent être probablement impliqués et en raison de la grande variabilité interindividuelle dans la susceptibilité au LES. Il est quand même admis que quelques facteurs environnementaux comprenant des agents infectieux, biologiques, physiques ou chimiques puissent faciliter le développement et/ou la progression du LES.

1. Les agents infectieux

Les interactions multiples et répétées entre le système immunitaire et les micro-organismes peuvent avoir entre autres, deux conséquences, soit une causalité soit une protection de la survenue de manifestations auto-immunes. Au cours du LES, les infections au virus d'Epstein-Barr (EBV), au parvovirus, aux rétrovirus et au cytomegalovirus (CMV) pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie, alors que, autres infections comme les protozooses, pourraient conférer plutôt une protection contre le développement du processus auto-immun. L'antigène EBNA1 (Epstein Barr Virus Nuclear Antigen 1) pourrait initier l'auto-immunité par le biais d'une réaction croisée entre cet antigène viral et certains antigènes du soi [22].

2. Les agents physiques

L'agent physique connu associé au LES est l'exposition au rayonnement ultraviolet qui endommage l'ADN, augmente l'apoptose et la présentation des auto-antigènes aux cellules immunitaires [23].

3. Les agents chimiques

Les fumeurs ont un plus grand risque pour développer un LES et la positivité des anticorps anti-ADNn, probablement parce que la fumée augmente le lit inflammatoire et la nécrose cellulaire [24]. La silice, les dissolvants organiques et les huiles minérales augmentent également le risque de développer un LES. La silice en présence d'infections microbiennes joue probablement un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire.

C. Facteurs endocriniens (hormonaux)

L'augmentation notable de l'incidence et de la prévalence du LES chez les femmes et précisément en période d'activité génitale (âge de procréation) a suscité un vif intérêt dans le rôle des hormones dans la pathogénie du LES, probablement via la présence de récepteurs pour les œstrogènes sur des cellules immunitaires. En plus, des poussées de la maladie ont été signalées à des moments de changement hormonal rapide, tels que la grossesse, la puerpéralité et, occasionnellement, après l'utilisation des contraceptifs exogènes contenant des œstrogènes et le traitement hormonal substitutif [25]. En effet, les œstrogènes favorisent la réponse humorale et soutient l'auto-réactivité des lymphocytes B, alors que, les androgènes peuvent avoir un effet négatif sur la production d'anticorps anti-ADN [26].

Les différences dans la méthylation de l'ADN entre les deux sexes et l'existence de gènes de prédisposition situés sur le chromosome X tels que TLR7 et FOXP3 sont des facteurs qui peuvent également contribuer à la pathogénie de cette maladie [27].

D. Facteurs immunologiques

Des anomalies génétiques discrètes et sous l'influence d'autres facteurs et événements aléatoires (individuels et environnementaux), prédisposent le système immunitaire au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale.

1. Apoptose et auto-antigènes

Le matériel apoptotique semble constituer un réservoir important et la source principale d'auto-antigènes pour le déclenchement d'une réponse auto-immune au cours du LES. Bien que les cellules apoptotiques restent intactes, certains antigènes communément cibles au cours du LES, originellement intracellulaires sont exprimés en surface ou dans l'espace intercellulaire.

a. Mécanismes et conséquences de la mort cellulaire

Il existe en effet, trois mécanismes distincts de la mort cellulaire (Figure 1) :

- L'apoptose : c'est un rétrécissement de la cellule avec condensation du noyau. L'ADN subit un clivage par des nucléases et génération de multiples fragments de tailles variables et de faible poids moléculaire. L'ADN extracellulaire est retrouvé donc sous forme de corps apoptotique, de microparticules ou d'ADN libre. Il s'agit d'un phénomène physiologique.
- La nécrose (lyse cellulaire) : l'ADN est libéré sans avoir subi aucun clivage intracellulaire.
- Le NETosis (mort des cellules immunitaires et particulièrement les neutrophiles) : l'ADN se mélange aux enzymes des granules et est ensuite libéré sous forme de NET (Neutrophil Extracellular Traps). Il est considéré comme le mécanisme le plus auto-immunogène de description relativement récente.

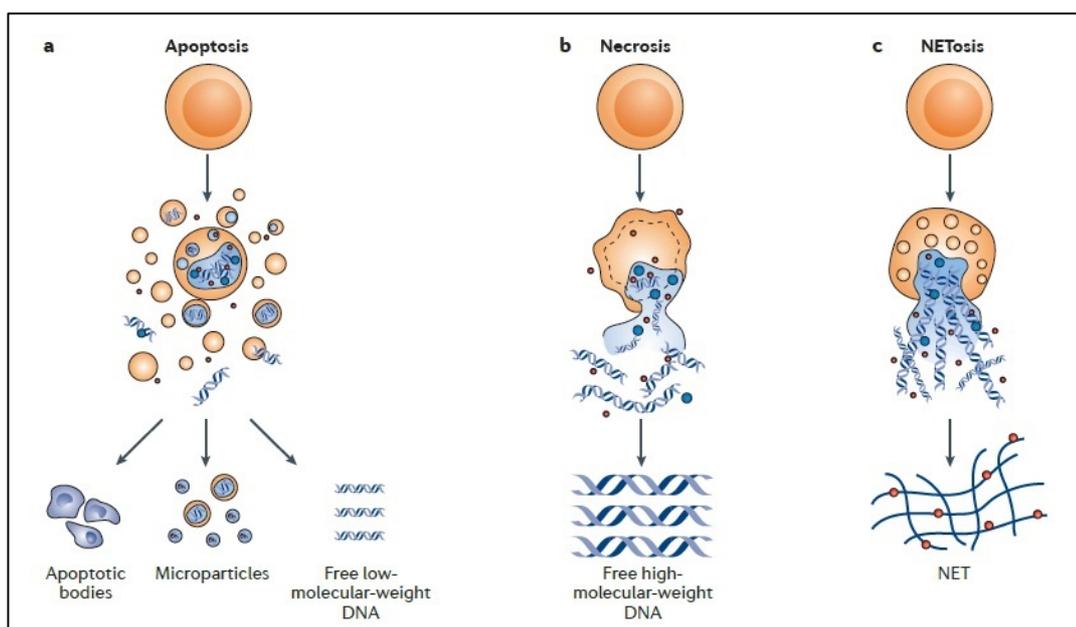


Figure 1 : Mécanismes de la mort cellulaire et libération des antigènes nucléaires (Pisetsky - Nature Reviews Rheumatology -2015).

Physiologiquement, plusieurs mécanismes empêchent le développement d'une réponse immune contre les débris cellulaires endogènes et ce en les éliminant par l'action du composant C1q du complément, la CRP (Protéine C réactive), la pentraxine 3, et le sérum amyloïde P, qui augmentent la phagocytose sans l'activation du système immunitaire. D'autre part, la DNase I joue un rôle important dans la dégradation de la chromatine libérée.

Un défaut de l'apoptose et de la clairance des débris cellulaires est un fait quasi-présent dans le LES. Une activité réduite de la DNase contribue à son tour à une augmentation de l'exposition des auto-antigènes nucléaires. Des facteurs intrinsèques et extrinsèques influencent et exacerbent ces anomalies (infections, la lumière UV, les cytokines, ...).

Les débris apoptotiques reconnus par les récepteurs TLRs qui sont exprimés par une multitude de cellules immunitaires (les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B et certains lymphocytes T) et même certaines cellules non immunitaires (cellules épithéliales et fibroblastes).

Ces anomalies de l'apoptose et/ou de la clairance des cellules apoptotiques, dans un milieu inflammatoire, jouent un rôle majeur dans la pathogénie du LES [28]. Ainsi, et suite à un défaut primitif ou secondaire de la clairance des cellules apoptotiques, ces derniers non phagocytés subissent une nécrose secondaire ce qui engendrerait l'activation et la maturation des CD qui activent à leur tour les lymphocytes auto-réactifs à l'origine des mécanismes lésionnels (Figure 2).

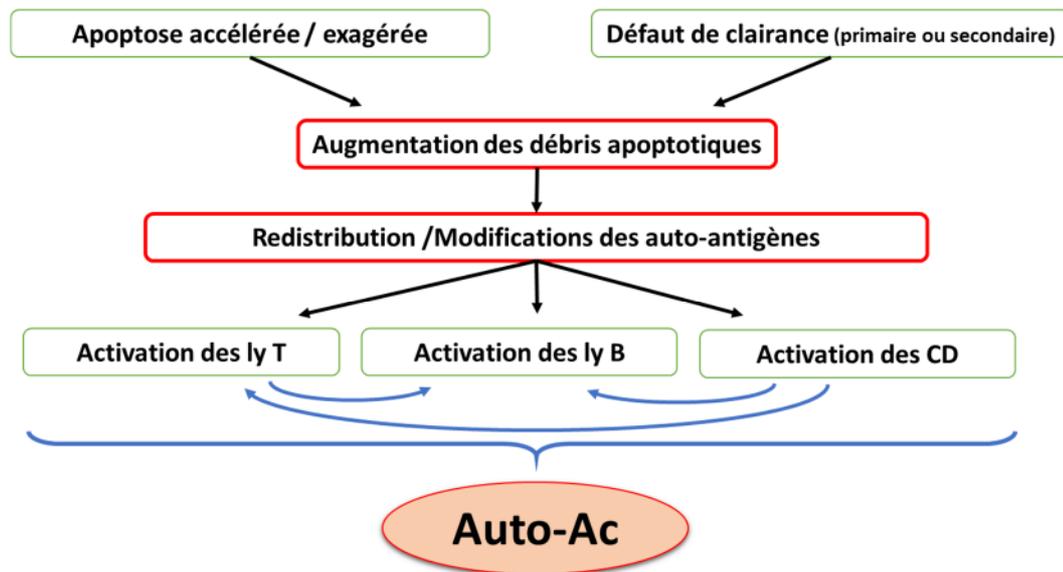


Figure 2 : Mécanismes pathogéniques des corps apoptotiques.

b. Modification des auto-antigènes

La biochimie classique nous indique que 20 acides aminés (aa) composent les protéines. Cependant, quand des modifications post-traductionnelles sont considérées, plus de 140 aa distincts sont énumérés. Ces modifications se produisent enzymatiquement (glycosylation, phosphorylation, ...) ou spontanément (désamidation de l'asparagine en acide aspartique ou en acide isoaspartique, carbamylation, citrullination, ...). Toutes ces modifications peuvent être observées pendant l'apoptose. Incidemment, autres facteurs, tels que le vieillissement, le stress cellulaire, certaines tares, l'inflammation et les traumatismes, sont susceptibles d'augmenter la fréquence de ces modifications [29].

Chez l'homme, 50 à 90% des protéines subissent des modifications post traductionnelles. Dans certains cas, ces modifications sont nécessaires pour certaines fonctions biologiques de la cellule (signalisation, réplication de l'ADN, ...). Néanmoins, certaines modifications structurales entraînent la génération de nouveaux autoantigènes susceptibles d'être présentés aux lymphocytes comme des antigènes exogènes. En effet, ces auto-antigènes modifiés peuvent être pris en charge par les CPA, qui les présentent alors aux lymphocytes T auto-réactifs avec activation subséquente des lymphocytes B menant par la suite à la pathologie auto-immune [30].

Au cours du LES, des modifications de plusieurs protéines ont été identifiées et concernent entre autres les antigènes nucléaires, snRNP, l'histone H2B, SSB, SmD1, SmD2. Par ailleurs, après une réponse initiale dirigée contre un épitope particulier, peut secondairement être amplifiée et propagée à d'autres emplacements sur la protéine, on parle de « épitope spreading » ou « propagation d'épitope ».

c. La propagation d'épitope

Le processus de « epitope spreading » est un contribuant important dans le développement du LES. La propagation d'épitope est une diversification des épitopes reconnus par les lymphocytes et est mieux appréciée au niveau des lymphocytes B. Cette propagation se fait à d'autres épitopes sur un même antigène ou sur un autre antigène (propagation intramoléculaire et intermoléculaire) [31].

Arbuckle a exploré la présence pré- et post-diagnostique des autoanticorps chez des patients lupiques. A partir de la sérothèque du Département de la Défense Américaine contenant plus de 30 millions d'échantillons de sérum appartenant aux membres des forces armées, la recherche des principaux autoanticorps (AAN sur HEp-2000, anti-ADN natif, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP et anti-phospholipide) a été effectuée sur les sérums de 130 patients atteints de LES. Sur les 7 autoanticorps, Arbuckle a observé la présence, en moyenne, de 1.5 autoanticorps en pré-diagnostic, 2.5 au début des signes cliniques du LES et 3 au moment du diagnostic, ce qui est en faveur d'une propagation d'épitope durant la période préclinique jusqu'au diagnostic [32].

2. Lymphocytes

Une activation aberrante des lymphocytes T et B est cruciale dans la pathogénie du LES. En plus de la rupture de la tolérance et de l'échec de la régulation des lymphocytes auto-réactifs, s'ajoutent les anomalies intrinsèques de la signalisation cellulaire. Ces anomalies de signalisation peuvent être au moins partiellement déterminés génétiquement ou épigénétiquement, et mènent à l'hyperactivité lymphocytaire et à une réponse auto-immune.

a. Lymphocytes B

Les lymphocytes B contribuent à la pathogénie du LES par les réponses aux auto-antigènes, la régulation par et des autres cellules immunitaires et la production des autoanticorps. En effet, au cours du LES, les processus habituels de la tolérance (apoptose, anergie, réédition du récepteur) sont moins stricts, permettant la survie et la maturation des lymphocytes B auto-réactifs.

La rupture de la tolérance et l'altération de la différenciation des lymphocytes B est génétiquement déterminée mais aussi déclenchées ou modulées par d'autres facteurs individuels et environnementaux. La rupture de la tolérance ne semble pas être un bouton ON/OFF, car en effet, il existe une évolution et un développement progressif des autoanticorps au fil des années au cours du LES en pré- et en post-diagnostique [32].

Plusieurs observations soutiennent le concept que le développement des lymphocytes B est anormal au cours du LES. Les lymphocytes B immatures sont à des niveaux élevés de poly-réactivité et d'auto-réactivité. Par ailleurs, la fonction des lymphocytes B sécréteurs d'IL-10 aux propriétés régulatrices est anormalement diminuée [33-35].

La rupture de la tolérance périphérique des lymphocytes B est principalement consécutive à une activation par la voie des TLR, par l'intermédiaire de certaines cytokines, le BAFF (B-cell Activating Factor) en particulier. Il y a une surexpression du BAFF et de APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) à la surface des cellules dendritiques, et une surexpression des récepteurs pour le BAFF à la surface des lymphocytes B. Les molécules BAFF et APRIL fournissent, d'une façon T-indépendante des signaux de survie lors des étapes tardives de la différenciation des lymphocytes B en cellules mémoires et en plasmocytes sécréteurs des autoanticorps, ce qui protège les lymphocytes B auto-réactifs de l'anergie [36].

b. Lymphocytes T

Les lymphocytes T fournissent une aide excessive aux lymphocytes B et promeuvent des réponses inflammatoires tout en produisant une quantité suffisante d'interleukine 2 (IL-2). Plusieurs études ont démontré la présence d'une fonction anormale des lymphocytes T due à des défauts biochimiques et à une expression de certain gène [37].

Après une stimulation antigénique, les lymphocytes T des patients ont une réponse intracellulaire exagérée, démontrée par un afflux anormalement élevé du calcium et une augmentation de la phosphorylation des résidus tyrosine au niveau cytoplasmique. De tels événements sont induits par une anomalie de composition du complexe TcR/CD3, dans lequel la chaîne ζ (Dzéta) du CD3 est faiblement exprimée et est remplacée par la chaîne γ commune du Fc γ R qui interagit fortement avec la kinase Syk causent secondairement, l'activation de plusieurs facteurs de transcription, dont, NFAT (nuclear factor of activated cells), AP1 (activator protein 1), N-F-kB (Nuclear Factor kappa B), et par la suite une activation et une différenciation anormales de ces cellules [38].

Chez la patients lupiques, les lymphocytes Th17 sont augmentés et infiltrent les reins et la peau et sont vraisemblablement à l'origine des lésions rénales et cutanées. De même, la sous-population de lymphocytes T double négatifs (CD4- CD8-) est augmentée au cours du LES et semblent être la source primaire de l'IL-17, secrètent l'IL-1 β et l'IFN γ , favorisent la différenciation terminale des lymphocytes B et soutiennent la production des autoanticorps [39].

Les interactions lymphocyte T / lymphocyte B sont critiques au cours du LES. Les lymphocytes T en plus du signal pour commutation isotypique, représentent un point de contrôle principal pour une réponse humorale auto-immune au cours du LES. Ces interactions sont jugées pathologiques vu, entre autres, le nombre important des mutations somatiques observées pour la synthèse des autoanticorps.

Au niveau des centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires, les lymphocytes TFh (Lymphocyte T Folliculaire helper) soutiennent spécifiquement la différenciation des lymphocytes B par contact direct et indirect via l'IL-21. Ces TFh observés sur des coupes de biopsie rénale et au niveau de la circulation sanguine, sont anormalement activés et en nombre élevé et ceci est corrélée avec les titres élevés des autoanticorps chez les patients lupiques [40].

Les lymphocytes T et B sont sujettes à des contrôles par les lymphocytes T Régulateurs (Treg) qui jouent ainsi, un rôle majeur dans le maintien de la tolérance et une fonction optimale de ces cellules empêcherait le développement d'une réponse auto-immune. Au cours du LES, on note un déficit quantitatif et/ou fonctionnel des Treg [41].

3. Cellules présentatrices de l'antigène : rôle des cellules dendritiques

Dans les conditions physiologiques, la présence des cellules apoptotiques, en absence d'inflammation, est interprétée par le système immunitaire comme un signal anti-inflammatoire. Ainsi, quand les cellules dendritiques (CD) prennent en charge des fragments des cellules apoptotiques, les autoantigènes y compris le matériel nucléaire sont présentés aux lymphocytes T sans induire leur activation.

La discrimination par les différents récepteurs des cellules dendritiques et des macrophages (TLR et autres) entre les acides nucléiques des pathogènes et ceux autologues n'est pas parfaite, les acides nucléiques endogènes issus des cellules apoptotiques et nécrotiques peuvent ainsi entraîner une activation de ces cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et initier une réponse immunitaire qui serait dirigée contre des auto-antigènes nucléaires [42].

La diversité fonctionnelle des CD est due à la complexité des mécanismes de différenciation et de maturation, qui mènent à l'existence de plusieurs sous-populations de CD spécialisées et adaptées aux différents antigènes et stimuli. Les CD qui sont cruciales dans la modulation des réponses immunitaires et dans la tolérance périphérique aux auto-antigènes, expriment en leurs surfaces chez les patients lupiques, plus de récepteurs « activateurs » qu'« inhibiteurs » avec une expression élevée des molécules de co-stimulation. Ce phénotype est vraisemblablement critique pour la pathogénie du LES [43].

Ainsi, Les CD des patients lupiques expriment fortement les molécules de co-stimulation telles que CD40, CD86, les FcγR, l'INF3 (IFN regulatory factor 3), l'IRF5 et l'IFN-induced genes (qui correspond à la signature IFN) et secrètent une quantité importante d'INFα, correspondant à un phénotype mature de CD. En revanche, on note une expression faible des molécules immunorégulatrices telles que la molécule PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) et les FcγR inhibiteurs [43]. Ce phénotype de CD observé chez les patients lupiques peut favoriser l'activation des lymphocytes T naïfs, promouvant une réponse immune et une activation T-dépendante subséquente des lymphocytes B, avec production d'anticorps [44].

4. Cytokines et chimiokines

Les cytokines peuvent contribuer à la susceptibilité au LES, mais elles sont plus fortement impliquées dans la rupture de la tolérance et dans les mécanismes lésionnels. Les taux de plusieurs cytokines sont retrouvés élevés au cours du LES (IFN, TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, et IL-17) et leurs effets principaux sont la promotion de la production des autoanticorps et l'inflammation [45].

Les IFN de type I et de type II sont les cytokines principales dans la pathogénie du LES et l'augmentation de leurs taux précède la synthèse des autoanticorps. L'IFN α au cours du LES a des effets multiples tels que la régulation positive du BAFF (B Cell Activating Factor) et par conséquent des lymphocytes B, la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et une diminution de la fonction des Treg [46].

L'activation des lymphocytes B et la production des autoanticorps sont favorisées par le BAFF et son taux est augmenté au cours du LES et se corrèlent avec les titres des autoanticorps [47]. La molécule BAFF représenterait ainsi une cible thérapeutique importante. Néanmoins, l'efficacité et le bénéfice de l'anticorps monoclonal anti-BAFF (belimumab) sont insatisfaisants comparés aux traitements par la déplétion des lymphocytes B [48, 49].

5. Les cellules myéloïdes

a. Les monocytes / macrophages

Les monocytes des patients lupiques ont une expression élevée de la chimiokine CCL2 appelée également MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). Le MCP-1 est important dans la migration et l'infiltration des monocytes dans différents organes et participent aux mécanismes des dommages tissulaires. L'infiltration rénale par les macrophages est un biomarqueur pronostique particulièrement fort de la progression de la néphrite lupique [50].

b. Les polynucléaires neutrophiles (PN)

Les PN participent de différentes façons dans la physiopathologie du LES. La phagocytose par les neutrophiles au cours du LES est altérée et pourrait contribuer à la susceptibilité aux infections. La production des radicaux libres oxygénés (ROS = Reactive Oxygen Species) est réduite et est corrélée avec la sévérité de la maladie et les lésions organiques. Ce déficit de la production des ROS pourrait altérer la fonction de clairance des corps apoptotiques. D'autres part, les neutrophiles des patients lupiques sont caractérisés par une densité plus faible des granulocytes (low-density granulocytes) et sont de courte durée de vie avec une susceptibilité accrue pour la NETosis et représentent ainsi, une source importante d'autoantigènes [51].

La NETosis est un mécanisme de mort cellulaire qui se produit en réponse à divers stimuli, incluant les micro-organismes et le stress oxydatif. Elle implique l'extrusion de tout le matériel nucléaire, cytoplasmique et granulaire de la cellule (Figure 1). Ce matériel libéré est appelé NET (Neutrophil Extracellular Trap) et contient des cytokines, des peptides antimicrobiens, des enzymes, des histones et de l'ADN, potentiellement antigéniques. La NETosis contribue à la signature IFN du LES en stimulant la production de l'IFN par les CD plasmacytoïdes (pDCs). Alternativement, l'IFN engage les neutrophiles pour la NETosis, invoquant ainsi, une boucle d'amplification et un cercle vicieux [52].

6. Les complexes immuns

Les autoanticorps contribuent au LES par la formation des complexes immuns (CI) localement ou au niveau de la circulation sanguine, mais aussi par l'action spécifique directe. Il n'y a pas nécessairement une corrélation entre la production des autoanticorps et l'activité de la maladie, mais, la clairance défaillante des CI qui implique le système du complément, les érythrocytes et les phagocytes peut jouer un rôle primordial dans la détermination de la sévérité de la maladie.

La persistance des complexes immuns circulants (CIC) et leur dépôt ultérieur au niveau de certains tissus et organes est l'un des mécanismes physiopathologiques principaux des différentes lésions tissulaires et des manifestations cliniques observées au cours du LES. Cette persistance des CIC est due à un défaut primitif ou secondaire de leur clairance et qui est en partie défini génétiquement.

Ainsi, après dépôt au niveau des tissus des CI, l'activation du système du complément par la voie classique est une étape importante dans le déclenchement et l'initiation de la réaction inflammatoire avec mise en jeu des cellules locales. La production des molécules chimio-attractantes (Fragments C3a et C5a du complément et les chimiokines) avec recrutement de différents types cellulaires amplifierait les phénomènes inflammatoires et lésionnels.

7. Lésions organiques et tissulaires

Les lésions tissulaires, l'inflammation chronique et le remodelage des tissus sont des processus qui entraînent l'activation des voies du stress oxydatif, la libération des métalloprotéases, l'activation des cellules endothéliales au niveau des tissus et organes et la circulation périphérique, favorisant le développement des complications [53].

a. Atteinte rénale

La néphrite lupique se manifeste chez environ 50% des patients et est considérée comme l'une des manifestations les plus menaçantes de la maladie. La pathogénie n'est pas encore parfaitement clarifiée, et il n'existe toujours pas de biomarqueurs sériques pronostiques prévoyant l'apparition ou l'évolution d'une atteinte histologique. Néanmoins, certains autoanticorps sont plus associés à l'atteinte rénale que d'autres et peuvent nous fournir une idée sur l'évolution et la sévérité de la néphrite lupique [54].

Les cellules retrouvées au niveau des reins incluent les CD, les macrophages, les lymphocytes T et les lymphocytes B ce qui est en faveur que les mécanismes lésionnels impliquant plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires [55]. Les mécanismes physiopathologiques du développement et de la perpétuation la néphrite lupique impliquent directement un processus inflammatoire incité par les CI qui s'accumulent initialement dans les secteurs sous-endothélial et mésangial, suivi d'un dépôt sur la membrane basale et les secteurs sous-épithéliaux [56]. Les CI contenant des anticorps cationiques, anti-ADN et ceux dirigés contre des structures collagène-like du C1q ont une préférence accrue à se déposer et s'accumuler au niveau des reins [57].

b. Vascularite

L'inflammation vasculaire peut se produire par un dépôt de CI et différentes spécificités d'autoanticorps sont impliquées dans les mécanismes physiopathologiques de la vascularite (anti-cellules endothéliales, anti-histone, anti-ADN, anti-ribosome, anti-fibronectine, anti- β 2 glycoprotéine II, ANCA, ...). Une réponse inflammatoire est produite localement et amplifiée après activation des cellules, libération de cytokines et attraction d'autres cellules [58].

8. Mécanisme pathogénique et physiopathologique général

Le développement du LES se déroule schématiquement en différentes étapes et qui prend théoriquement des décennies (Figure 3). Dès la naissance, des facteurs génétiques, individuelles et environnementaux contribuent à la susceptibilité de la maladie. Au fil des années, s'ajoutent autres facteurs qui peuvent être considérés comme facteurs additionnels ou déclencheurs de l'état d'auto-immunité tels que les infections et la lumière ultra-violette, mais les mécanismes exacts qui conduisent à la rupture de la tolérance et la propagation de l'auto-immunité ne sont pas encore très clairement élucidés. Les autoanticorps précèdent habituellement les premiers symptômes et l'expression clinique du LES de quelques années.

Les modifications épigénétiques additionnels, le dépôt des CI et les lésions tissulaires induits par les autoanticorps conduisent à l'inflammation chronique et les dommages irréversibles des tissus et organes.

Les cellules apoptotiques et les débris cellulaires sont à l'origine de de la cascade des mécanismes immunopathologiques du LES. Les neutrophiles morts par NETosis libèrent les NETs, une source importante des auto-antigènes nucléaires mais aussi cytoplasmiques.

La clearance inefficace des déchets cellulaires peut être due à plusieurs facteurs, tels qu'une déficience (primitive ou secondaire) de la fonction des phagocytes, une diminution du taux de la DNase I, un déficit (génétique, acquis ou suite à une consommation excessive) en composants du complément, une diminution des pentraxines et/ou des récepteurs pour le C3b et le C4b [59] [60].

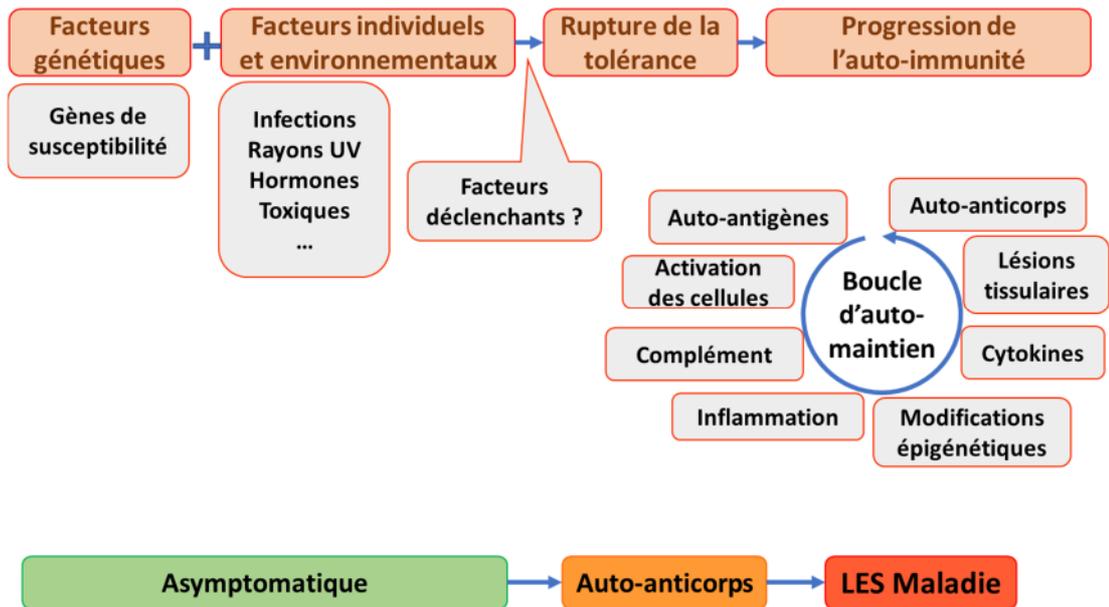


Figure 3 : Mécanisme pathogénique général du LES

Les macrophages et les CD en phagocytant les débris apoptotiques en les reconnaissant via les TLR s'activent et secrètent des cytokines pro-inflammatoires qui participent au recrutement des cellules aux sites inflammatoires. L'IFN est la principale cytokine impliquée dans les mécanismes inflammatoires. Elle est produite par différentes cellules et particulièrement les pCD. La production des multiples cytokines par les cellules de l'immunité conduit à de multiples mécanismes pro-pathogéniques allant de la présentation des auto-antigènes jusqu'au lésions tissulaires.

Après activation par les CD et différenciation, ce sont les lymphocytes Th17 qui contribuent le plus activement aux lésions tissulaires et au recrutement des cellules aux tissus inflammatoires. Les lymphocytes B produisant en finalité les différentes spécificités des autoanticorps (Figure 4).

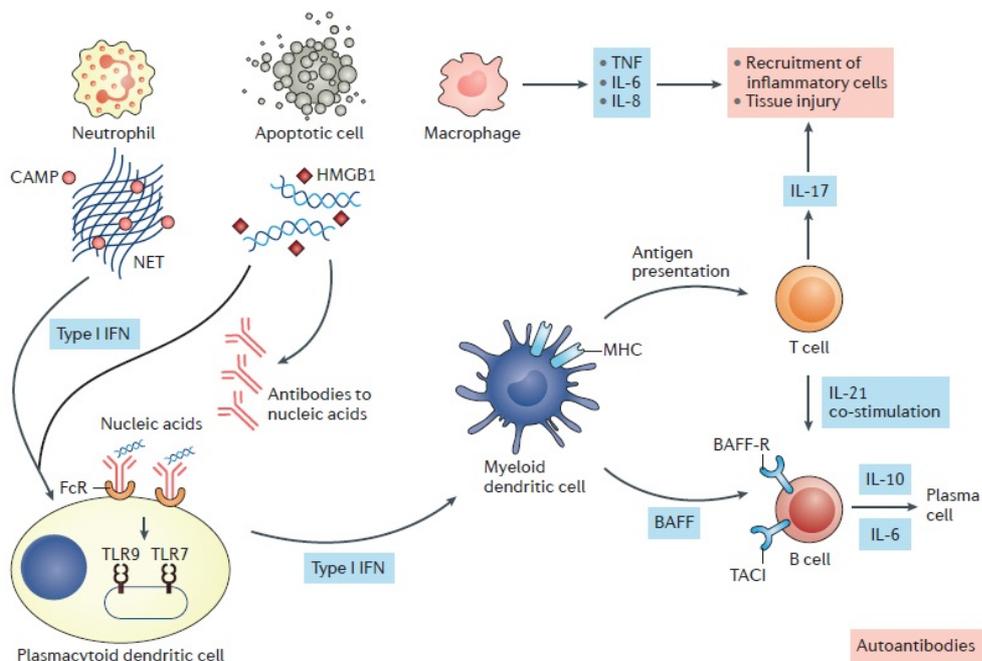


Figure 4 : Immunopathologie du LES
(Tsokos - Nature Reviews Rheumatology – 2016) [61].

V. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DU LES

Le LES est une maladie ubiquitaire qui se voit chez les deux sexes sans distinction raciale ou ethnique et à tout âge, cependant, on observe une prédominance chez les adultes, les femmes, et les non-Caucasiens. Des facteurs génétiques, environnementaux, sociodémographiques, et méthodologiques sont responsables de ces différences et du cours variable de la maladie.

A. Incidence et Prévalence

En utilisant les critères de l'ACR (1982 ou 1997), les taux d'incidence globaux du LES varient de 0.3 à 23.7 cas par 100 000 habitants par an, tandis que les taux de prévalence varient de 6.5 à 178 cas par 100 000 habitants [62]. A titre d'exemple, l'incidence et la prévalence sont de 3.3/100.000 habitants/an et 47 cas/100.000 habitants en France, de 3.6/100.000 habitants/an et 17.5 cas/100.000 habitants en Espagne [62, 63].

Les grandes variations dans les taux de l'incidence et de la prévalence du LES sont due très probablement à des caractéristiques liées aux patients, l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la race et le niveau socioéconomique, et des facteurs géographiques et environnementaux. Cependant, les différences dans l'évaluation des cas (motivation des patients, médecin diagnostiquant la maladie, inclusion des bilans immunologiques...), le type de l'étude, et le moment de l'étude pourraient également expliquer ces différences. L'incidence et la prévalence du LES sont donc variables d'un pays à l'autre, et même dans le même pays d'une étude à l'autre, elles semblent être plus élevées dans les populations afro-caribéennes, asiatiques et latino-américaines que chez les caucasiens.

Uramoto et collaborateurs ont démontré, dans une étude ayant porté sur une population américaine, que le LES a triplé en 40 ans, ce qui est dû non seulement à une augmentation réelle de l'incidence de la maladie mais aussi une évaluation plus précise des cas, incluant même les cas les plus légers, et l'utilisation de l'exploration immunologique [64]. Cependant, une étude de cohorte britannique a démontré un léger déclin de l'incidence annuelle de 1.8 % tandis que la prévalence a passée de 65 cas par 100 000 habitants en 1999 à 97 cas en 2012 [65].

B. Age

Le LES peut se développer à n'importe quel âge, mais il atteint le plus souvent l'adulte jeune entre 20 et 50 ans. Le LES à début tardif (survenant après 50 ans) représente environ 15% de tous les cas de LES. Alors que le LES à début précoce (à l'enfance) qui débute le plus souvent vers 11 à 12 ans, représente 10 à 20% des cas de LES [66].

Chez l'adulte, les premiers signes imputables à la maladie débutent généralement dans la deuxième ou la troisième décennie. Le diagnostic est souvent posé au cours des premières années bien que parfois il n'est posé qu'après 5 à 10 ans d'évolution. L'âge moyen du début est 34 ans chez les canadiens, 33 ans chez les Caucasiens, 30 ans chez les afro-Caribéens et 25 ans chez les Asiatiques [67].

C. Sexe

Le LES touche plus les femmes que les hommes avec un sex-ratio moyen de 1/9, mais il est variable selon les études, allant de 1/4 à 1/15 [63].

Aux USA, la compagnie d'assurance médicale fédérale « Medicaid » répandue sur tout le territoire a communiqué que l'incidence et la prévalence étaient 6 fois plus fortes chez les femmes (30.5 et 192.2, respectivement) que chez les hommes (4.9 et 31.8, respectivement) [68].

Néanmoins, l'incidence et la prévalence tendent à être semblables avant la puberté mais divergent brusquement ensuite, avec une différence maximum du rapport pendant les années de l'activité génitale chez les femmes jusqu'à approximativement à la septième décennie de la vie, où les taux deviennent encore semblables [69].

Les hormones sexuelles, principalement les œstrogènes et certains gènes situés sur le chromosome X expliquent probablement la prédominance du LES chez les femmes et chez qui d'ailleurs, l'incidence du LES voit approximativement 10 à 20 ans plus tôt que chez les hommes [70].

D. Distribution géographique, ethnique et raciale

Le LES a une distribution mondiale. Il semble être peu fréquent sur le continent africain mais paradoxalement fréquent chez les descendants africains (Afro-Caribéens et Afro-Américains). En outre, aucune donnée fiable de prévalence en Afrique n'est disponible jusqu'à présent [62, 63].

Plusieurs facteurs environnementaux peuvent influencer la fréquence du LES autour du globe. Par exemple, dans une étude en Chine, un certain nombre de facteurs tels que la résidence rurale, les habitudes alimentaires, l'eau, l'exposition au soleil, certaines infections (hépatite B), l'activité physique et les événements stressants, ont été associés à une fréquence plus élevée du LES [71].

De grandes différences de l'incidence et de la prévalence du LES en fonction de l'origine ethnique et raciale sont notées, avec généralement, une fréquence élevée chez les non-Caucasiens. Dans la population américaine de « Medicaid », selon l'appartenance ethnique, l'incidence et la prévalence de la maladie sont plus élevées chez les Afro-américains (31.2 et 223.4) et les Natifs américains (30 et 165.7) que chez les hispaniques (22.1 et 126.6), les Asiatiques (16.7 et 175.1) et les Caucasiens (18 / 111.6) [68].

VI. ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES DU LES

Le lupus est dit systémique parce qu'il touche plusieurs organes et tissus. Ainsi les symptômes cliniques et biologiques sont extrêmement variés d'une personne à l'autre, et chez le même patient, d'une période à une autre au cours de l'évolution de la maladie.

Le diagnostic de LES est posé devant une forte suspicion après un interrogatoire soigneux, un examen clinique méticuleux et des analyses biologiques appropriées et ce, en utilisant des critères de classification.

A. Manifestations cliniques

Le SLE est caractérisé par l'atteinte de plusieurs organes et tissus, une gamme étendue de manifestations cliniques et une évolution imprévisible [72].

La nature « dynamique » de la maladie avec des signes et des symptômes intermittents peut faire du diagnostic de la maladie « un challenge ». D'autres maladies touchant plusieurs organes et tissus imitent le LES, une période d'observation plus ou moins longue est souvent nécessaire avant de poser un diagnostic définitif.

Le LES peut avoir des présentations cliniques diverses, n'importe quel système, tissu ou organe peut être atteint, et pour chacun, plusieurs signes et symptômes peuvent se voir et ainsi, une multitude de combinaisons variables sont possibles. Les manifestations articulaires et cutanées sont les plus classiques, les neuropsychiatriques et rénales sont les manifestations les plus critiques.

1. Signes généraux

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

Ces Signes généraux sont des manifestations fréquentes mais non spécifiques du LES. Leur présence est parfois trompeuse et ne faciliterait pas le diagnostic de la maladie.

2. Manifestations cutanéomuqueuses

De nombreuses manifestations cutanées sont observées au cours du LES (dans 60 à 75 % des cas) et sont parfois déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire, ce qui explique leur localisation caractéristique au niveau des zones photo-exposées (visage, décolleté, membres supérieurs). Les lésions cutanées sont schématiquement classées en trois groupes ; les lésions lupiques (histologie évocatrice du lupus), les lésions vasculaires et autres manifestations.

a. Lésions cutanées lupiques

Le lupus cutané est divisé selon la morphologie clinique, l'histologie et la durée de vie moyenne des lésions en trois sous-types, le lupus cutané aigu (ACLE²), le lupus cutané subaigu (SCLE³) et le lupus cutané chronique (CCLE⁴), ce dernier inclut entre autres, le lupus discoïde [73].

- Lupus cutané aigu :

Dans la forme localisée, l'atteinte est située principalement sur les joues et le nez, en vespertilio (ou en aile de papillon) s'étendant souvent sur le front, le cou et dans la zone du décolleté. Ces lésions induites par une exposition solaire sont souvent passagères et non cicatricielles. Dans la forme diffuse, les lésions prédominent sur les zones photo-exposées et sont désignées par le nom de « éruption maculo-papuleuse du lupus » ou « dermatite photosensible du lupus ». Ces lésions sont souvent associées à des ulcérations muqueuses, orales essentiellement.

- Lupus cutané subaigu :

Des lésions de lupus cutané subaigu sont observées dans 7 à 21 % des cas. Les lésions sont érythémateuses, et sont de deux types morphologiques, annulaires ou papulo-squameuses. Elles prédominent sur les zones photo-exposées de la moitié supérieure du corps. Ces lésions cutanées guérissent sans laisser de cicatrices, bien que des lésions dépigmentées « vitiligo-like » peuvent se voir.

- Lupus cutané chronique :

Le lupus discoïde (15 à 25% des cas) est la lésion la plus commune du « Lupus cutané chronique ». Il se voit plus fréquemment chez les femmes à partir de 40 ans et sont associées à une forme bénigne de la maladie.

Il peut se produire comme un processus localisé, généralement avec des lésions au niveau du cou et de la tête et en particulier le cuir chevelu et les oreilles, ou comme un processus généralisé avec des lésions sur le tronc et les membres supérieurs. Les lésions disparaissent généralement en laissant des cicatrices atrophiques et une dyspigmentation (hyperpigmentation périphérique et hypopigmentation centrale).

² : Acute Cutaneous Lupus Erythematosus

³ : Sub-acute Cutaneous Lupus Erythematosus

⁴ : Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus

b. Lésions des muqueuses et des phanères

- **Ulcérations des muqueuses** : elles principalement buccales mais aussi vaginales et anales. Elles sont le fait du lupus actif.
- **Alopécie** : Elle est soit circonscrite en plaques, ou plus rarement, diffuse et complète, en rapport avec l'évolutivité de la maladie, parfois cicatricielle des lésions du lupus discoïde. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une chute modérée des cheveux au brossage quotidien. Elle particulièrement contemporaine des poussées.
- **Atteinte des ongles** : Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse, témoin d'un lupus actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèches doivent faire rechercher un syndrome des anticorps anti-phospholipides associé.

c. Autres manifestations cutané-muqueuses

- **Phénomène de Raynaud** : il est présent chez 15 à 45 % des malades. Il s'agit d'un arrêt temporaire de la circulation sanguine, essentiellement au niveau des doigts et se complique rarement d'une nécrose digitale. Il peut précéder de longue date l'apparition du LES.
- **Lésions de vascularites** : la prévalence de la vascularite est de 11 % à 36 %. Les épisodes de vascularite se produisent souvent pendant les poussées, accompagnées de symptômes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) et d'une anémie [74].

Les lésions de vascularite cutanées incluent le purpura, les pétéchies, les lésions papulo-nodulaires, le livedo reticularis, l'érythème avec la nécrose, la panniculite et des ulcérations superficielles.

Le Livedo reticularis est un signe clinique d'une mauvaise circulation sanguine cutanée due à de multiples causes. Il est significativement associé à la présence des anticorps antiphospholipide et à l'atteinte cardiaque. Il peut être diffus ou localisé aux membres et le tronc.

- **Lésions bulleuses** : ces lésions caractérisées par des dépôts linéaires d'anticorps anti-peau sur la jonction dermo-épidermique sont exceptionnellement associées au LES.

3. Manifestations ostéo-articulaires

L'atteinte articulaire inaugure la maladie dans plus de 50 % des cas, et sont observées au décours de la maladie dans 60 à 90 % des cas.

a) Arthralgies et arthrites

Les manifestations articulaires sont fréquentes et polymorphes. Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations, assez souvent d'arthrites réalisant habituellement un véritable tableau de polyarthrite bilatérale et symétrique distale pouvant s'accompagner de myalgies. Contrairement à la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), les synovites n'entraînent que rarement des érosions articulaires et sont donc moins destructrices. Elles réalisant trois aspects principaux :

- Soit une synovite non destructrice et non déformante,
- Soit une atteinte déformante mais non érosive type main ou pied de JACCOUD dans environ 5% des cas, sans destruction radiologique [75],
- Soit plus rarement des atteintes déformantes et destructrices dans les formes associées à une PR, appelées communément par certain auteurs « RHUPUS ».

Cliniquement, on différencie les manifestations articulaires du LES de celles de la PR par le caractère migrateur et fugace des arthralgies et/ou des arthrites, un dérouillage matinal plus court au cours du LES, une discordance importante entre l'intensité des douleurs et les signes objectifs retrouvés à l'examen clinique et l'absence de destruction.

b) Ostéonécroses aseptiques

Les atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5 à 15% des cas). Il s'agit essentiellement d'ostéonécroses aseptiques (tête fémorale, tête humérale). Elles sont fréquemment bilatérales et souvent asymptomatiques. Leur date de découverte clinique est variable, elle est en moyenne de deux ans après la confirmation du diagnostic du LES.

Elles sont habituellement induites par la corticothérapie. La pratique systématique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux survenant dès le premier mois de corticothérapie. Néanmoins, d'exceptionnelles ostéonécroses ont été rapportées chez des lupiques n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes. On a incriminé, sans preuve, l'existence d'une vascularite des vaisseaux épiphysaires.

c) Arthrites septiques

Une infection doit toujours être recherchée devant une monoarthrite survenant chez un lupique. Le genou est le siège habituel de l'infection qui est due soit à des germes pyogènes, Gram+ et Gram- soit au bacille de Koch (tuberculose ostéo-articulaire).

4. Manifestations rénales

L'atteinte rénale au cours du lupus est d'expression variable cliniquement et histologiquement. Pratiquement tous les patients lupiques font un certain degré de pathologie glomérulaire objectivée par la biopsie rénale, mais seulement environ la moitié des patients ont une anomalie cliniquement apparente. Le dépistage précoce de la néphrite lupique est crucial, pour une prise en charge précoce qui peut empêcher ou retarder la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale [72].

La néphropathie lupique constitue une atteinte classique du LES intéressant 30 à 75 % des patients au cours de l'évolution de la pathologie, souvent au décours des premières années de la maladie. C'est une complication fréquente et grave associée à une morbidité et une mortalité significative des patients atteints de LES.

La biopsie est l'outil de diagnostic standard pour l'évaluation de l'atteinte rénale dans le LES. L'étude histologique a permis d'identifier différents aspects de gravités variables. Plusieurs classifications ont été proposées afin de décrire les différentes variétés histologiques de la néphropathie lupique. Celle établie par l'Association Internationale de Néphrologie [76] est la plus utilisée, elle propose six classes différentes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique ou en immunofluorescence (IF). À ces classes de glomérulonéphrite s'ajoutent des lésions élémentaires séquellaires (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire) ou évocatrices d'une pathologie associée (microangiopathie thrombotique, vascularite).

Sur le plan clinico-biologique, la protéinurie est la manifestation majeure et la plus fréquente de la néphropathie lupique, et atteignant le syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45 à 65 % des cas. L'hématurie microscopique est notée dans près de 80 % des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution.

L'atteinte rénale peut être indirectement due au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), qui peut être responsable d'une hypertension artérielle, d'occlusion d'une artère ou d'une veine rénale, ainsi que de véritables crises de micro-angiopathie thrombotique [77, 78].

Au stade d'insuffisance rénale chronique terminale, l'hémodialyse donne de bons résultats, avec un taux de survie comparable à celui des hémodialisés d'autres origines. La transplantation rénale est possible sans récurrence sur le greffon, avec une survie du greffon à 5 ans égale à 66 %, sans différence significative avec les transplantés pour autres causes d'insuffisance rénale [79].

Le pronostic de l'atteinte rénale dépend grossièrement de la classe histologique, avec un taux de survie à 10 ans d'environ 70 % pour les glomérulonéphrites prolifératives diffuses, 80 % pour les glomérulonéphrites segmentaires et focales et les glomérulonéphrites extra-membraneuses. Les traitements par les corticoïdes à forte dose et le cyclophosphamide ont amélioré le pronostic rénal et vital des LES avec atteinte proliférative active mais le taux des rechutes reste néanmoins important.

5. Manifestations hématologiques

a- Atteinte des lignées sanguines

L'anémie est notée chez 25 à 50 % des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique auto-immune avec un test de Coombs positif est rare (5%). Exceptionnellement, l'anémie est secondaire à une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, ou encore, une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle aussi en cas d'insuffisance rénale chronique, par diminution de la synthèse rénale de l'érythropoïétine.

La leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (lymphopénie) dans 40 % des cas. La neutropénie isolée sans lymphopénie est moins fréquente.

Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas. Elle est rarement très profonde, exposant à des accidents hémorragiques. La thrombopénie est plus souvent modérée, entre 50 et 100 000/mm³, volontiers associée à un SAPL, avec accidents de thrombose.

b- Troubles de l'hémostase

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant lupique et se traduit par un allongement du temps de Céphaline Kaolin (TCK) non corrigé par l'addition d'un plasma témoin. Le lupus anticoagulant, contrairement à ce que le laisserait supposer son nom, n'est pas associé à des manifestations hémorragiques mais, il est associé de manière hautement significative à diverses manifestations thrombotiques (veineuses ou artérielles) dans le cadre du SAPL.

c- Atteinte des organes lymphoïdes

Des adénopathies juxta-centimétriques et non douloureuses sont retrouvées chez approximativement 10 % des patients lupiques. De même, une splénomégalie est retrouvée chez 10 à 46 % des patients lupiques, principalement lors des phases d'activité de la maladie.

6. Manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardiaques observées dans 10 à 30% des cas peuvent intéresser les trois tuniques du cœur (Péricarde, myocarde, endocarde) ainsi que les artères coronaires. La péricardite est la manifestation la plus fréquente et s'observe chez 10 à 20 % des cas. Elle s'exprime cliniquement dans 20 à 30 % des cas, elle n'est donc révélée échographiquement et/ou anatomiquement dans 70 à 80 % des cas. Les myocardites et les endocardites sont moins fréquentes.

L'hypertension artérielle est rapportée chez 15 à 70 % des malades, soit satellite d'une insuffisance rénale, soit favorisée par une corticothérapie.

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est une entité clinico-biologique définie des manifestations cliniques à type de thromboses vasculaires et/ou de complications obstétricales (avortements à répétition) associées à la présence persistante, à au moins douze (12) semaines d'intervalle, des anticorps antiphospholipide (anticorps anticardiolipine, anticorps anti- β_2 -glycoprotéine I et/ou anticoagulant lupique circulant). Le SAPL est considéré comme une manifestation redoutable du LES, s'observant chez environ 30% des cas, on parle de SAPL secondaire. Ce syndrome peut être inaugural, en l'absence de critères cliniques ou immunologiques de LES, on parle, de SAPL primaire.

7. Manifestations gynéco-obstétricales

Les manifestations gynéco-obstétricales au cours du LES peuvent se limiter en seulement un retentissement du LES sur le déroulement d'une grossesse et sur le fœtus et un retentissement de la grossesse sur l'évolution du LES. Une grossesse chez une femme lupique entraîne la survenue de poussées habituellement peu sévères, se manifestant soit par une thrombopénie modérée, soit par une hypertension artérielle avec protéinurie voire insuffisance rénale évoquant plutôt une maladie fœto-placentaire qu'une poussée lupique.

Les parturientes lupiques ont un risque d'avortement spontané 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à environ 10 %.

8. Manifestations pleuro-pulmonaires

L'atteinte pulmonaire est plus ou moins fréquente au cours du LES (15 à 40 % des cas). Il s'agit le plus souvent d'une atteinte pleurale uni- ou bilatérale, d'une douleur thoracique, d'une toux et/ou d'une dyspnée. La ponction de l'épanchement pleural ramène un liquide exsudatif, riche en cellules mononuclées. Une hypertension artérielle pulmonaire secondaire post-embolique ou primitive peut être parfois observée.

9. Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations psychiatriques observées au cours du LES, dans 20 à 50 % des cas, sont d'étiologie et de présentation diverses. Ces manifestations peuvent être inaugurales ou se produire à tout moment pendant la maladie, et comprennent une variété de symptômes et de signes focaux ou diffus, centraux ou périphériques, isolés ou complexes, simultanés ou séquentiels.

L'atteinte du système nerveux central (SNC) prédomine et peut prendre la forme d'une pathologie diffuse ou focale. L'ACR a proposé en 1999, une nomenclature standard avec des définitions de 19 syndromes neuropsychiatriques associés au LES (Tableau 2) [80].

Ces manifestations neuropsychiatriques chez les patients, ont été attribués à la physiopathologie de la maladie, aux effets iatrogéniques des corticostéroïdes et aux facteurs psychosociaux liés à la maladie chronique.

Tableau 2 : Manifestations neuropsychiatriques du LES.

Atteinte Centrale		Atteinte Périphérique
- Méningite aseptique	- Confusion aiguë	- Syndrome de Guillain-Barré
- Pathologie cérébro-vasculaire	- Anxiété	- Dysautonomie
- Atteinte démyélinisante	- Troubles cognitifs	- Mononévrite simple/multiple
- Céphalées	- Troubles de l'humeur	- Myasthénie
- Mouvements anormaux	- Psychose	- Neuropathie des nerfs crâniens
- Convulsions		- Plexopathie
- Myélopathie		- Polyneuropathie

10. Manifestations digestives

L'anorexie, des nausées voire des vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie dans 10 à 50 % des cas.

Il n'y a pas d'atteinte intestinale spécifique du LES mais des ulcérations, des perforations ou des hémorragies ont été observées, liées soit à une atteinte vasculaire (vascularite mésentérique), soit au traitement (AINS, corticoïdes). L'atteinte la plus caractéristique est la pancréatite lupique mais elle est très rare. L'atteinte hépatique est habituellement rare, avec une hépatomégalie ou un ictère, souvent lié à une hémolyse.

11. Manifestations et complications infectieuses

Les infections sont rares, et demeurent un contribuant significatif à la morbidité et la mortalité des patients atteints de LES. En plus du dysfonctionnement du système immunitaire et du système réticulo-endothélial, l'hyposplénisme fonctionnel, les lésions tissulaires et les traitements immunosuppresseurs, y compris les corticostéroïdes rendent les patients plus vulnérables aux infections.

Les infections sont la première cause d'admission des patients lupiques en unités de soins intensifs et sont à l'origine de 50 % de la morbidité. Un tiers des décès est imputable à une infection comme cause principale, contre 15 % pour les atteintes rénales ou les complications neurologiques.

Les cliniciens sont fréquemment confrontés au défi de diagnostiquer et de traiter la combinaison, LES et infection. Une élévation de la protéine C réactive (CRP) chez un lupique fébrile doit systématiquement faire évoquer et rechercher une infection.

12. Evolution générale et pronostic

a. Evolution du lupus

Pathologie chronique, le LES évolue par poussées successives entrecoupées de périodes asymptomatiques « rémissions » de durée et de qualité très variables. La fréquence et la durée des poussées et des rémissions, sont imprévisibles. La durée des périodes de rémissions peut varier de quelques semaines à quelques années.

Durant ces périodes de rémission, les signes et les symptômes cliniques disparaissent mais certaines anomalies biologiques peuvent persister.

b. Activité de la maladie

Un certain nombre de grilles a été développé pour mesurer l'activité de la maladie, qui est souhaitable d'être évaluée à chaque consultation. Le clinicien tente à préciser si les symptômes et les signes cliniques et biologiques sont attribuables au lupus actif, aux lésions chroniques, à la comorbidité, ou à la toxicité des drogues.

Les indices de l'activité de la maladie les plus utilisés sont le « SLEDAI-2K » (SLE Disease Activity Index revised in 2000), le « SLAM » (Systemic Lupus Activity Measure), l'« ECLAM » (European Consensus Lupus Activity Measurement) et le « BILAG » (British Isles Lupus Assessment Group index) [81, 82].

Facteur « Age » :

Il y a des différences dans les manifestations cliniques et biologiques entre le LES à début précoce (enfant) et celui de l'adulte. Le LES à début précoce est associé à une plus haute fréquence des manifestations graves, telles que l'atteinte rénale, crises d'épilepsie, l'atteinte hématologique et une fréquence plus faible des symptômes du syndrome sec, du phénomène de Raynaud et de la pleurésie par rapport au LES de l'adulte. Biologiquement, le LES à début précoce est associé à une plus haute fréquence des anti-ADN et des ACL [83-85].

Le LES à début tardif (après 50 ans) est associé à des manifestations moins graves telles que le syndrome sec, l'atteinte pulmonaire, l'atteinte des séreuses, de l'éruption malarique, de l'arthrite et une faible fréquence de l'atteinte rénale, en particulier la néphrite proliférative. Le LES à début tardif est également caractérisé par des fréquences faibles des anticorps anti-ADN et anti-Sm et des taux moins bas du complément [86]. Globalement, le LES à début tardif a un meilleur pronostic [87].

Facteur « sexe » :

Le sexe affecte également le phénotype clinique, les femmes tendent à avoir des manifestations légères telles que les arthrites/arthralgies, la photosensibilité, les éruptions malaires, les ulcérations orales et l'alopecie. Les hommes sont généralement diagnostiqués à un âge plus avancé et tendent à avoir plus l'atteinte rénale, l'atteinte hématologique et les manifestations cardio-vasculaires. Biologiquement, les patients lupiques de sexe masculin ont une prévalence plus faible d'anti-SSA, et plus forte d'anti-Sm, anti-ADNn et APL, et des taux de C3 plus bas [88].

c. Pronostic et espérance de vie

Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré ces dernières décennies, notamment en raison du diagnostic précoce et l'inclusion des formes frustes et légères, de la meilleure prise en charge (prévention des complications et comorbidités) et des progrès thérapeutiques.

Actuellement, le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 % alors qu'il n'était que d'environ 50 % à 5 ans dans les années 1950.

d. Mortalité et causes de décès

Les niveaux élevés de l'activité de la maladie (au moment du diagnostic et ultérieurement), l'accumulations des lésions organiques (hématologiques, pulmonaires, neurologiques et rénales) et les comorbidités ont été associées à une mortalité accrue dans le LES.

De façon générale, les patients lupiques ont une mortalité 2 à 3 fois plus élevée que la population globale. Les principales causes de la mort des patients lupiques sont les manifestations cardiovasculaires, les infections et l'atteinte rénale. La mort dans les 5 ans après le diagnostic résulte le plus souvent des infections et de l'activité et de maladie particulièrement de l'atteinte rénale aiguë et de l'atteinte du SNC. Les manifestations cardiovasculaires, l'atteinte rénale et le développement de tumeurs malignes sont les principales causes du décès retardé [89-91].

Donc, outre la responsabilité propre de la maladie et de ses manifestations graves, le décès peut être dû aux effets indésirables et secondaires liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs dont particulièrement les infections à germes opportunistes et des néoplasies.

L'utilisation de doses élevées des corticoïdes et des autres drogues immunosuppressives (cyclophosphamide en particulier), a été associée à des taux de mortalité élevés, bien que ce ci reflète la sévérité de ces cas, l'impact des effets indésirables de ces médicaments est évident. Les antimalariques, par contre ont été démontrés qu'ils augmentent la survie des patients lupiques, vu qu'ils ont moins d'effets secondaires [92].

B. Manifestations biologiques

1. Signes biologiques non spécifiques

a. Syndrome inflammatoire

Les poussées lupiques sont généralement accompagnées d'un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et une hyperfibrinogénémie, la Protéine C Réactive (CRP) reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

L'électrophorèse des protéines sériques objective habituellement une augmentation des α -globulines et/ou des β -globulines signant une réaction inflammatoire aiguë ou subaiguë, une augmentation des γ -globulines signe la chronicité de la réaction inflammatoire.

b. Modification de l'hémogramme

Voir chapitre « Manifestations hématologiques » page 32.

2. Les autoanticorps

Voir chapitre « LES AUTOANTICORPS AU COURS DU LES » page 44.

3. La consommation du complément par la voie classique

Le système du complément est une épée à double tranchant au cours du LES :

- D'une part, l'absence de certains composants du système du complément est incriminée dans le développement d'une MAI, et particulièrement le LES. Ainsi, un déficit complet en un des premiers composants de la voie classique (C1q, C1r, C1s, C4) entraîne le développement d'un LES ou un « lupus-like » dans plus de 80% des cas [93].
- D'autre part, l'activation de la voie classique du système du complément par les CI contribue aux lésions tissulaires. Cette activation du complément est reflétée par les niveaux bas au niveau sérique des composants du complément, et sont pris parmi les critères de classification du LES (SLICC 2012) et sont également considérés comme des marqueurs de l'activité de la maladie. Ainsi, Une concentration sérique diminuée du C3 et/ou du C4 est associée à un lupus évolutif et aux lésions tissulaires, particulièrement la glomérulonéphrite, une normalisation des taux sous traitement est un signe d'une réponse thérapeutique et d'une rémission clinique.

Dans les critères de classification SLICC 2012, le taux bas du complément (C3 et C4) a une sensibilité de 59% et une spécificité de 93%. La combinaison de la positivité des anti-ADNn et un taux bas du complément ont une spécificité et une sensibilité de plus de 90% pour le diagnostic du LES [94]. De même, un titre d'anticorps antinucléaires de 1/640 par technique d'IFI et un taux bas de C3 indiquent que le LES est très probable.

Chez 35% à 50% des patients, lors de la mise en évidence des AAN, le C4 et le C3 sont bas. La diminution du C3 et du C4 est souvent due à une consommation par activation du système du complément par la voie classique qui n'est pas corrigée ou masquée par la synthèse particulièrement au niveau des hépatocytes (Tableau 3).

Couramment, des taux normaux de C3 et de C4 sont observés chez les patients. En effet, les taux sériques des protéines du complément dépendent d'un équilibre entre la synthèse et la consommation (catabolisme). L'augmentation du catabolisme des composants du complément au cours du LES, suscite une augmentation de la synthèse hépatique afin de corriger et par conséquent de masquer la consommation. En plus, les composants du complément dont le C3 et le C4 sont des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ainsi, leur augmentation au cours du syndrome inflammatoire qui accompagne souvent les poussées lupiques, peut aussi compenser et masquer une consommation sous-jacente.

Tableau 3 : Le profil complémentaire au cours du LES.

C3	C4	Commentaire.
N	N	- Activation possible de la voie classique avec consommation mais compensée par la biosynthèse (la phase aiguë de l'inflammation). - Signifie habituellement une maladie légère (peau et articulations) ; rarement une GN.
↓	↓	- Activation de la voie classique du complément : plus les valeurs sont basses, plus le processus de la maladie est sévère. Signe particulièrement un « mauvais LES ».
↓	N	Activation de la voie alterne : rarement observée dans le LES.
N	↓	- Activation de la voie classique, signe une maladie plus légère : La concentration de C3 (0.5 à 1.2 g/l) est 3 à 7 fois plus importante que celle du C4 (0.1 à 0.5 g/l), et la consommation d'une petite quantité de chacun pourrait diminuer le C4 mais laisser le C3 dans les normes. - Une cryoglobulinémie est à rechercher. - Déficit en C4 (C4A ou C4B) qui exigera une analyse génétique.

C. Critères de classification

Le LES est une maladie auto-immune systémique complexe caractérisée par une diversité étendue de manifestations cliniques, d'anomalies immunologiques et biologiques et une évolution variable d'un malade à un autre et chez le même malade d'une période à une autre.

Le LES est donc, une maladie d'expression très hétérogène dont le diagnostic n'est pas toujours aisé, c'est pour cela que des études descriptives, d'observation, et expérimentales ont été employées pour établir des critères de classification pour inclure les patients présentant des signes et anomalies cliniques et biologiques semblables. Plusieurs systèmes de critères ont été proposés et utilisés depuis plus de 40 ans et ont connu plusieurs modifications en fonction des connaissances et découvertes des manifestations cliniques, biologiques et immunologiques (Tableau 4).

Les premiers critères du LES ont été formulés et proposés par American College of Rheumatology (ACR) et apparus en 1971. Bien que cette proposition initiale des critères fût pour classer la maladie, elle est ensuite utilisée comme des critères de diagnostic. Ces critères ne sont pas bien applicables durant les stades précoces de la maladie. Par ailleurs, les cellules « LE » utilisées jadis pour la recherche des AAN n'étaient pas assez disponibles pour tous les patients ainsi que des faux positifs et des faux négatifs font de ce test un item de faible spécificité pour le diagnostic du LES [95]. Ensuite, cette proposition des critères de classification de l'ACR a connu deux changements, en 1982 et en 1997.

En 1982, la révision a exclu certaines manifestations cutanées (Phénomène de Raynaud et l'alopecie), les anticorps antinucléaires sont séparés comme un nouvel item, la protéinurie est réduite de $> 3.5 \text{ g}/24\text{h}$ à $> 0.5 \text{ g}/24\text{h}$, les arthrites ont un détail supplémentaire qui est "arthrite non érosive touchant au moins deux articulation". Ces nouveaux critères avaient une sensibilité et une spécificité qui avoisinent 95%.

En 1997, ces critères ont été révisés suite à la démonstration de l'association entre le LES et les anticorps anti-phospholipides, ces derniers sont par conséquent inclus dans les critères de classification [96]. L'inclusion des anti-phospholipides dans les critères de classification manque de logique selon certains, car, d'une part, le syndrome des anti-phospholipides est une entité bien définie et pas un « lupus-like » et d'autre part, plusieurs anticorps dont les anti-SSA sont apparemment associés au LES plus que les anti-phospholipides. Ces critères de l'ACR 1997 n'ont pas été validés par certains, mais sont largement utilisés en pratique clinique.

En 2012, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a proposé les critères SLICC. Des manifestations cliniques (cutanées, articulaires, rénales, hématologiques, neurologiques et autres) sont incluses dans ces critères [94]. Les changements des critères immunologiques qui sont désormais au nombre de 6, est le reflet des connaissances des examens sérologiques et de l'implication importante du système immunitaire et de ses effecteurs dans les mécanismes physiopathologies (autoanticorps et complément). Les autoanticorps anti-ADNn, les anti-Sm et les anti-phospholipides sont cités en items séparés. La diminution du complément (C3, C4 ou CH50) est incluse dans ces critères en un item à part reflétant son rôle dans la pathogénie et la physiopathologie du LES. Un autre nouvel item est l'origine auto-immune d'une éventuelle anémie représentée par la positivité du test de Coombs direct.

En 2017, Ungprasert et ses collaborateurs ont employé les critères SLICC et les critères ACR 1997 pour étudier l'incidence du LES dans l'état d'Olmsted, Minnesota, de 1993 à 2005. Ils ont démontré une incidence plus élevée du LES en utilisant les critères SLICC, et ils les expliquent par les cas isolés de néphrite lupique, d'anomalies sérologiques et d'alopecie non cicatricielle [97]. Une revue et une méta-analyse comprenant 5236 patients et 1313 contrôles ont prouvé que les critères SLICC 2012, par rapport aux critères de l'ACR 1997, ont une meilleure sensibilité (94.6% contre 89.6%) et une spécificité comparable (95.5% contre 98.1%) pour le LES de l'adulte [98].

Tableau 4 : Evolution des critères de classification du LES.

	ACR 1971	ACR 1982	ACR 1997	SLICC 2012
Manifestations cutanées	<p><u>6 items :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythème facial (en aile de papillon) • Eruption discoïde • Phénomène de raynaud • Alopécie • Photosensibilité • Ulcérations orales ou nasopharyngée 	<p><u>4 items :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythème malaire • Lésion DLE !!! • Photosensibilité • Ulcération orale 	<p><u>4 items :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythème malaire • Lupus discoïde • Photosensibilité • Ulcérations orales 	<p><u>4 items :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus cutané aigu / Lupus cutané subaigu (ACLE/SCLE) • Lupus cutané chronique (CCLE) • Ulcérations orales • Alopécie non cicatricielle
Manifestations articulaires	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite sans déformation ≥ une articulation périphérique, caractérisée par la douleur et le gonflement 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite non érosive ≥ deux articulations périphériques, caractérisée par la douleur et le gonflement 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite non érosive ≥ deux articulations périphériques, caractérisée par la douleur et le gonflement 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Synovite ≥ deux articulations périphériques, ou Arthralgie de plus de deux articulations avec dérouillage matinal ≥ 30 min.
Atteinte des séreuses	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérite (une des suivantes) : pleurésie, péricardite 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérite (une des suivantes) : pleurésie, péricardite 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérite (une des suivantes) : pleurésie, péricardite. 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérite (une des suivantes) : pleurésie, épanchement pleural, péricardite, épanchement péricardique.
Atteinte rénale	<p><u>2 items :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie ≥ 3.5 g/24h • Cylindres urinaires cellulaires 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre rénal (un des suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie ≥ 0.5 g/24h, - Cylindres urinaires cellulaires 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre rénal (un des suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie ≥ 0.5 g/24h, - Cylindres urinaires cellulaires. 	<p><u>1 item :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre rénal (un des suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie ≥ 0.5 g/24h, - Hématurie.

Manifestations hématoLOGIQUES	<p>1 item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre hématoLOGIQUE (un des suivants) : - anémie hémolytique, - leucopénie (<4000/mm³) ≥ deux fois, - thrombocytopénie (<100 000/mm³) 	<p>1 item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre hématoLOGIQUE (un des suivants) : - anémie hémolytique, - leucopénie (<4000/mm³), - thrombocytopénie (<100 000/mm³) 	<p>1 item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Désordre hématoLOGIQUE (un des suivants) : - anémie hémolytique, - leucopénie (<4000/mm³) ≥ deux fois, - lymphopénie (< 1500/mm³) ≥ deux fois, - thrombocytopénie (<100 000/mm³) 	<p>3 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique • Leucopénie (<4000/mm³) ou Lymphopénie (< 1500/mm³) • Thrombocytopénie (<100 000/mm³)
Manifestations neuropsychIATRIQUES	/	/	<p>1 item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises comitiales ou psychose sans autre étiologie. 	<p>1 item :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte neuroLOGIQUE et/ou psychIATRIQUE : Convulsions, Psychose, Mononévrite multiple, Myélite, Neuropathie périphérique, Syndrome confusionnel aigu,...
Anomalies immunOLOGIQUES	<p>2 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> • LE cells • SéroLOGIE syphilitique faussement positive 	<p>2 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-ADNn, Anti-Sm et SéroLOGIE syphilitique faussement positive • Anticorps anti-nucléaires positifs 	<p>2 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-ADNn, Anti-Sm ou anti-phospholipides • Anticorps anti-nucléaires positifs par IFI ou technique équivalente 	<p>6 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-nucléaires positifs • Anti-ADNn (Hors ELISA) ≥ 2 fois • Anti-Sm • Anti-phospholipides (incluant lupus anticoagulant, séroLOGIE syphilitique faussement positive, anti-cardiolipine, anti-β2 glycoprotéine I) • Diminution du complément (C3, C4 ou CH50) • Test de Coombs direct en l'absence d'anémie hémolytique
Diagnostic	Au moins 4 critères	Au moins 4 critères	Au moins 4 critères	<p>Au moins 4 critères</p> <p>Dont au moins un critère clinique et au moins un critère immunologique.</p> <p>OU :</p> <p>Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)</p>

D. Formes et cas particuliers du Lupus

1. Lupus iatrogène

Il s'agit habituellement d'un lupus lié à une prise médicamenteuse prolongée. Dans les grandes séries, ils représentent environ 10 % des malades lupiques. Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires : les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit et doivent être réversibles à l'arrêt du traitement. Les lupus induits par les médicaments sont caractérisés par un début souvent tardif et cliniquement, il s'agit habituellement d'une atteinte cutanée et/ou articulaire, avec certains signes généraux [99, 100]. Les principaux produits inducteurs de lupus sont indiqués dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Principaux médicaments inducteurs du lupus.

Classe thérapeutique	Médicaments
Anti-arythmiques	Procainamide (≈ 20%), Quinidine (≈ 1%), Quinine, Disopyramide
Antihypertenseurs	Hydralazine (≈ 8%), Méthyldopa, Enalapril, Betabloquants (Labetalol, Pindolol, Atenolol, Timolol), Clonidine, Minoxidil, Prazosine
Psychotropes	Chlorpromazine, Clobazam, Lithium carbonate
Anticonvulsivants	Phénitoïne, Carbamazépine, Primidone, Ethosuximide
Antithyroïdiens	Propylthiouracyle
Antibiotiques	Isoniazide, Acide nalidixique, Nitrofurantoïne, Minocycline, Griséofulvine, Rifampycine, Rifabutine
Anti-inflammatoires, immuno-modulateurs	Pénicillamine, Sulfasaline, Méسالasine, Olsalazine, Les anti-TNFα (Infliximab et Adalimumab), IL-2, IFNα, IFNδ
Diurétiques	Hydrochlorothiazide
Divers	Simvastine, L-dopa, Déferiprone, Dextran ferreux

2. Lupus néonatal

Le lupus néonatal se manifeste par une atteinte cutanée, hématologique, ou cardiaque incluant un éventuel bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative. Ce syndrome rare est constamment associé à la présence chez la mère des anticorps anti-SSA (25 à 30% des cas) et moins fréquemment d'anti-SSB qui traversent la barrière placentaire à partir de la 12^{ème} semaine et ont un rôle pathogène direct mais pas suffisant. Il est caractérisé par un dépôt de CI, une inflammation, des calcifications et de la fibrose au niveau du nœud auriculo-ventriculaire [101].

Les atteintes cutanées et systémiques sont transitoires, contrairement aux atteintes cardiaques et notamment au BAVc qui est définitif, associé à une morbidité d'environ 18 %. La mise en place d'un pacemaker est nécessaire dans 2/3 des cas. Un traitement préventif par hydroxychloroquine semble diminuer le risque de récurrence du BAVc chez les femmes ayant déjà eu un enfant atteint [102].

3. Le LES séro-négatif

Dans les années 70, on a noté que quelques patients présentant les manifestations cliniques du LES mais les AAN étaient négatifs [103]. Les manifestations cliniques et l'évolution de la maladie chez les patients présentant un titre indétectable d'AAN peuvent être comparables au LES classique. Il a été démontré néanmoins que, les cas de LES « AAN négatifs », présentent une plus haute fréquence des éruptions cutanées malaires et de la photosensibilité, mais une atteinte rénale légère.

Chez ces patients, les autoanticorps s'il deviennent détectables sont essentiellement dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, SSA et SSB.

4. Le Lupus incomplet

Il existe un groupe de patients présentent des symptômes et manifestations suggestifs mais pas insuffisants pour les classer comme LES. Ces patients accomplissent moins de 4 critères des critères de classification de l'ACR 1997 associés à plusieurs signes cliniques mais non spécifiques, tel que la fièvre, l'asthénie, des céphalées, une lymphadénopathie ou une neuropathie. Des anomalies biologiques peuvent également y exister, à savoir une hypergammaglobulinémie, une vitesse de sédimentation accélérée et une diminution du taux du complément [104, 105].

Parmi les cas de lupus incomplet, appelés également, « lupus latent » ou encore « pré-lupus », seulement environ 20 % de ces patients développera le LES classique après environ 5 ans d'évolution, la positivité des anti-ADNn, les ulcérations orales et la protéinurie sont les prédictors de l'évolution vers un LES [106].

Les patients présentant le lupus incomplet ont souvent une bonne évolution de la maladie. Deux catégories de patients peuvent être distingués. La première, les patients présentant une maladie sérologiquement active et cliniquement quiescente, ces patients nécessitent un traitement immunosuppresseur plus léger et font moins de poussées et complications, ainsi, une surveillance active et sans traitement durant une certaine période peut être appropriée [107]. La deuxième, les patients présentant une maladie sérologiquement quiescente et cliniquement active avec des manifestations graves exigeant un traitement intensif en dépit d'un manque de marqueurs sérologiques [108].

La connaissance si un patient est concordant ou discordant avec des symptômes cliniques et la sérologie facilitera la surveillance optimale de la maladie et le choix du traitement adéquat.

VII. LES AUTOANTICORPS AU COURS DU LES

Au début du XXI^{ème} siècle, Cent seize (116) autoanticorps ont été déjà recensés et décrits chez les patients atteints de LES. Ceux-ci incluent les autoanticorps dirigés contre les antigènes nucléaires, les antigènes cytoplasmiques, les antigènes de la membrane cellulaire, les phospholipides, les cellules sanguines, les cellules endothéliales, les antigènes du SNC, les protéines plasmatiques et autres antigènes. Les propriétés des autoantigènes cibles, les fréquences des autoanticorps dans le SLE, des associations cliniques et la corrélation avec l'activité de la maladie sont décrites pour la majorité de autoanticorps [109].

En 2015, le nombre des autoanticorps décrits atteint cent quatre-vingts (180), le LES est ainsi et jusqu'ici la maladie auto-immune qui a le plus grand nombre d'autoanticorps détectables [110].

A. Auto-réactivité des lymphocytes B et genèse des autoanticorps

Des troubles de l'activation et de survie des lymphocytes B, des anomalies des voies de signalisation intracellulaires et de la clairance des cellules apoptotiques sont à l'origine de la dysrégulation associée à la production des autoanticorps et du développement du LES.

Au cours du LES, il n'existe pas une perte globale de la tolérance, car en effet, les cibles antigéniques généralement identifiées restent néanmoins restreintes. En effet, bien que plus d'une centaine de spécificités d'autoanticorps a été identifiée chez les patients lupiques, les autoanticorps contre la chromatine, les petits ribonucléoprotéines nucléaires (snRNP) comprenant l'antigène Sm, le SSA (60 et 52), le SSB, la protéine P ribosomale et les phospholipides sont les principaux éléments de la « signature sérologique du LES ». La production des AAN est la manifestation la plus chronique du LES et souvent plus précoce que les manifestations cliniques [32].

La production d'autoanticorps chez les patients présentant un LES est un cachet d'entité, d'activité et de pronostic de la maladie.

1. Perte de la tolérance des lymphocyte B

La tolérance du soi est à la fois centrale (Moelle Osseuse) et périphérique. Les lymphocytes B ayant un BCR qui a une forte affinité pour les auto-antigènes sont généralement éliminés au niveau de la moelle osseuse ou subissent une édition du récepteur. En revanche, les lymphocytes B auto-réactifs qui ne rencontrent pas l'antigène ou le reconnaissant avec une faible affinité sont prohibés en périphérie par la délétion, l'anergie, ou la mort antigène-induite.

Au niveau de la moelle osseuse, beaucoup de lymphocytes B immatures reconnaissent les auto-antigènes et y sont éliminés lors des étapes de la sélection négative, certains peuvent néanmoins échapper à ce point de contrôle et se retrouver en périphérie. Au niveau périphérique, des lymphocytes B auto-réactifs peuvent être produits par hypermutation somatique au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

Indépendamment de leur réactivité, les lymphocytes B naïfs en périphérie, ne sécrètent pas d'immunoglobulines jusqu'à ce qu'ils se différencient en plasmocytes. Ainsi, tous les lymphocytes B (hétéro-réactifs et auto-réactifs) circulent sans produire d'anticorps et les mécanismes auto-immuns ne peuvent se voir qu'après une activation, prolifération et différenciation des lymphocytes auto-réactifs.

2. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité humorale pathologique

L'activation d'un lymphocyte B dépend d'un équilibre entre les signaux positifs et négatifs transmis par le BCR (B Cell Receptor) et les molécules d'adhésion et de co-stimulation. Des polymorphismes et des mutations génétiques affectant ces voies de signalisation sont associés à l'augmentation de l'auto-réactivité des lymphocytes B (exemples : My88, IRAK4, BAFF, Lyn, FcγRIIb).

Les principales causes qui contribuent au déclenchement de l'auto-immunité et à la production des autoanticorps chez les sujets lupiques sont :

- La concentration des antigènes nucléaires dans les corps apoptotiques.
- Les infections virales : elles agissent par le mécanisme de mimétisme moléculaire (ressemblance des antigènes viraux avec les auto-antigènes) mais aussi par le fait qu'une réponse immunitaire spécifique avec génération de lymphocytes T cytotoxiques induit la lyse des cellules infectées, et un défaut d'épuration de ces débris cellulaires entraîne l'exposition des antigènes, normalement séquestrés, pour une éventuelle immunisation.
- L'irradiation UV des cellules et l'induction consécutive de dommages cellulaires avec distribution anormale des antigènes nucléaires à la surface des cellules [111].

L'hypothèse la plus plausible est axée sur la plus grande concentration des débris cellulaires apoptotiques associée à une capacité diminuée ou dépassée de leur prise en charge, et qui auront comme conséquence l'activation des lymphocytes B auto-réactifs chez des individus génétiquement prédisposés et éventuellement sous l'influence d'autres facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Les autoanticorps de spécificités différentes sont un « cachet du LES », ils sont utilisés en tant que marqueurs de la maladie mais il a été également démontré qu'ils participent directement aux lésions et dommages tissulaires d'où la notion de « LES : Maladie à anticorps et par anticorps ».

B. Les anticorps antinucléaires

1. Définition

Les anticorps anti-nucléaires (AAN) constituent un groupe hétérogène d'autoanticorps de spécificité diverses réagissant avec divers constituants du noyau. Leur recherche a un intérêt dans le diagnostic des MAI systémiques. La présence de certaines spécificités d'AAN permet parfois de préciser le diagnostic différentiel entre les connectivites, d'apprécier leur évolutivité et de prévoir un pronostic.

2. Historique

Les AAN, appelés initialement Facteurs Anti-Nucléaires (FAN) ont été découverts indirectement en 1948 suite à l'observation in vitro du phénomène de nucléophagocytose par HARGRAVES.

La cellule « LE » ou cellule de HARGRAVES est un polynucléaire neutrophile qui a phagocyté le noyau lysé d'une autre cellule. Ces cellules sont observées initialement sur des frottis de moelle osseuse des sujets atteints de LES, leur formation est obtenue in vitro par l'incubation de polynucléaires normaux avec un sérum de malade contenant des AAN en deux temps : d'abord, l'anticorps anti-nucléaire réagit avec le noyau d'un polynucléaire normal ce qui entraîne la mort de la cellule et des modifications structurales du noyau, en suite, le noyau de ce polynucléaire est phagocyté par un autre polynucléaire resté indemne et viable.

La recherche des cellules « LE » a été largement utilisée et prise comme critère de classification du LES durant des décennies avant d'être remplacée par des tests immunologiques plus précis et plus sensibles.

3. Techniques de mise en évidence

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour la recherche (dépistage) et l'identification des AAN.

a. Dépistage

Différentes techniques manuelles et automatisées peuvent être utilisées. Néanmoins, l'ACR a présenté la technique d'immunofluorescence indirecte sur les cellules HEp-2 comme test de référence pour la recherche des anticorps anti-nucléaires [112].

Parmi les recommandations de l'ACR, on cite :

- La recherche des AAN par la technique d'IFI doit rester le « gold standard ».
- Les laboratoires (hospitaliers et privés) utilisant autres techniques de dépistage (technique multiplex ou autres techniques en phase solide) doivent fournir aux médecins demandeurs que leur analyse a une sensibilité et une spécificité comparable à celles de la technique d'IFI.
- Les analyses « fait maison » pour détecter les AAN (anti-ADN, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, etc) devraient être standardisées selon des standards et des normes nationaux et/ou internationaux (par exemple, OMS, IUIS = Union Internationale des Sociétés d'Immunologie).
- Les laboratoires doivent spécifier les méthodes utilisées pour la détection des AAN sur les rapports de résultat.

b. Identification des spécificités

Après un dépistage positif, l'identification peut être faite également par plusieurs techniques. Les techniques actuellement et largement utilisées sont les techniques immuno-enzymatiques (ELISA = Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) et les techniques d'immunodot. L'identification sur des automates (exemple : Luminex) est également utilisée [113].

Pour la recherche des anticorps anti-ADNn, la technique d'IFI sur *Crithidia lucilae* est considérée comme la technique de référence et elle est la plus spécifique en absence du test de FARR.

c. Le choix des techniques et leur fiabilité

Le défi principal de la recherche des autoanticorps au cours des MAI demeure l'harmonisation et la standardisation de la pratique des tests et la nomenclature utilisée dans les rapports des résultats. L'harmonisation implique un consensus mondial sur l'uniformité des algorithmes des tests et des rapports de résultats des laboratoires, tandis que, la standardisation implique l'établissement de préparations ou de sérums standards et de références reconnus internationalement afin d'aligner tous les résultats obtenus par différentes techniques, méthodes et plates formes [114].

Différentes organisation et constitution ont été créées pour ces buts, dont essentiellement :

- « The European Autoantibody Standardization Initiative » (EASI), représentée par Yehuda Shoenfeld qui a comme objectifs l'optimisation de la communication entre les cliniciens et les spécialistes du laboratoire pour l'établissement de normes internationales pour les examens de recherche et d'identification des autoanticorps et l'harmonisation des algorithmes décisionnels. Ces buts seront soldés par les accomplissements des équipes nationales et l'organisation des forums internationaux de l'EASI [115, 116].
- « The European Consensus Finding Study Group on Laboratory Investigation in Rheumatology » (ECFSG) qui fait partie du « the European League Against Rheumatism » (EULAR). Ce groupe est représenté par Johan Rönnelid (Suède) et vise à atteindre un consensus commun : un résultat de laboratoire standard, indépendant du pays ou du laboratoire.

4. Différentes spécificités d'AAN

Plus d'une trentaine de spécificités différentes d'autoanticorps circulants dirigés contre des constituants normaux du noyau des cellules ont été recensés. Chacun d'eux est spécifique d'une protéine ou d'une nucléoprotéine particulière. Leur présence est un élément classique du LES mais aussi d'autres MAI systémiques.

D'un point de vue clinique, la présence de ces anticorps antinucléaires constitue un élément primordial dans le diagnostic du LES.

➤ Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles

a. Les anticorps anti-ADN

Les anti-ADN ont été rapportés pour la première fois dans le sérum des patients atteints de LES en 1957 [117].

Depuis lors, plusieurs preuves ont été ramassées concernant le rôle critique de ces anticorps dans la pathogénie de la maladie, bien qu'il semble que cet effet se produit par l'intermédiaire de la liaison aux nucléosomes plutôt que l'ADN libre. Ainsi les anticorps pathogènes devraient plus exactement s'appeler les anticorps anti-nucléosome, car en effet la stimulation du système immunitaire pour une réponse auto-immune est déclenchée par des nucléosomes des débris de cellules apoptotiques.

→ Les cibles des anti-ADN

Les anticorps anti-ADN forment un groupe tellement hétérogène d'autoanticorps qu'on les classe en trois types selon la cible qui leur est allouée sur l'ADN.

- ✓ **Les anti-ADN natif (anti-ADNn) :** ils ne se fixent que sur l'ADN natif (bicaténaire = double brin) où ils reconnaissent un épitope conformationnel.
Ils sont considérés comme le marqueur le plus important du LES. Leur sensibilité et spécificité pour le LES leur confère une bonne valeur diagnostique pour le LES même s'ils peuvent être retrouvés au cours d'autres connectivites.
- ✓ **Les Ac anti-ADN dénaturé :** les structures cibles n'apparaissant qu'après séparation des deux brins de la double hélice et sont les bases puriques et pyrimidiques, des polynucléotides ou des polynucléotides et des déterminants enfouis dans l'ADN bicaténaire.
Ils sont tellement fréquents même chez les sujets sains, qu'ils ne présentent aucun intérêt pour le clinicien. On les a pourtant crédités d'une certaine spécificité pour le lupus induit par les médicaments par rapport au LES.
- ✓ **Les Ac anti-ADN de la dernière famille reconnaissent** aussi bien l'ADN monocaténaire que l'ADN bicaténaire, c'est le squelette des phosphodésoxyriboses qui en constitue la cible de ces anticorps.

→ Techniques de détection

Les anti-ADNn peuvent être détectés par plusieurs méthodes. La plus spécifique est l'IFI utilisant les *Crithidia luciliae* et est considérée comme le « Gold standard ». L'ELISA est rapide, sensible et quantifiable, mais moins spécifique que l'IFI. Les techniques radio-immunologiques (test de FARR) sont de moins en moins disponibles, car les laboratoires réduisent l'utilisation des analyses impliquant des radio-isotopes.

→ Intérêt clinique des anti-ADNn

La prévalence de l'Ac anti-ADNn dans le LES varie de 70% à 90% [118]. En plus d'être un marqueur de diagnostic important, les anticorps anti-ADNn sont également impliqués dans la pathogenèse de la néphropathie lupique qui pourrait conduire à une insuffisance rénale aiguë ou chronique [119]. La recherche des anti-ADNn chez les patients lupiques donne une estimation sur l'activité de la maladie [120].

Malgré l'existence d'une preuve de la pathogénicité des anticorps anti-ADN dans la néphrite lupique, il y a des études qui ont montré également que la néphropathie n'est pas une propriété exclusive des anticorps anti-ADN. Une glomérulonéphrite pourrait se développer même en l'absence des anticorps anti-ADN, et des anticorps d'autres spécificités peuvent en jouer un rôle pathogène [119, 121].

→ Propriétés des anti-ADNn

Les anti-ADNn peuvent avoir différentes propriétés (isotype, idiotype, titre, affinité, avidité, ...) ce qui affecterait leur pathogénicité mais également leur utilité comme outil diagnostique. Ces propriétés des autoanticorps peuvent varier d'un patient à un autre, et chez un même patient d'une période à une autre, ou avec l'activité de la maladie. Ainsi, il existe certains patients lupiques qui ont des anti-ADNn persistants en dépit d'une amélioration clinique et de même, une minorité de patients ont un LES actif sans titre élevé de ces anticorps [122].

En effet, les plus utiles au cours du LES sont les anti-ADNn d'isotype IgG et de forte affinité et qui sont retrouvés chez 70 à 80% des patients avec un LES actif. En revanche, les anti-ADNn d'isotype IgM ou ceux d'isotype IgG mais de faible affinité ont moins d'utilité pour le diagnostic du LES, car ils peuvent être retrouvés au cours du lupus médicamenteux, d'autres maladies auto-immunes (la polyarthrite rhumatoïde, du syndrome de Sjögren, connectivite), de certaines infections chroniques et chez les sujets âgés [123].

Certaines propriétés affectent l'activité et l'expression clinique de la maladie. Ainsi, les anti-ADNn d'isotype IgG et cationique sont corrélés à l'activité de la maladie et particulièrement l'atteinte rénale.

b. Les anticorps anti-histone

Les histones sont l'élément protéique clé de la chromatine. Les protéines d'histone sont au nombre de 8 par nucléosome (deux de chaque unité, H2A, H2B, H3 et H4) et elles sont des structures essentielles pour enrouler l'ADN et réduire sa longueur pendant son empaquetage dans le noyau (Figure 5). En plus de la fonction de stockage, les histones sont impliquées dans la régulation des gènes et aident à contrôler l'expression du gène.

Les anticorps anti-histones regroupent une population très hétérogène d'autoanticorps réagissant avec les cinq groupes d'histones mais également avec les déterminants conformationnels résultant de l'association des histones entre elles ou avec l'ADN (nucléosome).

Les anticorps anti-histones sont actuellement parmi les anticorps les plus retrouvés dans le LES (dans 50 à 70 % des cas). Ils ne devraient plus être considérés comme un marqueur du lupus induit par les médicaments car ils sont assez spécifiques et sensibles pour le diagnostic du LES et particulièrement les anticorps dirigés contre les unités H2A et H4 qui sont récemment retrouvés, corrélés à l'activité de la maladie et associés à l'atteinte rénale [124, 125].

c. Les anticorps anti-nucléosome

Le nucléosome (nucléoplasme) est l'unité fondamentale de base de la chromatine, c'est une unité structurale formée d'un cœur protéique de huit histones (deux exemplaires de chacune des histones H2A, H2B, H3 et H4) autour duquel s'enroulent environ 146 paires de bases d'ADN dit « de cœur » (un tour et $\frac{3}{4}$ de tour). L'ensemble forme un cylindre d'environ 10 nm de diamètre et 5,5 nm de haut, avec un poids moléculaire de 205 kDa. Les ADN de cœur sont séparés les uns des autres par des segments d'ADN dit « de liaison » (Figure 5).

Le terme nucléosome désigne l'ensemble formé par les histones, l'ADN de cœur et l'ADN de liaison adjacent, mais il est fréquemment employé pour désigner uniquement les histones et l'ADN de cœur. Le nucléosome constitue le premier niveau de compactage l'ADN, les 146 paires de bases enroulées autour de l'octamère d'histones sont six fois plus compactes qu'un fragment d'ADN nu de même longueur.

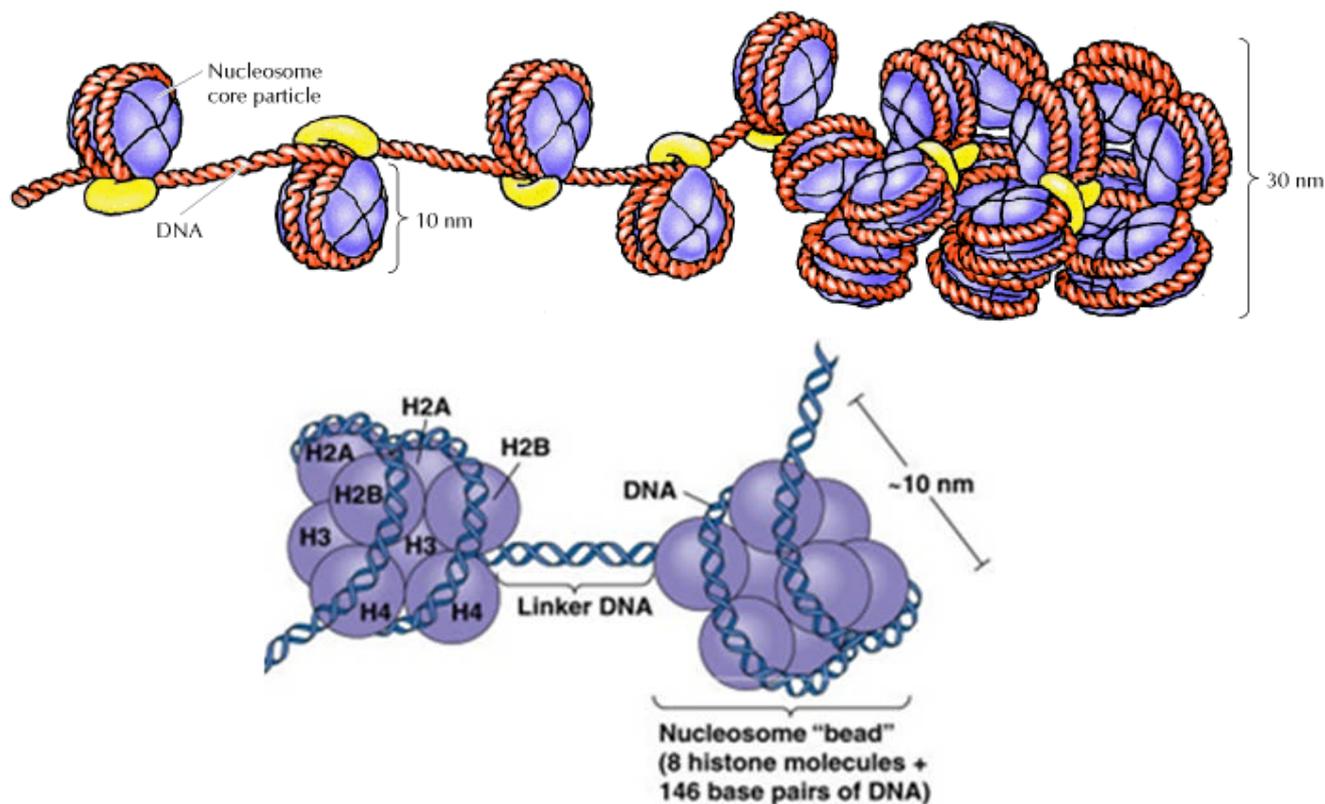


Figure 5 : Structure de la chromatine (nucléosome, ADN et histone).

Les anticorps anti-nucléosome sont retrouvés chez 70 à 90 % des patients lupiques, et en particulier chez 10 à 30 % des patients lupiques sans anticorps anti-ADNn ou anti-histones (anticorps anti-nucléosome « restreints »).

Dans le LES, les anti-nucléosomes s'accompagnent volontiers d'une glomérulonéphrite mais il est rare qu'ils ne soient pas associés à des anti-ADN et/ou des anti-histones [126]. Au même titre des anticorps anti-ADNn, les anti-nucléosomes sont très spécifiques du LES, ils sont par contre un avantage d'avoir une sensibilité plus élevée [127].

➤ Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (Anti-ENA)

d. Les anticorps anti-SSA (anti-Ro)

L'anticorps anti-SSA a été initialement décrit sous le nom d'anti-Ro (les initiales du premier malade), puis redécouvert sous le nom d'anti-SSA, faisant référence à la pathologie associée qui est le syndrome de Gougerot-Sjögren (Sicca Syndrome antigen A = Antigène A du Syndrome Sec) [118]. Par ailleurs, les anti-SSA sont également retrouvés mais moins fréquemment dans d'autres maladies auto-immunes (la sclérodermie, la polydermatomyosite, la polyarthrite rhumatoïde, l'hépatite auto-immune et la Cirrhose Biliaire Primitive), au cours des hépatites virales C et chez des sujets sains [4].

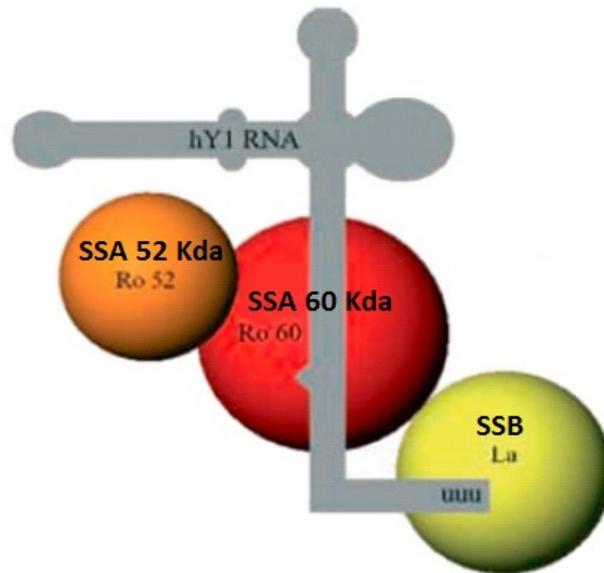


Figure 6 : Structure du complexe SSA/SSB/RNP.
(Franceschini – Autoimmunity – 2005)

Les anticorps anti-SSA reconnaissent en effet deux antigènes de structures, de tailles, de fonctions et de localisations différentes, une d'un poids moléculaire de 52 KDa et l'autre de 60 KDa dénommées respectivement SSA-52 (Ro52) et SSA-60 (Ro60) [128]. SSA60 appartient à la famille de des protéines TROVE, dont les membres sont impliqués dans la réparation de l'ARN non codant et dans la survie cellulaire après exposition à l'irradiation ultra-violette [129]. SSA52 est une ligase de la famille TRIM et est impliquée dans la production de cytokines pro-inflammatoire, l'induction d'apoptose et des réponses antivirales [130] [131]. Les anti-SSA sont les anticorps plus fréquents parmi les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles (ENA = Extractable Nuclear Antigens), probablement à cause de la nature accessible et omniprésente de l'antigène [4].

Ces anticorps sont retrouvés dans le LES dans 30% à 65% des cas. Des auteurs suggèrent que ces autoanticorps ne sont pas seulement des acteurs dans les mécanismes physiopathologiques du LES en ciblant les autoantigènes mais sont impliquées activement dans le déclenchement et le développement de la maladie. Souvent ils sont détectés au moment du diagnostic et prédisent éventuellement le cours clinique de la maladie. Leur recherche est recommandée même en cas de d'absence des AAN [132, 133].

Les patients lupiques ayant des anti-SSA présenteraient davantage de manifestations cutanées, articulaires, hématologiques et rénales [134], plusieurs études ont démontré leur utilité comme marqueurs pronostique de ces atteintes.

Les manifestations cutanées observées (lupus cutané subaigu, lupus discoïde, photosensibilité) seraient suite à un dépôt des anti-SSA au niveau de la peau après une exposition au rayons UV.

Les manifestations hématologiques associées aux anti-SSA sont la lymphopénie, la neutropénie et la thrombocytopénie). Une reconnaissance directe des granulocytes par ces anticorps avec activation du système du complément et lyse cellulaire complément-dépendante est l'un des mécanismes de la neutropénie [135].

L'atteinte hépatique (hépatite auto-immune et cirrhose biliaire primaire) au cours du LES est particulièrement observée chez les patients ayant des anti-SSA positifs, certains auteurs ont même considéré les anti-SSA peuvent être utile au diagnostic de la cirrhose biliaire primaire en cas de négativité des anticorps anti-mitochondries [136].

Le lupus néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) sont des syndromes bien décrits liés aux anticorps anti-SSA (et/ou anti-SSB) avec la preuve de leur implication directe dans la pathogénie de ces syndromes [137].

Entre 1 et 3% des nouveau-nés de mères positives en anticorps anti-SSA développent un BAVc avec un taux de répétition ultérieurement de 10 à 16% et une mortalité d'environ 18 % [138]. Les anti-SSA d'isotype IgG passent la barrière placentaire à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse et se retrouve au niveau de la circulation fœtale.

Le rôle pathogène direct des anticorps anti-SSA est bien démontré, il s'avère qu'ils sont bien nécessaires mais pas suffisants pour entraîner une atteinte cardiaque. Sur un fond d'une augmentation de l'apoptose physiologique des cellules cardiaque, les anti-SSA maternels se fixent à la surface des cardiomyocytes soit, sur leurs cibles (les antigènes SSA 52 et SSA 60 habituellement intracellulaires, exprimés en surface) et peuvent ainsi initier une inflammation locale avec production des cytokines pro-inflammatoires et fibrose consécutive, soit sur les canaux calciques par mimétisme moléculaire et perturber les mouvements du calcium et entraîner des troubles du rythme cardiaque fœtal [139, 140]. Les mécanismes physiopathologiques pourraient faire intervenir d'autres facteurs comme une hypovitaminose D ou une hypothyroïdie maternelle.

Le lupus néonatal est caractérisé par une éruption cutanée passagère semblable à celle observée au cours du lupus cutané subaigu. Cette éruption est habituellement passagère chez le nouveau-né de mère « anti-SSA-52 positif » et guérit en quelques mois après l'élimination des IgG maternelles. Les mécanismes lésionnels du tissu cardiaque fœtal impliquent essentiellement le mécanisme d'ADCC. Les anti-SSA-52 peuvent également reconnaître par réaction croisée le récepteur de la sérotonine et empêcher par conséquent sa fonction, cet effet direct additionnel des anti-SSA-52 sur les cellules cardiaques explique les anomalies électrophysiologiques observées [141].

Le rôle des anti-SSA sur le tissu cardiaque chez les patients adultes n'est pas néanmoins bien documenté. Une étude a démontré des taux sériques d'anti-SSA et d'anti-SSB sensiblement élevés chez les patients présentant une valvulopathie. De même, chez plusieurs patients la survenue d'un BAV complet est associée à un titre élevé des anti-SSA [142].

e. Les anticorps anti-SSB (anti-La)

Les anti-SSB (Sicca Syndrome antigen B = Antigène B du Syndrome Sec) sont décrits initialement sous le nom d'anti-La (La : initiales du nom du premier patient). Ils sont dirigés contre une phosphoprotéine nucléaire composée de 2 régions distinctes de 28 et 23 kDa.

Les anticorps anti-SSB seuls sont très rares, ils sont presque toujours associés aux anticorps anti-SSA car les deux antigènes sont associés au même complexe ribonucléoprotéique. Ils ne sont retrouvés pratiquement que dans deux pathologies : le LES et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Au cours du LES, les anti-SSB sont présents dans 6 à 35 % des cas, souvent associés aux anticorps anti-SSA chez les patients présentant des manifestations cutanées (lupus cutané subaigu). Il n'y a néanmoins, aucune preuve du rôle pathogénique de ces anticorps dans le LES, mais leur présence dans le sang des femmes parturientes est fortement associée au lupus néonatal et au BAVc [143].

f. Les anticorps anti-RNP

Les petits ribonucléoparticules nucléaires (small nuclear ribonucleoparticles = snRNP) sont des complexes d'ARN et de protéines, autres protéines additionnelles peuvent s'y ajouter et formeront ainsi le spliceosome. Les complexes snRNP (U1 à U5 snRNP) sont présents dans toutes les cellules et ont comme fonction la maturation du pré-ARN messager en ARN messager. Ils sont essentiellement, des particules d'ARN avec deux ensembles de protéines, ceux qui constituent les antigènes Smith (Sm) et ceux qui constituent l'antigène RNP (Figure 7).

Les anti-RNP sont dirigés contre des protéines associées à l'U1-ARN, dénommées A et C (Figure 7) sont retrouvés au cours du LES dans 25 à 45% des cas.

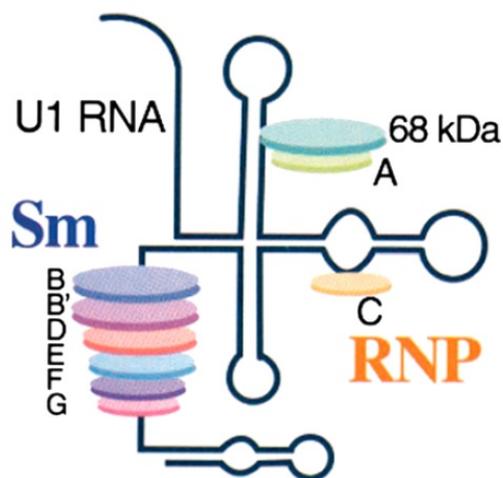


Figure 7 : Structure du complexe Sm/RNP
(Migliorini – Autoimmunity – 2005).

Les anti-RNP, à très forte concentration, sont associés initialement à la connectivite mixte qui est une affection considérée bénigne. Mais, au cours du LES, ces anti-RNP même à une concentration faible sont liés à une expression sévère de la maladie [144].

Les anti-RNP sont associés à une atteinte rénale. Le dépôt glomérulaire des CIC suivi d'activation du système du complément, de migration des cellules inflammatoire et de destruction tissulaire est l'un des mécanismes impliqués dans l'atteinte rénale. Des études ont démontré l'importance des TLRs comme acteurs dans le développement et la pathophysiologie de la néphrite médiée par les CI [145]. L'ARN contenu dans les CIC contribue à la pathologie via l'activation des CD plasmacytoïdes exprimant le TLR7 et la production conséquente d'IFN α . Une activation des lymphocytes B auto-réactifs localement, aura comme résultat la production de plus d'autoanticorps et la production des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines.

g. Les anticorps anti-Sm

Les anticorps anti-Sm (en rapport à Stéphanie Smith, chez qui, ils ont été décrits pour la première fois) sont dirigés contre les sept protéines qui constituent le corps commun des complexes U1-, U2-, U4-, et U5-RNP. Parmi les sept protéines de l'antigène Sm ((B/B', D1, D2, D3, E, F, G), les molécules B/B' et D sont les principales cibles des anticorps anti-Sm.

Les anti-Sm semblent se développer par propagation intramoléculaire d'épitope. Des anticorps dirigés contre un épitope de la molécule EBNA-1 (Ebstein Barr Nuclear Antigen - 1) du Virus Epstein-Barr, reconnaît par réaction croisée l'autoantigène Sm B/B' et contribue par la suite à une réponse en autoanticorps. En raison de la grande proximité et de l'association moléculaire, dans la majorité des cas, le développement des anti-Sm est accompagné du développement des anti-RNP.

Les anticorps anti-Sm sont hautement spécifiques du LES, mais ils ne sont retrouvés que dans 20 à 40% des patients, plus fréquemment chez les patients de race noire que chez les caucasiens. Leur absence n'exclut pas le diagnostic de LES. Après le diagnostic d'un LES avec des « anti-Sm négatifs », il est conseillé de faire des recherches répétées car ils peuvent se positiver même plusieurs années après le diagnostic. L'apparition ultérieure des anti-Sm au cours du LES peut-être prédictive de l'atteinte rénale si elle n'existait pas [146, 147].

La présence des anticorps anti-Sm est associée à la néphrite lupique, aux atteintes cutanées, articulaires, pulmonaire et hépatique. Cependant, il s'avérerait que les concentrations de ces anticorps ne sont pas utiles pour l'évaluation de l'activité de la maladie ni de sa surveillance.

Par ailleurs, il s'avère que, indépendamment des différentes lésions organiques, la présence des anti-Sm augmente la mortalité au cours du LES [148].

➤ **Autres autoanticorps**

h. Les anticorps anti-Scl70

Au début des 1960, on a identifié une spécificité particulière parmi les AAN dans les sérums des patients présentant la sclérodermie systémique. En 1979, on décrit chez des patients atteints de sclérodermie, des anticorps dirigés contre une protéine antigénique de 70 KDa, thermo-labile, associée à la chromatine et qui n'est une histone, ils ont été désignés « anti-Scl-70 » [149]. Les analyses suivantes ont montré que la protéine cible est une topoisomérase I et les autoanticorps sont désignés par certains par ATA (Anti-Topo-isomerase Antibodies).

Les anti-Scl-70 ont un intérêt diagnostique et pronostique au cours de la sclérodermie. Au cours du LES, dans une cohorte multicentrique, la prévalence des anti-scl-70 est moins de 5%. Les titres et l'affinité de ces autoanticorps sont très bas comparés à ceux des patients atteints de sclérodermie [150].

i. Les anticorps anti-PCNA

La cible antigénique des anti-PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) est une protéine de 36 kDa. Il s'agit d'une protéine auxiliaire de l'ADN polymérase δ , impliquée dans la réparation et la répllication de l'ADN.

Les anticorps anti-PCNA au cours du LES sont rares, avec une prévalence d'environ 5 à 10%, ils sont souvent positifs en association avec les anti-ADN, les anti-histones et les anti-cardiolipine [151]. Ils peuvent être associés à un début précoce de la maladie et cliniquement à une atteinte articulaire.

j. Les anticorps anti-Jo 1

Les anti-Jo-1 ont été décrit pour la première fois dans le sérum d'un patient présentant une polymyosite et une fibrose pulmonaire interstitielle, qui se prénommeait John, d'où le nom d'anti-Jo-1. L'antigène Jo-1 est une histidyl-tRNA synthétase, enzyme de 150 kDa permettant sous forme de dimère la fixation de l'histidine sur l'ARN de transfert.

Les anti-Jo-1 sont essentiellement présents dans le sérum des malades atteints de polymyosites, de dermatomyosites ou de syndromes de chevauchement et beaucoup moins fréquemment au cours du LES [152, 153].

k. Les anticorps anti-centromère

Trois protéines des centromères présentes sur le kinétochore (CENP) ont été identifiées comme cibles de ces anticorps (CENP-A, CENP-B, CENP-C). Les anticorps anti-centromère sont très spécifiques de la sclérodémie systémique cutanée limitée et en particulier le syndrome de CREST. Ils peuvent également aider à distinguer des patients avec un CREST de ceux présentant un phénomène de Raynaud primaire.

Ces anticorps sont rarement retrouvés chez les patients présentant une autre MAI que la sclérodémie dont le LES (5 à 10% des cas).

l. Les anticorps anti PM/Scl

Ils reconnaissent des antigènes solubles du noyau (11 protéines) de poids moléculaire variant de 20 à 110 kDa. Leur dénomination traduit un chevauchement entre des signes de myosite et des signes de sclérodémie, avec un risque élevé d'atteinte rénale.

m. Anti-protéines P ribosomales (anti-ribosome)

Ils ciblent un complexe pentamérique formé de trois protéines ribosomales différentes (une copie de P0 et de deux copies de chacun de P1 et de P2, d'un poids moléculaire de 35, 19, et 17 kDa, respectivement) qui s'associent à une molécule d'ARN pour former un domaine de GTPase qui s'active pendant l'étape de l'élongation lors de la traduction des protéines. Des anticorps anti-ribosomes non dirigés contre les protéines P représentent 46% des anti-ribosome sont préférentiellement retrouvés dans des pathologies autres que le LES.

Les anti-protéines P ribosomales peuvent pénétrer certaines cellules et en reconnaissant leurs cibles, bloquent la synthèse de certaines protéines et augmentent la synthèse d'autres et engendrent éventuellement l'apoptose de la cellule.

Ces anticorps sont présents dans 8 à 40 % des cas de LES. Ils semblent être des marqueurs sérologiques relativement spécifiques du LES et peuvent être considérés comme marqueurs du LES quand les anti-ADNn ne sont pas retrouvés [80, 154].

Les anti-Ribosome pourraient être un marqueur de l'activité de la maladie. On a rapporté qu'ils sont associés au début précoce de la maladie, à l'atteinte multi-organique et à une évolution sévère de la maladie due particulièrement à l'atteinte neuropsychiatrique, rénale et cutanée [155-158].

Des taux élevés de ces anticorps sont associés aux manifestations neuropsychiatriques [159-161]. La psychose et les troubles de l'humeur sont les principales manifestations neuropsychiatriques associées aux anti-ribosomes [162]. Néanmoins, autres études n'ont pas retrouvé cette association entre les anti-ribosomes et les manifestations neuropsychiatriques [163].

C. Les anticorps anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipide, à savoir le lupus anticoagulant (LA), les anticorps anti-cardiolipine (ACL) et les anticorps anti-béta2-glycoprotéine I (A β 2-GPI) définissent le syndrome des anticorps anti-phospholipide (SAPL) qui peut être primaire ou secondaire au LES ou à une autre affection, qui se traduit cliniquement par la survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles, souvent multiples, et des morbidités de la grossesse (avortements, naissances prématurées). Des événements aigus sont responsables du « SAPL catastrophique » [164].

Les antigènes reconnus par les APL sont les phospholipides (ou des protéines associées aux phospholipides), qui sont des constituants normaux des membranes biologiques. Ils sont classés en fonction de leur charge en :

- Phospholipides anioniques : la cardiolipine (di-phosphatidyl-glycérol), la phosphatidyl-sérine, l'acide phosphatidique, le phosphatidyl-glycérol et le phosphatidyl-inositol ;
- Phospholipides neutres : la phosphatidyl-éthanolamine, la phosphatidyl-choline et la sphingomyéline.

En plus des manifestations cliniques classiques dus aux anticorps anti-phospholipides, les patients lupiques ayant ces autoanticorps présentent certaines manifestations plus fréquemment que les patients ayant un SAPL primaire, tel que les arthrites et les arthralgies, la leucopénie, l'anémie hémolytique auto-immune, le livedo, l'épilepsie et l'infarctus du myocarde.

Les APL induisent un état pro-thrombotique en diminuant le seuil de thrombophilie et les cellules endothéliales présentent ainsi un phénotype pro-thrombotique et pro-inflammatoire. Quoiqu'il en soit, l'expression clinique finale est modulée par plusieurs autres variables, telles qu'une immobilisation prolongée, une grossesse ou une dysrégulation endothéliale qui peuvent être considérées comme un deuxième coup nécessaire pour des événements thrombotiques chez les patients [165].

La présentation clinique et le risque thrombotique dépendent, en plus de la coexistence des facteurs de risque thrombotiques traditionnels, de la spécificité, de la concentration et de la persistance des APL et de l'activité du LES. Des profils de risque ont été définis et établis par un consensus international [166, 167] :

* Le profil « à haut risque » a été défini comme suit :

- La positivité du LA est considérée comme le meilleur prédicteur des manifestations cliniques ;
- les titres élevés des ACL et des A β 2-GPI d'isotype IgG sont plus spécifiques des manifestations des APL ;
- la triple positivité est plus fortement associée aux événements cliniques et au risque thrombotique, comparée à la positivité simple ou double ;
- la persistance est une signature d'APL auto-immun, tandis que la positivité passagère des APL est concomitante à certaines infections et d'autres affections non-SAPL.

* Un profil « à faible risque » a été suggéré comme :

- Des ACL positifs isolés et par intermittence ;
- Des A β 2-GPI à des taux bas ou moyens.

L'évaluation du risque thrombotique chez les patients lupiques présentant des APL devrait tenir compte de n'importe quel facteur de risque possible supplémentaire, tel que le vieillissement, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, ménopause précoce), les initiateurs acquis de thrombose (tabagisme, contraception orale, grossesse, sédentarité, intervention chirurgicales) et les états d'hypercoagulabilité génétiques (déficit en protéine C protéine S, mutation du facteur V, mutation 20210 du gène de la prothrombine [168]).

Le LES lui-même, peut être considéré comme un facteur de risque pour la thrombose. Ainsi, la positivité des APL augmente non seulement le risque d'événements thrombotiques, mais également l'importance des lésions tissulaires et diminue l'espérance de vie [169].

D. Les anticorps anti-composants du complément

Beaucoup d'autoanticorps dirigés contre des protéines du système du complément sont observés au cours du LES. La plupart de ces autoanticorps ne sont pas dirigés contre les protéines natives mais contre les néo-épitopes exposés par les protéines actives ou inactivées, ou contre les complexes multimoléculaires formés pendant les processus d'activation [170].

La liaison des autoanticorps aux différentes protéines du complément mène à un état de déficit acquis en composants du complément et contribue davantage à la physiopathologie de la maladie.

1. Autoanticorps anti-C1q

Le développement de ces autoanticorps peut être un phénomène secondaire qui se produit quand les C1q se fixent sur les CI. Après activation de la voie classique du complément, le C1-Inh inactive les protéases C1r et C1s et les retire du complexe C1 alors que le C1q reste fixé sur le CI au niveau du site inflammatoire. La dégradation de l'ensemble (Ag/Ac(IgG)/C1q) génère de multiples fragments et des néo-antigènes de l'IgG et du C1q. Ainsi, des anticorps anti-C1q seront produits de même que des anti-IgG et/ou anti-IgM. Ces autoanticorps anti-C1q reconnaissent les néo-épitopes de la région « collagène-like ». Ces néo-épitopes ne sont accessibles et reconnus par les anti-C1q que quand la molécule de C1q est liée sur un CI en phase solide [170, 171].

Les anti-C1q sont retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes ou non. Ainsi, ils ont un faible intérêt diagnostique pour le LES mais peuvent avoir un intérêt prédictif particulièrement, de l'atteinte rénale [172, 173].

Les autoanticorps anti-C1q sont présents chez 30 à 50% des cas de LES et sont particulièrement associés à l'atteinte rénale et/ou à l'activité de la maladie, de façon concentration-dépendante selon certaines études [174]. L'association des anti-C1q avec les anti-ADNn et/ou les anti-nucléosomes est souvent observée [175].

Plusieurs rapports ont prouvé que les anti-C1q sont associés à l'atteinte rénale [176, 177], d'autres rapports ont indiqué que les anti-C1q sont plutôt associés à l'activité globale du LES plutôt que l'atteinte rénale [178, 179], cependant, autres études n'ont trouvé aucune association entre les anti-C1q et les manifestations rénales ou extrarénales ni avec l'activité de la maladie [180]. Ainsi, les conséquences réelles de la présence des anti-C1q chez les patients demeure peu concluantes et parfois divergentes.

En dépit des associations cliniques notées des anti-C1q avec la néphrite lupique, il n'est pas possible de conclure que les anti-C1q sont directement pathogènes car des autoanticorps sont également retrouvés dans d'autres pathologies sans avoir d'atteinte rénale et même chez des sujets sains. Ceci conclurait que les anti-C1q sont seulement pathogènes dans un contexte particulier, et ils ne vont qu'amplifier l'inflammation et les lésions tissulaires déjà existants.

Les anti-C1q donc, ne suffisent pas à eux seuls à induire une néphropathie lupique. Ils ne sont pathogènes qu'en présence d'Ac contre une cible glomérulaire (comme l' α -actinine, la laminine et les nucléosomes). En effet, l'activation du complément nécessite d'abord la fixation de l'autoanticorps sur la cible glomérulaire, le C1q alors fixé sur le CI est reconnu à son tour par l'anti-C1q, ce qui amplifie le processus inflammatoire (Figure 8).

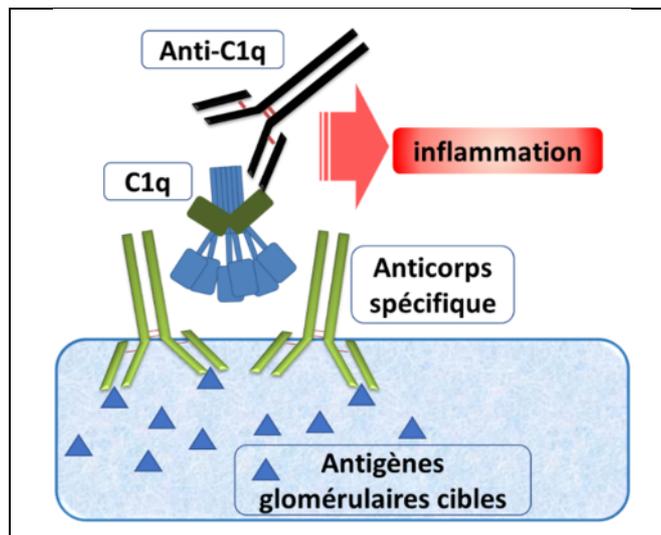


Figure 8 : induction des phénomènes inflammatoires par les anticorps anti-C1q.

2. Autres autoanticorps dirigés contre des composants du système du complément

- Les Autoanticorps anti-C3 et anti-C4 (Immuno-conglutinines) : ils sont dirigés contre le C3, le C4 et certains fragments de C3 (C3b, iC3b, C3c, et C3dg) et ont été retrouvés dans le LES, la PR et la maladie de Crohn.
- Les facteurs C3 et C4 néphrétiques : ils reconnaissent les néo-épitopes de la C3 convertase de la voie alterne (C3bBb ou C3bBbP) et de la C3 convertase de la voie classique (C4b2a) respectivement. Ils augmentent la demi-vie des convertases et augmentent par conséquent la consommation des composants C3 et C5. Leur prévalence et leur rôle dans la pathogénie du LES et des autres MAI systémiques n'a pas été étudiée profondément. Les facteurs C3 et C4 néphrétiques retrouvés chez des patients lupiques sont associés à l'atteinte rénale et aux infections [181].
- Les anticorps anti-MBL : détectés chez des patients lupiques, sans aucune association avec l'activité de la maladie [182].
- Les anticorps anti-récepteurs du complément (anti-CR1 et anti-CR3) : détectés chez des patients mais ils n'ont pas été largement évalués au cours du LES.
- Les anticorps à C1-Inh (décrits de la forme acquise de l'angio-œdème) : ils ont été trouvés chez 17% des patients et sont corrélés à l'activité du LES [183].
- Les anticorps anti-facteur H : sont associés à la glomérulonéphrite membrano-proliférative [184].

E. Autres spécificités d'autoanticorps

Eventuellement autres spécificités d'autoanticorps sont retrouvés au cours du LES mais beaucoup moins fréquemment et spécifiquement, tels que les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA = Anti-Neutrophilic Cytoplasm Antibodies) et les anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptides) [185, 186].

F. Pathogénèse des autoanticorps

La physiopathologie du LES est le résultat direct de la reconnaissance spécifique des autoanticorps de leurs cibles antigéniques et/ou de la formation des CI qui sont reconnus par les différents récepteurs (RfC, TLR, ...) avec activation du système du complément par la voie classique, activation des macrophages et des cellules NK par particulièrement le mécanisme d'ADCC (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity = Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps) et déclenchement d'une production des cytokines pro-inflammatoires dont essentiellement l'interféron de type I (IFN α et β). Ceci se traduit par une augmentation de l'inflammation locale et systémique, une activité accrue des lymphocytes B et des cellules NK. L'inflammation tissulaire induit la mort des cellules et la libération davantage d'autoantigènes qui exacerbent les réponses immunitaire et inflammatoire locales et provoquent ainsi un cercle vicieux « dangereux » [187].

Plus de 100 autoanticorps différents ont été décrits au cours du LES. Cependant, le plus généralement associés à la maladie sont les anti-chromatine (les anti-ADN et les anti-nucléosome) dans la néphrite lupique, les anti-N-Méthyl-D-Aspartate (un type d'anti-ADN) dans la manifestation neuropsychiatrique, et les anti-phospholipide et les anti- β 2-glycoprotéine I dans des événements thrombotiques [53, 57, 188, 189].

Nous décrivons à titre d'exemple les mécanismes de l'atteinte rénale et de l'atteinte du SNC.

1. Mécanismes de l'atteinte et des lésions rénales

La contribution des sous-populations lymphocytaires et la production des autoanticorps sont les deux plus importants mécanismes pathogènes de l'atteinte rénale. Diverses interactions cellulaires et moléculaires sont également impliquées dans la pathogénie et la physiopathologie de la néphrite lupique, dont particulièrement les lymphocytes Th1, Th17 et les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ ; les macrophages (M ϕ) et les polynucléaires neutrophiles (PNN) jouent également un rôle non négligeable (Figure 9). Une meilleure compréhension de ces mécanismes aidera à développer des approches pour la surveillance clinique de l'atteinte rénale et éventuellement de nouvelles cibles thérapeutiques [190].

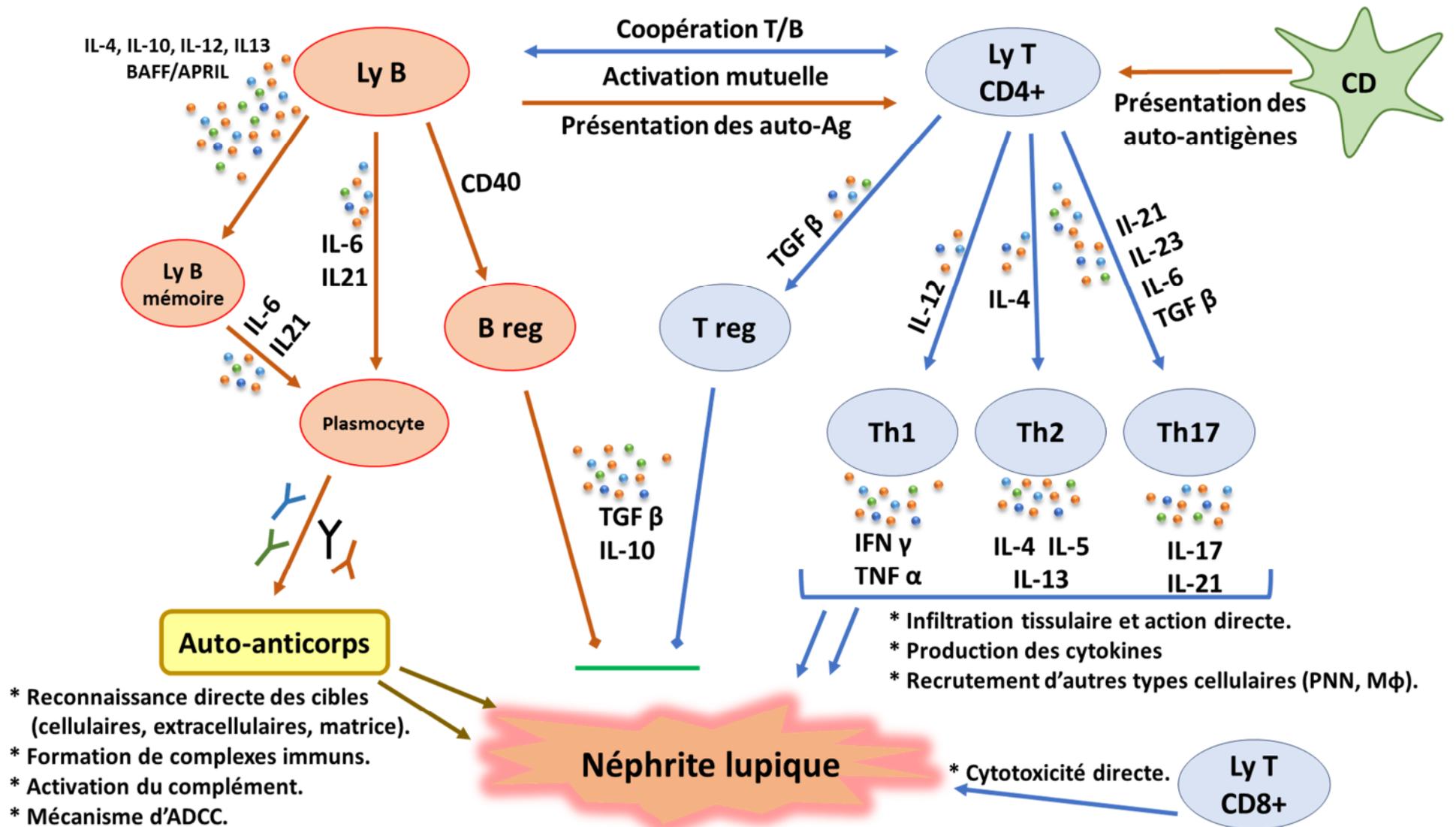


Figure 9 : Immuno-physiopathologie de la néphrite lupique.

Les anti-ADN sont considérés comme marqueurs sérologiques du LES et associés à l'atteinte rénale, à son activité et au pronostic. Mais, c'est plutôt, les anticorps anti-chromatine (c-à-d. incluant aussi les anti-nucléosome et les anti-histone) qui peuvent être plus importants pour la prédiction de l'atteinte rénale.

Plusieurs études ont démontré que les titres sériques des anti-C1q sont bien corrélés avec les lésions rénales. Bien que le rôle pathogène exact des anti-C1q dans néphrite lupique reste incertain, la bonne corrélation avec l'activité de la néphrite lupique et son association avec les voies d'activation du complément ont fortement soutenu son rôle dans la pathogénie de la néphrite.

D'autres autoanticorps auraient probablement un rôle pathogène dans l'atteinte rénale, dont les anti-SSA, les anti-Sm et les anti-P Ribosomale [191].

*** Du point de vue histologique et anatomo-pathologique :**

L'atteinte rénale au cours du LES a été rapportée pour la première fois par Osler en 1895 [192]. Les glomérules « en boucle », des lésions pathologiques caractéristiques de la néphropathie lupique ont été décrits par Baehr en 1952 [193]. Par la suite et avec l'utilisation de l'immunofluorescence, des dépôts d'immunoglobulines et de composants et fragments du complément au niveau des reins ont été démontrés [194, 195]. Les Immunoglobulines éluées des reins des malades sont essentiellement des anticorps dirigés contre l'ADN et autres antigènes nucléaires.

Des dépôts denses sont observés par microscopie électronique, Dixon a démontré que ces dépôts sont des CI. Vu ces observations et autres, l'atteinte rénale au cours du LES a été proposée comme prototype des lésions par CI chez l'homme [196].

Les études morphologiques des reins des patients ont démontré des modèles variables de dépôt d'Immunoglobulines et de complément, des dépôts linéaires et mésangiaux sont sans corrélation entre l'histologie et la clinique, des dépôts granulaires et grumeleux sont corrélés à l'activité de la maladie rénale.

Le dépôt des CI et l'activation du complément dans les glomérules mènent à l'activation des cellules endothéliales et des cellules mésangiales et à la production et la libération des médiateurs inflammatoires, ayant pour résultat l'afflux des cellules inflammatoires. Les cytokines inflammatoires agissent sur les cellules épithéliales tubulaires, qui sécrètent à leur tour des cytokines. Ces événements mènent à l'infiltration des lymphocytes et des macrophages et à l'activation des macrophages et des cellules dendritiques qui activent à leurs tours les lymphocytes résidents. Les modifications micro-angiopathiques se produisent dans les vaisseaux sanguins entourant des tubules rénaux avec l'activation des cellules endothéliales. Ces événements dans l'interstitium causent l'atrophie tubulaire, la dilatation et la fibrose interstitielle, qui signent la glomérulonéphrite chronique.

En effet, le rein est un organe complexe, dans un glomérule, on a les cellules rénales intrinsèques qui sont les cellules mésangiales, les cellules endothéliales et les podocytes qui représentent le composant épithélial. D'une manière simplifiée, les lésions glomérulaires peuvent ainsi être classifiées en trois modèles (mésangial, endothélial et épithélial). Souvent plus d'un modèle sont vus sur les biopsies rénales. Par ailleurs, la classification de « International Society of Nephrology (ISN) / Renal Pathology Society (RPS) » de 2003 est principalement basée sur les atteintes glomérulaires, bien que plusieurs atteintes tubulaires soient associées [76].

2. Mécanismes de l'atteinte du SNC

L'atteinte du CNS demeure l'une des manifestations cliniques les plus redoutables et les plus incompréhensibles du LES. Un fond génétique est prouvé par l'identification de gènes de susceptibilité potentiels pour le lupus neuropsychiatrique dont essentiellement les gènes FCGR3A et FCGR3B qui codent pour les récepteurs FcγRIIIa et FcγRIIIb impliqués dans l'épuration des CI.

La rupture de la barrière hémato-encéphalique avec passage des immunoglobulines, des cytokines et des cellules immunitaires au tissu cérébral est un mécanisme très évoqué du lupus neuropsychiatrique. L'activation du système du complément joue également un rôle important en perturbant l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Parmi la centaine d'anticorps qui ont été rapportés et retrouvés au cours du LES, au moins 20 d'entre eux (dont 9 anticorps systémiques et 11 spécifiques du cerveau) ont été associés aux manifestations neuropsychiatriques du LES mais de façon controversée. Certains autoanticorps pourraient être pathogènes par des mécanismes multiples dont l'induction directe de la mort des cellules neuronales. Les anticorps anti-phospholipide, anti-cardiolipines, anti-ribosome, anti-ADNn, anti-RNP et anti-Sm sont impliqués dans les mécanismes lésionnels du SNC et/ou associés aux manifestations cliniques neuropsychiatriques. [80, 159, 197-199].

Les anti-ribosome sériques sont un marqueur utile pour le lupus neuropsychiatrique et leur présence au niveau sérique ou au niveau du LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) est associée à l'atteinte du SNC [161, 200]. La protéine P ribosomale peut être exprimée à la surface des cellules neuronales et les anticorps spécifiques peuvent ainsi contribuer directement à la mort des neurones [201].

En plus des autoanticorps, les cytokines et les chimiokines ont été retrouvés dans le LCR chez les des patients neuro-lupiques. Les taux de l'IFN- α , de l'IFN- γ , de l'IL-8 et de MCP au niveau du LCR sont sensiblement plus élevés dans le lupus neuropsychiatrique que chez les patients sans atteinte du SNC, ces médiateurs pro-inflammatoires de synthèse intrathécale seront neurotoxiques [202].

G. Intérêt pratique des autoanticorps

Parmi une variété importante d'autoanticorps retrouvée au cours du LES, plusieurs études ont été faites afin de classer ces autoanticorps, selon leur potentiel pathogénique, leur spécificité antigénique et leur période d'apparition.

1. Intérêt diagnostique

L'intérêt diagnostique des autoanticorps pour le LES est bien évident vu qu'ils sont inclus depuis toujours dans les critères de classification dont ceux de l'ACR 1997 largement utilisés. Les critères de classification SLICC de 2012 ont donné plus d'importance aux autoanticorps.

Dans l'ACR 1997, le LES est retenu s'il y a réunion de quatre critères sur les onze, même en l'absence des critères immunologiques qui sont en nombre de deux, alors que pour CLICC 2012, le LES est retenu après la réunion d'au moins quatre critères sur les seize, dont au moins un critère immunologique qui sont en nombre de six dont 4 sont la présence au niveau sérique d'autoanticorps (Tableau 4 - page 40).

Plusieurs groupes de chercheurs tentent à identifier autres marqueurs biologiques qui peuvent être utiles pour le diagnostic du LES, le distinguer des autres maladies et pour le suivi de l'activité de la maladie. Les anti-nucléosomes peuvent actuellement être plus utiles que les anti-ADNn et les anti-Sm, et semblent être plus sensibles que les anti-ADNn (60% vs 52%) [203-205]. Les anti-ribosomes sont aussi des marqueurs potentiels du LES avec une spécificité élevée (99%) mais une sensibilité faible (14%) [155].

2. Intérêt clinique

Les autoanticorps et grâce à leur diversité et leur variabilité d'un patient à un autre, permettent d'étudier le LES de différentes manières et de différents angles :

Association autoanticorps / Manifestations cliniques :

Plusieurs études sur les profils des autoanticorps et l'association avec la maladie et différentes manifestations ont été entreprises dans des cohortes.

Les associations cliniques connues des principaux autoanticorps sont récapitulées dans le Tableau 6. Certains autoanticorps ont été définis comme spécifiquement pathogènes et responsables de certaines manifestations cliniques (Tableau 7 – page 72)

Association autoanticorps / Poly-auto-immunité :

La poly-auto-immunité est particulièrement observée chez les patients lupiques de sexe féminin avec des anti-SSA (52 et 60) positifs. Alors que les anti-RNP a semblent être protecteur [206].

Association autoanticorps / Age :

Les patients qui développent le LES après 50 ans ont cliniquement une présentation différente de la maladie et qui semble être plus bénigne probablement en relation avec des réponses immunitaires moins fortes liées au vieillissement. Ces patients tendent à avoir des taux plus élevés d'anti-SSA et d'anti-SSB comparés aux plus jeunes. Cliniquement, ils présentent plus des atteintes hématologiques, pulmonaires et hépatiques avec une association avec le syndrome de Sjögren et rarement des manifestations cutané-muqueuses, articulaires et rénales [207].

3. Intérêt pronostique :

La valeur pronostique des autoanticorps au cours du LES est largement étudiée et discutée, du fait, d'un côté, que la maladie est à expression clinique très variable faite de combinaisons multiples de signes et de symptômes, et qui est considérée par certains auteurs qu'elle peut être en effet plusieurs « entités distinctes », et de l'autre côté de la multitude des autoanticorps qui peuvent y être présents.

Les anti-C1q sont mentionnés comme marqueur potentiel pour prévoir la rechute de la néphrite lupique. Les anti-C1q peuvent augmenter les CIC et ainsi leur dépôt dans les tissus, ils deviennent pathogènes par la formation étendue de CI. Dans certaines études, les anti-C1q présents dans environ 30 à 50% des cas de LES sont prédictifs pour une atteinte rénale plus grave.

Les autoanticorps dirigés contre la protéine P ribosomale sont associés à l'atteinte rénale et aux manifestations neuropsychiatriques et en particuliers l'épilepsie et les psychoses. Cette association a été confirmée dans certaines études [160] mais infirmée par d'autres [162]. Cette divergence des résultats a été attribuée au manque de standardisation des tests, et aux types des études, puisque les associations positives sont observées dans les études longitudinales et prospectives [161, 208].

Les patients qui ont des APL positifs au début de la maladie ont une expression clinique plus grave et une plus haute fréquence de l'atteinte rénale, de l'atteinte du SNC et de la thrombopénie. La positivité des APL précède les événements thrombotiques par une durée moyenne de 3 ans [209]. En outre, les patientes lupiques ayant des APL ont un risque élevé d'avoir des complications de grossesse [210].

Les anti-SSA et anti-SSB peuvent être des marqueurs pronostiques pour le lupus néonatal et le BAV congénital. Le risque de BAV congénital pour une parturiente ayant des anti-SSA est seulement de 1 à 2%, mais le risque de récurrence est 10 fois plus haut [211]. Visiblement, d'autres facteurs de risque sont impliqués tels que, la présence conjointe des anti-SSB, l'hypothyroïdie et/ou la présence d'anticorps anti-thyroïde.

4. Autoanticorps protecteurs :

L'isotype des autoanticorps pourrait être préventif. On rapporte que les anti-ADNn d'isotype IgM sont préventifs pour la néphrite lupique [212], ce rôle protecteur des autoanticorps d'isotype IgM a été également décrit pour d'autres spécificités [213]. Ces données sont en conformité avec la notion que les autoanticorps naturels qui sont d'isotype IgM exercent des fonctions homéostatiques qui empêchent le développement des manifestations auto-immunes.

En outre, les autoanticorps peuvent induire des anticorps anti-idiotype qui réagissent avec les sites de reconnaissance spécifique de l'antigène des autoanticorps ce qui neutralise la réactivité des autoanticorps. Bien que l'existence de ce réseau d'anti-idiotype soit toujours débattu, plusieurs études soutiennent le fait que les lymphocytes auto-réactifs sont des constituants normaux du système immunitaire et qu'ils sont contrôlés par des interactions anti-idiotypique et c'est la perturbation de ces interactions qui engendrerait des troubles auto-immuns [214, 215].

5. Intérêt dans le suivi : Concentration (titre) et cinétique des autoanticorps

En plus de l'activation polyclonale des lymphocytes B, l'hypergammaglobulinémie observée au cours du LES est vraisemblablement due à la présence des différentes spécificités d'autoanticorps qui sont majoritairement d'isotype IgG. Les anti-RNP, les anti-Sm et les anti-ADNn sont les plus contribuant de l'hypergammaglobulinémie.

Les concentrations des anti-ADNn fluctuent avec l'activité de la maladie et peuvent donc refléter l'activité de la maladie et la réponse au traitement, tandis que les concentrations des anti-RNP et des anti-Sm sont pratiquement inchangées et restent à des niveaux élevés pendant de longues périodes et ce, indépendamment de l'activité de la maladie ou de la prise en charge thérapeutique.

Les AAN tendent à devenir indétectables le plus souvent chez les patients âgés, d'origines caucasiennes et ceux sous glucocorticoïdes à fortes doses [216].

Par ailleurs, il a été noté que les titres des anti-RNP qui ne fluctuent pas de manière significative avec le temps au cours du LES, les taux sont sensiblement variables d'une période à une autre au cours des connectivites mixtes.

La production différente des autoanticorps (quantité et persistance) est explicable par le concept de la production des anticorps par deux sous populations de plasmocytes, les « plasmablastes, de courte durée de vie » au niveau des organes et tissus lymphoïdes et les « plasmocytes, de longue durée de vie » localisés au niveau de la moelle osseuse. La déplétion des lymphocytes B par les anti-CD20 (Rituximab®) chez des patients lupiques a entraîné une réduction de la concentration des anti-ADNn et des anti-C1q mais n'affecte pas de façon significative les concentrations des anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA et anti-SSB ni le taux des immunoglobulines totales [217-219].

Tableau 6 : Caractéristiques et associations cliniques des principaux autoanticorps retrouvés au cours du LES

Autoanticorps	Cible antigénique	Prévalence dans le LES	Observations / Manifestations cliniques associées
Anticorps antinucléaires (AAN)	Multiples antigènes nucléaires solubles et non solubles.	95 à 100%	<ul style="list-style-type: none"> - Un des critères de classification du LES. - La recherche par la technique d'IFI reste la technique de référence. - Retrouvés dans plusieurs MAI et lors de certaines maladies infectieuses. - Retrouvés également chez les sujets sains chez qui la prévalence augmente avec l'âge.
Anti-Nucléosome	146 paires de bases d'ADN + 4 paires d'histones (H2A, H2B, H3, H4)	60 à 85%	<ul style="list-style-type: none"> - Antigène nucléaire principal. <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Néphrite lupique. * Activité de la maladie.
Anti-ADNn	ADN double brin (Natif)	70 à 90%	<ul style="list-style-type: none"> - Très sensibles et spécifiques pour le LES (rarement retrouvés dans autres MAI). <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Néphrite lupique. * Activité de la maladie.
Anti-Histone	Protéines impliquées dans l'organisation de l'ADN nucléaire : H2A (14 kDa), H2B (13 kDa), H3 (15 kDa), H4 (11 kDa).	50 à 70 %	<ul style="list-style-type: none"> - Jadis marqueurs du lupus médicamenteux. - Retrouvés dans autres MAI. <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Atteinte rénale.
Anti-RNP	U1 (70 kDa), Protéine A (33 kDa), Protéine C (20 kDa) Fonction : Maturation de l'ARN messager	20 à 40%	<ul style="list-style-type: none"> - Habituellement retrouvés en association avec les anti-Sm. <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Phénomène de Raynaud, * Faible fréquence de l'atteinte rénale.

Anti-Sm	Protéines B/B', D1, D2, D3, E, F et G.	20 à 40%	<ul style="list-style-type: none"> - Hautement spécifiques pour le LES. - Plus fréquents chez les Asiatiques et les Noirs. - Souvent associés aux Anti-RNP, aux anti-ADNn et aux anti-cardiolipine. <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Atteinte cutanée. * Forme bénigne de l'atteinte rénale. * Fibrose pulmonaire. * Péricardite. * Thrombose.
Anti-SSA	2 antigènes nucléaires (60 et 52 kDa) associés à des petits ARN.	30 à 65%	<ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs du syndrome de Sjögren. - LES séro-négatif. - LES du sujet âgé. <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Atteinte cutanéomuqueuse : Lupus cutané subaigu, Lupus discoïde, Photosensibilité, Xérophtalmie, Vasculite cutanée. * Atteinte hématologique : Lymphopénie, Thrombocytopénie, Neutropénie. * Atteinte rénale. * Atteinte hépatique : Cirrhose biliaire primitive. * Atteinte pulmonaire interstitielle. * Atteinte neuropsychiatrique. * Valvulopathie. * Poly-auto-immunité. * Lupus néonatal. * BAVc.
Anti-SSB	Protéine nucléaire de 47 kDa associée à des petits ARN. Fonction : transcription, transport des ARN.	6 à 35%	<ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs du syndrome de Gougerot Sjögren (avec les anti-SSA). <p><u>Associés à :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Atteinte cutanée : Lupus cutané subaigu, Photosensibilité. * Lupus néonatal. * Protection de la maladie rénale et des convulsions.

Anti-Centromère	CENP-A (17 kDa). CENP-B (80 kDa)	5 à 10%	- Principalement liés à la sclérodermie. <u>Associés à :</u> * Début tardif du LES. * Phénomène de Raynaud.
Prolifering cell nuclear antigen (PCNA)	Protéine (36 kDa) associée à l'ADN polymérase delta impliquée dans la réplication de l'ADN.	5 à 10%	- Début au jeune âge (LES juvénile). <u>Associés à :</u> * Arthrite. * Thrombopénie. * Atteinte neurologique centrale. * Hypocomplémentémie.
Anti- Protéine P Ribosomale	Phosphoprotéines ribosomales : P0 (38 kDa), P1 (19 kDa), P2 (17 kDa) Essentielles pour l'activité d'une GTP durant la synthèse des protéines	8 à 40%	- Assez spécifiques pour le LES. - Souvent associés aux anti-ADNn. - Fréquences différentes selon les ethnies. - Plus fréquent dans le LES à début précoce (juvénile). <u>Associés à :</u> * Atteinte rénale. * Atteinte neuropsychiatrique (épilepsie et troubles psychiatriques).
Lupus anticoagulant	Diverses protéines plasmatiques (B2GPI, Prothrombine, protéines /phospholipides...).	20 à 40%	- Marqueurs du SAPL. <u>Associés à :</u> * Thrombose. * Avortements à répétition. * Thrombocytopénie.
Anti-Cardiolipine	Cardiolipine	20 à 50%	<u>Associés à :</u> * Thrombose. * Avortements. * Atteinte localisée du SNC.

Anti-β2-glycoprotein I (β2GPI)	Protéine plasmatique (50 kDa) impliquée dans l'anti-coagulation	17 à 50%	- Spécifiques du SAPL. Associés à : * Thromboses. * Avortements à répétition. * Atteinte neurologique. * Anémie hémolytique, Thrombocytopenie. * Valvulopathie (en association avec LA et ACL).
Anti-C1q	Région « collagène like » du complexe C1 (410 kDa), Le composant du complément qui initie l'activation par la voie classique.	30 à 50%	- Souvent retrouvés associés avec les anti-ADNn. - Aucune relation ni corrélation avec les anticorps anti-collagène. Associés à : * Néphrite lupique. * Activité de l'atteinte rénale. * Vascularite urticarienne.
Anti-CCP	Peptides Cycliques Citrullinés	1 à 3%	- Rarement détectés au cours du LES. * Associés à la PR érosive.

Tableau 7 : Les autoanticorps spécifiquement pathogènes au cours du LES.

Manifestation clinique	Autoanticorps pathogènes
Atteinte rénale (Néphrite lupique)	Anti-ADNn, Anti-Nucléosome, Anti-C1q, Anti-P Ribosomale.
Atteinte cutanée	Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-P ribosomale.
Photosensibilité	Anti-SSA, Anti-P Ribosomale.
Lymphopénie	Anti-SSA.
Anémie	Anti-Phospholipide.
Arthrites	Anti-RNP.
Thromboses	Anti-Phospholipide, Anti-Beta-2-glycoprotein-I, Anti-Cardiolipine, Lupus anticoagulant.
Avortements	Anti-Phospholipide, Anti-Beta-2-glycoprotein-I, Anti-Cardiolipine, Lupus anticoagulant.

VIII. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

A. Traitements médicamenteux

Malgré les progrès majeurs effectués dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques du LES, les approches thérapeutiques demeurent assez conventionnelles [72].

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : Ils sont utiles pour le soulagement symptomatique de la fièvre, des arthralgies, des céphalées et de la sérite. Cependant, ils n'affectent pas la progression sous-jacente de la maladie. Ces agents peuvent par ailleurs augmenter la photosensibilité.

- **Les antipaludéens** : Les antipaludéens tels que la chloroquine sont efficaces dans les formes légères du LES pour prévenir la progression de la maladie. Bien qu'ils soient généralement bien tolérés, ils ne sont pas non plus sans effets secondaires. La toxicité oculaire est leur complication la plus grave.

- **Les corticostéroïdes** : ils sont à la fois des agents anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants utilisés dans les formes sévères de la maladie, y compris la néphrite lupique. Malgré les effets indésirables qui limitent souvent leur utilisation, ils sont le pilier du traitement du LES.

- **Autres médicaments immunosuppresseurs** : plusieurs molécules diminuent considérablement la réactivité du système immunitaire. L'azathioprine est convertie en divers antagonistes de la biosynthèse des purines. La cyclophosphamide (Endoxan) est métabolisée par le foie en plusieurs composés qui empêchent la prolifération des cellules. D'autres molécules immunosuppressives, tels que la méthotrexate, la cyclosporine A sont prometteuses dans le traitement du LES [72].

La démonstration du rôle central des lymphocytes B auto-réactifs dans la pathologie a conduit au traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) dans le but de détruire sélectivement les lymphocytes B, les premiers résultats sont encourageants.

B. Traitements complémentaires et préventifs

Les mesures préventives reposent sur l'éviction des facteurs déclenchant et se résument principalement à :

- Il n'y a pas de régime alimentaire particulier pour le lupus. Les règles hygiéno-diététiques à respecter sont les mesures habituelles lors d'une corticothérapie.
- Diminuer l'exposition aux rayons ultraviolets.
- Arrêter le tabagisme.
- Garder une activité physique et si possible sportive.
- Une contraception est en général doublement nécessaire. En dehors des œstrogènes, toutes les contraceptions sont possibles si elles sont reconnues comme efficaces et fiables, notamment les progestatifs purs, les micro-progestatifs et les dispositifs intra-utérins.

PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude a comme objectif principal :

- **Préciser le profil épidémiologique et clinico-immunologique des autoanticorps au cours du Lupus Erythémateux Systémique.**

Cette étude a comme objectifs secondaires :

- Déterminer la sensibilité et la spécificité des différents autoanticorps du LES.
- Identifier le et les relations entre les différentes spécificités des autoanticorps et les différentes atteintes (formes cliniques), les différentes complications et le pronostic.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Patients

L'étude a porté sur des patients adultes (âge supérieur ou égal à 16 ans) atteints de LES, recrutés au niveau des services de médecine interne des centres hospitalo-universitaires d'Annaba, de Constantine et de Béjaïa et au niveau du service de médecine de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine. Le diagnostic de LES a été établi selon les critères de classification de l'ACR de 1997. Le recueil des informations a été réalisé sur une fiche de travail (Annexe I).

La taille de l'échantillon (N) est estimée par la formule statistique suivante :

$$N = \frac{Z^2 [P \times (1-P)]}{i^2}$$

Dont : Z = 1.96
P : Prévalence (= 0.0005)
i : La précision (i = 0.004)

En appliquant la formule ; N = 120 cas.

Nous avons effectué pour chaque malade un prélèvement sanguin sur un tube sec. Après coagulation du sang prélevé et centrifugation, le sérum obtenu est utilisé pour faire les analyses disponibles et en suite conservé à -20 °C jusqu'au jour des analyses restantes.

Critères d'inclusion :

- LES diagnostiqué selon les critères de classification de l'ACR 1997.
- LES confirmé même si initialement les critères sont inférieurs à 4, le diagnostic est établi cliniquement et/ou histologiquement par une PBR qui objective la néphropathie lupique.
- Tous les patients indépendamment de l'évolutivité de la maladie (poussée ou rémission).
- Le consentement verbal du patient.
- Age égal ou supérieur à 16 ans.

Critères d'exclusion :

- Manque d'information cliniques et biologique.
- Le non consentement du patient.
- Age inférieur à 16 ans.

Sont considérés en rémission le jour du prélèvement, les patients ne présentant pas de signes généraux ni de plaintes cliniques particulièrement cutanéomuqueuses, articulaires et cardio-respiratoires.

B. Méthodes

1. Recherche et identification des anticorps anti-nucléaires

La détection et l'identification des anticorps antinucléaires (AAN) repose sur une démarche en deux étapes :

- Une étape de dépistage qui consiste à rechercher la présence des AAN par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur les cellules HEp-2 ou HEp-2000 qui reste toujours la technique de référence pour la recherche des AAN,
- Une étape d'identification de(s) la cible(s) antigénique(s) des AAN détectés, cette identification peut se faire par différentes techniques dont la technique d'immunodot et la technique immuno-enzymatique (ELISA).

a) Dépistage des ANA par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2000 :

➤ Test employé :

Le coffret « ANA-Ro IgG fluorescent HEp-2000 » de la société IMMUNO CONCEPTS - USA, réf : 2200-14-Ro, est un test d'immunofluorescence indirecte pour la détection semi-quantitative des anticorps antinucléaires dans le sérum humain. Cette technique utilise des cellules Hep-2000 (Human Epithelioma cells line) isolées d'un carcinome laryngé humain, qui permettent la détection des anticorps antinucléaires y compris les anticorps anti-SSA.

Ces cellules possèdent un noyau de grande taille et à plusieurs nucléoles, ce qui améliore et facilite la lecture au microscope à fluorescence et la caractérisation des différents aspects de fluorescence. La présence parmi les cellules, de cellules à différents stades du cycle cellulaire favorise ainsi la détection des AAN dirigés contre des cibles uniquement présentes à certaines phases du cycle mais aussi la singularisation des différents aspects.

Ce même test permet également la détection d'autres anticorps dirigés contre des cibles cytoplasmiques (anti-ribosomes, anti-mitochondries par exemple).

Cellules HEp-2000 : ce sont des cellules HEp-2 transfectées avec de multiples copies de la séquence d'ADN spécifique qui reconnaît l'information de l'antigène SSA. Environ 10 à 20% des cellules transfectées surexpriment cet antigène, ce qui permettra l'identification spécifique des autoanticorps anti-SSA.

➤ **Principe :**

C'est une technique d'immunofluorescence indirecte initialement décrite par Weller et Coons. Les échantillons des patients (sérums) sont incubés avec un frottis de cellules HEp-2000. En cas de présence des AAN, un complexe Anticorps spécifique/Antigène se forme. Après une étape de lavage qui élimine les anticorps non spécifiques, le conjugué (anticorps anti-IgG humaine conjugués à de la fluorescéine) révèle la réaction (Figure 10) ; le complexe (Ac/Ag/Conjugué) peut être visualisé à l'aide d'un microscope à fluorescence. Pour les échantillons positifs, les noyaux des cellules présenteront une fluorescence verte d'un aspect particulier en fonction de la répartition des antigènes nucléaires cibles et qui nous donne donc une indication sur la spécificité des autoanticorps détectés. Le titre de la fluorescence donne une idée sur la quantité des AAN présents.

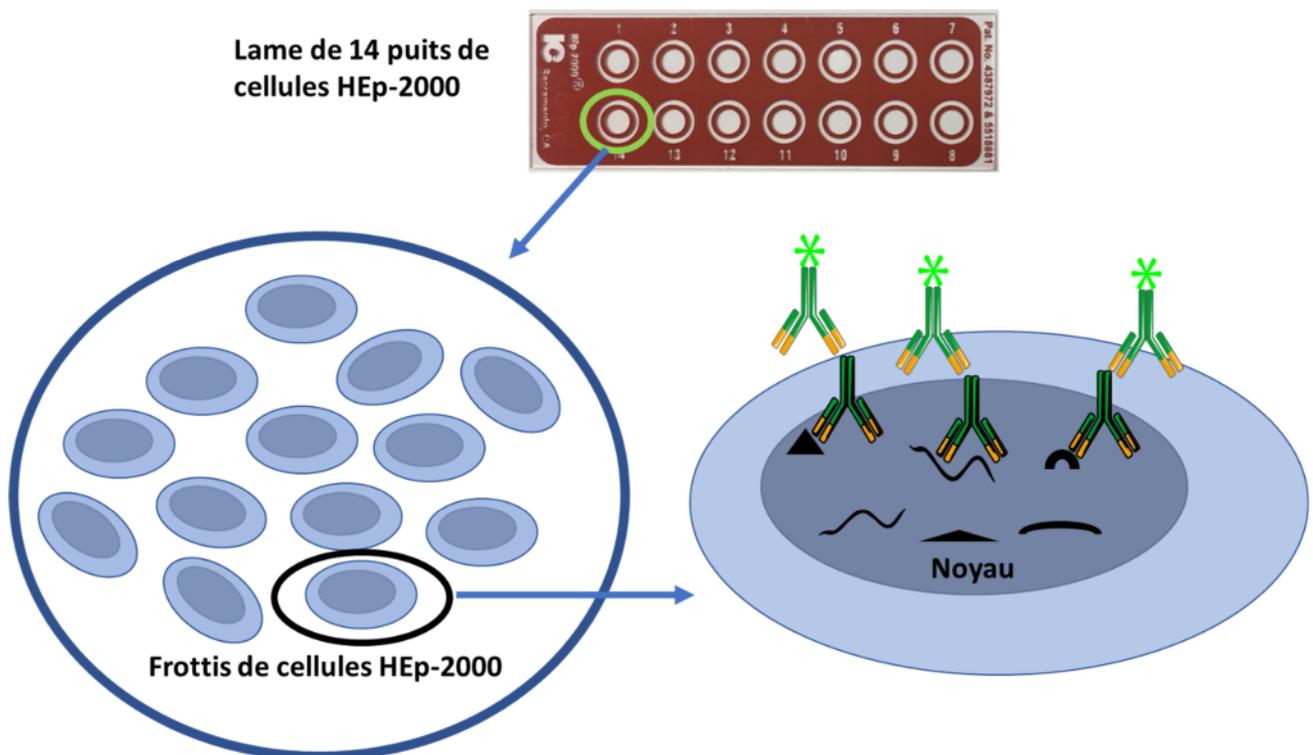


Figure 10 : Principe de la technique d'IFI sur cellules HEp-2000.

➤ **La dilution initiale du sérum et le titre :**

La dilution initiale du sérum pour le dépistage des AAN chez l'adulte est de 1/80 et qui est considérée comme la dilution limite de positivité et elle donne une très grande sensibilité pour la détection des AAN par IFI [220].

Le titre sera obtenu pour chaque échantillon positif en utilisant des dilutions de demi en demi, c'est-à-dire 1/160, 1/320, 1/640 et 1/1000. La dilution des sérums se fait à l'aide du tampon PBS (Phosphate Buffered Saline) qui est un soluté qui imite le pH, l'osmolarité, et les concentrations en ion du sérum humain et peut être donc qualifié de « solution physiologique ».

➤ **Le conjugué :**

Il n'y a pas de consensus concernant la spécificité du conjugué. Il peut être polyvalent, reconnaissant les trois isotypes principaux (IgG, IgA et IgM) ou de préférence des anticorps anti-IgG, parce que la majorité des autoanticorps immuns, et donc pathologiques, sont d'isotype IgG. Le conjugué utilisé dans nos coffrets est un Anticorps anti-IgG humaine couplé à la fluorescéine.

➤ **Mode opératoire :**

- Incubation des échantillons (1^{ère} étape) :
 - Ajouter environ 50µl des sérums dilués au 1/80 et des contrôles (positif et négatif) sur les puits de la lame selon un plan préétabli (Figure 11 - a).
 - Incuber pendant 30 minutes à température ambiante dans une chambre humide.
- Rinçage et lavage :
 - Rincer les lames avec le tampon PBS à l'aide d'une pipette Pasteur ou sérologique.
 - Laver la lame pendant 10 minutes avec du PBS dans une cuve à coloration (Figure 11 - b).
- Incubation du conjugué (2^{ème} étape) :
 - Retirer les lames du tampon PBS, utiliser du papier absorbant pour éliminer l'excès d'eau sans toucher les puits.
 - Ajouter environ 50 µl du conjugué dans chaque puit (Figure 11 - c).
 - Incuber pendant 30 minutes à température ambiante dans une chambre humide et à l'abri de la lumière.
 - Lavage et séchage (comme décrit précédemment).
- Montage de la lamelle :
 - Ajouter 4 à 5 gouttes du milieu de montage sur la lame (Figure 11 - d).
 - Poser soigneusement la lamelle sur la lame en évitant la formation de bulles d'air (Figure 11 - e).

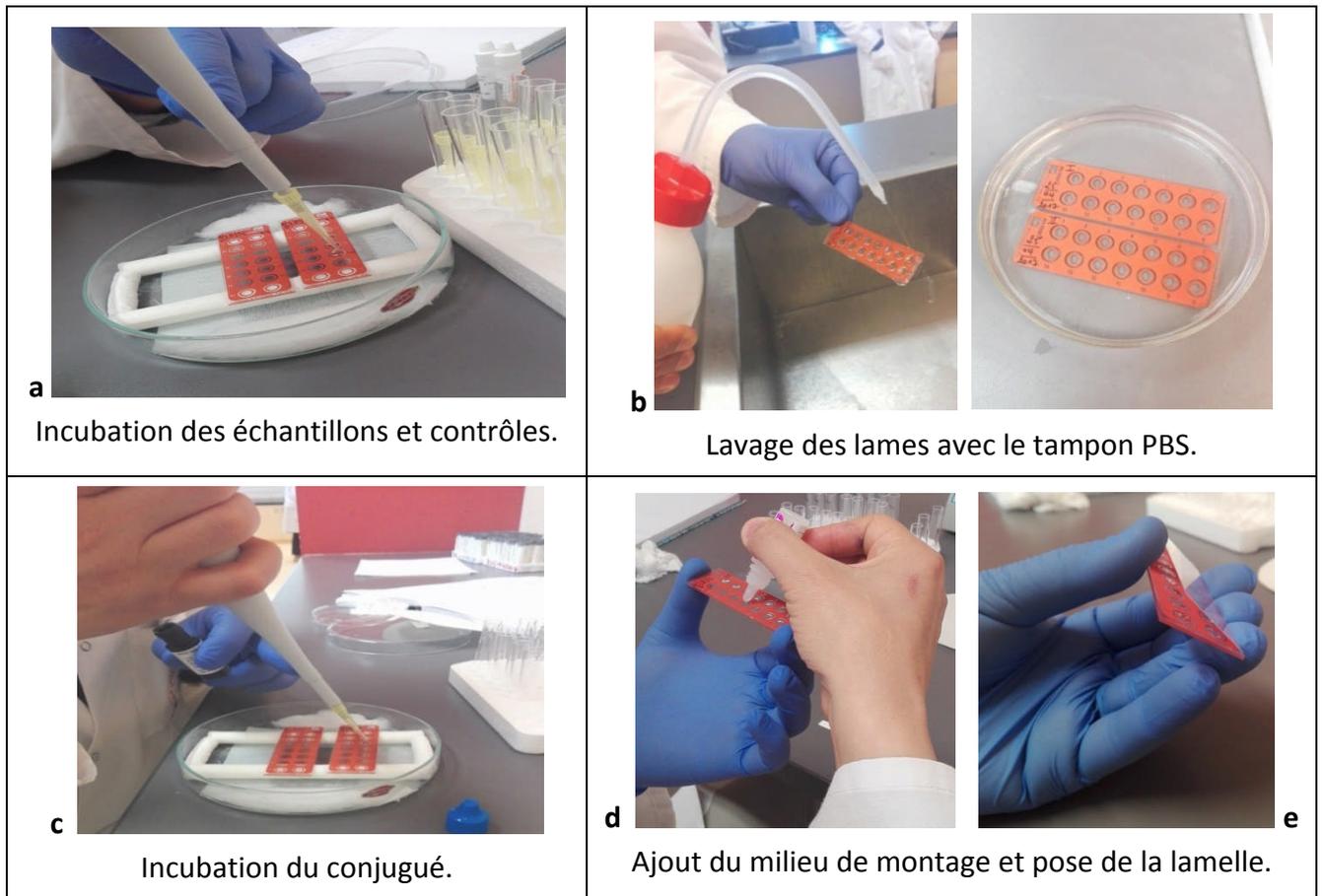


Figure 11 : Etapes de la technique de la recherche des AAN par IFI sur HEp-2000.

➤ **Lecture au microscope et aspects de fluorescence :**

→ **Aspect homogène :**

L'aspect homogène, est défini par une fluorescence uniforme et diffuse de tout le noyau des cellules au repos. C'est une fluorescence de la chromatine et qui est plus intense au niveau des cellules en mitotiques en métaphase (chromatine condensée) (Figure 12 - a).

Cet aspect est caractéristique des anticorps anti-chromatine (anti-ADNn, anti-Nucléosome, anti-Histone).

Ces autoanticorps peuvent également donner un aspect de fluorescence dit « Périphérique » : une fluorescence uniforme, principalement au niveau de la périphérie du noyau, avec une fluorescence plus faible vers le centre du noyau. Certains spécialistes utilisent également le terme « aspect Homogène à renforcement périphérique ».

→ **Aspect moucheté :**

Les cellules au repos montrent une fluorescence granulaire répandue sur tout le noyau de façon plus ou moins uniforme, les nucléoles restent négatifs. Les cellules en division ne montrent aucune fluorescence au niveau de la région chromosomique. Ces grains peuvent être de tailles variables, définissant ainsi, un certain nombre de sous aspects :

- **Moucheté à gros grains ou à grains irréguliers :** Les cellules en interphase présentent dans leur noyau de gros grains irréguliers fluorescents (Figure 12 - b). Cet aspect évoque la présence d'anticorps anti-U1 snRNP et/ou anti-Sm.
- **Moucheté à grains denses :** avec parfois une légère fluorescence des nucléoles correspondrait aux anticorps anti-SSB.
- **Mouchetée avec des grains fins réguliers :** au niveau de seulement environ 20 % des cellules HEp-2000 au repos correspondrait entre autres aux anticorps anti-SSA et anti-SSB.
- **Moucheté pléïomorphe :** fluorescence mouchetée irrégulière d'intensité variable entre les cellules, observée dans 30 à 50 % des cellules au repos. Cet aspect est évocateur des anticorps anti-PCNA (Figure 12 - c).

De manière générale, plusieurs spécificités d'AAN correspondraient à l'aspect moucheté : anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70, anti-SSA, anti-SSB et autres anticorps.

→ **Aspect nucléolaire :**

Le noyau contient 1 à 5 gros nucléoles. En fonction des cibles reconnues par les anticorps, la fluorescence des nucléoles peut être homogène, granulaire ou mouchetée (Figure 12 - d). Les anticorps qui donnent souvent une fluorescence nucléolaire sont les anti-PM/Scl, anti-Scl-70.

→ **Aspect de type SSA :**

Aspect moucheté intense très particulier avec fluorescence marquée des nucléoles de 10 à 20% des noyaux des cellules au repos (interphase) et qui correspondent aux cellules transfectées qui surexpriment l'antigène SSA. Les 80 à 90% des cellules restantes peuvent présenter ou non une fluorescence finement mouchetée du noyau avec ou sans fluorescence des nucléoles. La région non chromosomique des cellules en métaphase présente une fluorescence, alors que la région chromosomique reste négative (Figure 12 - e).

→ **Aspect centromérique :**

La présence d'une quarantaine de grains fluorescents isolés et réguliers, bien repartis dans le noyau des cellules en interphase mais regroupés dans les cellules en division au niveau de la plaque équatoriale (métaphase) ou le long du fuseau mitotique (anaphase), est caractéristique et suffit pour affirmer la présence d'anticorps anti-centromère (Figure 12 - f).

→ **Fluorescence cytoplasmique :**

La recherche des AAN par IFI sur cellules HEp-2 ou HEp-2000 permet également de détecter éventuellement des autoanticorps dirigés contre des organites et des antigènes cytoplasmiques tel que les anticorps anti-mitochondrie et anti-ribosome.

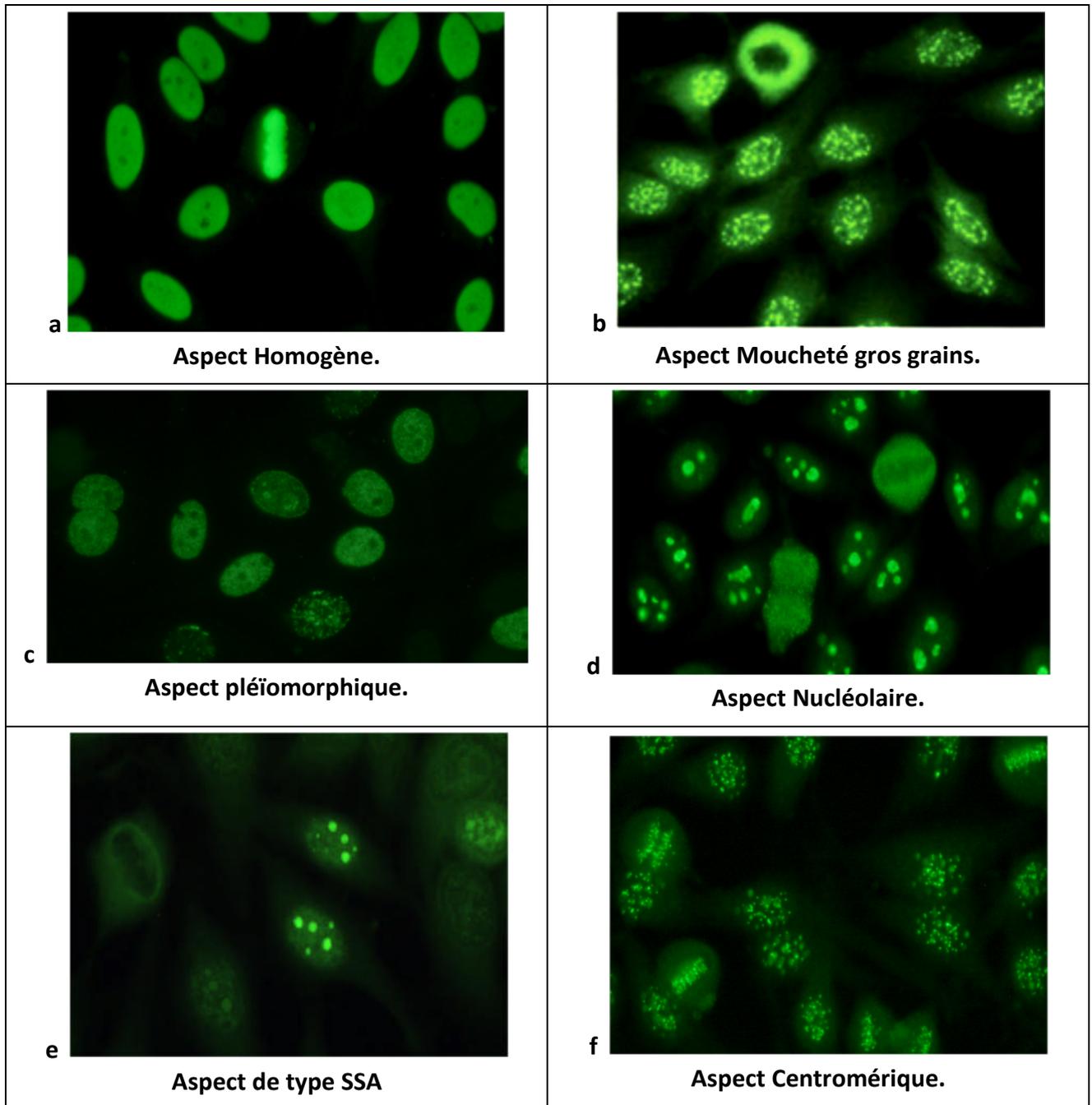


Figure 12 : Aspects de la fluorescence du noyau des cellules HEp-2000.

[Photos « Immuno-Concepts[®] »]

NB : deux ou quelques aspects différents de fluorescence peuvent être associés pour le même échantillon et ceci est dû, bien évidemment à la présence de deux ou plusieurs spécificités d'autoanticorps différents.

b) Identification de la cible antigénique des AAN :

L'aspect de la fluorescence est parfois fortement évocateur pour certaines spécificités d'autoanticorps (Anti-SSA, Anti-centromère), mais, les autres aspects et l'association fréquente de deux ou trois aspects de fluorescence et la présence simultanée de plusieurs spécificités chez le même patient nécessite une étape d'identification de la spécificité des autoanticorps détectés, et ce par d'autres méthodes, dont la technique d'immunodot.

➤ Test employé :

Le coffret commercialisé « AESKUBLOTS ANA-17 Pro » de la société AESKU DOAGNOSTICS - Germany, réf : 4001 est un test immunoenzymatique sur membrane pour la mise en évidence qualitative de 17 autoanticorps d'isotype IgG. Il permet la détection des autoanticorps dirigés contre les antigènes suivants : ADN double brin (ADNn), Histone, Nucléosome, SSA-52KDa, SSA-60KDa, SSB, Sm, Sm/RNP, Scl70, PM-Scl, Jo-1, PCNA, Centromère, Ku, Mi-2, Mitochondrie et Protéine P Ribosomale.

➤ Principe du test :

Les bandelettes de membrane de nitrocellulose sur lesquelles sont déposés les antigènes spécifiques sont incubées dans les boîtes d'incubation avec des échantillons de sérum dilués. S'ils sont présents, les anticorps spécifiques se lient alors à l'antigène situé sur la membrane. Après une étape de lavage, le conjugué (anticorps anti-IgG humaines marqués à la peroxydase) est ensuite ajouté, il se lie au complexe Ag-Ac précédemment formé. La mise en évidence des autoanticorps s'effectue par l'addition du substrat incolore qui sous l'action de la peroxydase se convertit en un précipité coloré (bleu).

➤ Mode opératoire :

- Pré-traitement des bandelettes :

- Placer les bandelettes dans la boîte d'incubation, chacune dans une gouttière.
- Ajouter 700 µl de tampon de lavage et 300 µl de tampon d'échantillon dans chaque gouttière.
- Laisser incuber 5 minutes sous agitation.

- Incubation des échantillons (1^{ère} étape) :

- Déposer 10 µl de chaque échantillon dans les différentes gouttières (Figure 13 - a).
- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante sous agitation.
- Lavage : Laver 3 fois pendant 5 minutes chacune, avec à chaque fois 1,5 ml de solution de lavage et sous agitation (Figure 13 - b).

- Incubation du conjugué (2^{ème} étape) :

- Ajouter 700 µl de solution de lavage et 300 µl de conjugué dans chaque gouttière (Figure 13 - c).
- Incuber 30 min sous agitation.
- Laver comme écrit ci-dessus.
- Ajouter 700 µl d'eau distillée et 300 µl de substrat dans chaque gouttière (Figure 13 - d).
- Incuber pendant 15 minutes à température ambiante sous agitation et à l'abri de la lumière.
- Retirer le substrat.
- Rincer 2 fois avec 2 ml d'eau distillée.
- Retirer la bandelette de la boîte d'incubation et sécher entre 2 papiers absorbants.
- Placer la bandelette sur le protocole d'évaluation pour lecture et interprétation (Figure 14).

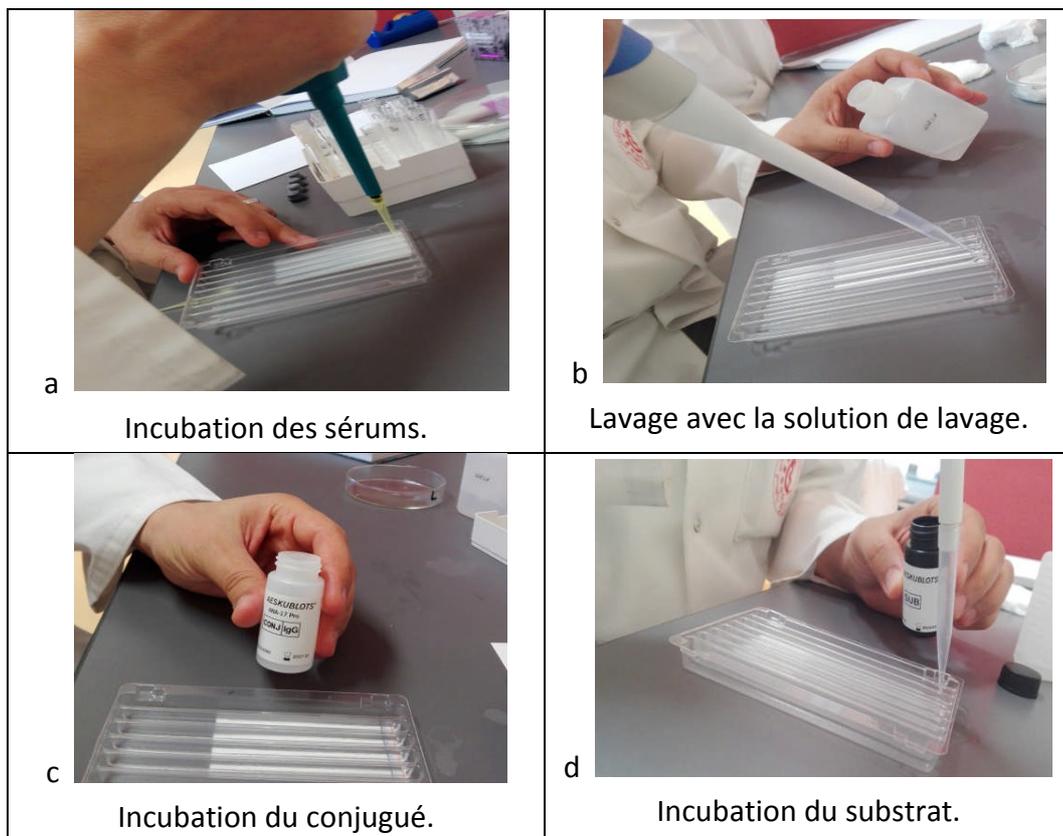


Figure 13 : Etapes de la technique d'immunodot pour l'identification des AAN.

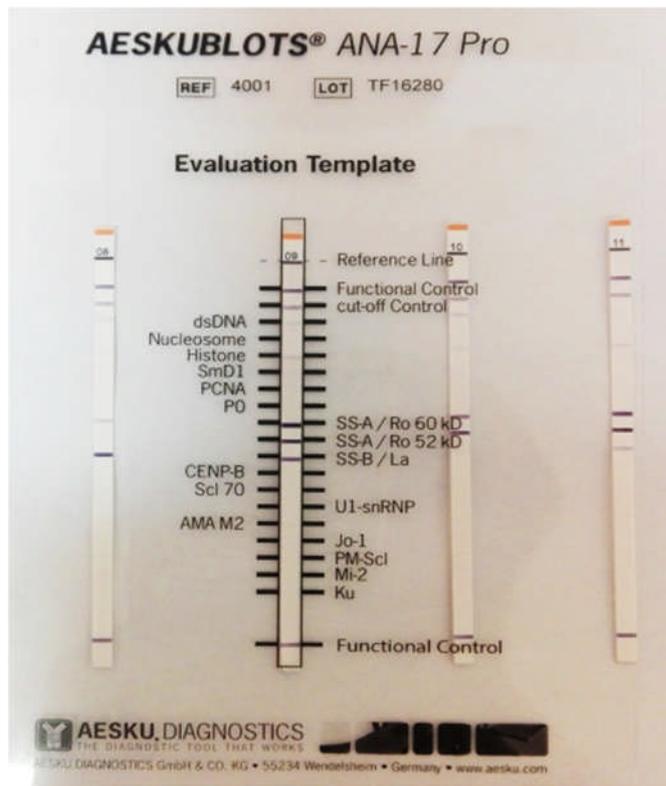


Figure 14 : Lecture et interprétation des bandelettes d'immunodot.

c) Recherche des anticorps anti-ADNn par IFI sur *Crithidia Lucilae* :

➤ Test employé :

Le coffret « NOVA Lite[®] dsDNA *Crithidia lucilae* Kits/Substrate Slides » de la société Inova Diagnostics, réf: 708200, est un test d'immunofluorescence indirecte pour la détection semi-quantitative des anticorps anti-ADN natif dans le sérum humain en utilisant comme substrat les *Crithidia lucilae*. Cet organisme à cellule unique possède une mitochondrie géante appelée Kinétoplaste ; elle contient une masse importante d'ADN double brin non associé aux histones ni aux autres protéines.

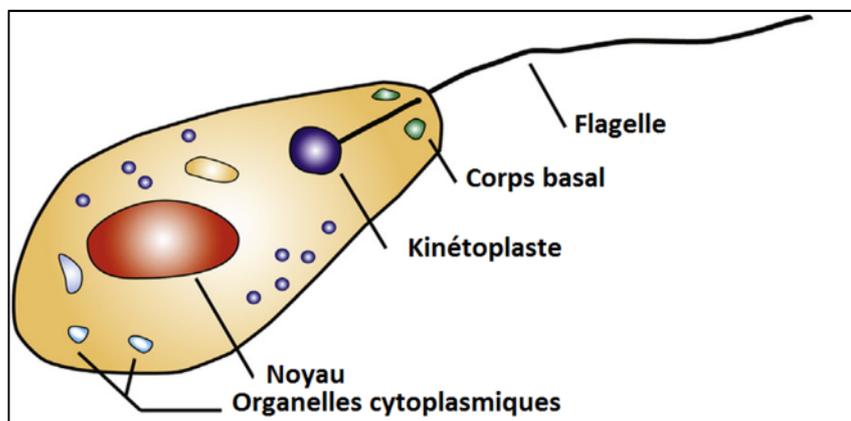


Figure 15 : Structure de *Crithidia lucilae*

➤ **Principe :**

Cette technique met en évidence spécifiquement les anticorps anti-ADN natif (circulaire et double brin). *Crithidia luciliae* est un trypanosome flagellé, parasite de la mouche et non pathogène chez l'homme. Ce parasite monocellulaire contient un volumineux noyau et un kinétoplaste contenant une grande quantité d'ADN natif (Figure 15).

La recherche des anti-ADNn est réalisée par IFI sur culture de flagellés et elle est positive quand est mise en évidence une fluorescence verte du kinétoplaste, le noyau par ailleurs, peut être positif ou négatif.

➤ **Mode opératoire :**

Les échantillons des patients (sérums) sont incubés avec un frottis de *Crithidia Lucilae*. En cas de présence des anticorps spécifiques, le complexe Anti-ADNn/ADNn se forme et les anticorps en excès et non spécifiques sont éliminés lors des étapes de lavage.

Le conjugué (anticorps anti-IgG humaine conjugués à de la fluorescéine) révèle la réaction ; le complexe (Anti-ADNn/ADNn/Conjugué) peut être visualisé à l'aide d'un microscope à fluorescence.

➤ **La dilution initiale du sérum :**

La dilution initiale des échantillons est 1/10 et est donc le seuil de positivité pour la détection des anticorps anti-ADNn par technique d'IFI sur *Crithidia Lucilae*.

➤ **Lecture au microscope et aspects de fluorescence :**

Pour l'échantillon positif, le kinétoplaste présentera une fluorescence verte. Le noyau et le corps basal de l'hémoflagellée peuvent donner un marquage fluorescent mais n'est pas spécifique pour les anticorps anti-ADNn, Seule la fluorescence du kinétoplaste qui doit être prise en compte (Figure 16).

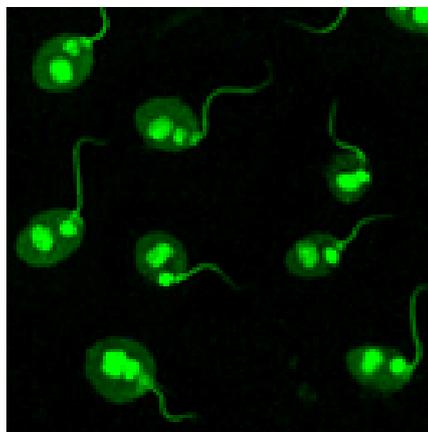


Figure 16 : Anti-ADNn positif sur *Crithidia Lucilae*.
[Photos « Immuno-Concepts[®] »]

2. Recherche et dosage des anticorps anti-phospholipides

La recherche des anticorps anti-phospholipides est réalisée en deux étapes :

a. Le dépistage des APL :

Il est fait par une technique immuno-enzymatique (ELISA) en utilisant le coffret « AESKULISA Phospholipid-Screen-GM », Référence : 3224, de la firme « AESKU DIAGNOSTICS ».

Cette technique recherche la présence des différentes spécificités des APL, à savoir : Cardiolipine, β 2-Glycoprotéine I, Phosphatidyl-sérine, -inositol, -éthanolamine, -choline et Sphingomyéline.

Deux tests sont réalisés séparément pour la recherche des anticorps des deux isotypes IgG et IgM.

➤ La recherche des APL d'isotype IgG :

Dans la première étape, les anticorps anti-phospholipides présents dans le sérum reconnaissent l'antigène adsorbé et fixé au fond et paroi des puits des microplaques. Dans la seconde étape, et après des lavages pour éliminer l'excès et les différentes protéines, l'anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (Conjugué) est rajouté. Enfin, et après des lavages, l'ajout du substrat spécifique de l'enzyme entraîne l'apparition d'une réaction colorée dans le cas d'une réaction positive (présence des APL). La coloration apparue (jaune) est mesurée par un spectrophotomètre, l'intensité de cette coloration est directement proportionnelle à la quantité d'anticorps présents dans l'échantillon.

➤ La recherche des APL d'isotype IgM :

Les mêmes étapes sont faites lors d'une autre analyse pour le dépistage des APL d'isotype IgM en utilisant un autre conjugué, l'anticorps anti-IgM humaine couplé à une enzyme.

➤ Interprétation des résultats :

On a utilisé la méthode qualitative avec utilisation d'un témoin seuil (Cut-off) pour déterminer le seuil de positivité. Pour chaque échantillon on calcule le rapport :

$$\frac{\text{Densité Optique de l'échantillon}}{\text{Densité Optique du Cut-Off}}$$

Selon les recommandations du fabricant, sont considérés positifs, ceux dont le rapport est supérieur à 1,2 et sont considérés négatifs, ceux dont le rapport est inférieur à 0,8. Ceux dont le rapport est compris entre 0,8 et 1,2 sont interprétés « Equivoque » et nécessiteraient l'étape d'identification.

b. L'identification des APL :

En cas de positivité des APL, une étape d'identification de la spécificité est réalisée en utilisant d'autres analyses par d'autres coffrets :

➤ **Le dosage des anticorps anti-cardiolipines IgG et IgM :**

Réalisé par les coffrets « QUANTA Lite® ACA IgG III », référence : 708625 et « QUANTA Lite® ACA IgM III », référence : 708630, de la firme « Inova Diagnostics ».

C'est le même principe de la technique immuno-enzymatique décrit précédemment, on utilise également deux conjugués différents pour la recherche et le dosage des anticorps d'isotypes IgG et IgM.

La concentration des anti-cardiolipine, des différents échantillons, est déduite à partir de la courbe d'étalonnage obtenue en utilisant différents standards inclus dans le coffret. Le seuil de positivité retenu, dans notre étude, est de 20 GPL (pour l'isotype IgG) et 20 MPL (pour l'isotype IgM).

➤ **Le dosage des anticorps anti-Béta-2 GPI d'isotype IgG et IgM :**

Réalisé par les coffrets « QUANTA Lite® β_2 GPI ELISA », référence : 708665 et « QUANTA Lite® β_2 GPI ELISA », référence : 708670, de la firme « Inova Diagnostics ».

C'est le même principe de la technique immuno-enzymatique décrit précédemment, on utilise également deux conjugués différents pour la recherche et le dosage des deux isotypes d'anticorps.

La concentration des anti- β_2 GPI, des différents échantillons, est déduite à partir de la courbe d'étalonnage obtenue en utilisant différents standards inclus dans le coffret. Le seuil de positivité retenu, dans notre étude, est de 20 USG (pour l'isotype IgG) et 20 USM (pour l'isotype IgM).

3. Recherche et dosage des anticorps anti-C1q

Le dosage des anticorps anti-C1q est effectué par une technique immuno-enzymatique en utilisant le coffret « QUANTA Lite® Anti-C1q ELISA », référence : 704565, de la firme « Inova Diagnostics ».

Après incubation du sérum à tester dans les puits coatés par le C1q, en cas de positivité, les complexes C1q/anticorps anti-C1q seront révélés par l'addition des anti-IgG humaines couplés à une enzyme (conjugué).

La concentration des anti-C1q, des différents échantillons, est déduite à partir de la courbe d'étalonnage obtenue en utilisant différents standards inclus dans le coffret. Le seuil de positivité retenu, dans notre étude, est de 20 unités (le seuil recommandé par le fabricant), des concentrations supérieures à 80 unités sont considérées comme fortement positives.

4. Recherche et dosage des anticorps anti-CCP

Le dosage des anticorps anti-CCP est réalisé par les coffrets « QUANTA Lite®CCP3 IgG ELISA », référence : 704535 de la firme « Inova Diagnostics ».

Après incubation du sérum à tester dans les puits coatés par les peptides cycliques citrullinés synthétiques de troisième génération, en cas de positivité, les complexes CCP/anticorps anti-CCP seront révélés par l'addition des anti-IgG humaines couplés à une enzyme (conjugué).

5. Analyse immunochimique

a) Dosage des composants C3 et C4 du complément :

Le dosage des composants du complément, le C3 et le C4 est réalisé sur l'automate Image 800 qui est un néphélomètre. Il est basé sur la mesure de la dispersion d'un rayon LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) par des complexes immuns formés en milieu liquide. Dans une cuve de mesure, le composant recherché et l'anticorps qui lui est spécifique, forment des complexes immuns en suspension, l'intensité des rayons laser dispersés est proportionnelle à la quantité des complexes immuns formés.

Les normes retenues pour l'interprétation sont :

- Pour le composant C3 : 0,50 à 1,20 g/l,
- Pour le composant C4 : 0,10 à 0,50 g/l.

Vu la rareté des déficits homozygotes en composants du complément, les valeurs inférieures à la limite inférieure sont donc interprétées comme une consommation du complément vraisemblablement par la voie classique.

b) Electrophorèse des protéines sériques.

Elle est réalisée sur l'automate « Capillarys 2 ». C'est une électrophorèse capillaire qui consiste à séparer les protéines sériques dans un capillaire très étroit rempli d'électrolytes sous l'effet d'un champ électrique. En fonction de certains paramètres, principalement la charge, les protéines se séparent en différentes fractions.

Les normes retenues pour l'interprétation sont : Albumine : 36 à 50 g/l ; Alpha-1 globulines : 1 à 3 g/l ; Alpha-2 globulines : 4 à 8 g/l ; Béta-1 globulines : 3.5 à 5 g/l ; Béta-2 globulines : 2.5 à 5 g/l ; Gammaglobulines : 8 à 16 g/l.

L'analyse électrophorétique sera éventuellement, en faveur d'une réaction inflammatoire (aiguë, subaiguë ou chronique), d'un syndrome néphrotique ou sans modifications significatives.

6. Analyse statistique

C'est une étude d'observation descriptive.

Les données recueillies sont saisies par un masque de saisie conçu conformément aux items renseignés et l'analyse statistique est faite à l'aide d'un logiciel informatique « Epi-info » version 3.3.2 recommandé par l'OMS. Un plan d'analyse avec des tableaux de comparaison sont préétablis.

Les tests statistiques appliqués sont : Khi-deux, l'écart réduit, test T de Student. Le seuil de significativité : on accepte un risque d'erreur $\alpha = 5 \%$ et un intervalle de confiance à 95 %.

Accessoirement, certaines analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le programme « IBM SPSS Statistics 22 ».

III. RESULTATS

L'étude a porté sur 205 patients adultes atteints de LES selon les critères de classification de l'ACR de 1997, recrutés au niveau des services de médecine interne des centres hospitalo-universitaires d'Annaba, de Constantine et de Béjaïa et au niveau du service de médecine de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine.

A. Analyse épidémiologique

1. Le sexe

Les femmes représentent une majorité absolue avec 195 patientes (96%), Le sex ratio est de 1/19 (Figure 17).

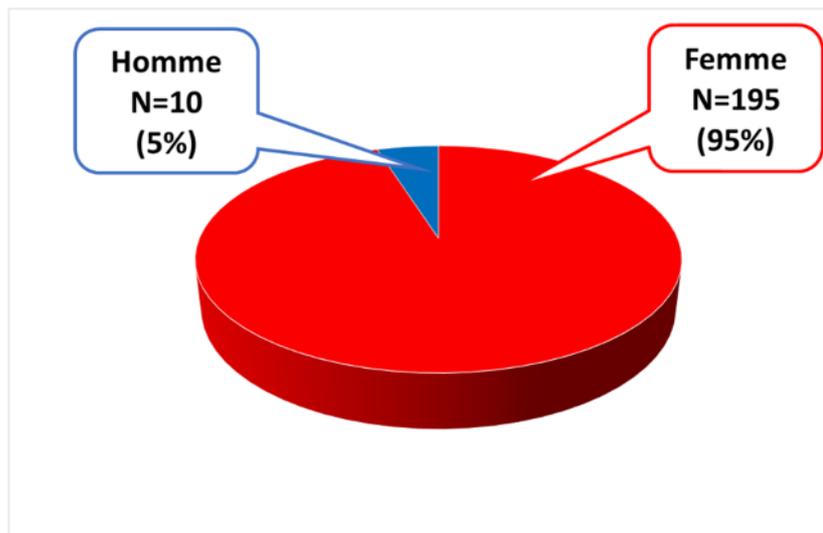


Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe

2. L'âge

a) Age des patients

La moyenne d'âge des patients est de 39.01 années (+/- 11.60) avec des extrêmes allant de 16 ans à 73 ans.

La majorité des patients soit 83 % ont moins de 50 ans.

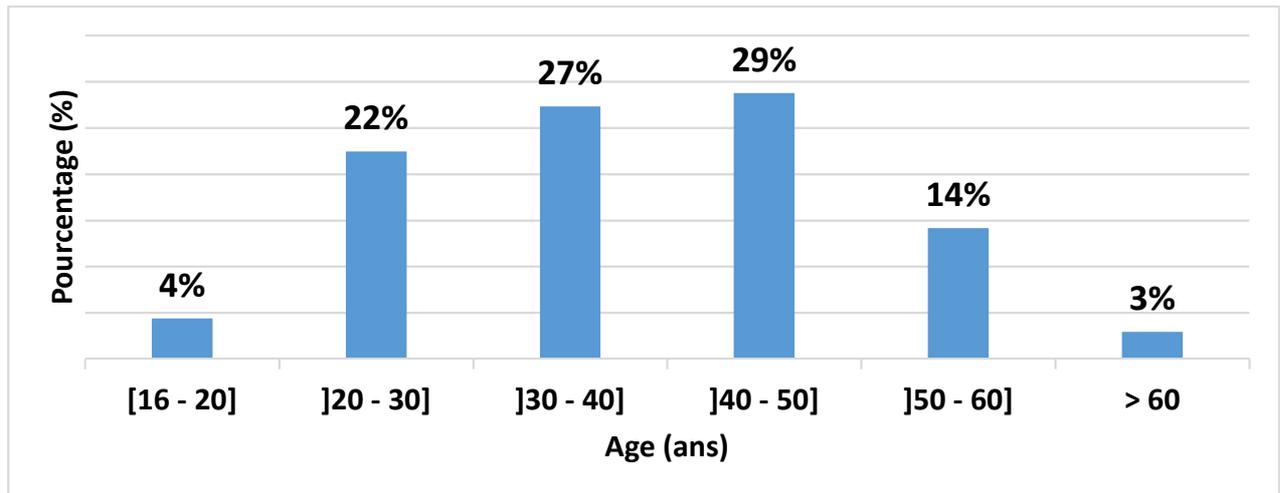


Figure 18 : Répartition selon l'âge des patients

b) Age des patients au début des premiers signes

La moyenne d'âge des patients au début présumée de la maladie est de 29.92 années (+/- 10.87) avec des extrêmes allant de 09 ans à 64 ans.

Les premiers signes d'appels de la maladie sont observés avant l'âge de 40 ans chez 84% des patients (Figure 19).

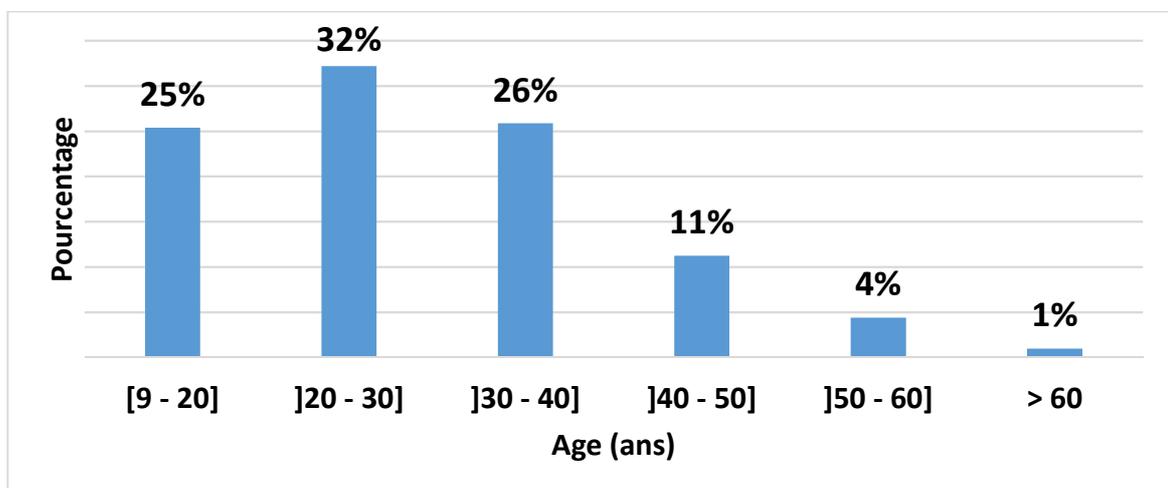


Figure 19 : répartition des patients selon l'âge au début des premiers signes d'appel.

c) Age au moment du diagnostic

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic est de 31.16 années (+/- 10.90) avec des extrêmes allant de 13 ans à 64 ans.

Le LES est diagnostiqué dans 81% des cas avant l'âge de 40 ans (Figure 20).

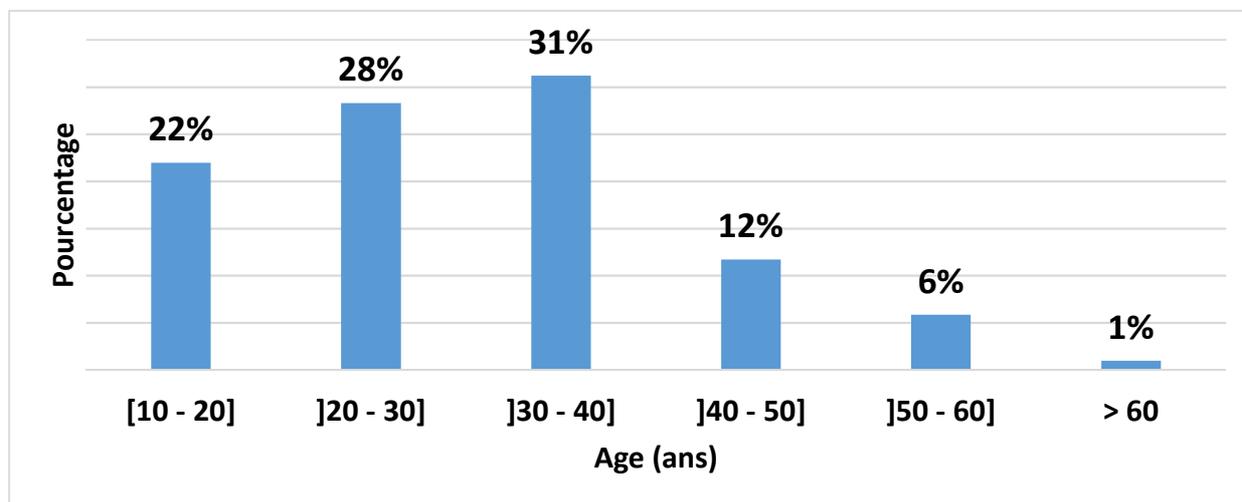


Figure 20 : Répartition selon l'âge au moment du diagnostic

3. Durée entre le début des symptômes et le diagnostic

Le diagnostic de LES est posé en moyenne 15 mois après l'apparition des premiers signes d'appel.

Le diagnostic est posé au bout d'une année après l'apparition des premiers signes dans 57% des cas (Figure 21). Dans 77% des cas le diagnostic est posé au maximum après 24 mois du début des premiers signes.

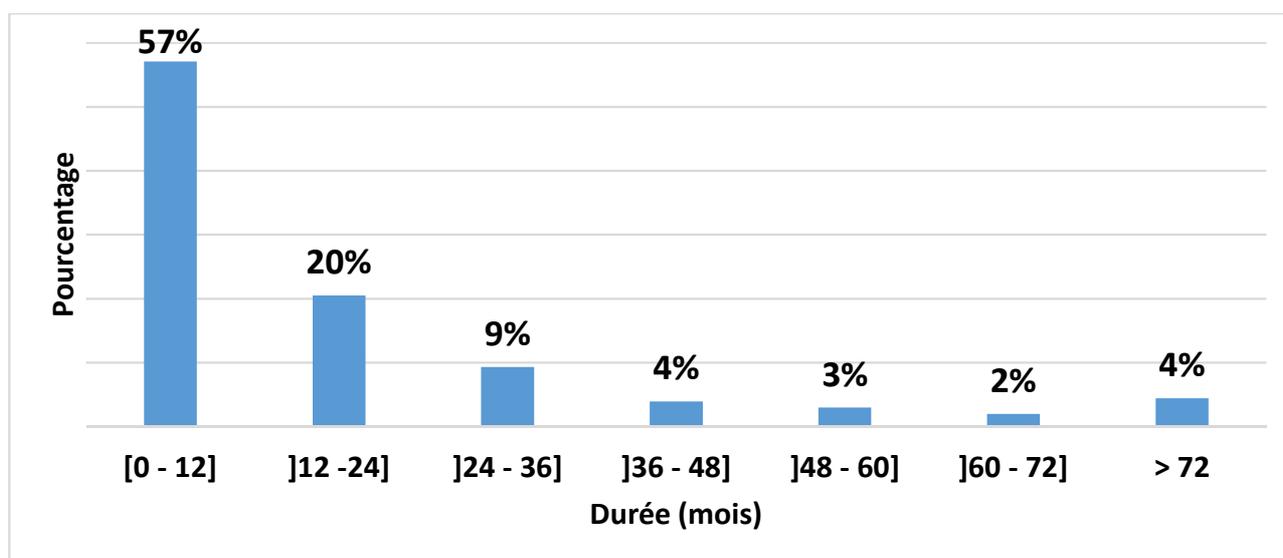


Figure 21 : Durée entre le début des symptômes et le diagnostic.

4. Durée de suivi depuis le diagnostic

La durée moyenne de suivi des patients depuis le diagnostic est de 7.85 années (+/- 7.02).

On note une répartition plus ou moins homogène, des patients de diagnostic récent et des patients suivis depuis des durées variables (Figure 22).

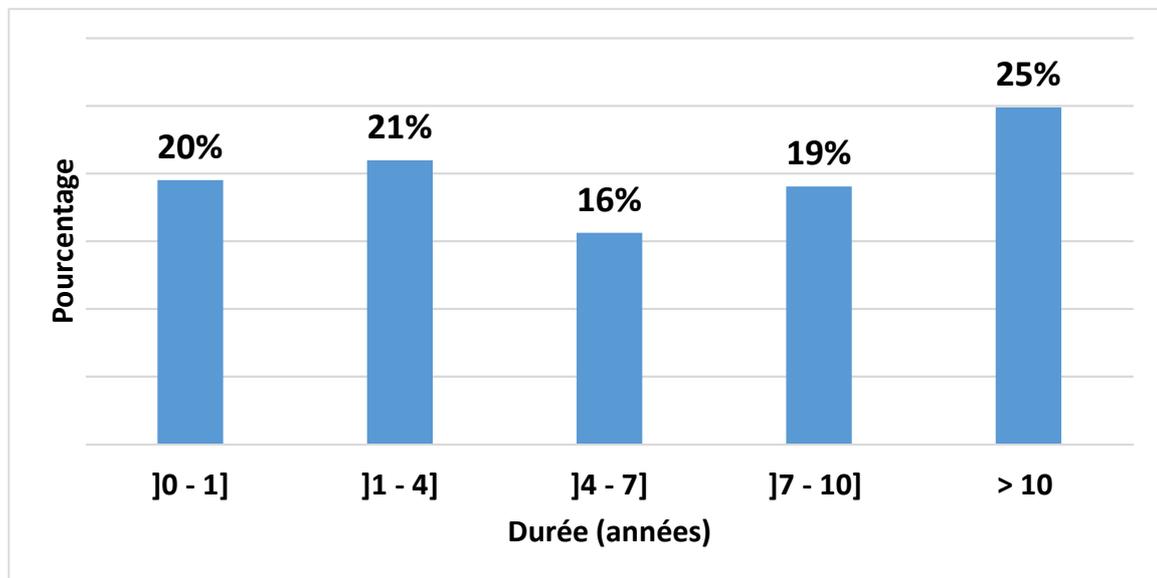


Figure 22 : Répartition selon la durée de suivi de puis le diagnostic

5. Durée de l'évolution globale de la maladie depuis le début des premiers signes

La durée globale d'évolution de la maladie est représentée dans la Figure 23 et est en moyenne de 9,09 années (+/- 7,45).

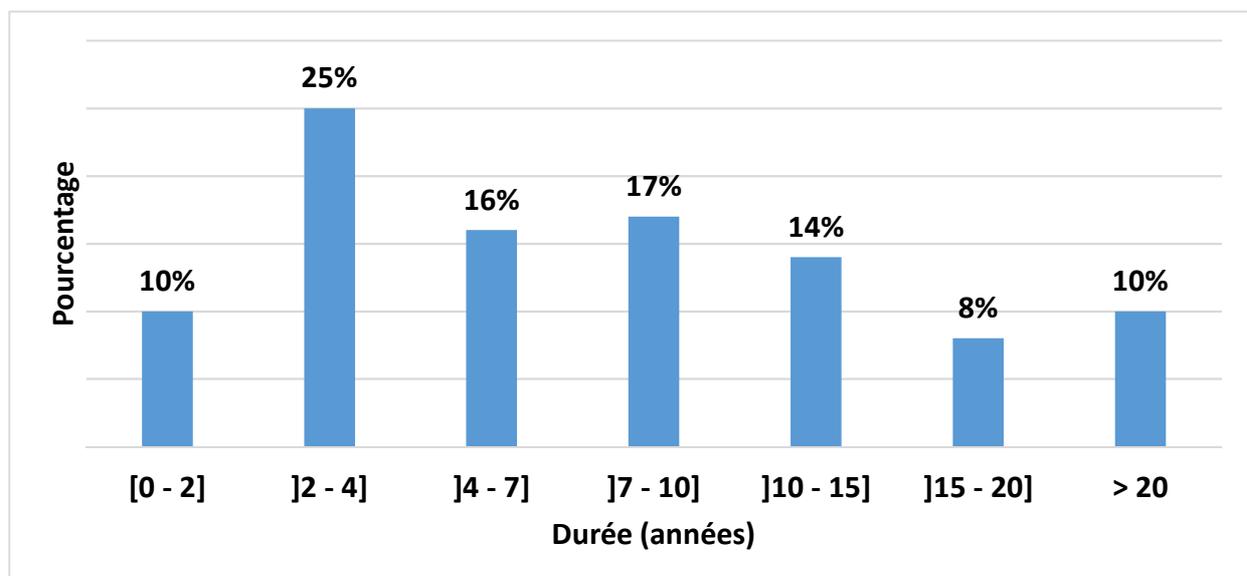


Figure 23 : Répartition selon la durée d'évolution globale de la maladie.

6. Situation familiale des patients

Selon la situation familiale, 58% des patients sont mariés, 37% sont célibataires, 4% sont divorcés et 1% sont veufs (Tableau 8).

Tableau 8 : Répartition des patients selon la situation familiale.

Situation Familiale	Féminin		Masculin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Marié (e)	110	54%	8	4%	118	58%
Célibataire	75	37%	1	0.5%	76	37%
Divorcé (e)	7	3%	1	0.5%	8	4%
Veuf (ve)	3	1%	0	0%	3	1%

7. Recrutement des patients

Les patients sont recrutés de 4 hôpitaux universitaires : CHU Annaba, CHU Constantine, CHU Béjaïa et l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (Figure 24).

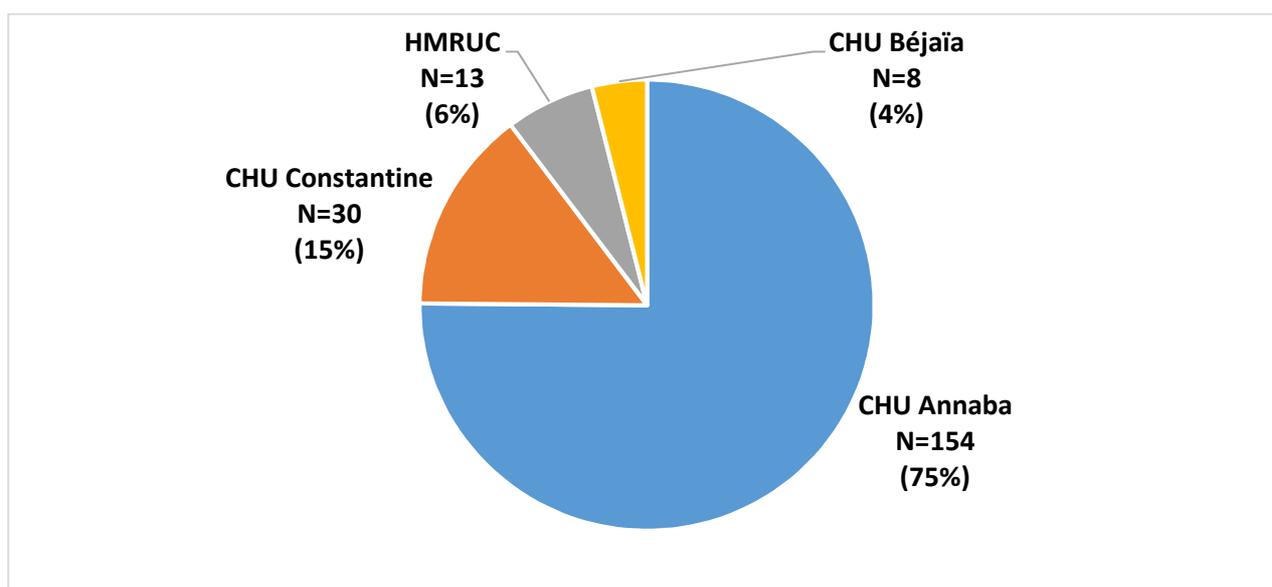


Figure 24 : Répartition des patients selon le centre de recrutement

8. Origine des patients selon les Wilaya

Les patients sont majoritairement (98%) originaires de l'Est Algérien (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des patients selon la wilaya d'origine.

Wilaya	Nombre	Pourcentage	Région d'Algérie
Annaba	76	37%	Est (98%)
Guelma	23	11%	
Constantine	21	10%	
Skikda	19	9%	
Taref	18	9%	
Souk Ahras	14	7%	
Tebessa	7	3%	
Béjaïa	6	3%	
Jijel	5	2%	
Mila	4	2%	
Oum el bouaghi	3	1%	
Khenchela	2	1%	
Sétif	1	0,5%	
Batna	1	0,5%	
Biskra	2	1%	Sud
Blida	1	0,5%	Centre
Bouira	1	0,5%	
Mascara	1	0,5%	Ouest

B. Analyse clinique

1. Les premiers signes d'appel

Les manifestations articulaires ont été les premiers signes d'appel dans 62% des cas, les manifestations cutanéomuqueuses dans 44% des cas et hématologiques dans 29% des cas (Tableau 10).

Tableau 10: Les premiers signes d'appel.

Premiers Signes d'appel	Nombre	Pourcentage
Signes généraux	49	24%
Manifestations Cutanéomuqueuses	91	44%
Manifestations Néphrologiques	33	16%
Manifestations Articulaires	127	62%
Manifestations Hématologiques	60	29%
Atteinte des séreuses	21	10%
Manifestations Cardio-Vasculaires	5	2%
Manifestations Gynéco-Obstétriques	4	2%
Manifestations Neuro-psychiatriques	2	1%
Autres	1	0%

2. Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques cumulatives observées chez les patients sont articulaires dans 83% des cas, hématologiques dans 80% des cas, Cutanéomuqueuses dans 76% des cas, néphrologiques dans 63% des cas et des signes généraux dans 48% des cas. Les manifestations Cardio-Vasculaires et Pulmonaires, Gynéco-Obstétricales, Neuropsychiatriques et Digestifs sont observées dans 33%, 14%, 13% et 5% des cas respectivement (Tableau 11).

Tableau 11 : Les manifestations cliniques observés chez les patients.

Manifestations Cliniques	Nombre	Pourcentage
Signes généraux	99	48%
Manifestations Cutanéomuqueuses	155	76%
Manifestations Néphrologiques	129	63%
Manifestations Articulaires	171	83%
Manifestations Hématologiques	165	80%
Atteinte des séreuses	63	31%
Manifestations Cardio-Vasculaires	12	6%
Manifestations Gynéco-Obstétriques	33	16%
Manifestations Neuropsychiatriques	27	13%
Autres	62	30%

a. Les signes généraux

Parmi les signes généraux, la fièvre est observée chez 23% des patients, l'asthénie chez 30% des patients et l'anorexie/amaigrissement chez 16% des patients (Tableau 12).

Tableau 12 : Les signes généraux.

Les signes généraux	Nombre	Pourcentage
Fièvre	47	23%
Asthénie	62	30%
Anorexie/Amaigrissement	33	16%
Autres	9	4%

b. Les manifestations Cutané-Muqueuses

L'érythème facial en aile de papillon est observé chez 56% des patients, les lésions de lupus discoïde chez 18% des patients, la photosensibilité chez 40% des patients, la chute de cheveux est observée chez 30% des patients (Tableau 13).

Tableau 13 : Les manifestation Cutané-Muqueuses.

Manifestations Cutané-Muqueuses	Nombre	Pourcentage
Vespertilio	115	56%
Photosensibilité	81	40%
Chute de cheveux et Alopécie	61	30%
Lupus discoïde et autres lésions lupiques	37	18%
Ulcérations orales	27	13%
Phénomène de Raynaud	25	12%
Sécheresse buccale	13	6%
Livédo/Vascularite	12	6%
Autres manifestations C-M	19	9%

c. Les manifestations Néphrologiques

La protéinurie est présente chez 61% des patients, une insuffisance rénale est notée chez 15 patients (7%). La PBR faite chez 26 patients a révélé une néphropathie lupique (Tableau 14).

Tableau 14 : Les manifestation néphrologiques.

Les manifestations Néphrologiques	Nombre	Pourcentage
Protéinurie	124	61%
Insuffisance rénale	15	7%
Néphropathie lupique (PBR)	26	13%

d. Les manifestations Articulaires

L'atteinte articulaire est souvent polyarticulaire et est observée chez 80% des patients (Tableau 15).

Tableau 15 : Les manifestation articulaires.

Les manifestations Articulaires	Nombre	Pourcentage
Polyarticulaire	163	80%
Mono- ou Oligo-articulaire	8	4%

e. Les manifestations Hématologiques

Les manifestations hématologiques observées sont l'anémie, la leucopénie, la lymphopénie et la thrombopénie dans 69%, 34%, 6% et 21% des cas respectivement (Tableau 16).

Tableau 16 : Les manifestation hématologiques.

Les manifestations Articulaires	Nombre	Pourcentage
Anémie	141	69%
Leucopénie	71	34%
Lymphopénie	13	6%
Thrombopénie	43	21%
Autres	4	2%

f. Atteintes des séreuses

L'atteinte des séreuses est représentée par un épanchement péricardique dans 26% des cas, la pleurésie dans 13% des cas et l'ascite dans 4% des cas (Tableau 17).

Tableau 17 : L'atteinte des séreuses.

L'atteinte des séreuses	Nombre	Pourcentage
Epanchement péricardique / Péricardite	53	26%
Pleurésie	26	13%
Ascite	8	4%

Tableau 18 : Récapitulatif des manifestations cliniques cumulatives observées chez nos patients.

Manifestations Cliniques	Nombre	Pourcentage
Signes généraux	99	48%
Manifestations Articulaires	171	83%
Polyarthrite / Polyarthralgie	163	80%
Oligo/Monoarthrite / Oligo/Monoarthralgie	8	4%
Manifestations Cutané-Muqueuses	155	76%
Vespertilio	115	56%
Photosensibilité	81	40%
Chute de cheveux et Alopécie	61	30%
Lupus discoïde et autres lésions C-M	37	18%
Ulcérations orales	27	13%
Phénomène de Raynaud	25	12%
Sécheresse	13	6%
Livédo/Vascularite (6 + 6)	12	6%
Autres Manifestations Cutané-Muqueuses	19	9%
Manifestations Hématologiques	165	80%
Anémie	141	69%
Leucopénie	71	35%
Lymphopénie	13	6%
Thrombopénie	43	21%
Autres Manifestations Hématologiques	4	2%
Manifestations Néphrologiques	129	63%
Protéinurie	124	60%
Insuffisance rénale	15	7%
Atteinte des séreuses	63	31%
Péricardite	53	26%
Pleurésie	26	13%
Ascite	8	4%
Manifestations Cardio-Vasculaires	12	6%
Thromboses	8	4%
Manifestations Gynéco-Obstétriques	33	16%
Manifestations Neuro-psychiatriques	27	13%
Autres Manifestations	62	30%

3. Critères de classification (ACR 1997)

Chez 97% des patients un minimum de 4 critères de classification a été obtenu pour classer les malades, néanmoins les 3% des patients restants (7 malades), le diagnostic est posé suite à une forte suspicion et/ou une biopsie rénale en faveur d'une néphropathie lupique (Tableau 19)

Tableau 19: Le nombre des critères présents et retenus lors du diagnostic.

Nombre des critères présents lors du diagnostic	Nombre	Pourcentage
2 critères	3	1%
3 critères	4	2%
4 critères	68	33%
5 critères	52	25%
6 critères	43	21%
7 critères	24	12%
8 critères	9	4%
9 critères	2	1%

Parmi les critères de classification du LES de l'ACR 1997, les plus fréquemment présents et utilisés pour la classification de la maladie sont l'érythème malaire (56% des cas), l'atteinte articulaire (81% des cas), la protéinurie (60% des cas), l'atteinte hématologique (78% des cas), et les deux critères immunologiques (63% et 80% des cas) (Tableau 20).

Les deux critères immunologiques ont été nécessaires pour classer la maladie dans 82 cas (40% des patients).

Tableau 20 : Les critères de diagnostic présents et retenus lors du diagnostic.

Les critères de classification	Nombre	Pourcentage
1 ^{er} critère (Erythème malaire)	115	56%
2 ^e critère (Lupus discoïde)	29	14%
3 ^e critère (Photosensibilité)	81	40%
4 ^e critère (Ulcérations orales)	27	13%
5 ^e critère (Arthrite)	166	81%
6 ^e critère (Pleurésie, Péricardite)	67	33%
7 ^e critère (Protéinurie)	123	60%
8 ^e critère (Atteinte neurologique)	14	7%
9 ^e critère (Atteinte hématologique)	159	78%
10 ^e critère (Anti-ADNn, Anti-Sm, APL)	130	63%
11 ^e critère (AAN)	164	80%

4. Maladies auto-immunes associées

Autre(s) maladie(s) auto-immune(s) est (sont) associée(s) au LES chez 22 patients dont 6 patients ont 2 maladies auto-immunes associées.

Les MAI associées sont représentées par la Polyarthrite rhumatoïde chez 6 patients, la sclérodermie chez 5 patientes, le syndrome de Gougerot Sjögren chez 4 patients, le SAPL primaire chez 4 patients, une Thyroïdite chez 3 patients, un Psoriasis chez 2 patients une Hépatite Auto-immune chez 2 patients et enfin, une Cirrhose Biliaire Primitive chez un patient, et une Maladie Cœliaque chez un patient (Tableau 21).

Tableau 21 : Les maladies auto-immunes associées au LES.

MAI associée	Nombre
Polyarthrite Rhumatoïde	6
Sclérodermie	5
Syndrome de Gougerot Sjögren	4
SAPL Primaire	4
Thyroïdite	3
Psoriasis	2
Hépatite Auto-immune	2
Cirrhose Biliaire Primitive	1
Maladie Cœliaque	1

5. Cas familiaux de LES

La notion de cas de LES dans la famille est notée chez 25 patients (12%) dont 4 patients ayant 2 proches atteints (Tableau 22), les proches les plus représentés sont les cousins et cousines et les frères et sœurs (Tableau 23).

Tableau 22: Le nombre de cas familiaux de LES.

Cas Familiaux de LES	Nombre	Pourcentage
OUI	24	12%
1 cas	20	
2 cas	4	
Non	181	88%
Total	205	100%

Tableau 23 : Le lien de parenté des cas familiaux de LES.

Liens de parenté	Nombre
Cousin/Cousine	12
Frère/Sœur	10
Tante/Oncle	2
Neveu/Nièce	2
Fils/Fille	1
Parents	1

6. Etat clinique du patient le jour du prélèvement

La majorité des patients (182 patients, soit 89%) étaient en rémission clinique le jour du prélèvement (Tableau 24). En effet la majorité des patients ont été prélevés lors des consultations périodiques.

Tableau 24 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie le jour du prélèvement.

Etat du patient le jour du prélèvement	Nombre	Pourcentage
Poussée / Complication	23	11%
Poussée Rénale	11	
Poussée Articulaire	6	
Poussée Cutanée	3	
Poussée Neurologique	2	
Poussée Hématologique	1	
Rémission	182	89%

7. Traitement actuel

Sur les 205 patients, 199 patients sont sous traitement suppressifs. 6 patients sont sans traitement immunosuppresseur par non observance du traitement chez 3 patients, vu le diagnostic récent, le traitement n'est pas encore prescrit chez 2 patients, et enfin chez une patiente, le traitement est arrêté par le médecin traitant pour une grossesse en cours (Tableau 25).

Le traitement de choix utilisé chez les patients par les différents cliniciens est la corticothérapie chez 93% des patients, soit seule (41 patients), soit associée au Plaquénil (131 patients), à un autre traitement immunosuppresseur (13 patients). Une association de trois médicaments est utilisée chez 6 patients. Un traitement par plaquénil seul est prescrit chez 8 patients (Tableau 25).

Tableau 25 : répartition selon la classe des traitements immunosuppresseurs utilisées.

		Nombre	Pourcentage	Observation
Corticoïdes (N=191)	Corticoïdes + Plaquénil	131	64%	
	Corticoïdes seuls	41	20%	
	Corticoïdes + 1 Autre Immunosuppresseur	13	6%	7 MMF, 3 Azathioprine, 2 Méthotrexate, 1 Salazopyrine
	Corticoïdes + Plaquénil + 1 Autre Immunosuppresseur	6	3%	4 Azathioprine, 1 MMF 1 Cyclosporine
Plaquénil seul		8	4%	
Sans traitement immunosuppresseur		6	3%	3 cas : Non observance du traitement 2 cas : Diagnostic récent. 1 cas : Grossesse en cours.

Parmi les 199 patients sous traitement immunosuppresseur, 6 patients sont sous triple thérapie immunosuppressive, 144 sont sous double thérapie et 49 sont sous un seul traitement immunosuppresseur.

Les autres médicaments immunosuppresseurs sont prescrits chez 19 patients et sont représentés dans le Tableau 26. Ils sont prescrits en association avec les corticoïdes chez 13 patients ou en triple thérapie chez 6 patients.

Tableau 26 : Liste des autres médicaments immunosuppresseurs prescrits.

Autres médicaments immunosuppresseurs	Nombre
Mycophénolate Mofétyl (MMF) (Cellcept®)	8
Azathioprine (Imurel®)	7
Méthotrexate	2
Cyclosporine	1
Salazopyrine	1
Total	19

C. Analyse immunochimique

1. Exploration du complément

L'exploration du complément par le dosage des composants C3 et C4 objective une diminution du taux du C3 (consommation ou déficit) dans 8% des cas, une diminution du taux du C4 (consommation ou déficit) dans 13% des cas. Une diminution simultanée des taux des deux composants est observée dans 4% des cas. Une diminution du taux du C3 et/ou du C4 est observée chez 35 patients, soit 17% des cas (Tableau 27).

Tableau 27 : Exploration des composants du complément.

	Nombre	Pourcentage
Taux bas du C3	16	8%
Taux bas du C4	27	13%
Taux bas de C3 et de C4	9	4%
Taux bas de C3 et/ou de C4	35	17%

2. L'électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques est revenue sans modifications significatives dans 70% des cas, une réaction inflammatoire avec ou sans syndrome néphrotique est retrouvée chez 29% des cas, un syndrome néphrotique pur dans 1 % des cas (Tableau 28).

Tableau 28 : analyse électrophorétique des protéines sériques .

EPPS		Nombre	Pourcentage
Sans modifications significatives		143	70%
Avec Modifications	Réaction inflammatoire chronique	6	3%
	Réaction inflammatoire chronique évolutive	41	20%
	Réaction inflammatoire subaiguë	13	6%
	Syndrome néphrotique	2	1%
Total		205	100%

D. Profil épidémiologique des autoanticorps

1. Les Anticorps anti-nucléaires

a. Présence des AAN

Les anticorps antinucléaires sont retrouvés à un titre supérieur ou égal à 1/80 chez 75% des cas (153 patients) (Tableau 29).

Tableau 29 : Présence des anticorps antinucléaires.

Anticorps antinucléaires	Nombre	Pourcentage
POSITIF	153	75%
Négatif	52	25%
Total	205	100%

Différents aspects ont été observés ; Les aspects homogène et moucheté sont les plus observés et sont retrouvés chez environ la moitié des cas, dans environ un tiers des cas positifs on note des aspects de fluorescence mixte avec association de deux voire trois aspects à la fois (Figure 25 et Tableau 30).

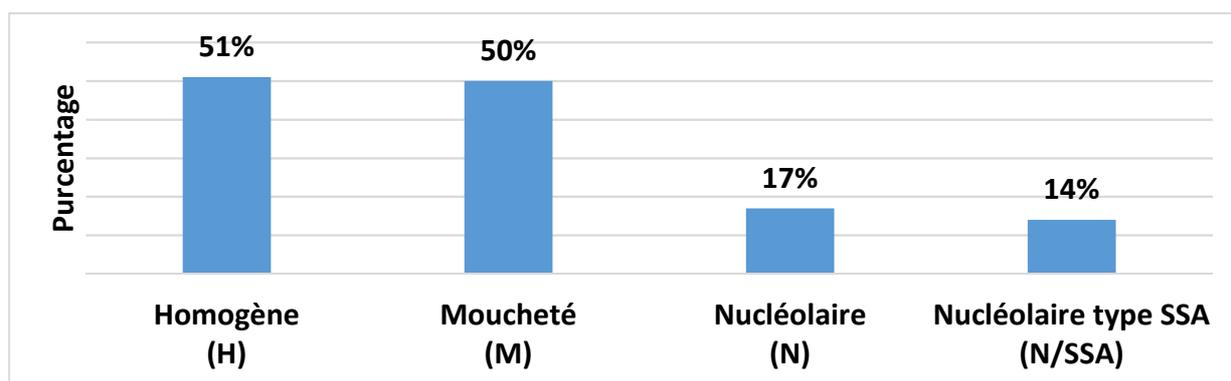


Figure 25 : Répartition des aspects de la fluorescence du noyau sur les cellules HEp-2000.

Tableau 30 : Aspects de la fluorescence sur les cellules HEp-2000.

Aspects des AAN	Nombre	Pourcentage
H	43	28%
H + M	21	14%
H + M + N	2	1%
H + N	7	5%
H + N/SSA	5	3%
M	42	27%
M + N	4	3%
M + N/SSA	8	5%
N	13	8%
N/SSA	8	5%
Total	153	100%

b. Titre des AAN

Différents titres des antinucléaires sont observés par IFI sur cellules HEp-2000 chez nos patients. Un titre des anti-nucléaires estimé fortement positif ($\geq 1/640$) est observé chez près de la moitié des cas (Tableau 31).

Tableau 31 : Répartition selon le titre des anticorps anti-nucléaires.

Titre des AAN	Nombre	Pourcentage
1/80	15	10%
1/160	33	22%
1/320	32	21%
1/640	39	25%
1/1000	34	22%
Total	153	100%

c. Spécificité des AAN :

La recherche de la cible antigénique des antinucléaires réalisées chez les 153 patients positifs (par la technique d'immunodot) a été identifiée chez 148 patients (97 % des cas avec AAN positifs). Cette identification incluait deux antigènes cytoplasmiques (Mitochondrie, Ribosome).

Un nombre supérieur ou égal à 4 spécificités d'anticorps anti-nucléaires identifiés a été retrouvé chez un tiers des patients AAN positifs (Tableau 32).

Tableau 32 : Nombre de Spécificités d'anticorps identifiées.

Nombre de Spécificité des AAN	Nombre	Pourcentage	
0	5	3%	67%
1	24	16%	
2	37	24%	
3	36	24%	
4	32	21%	33%
5	9	6%	
6	6	4%	
7	4	3%	
Total	153	100%	

Les différentes spécificités identifiées chez nos malades sont représentées essentiellement par les anticorps anti-ADNn dans 54% des cas et par les anti-SSA dans 40% des cas.

Les Anti-Nucléosome, Anti-RNP, Anti-Sm et Anti-Histone sont retrouvés chez 27%, 25%, 20% et 18% des patients respectivement (Tableau 33).

Tableau 33 : Spécificités des anticorps anti-nucléaires.

Spécificité des AAN	Nombre	Pourcentage (sur 153)	Pourcentage (sur 205)
Anti-ADNn	110	72%	54%
Anti-Nucléosome	56	37%	27%
Anti-Histone	37	24%	18%
Anti-RNP	51	33%	25%
Anti-Sm	42	27%	20%
Anti-SSA	81	53%	40%
Anti-SSB	22	14%	11%
Anti-Centromère	5	3%	2%
Anti-Ribosome	23	15%	11%
Anti-Mitochondrie	11	7%	5%
Autres (Scl70, PM-Scl, PCNA)	5	3%	2%

*** Anticorps Anti-antigènes nucléaires insolubles :**

Ils sont retrouvés chez 78% des patients ayant des AAN positifs et chez 58% de l'ensemble des cas de la série. Le Tableau 34 résume la fréquence des différentes combinaisons possibles de la présence des anticorps anti-antigènes nucléaires insolubles.

Tableau 34 : Les Anti-antigènes nucléaires insolubles.

Anti-antigènes nucléaires insolubles			Nombre	Pourcentage (sur 153)	Pourcentage (sur 205)
Anti-ADNn	Anti-Nucléosome	Anti-Histone			
POS	POS	POS	25	16%	12%
POS	POS	Neg	24	16%	12%
POS	Neg	POS	8	5%	4%
POS	Neg	Neg	53	25%	26%
Neg	POS	POS	3	2%	1%
Neg	POS	Neg	4	3%	2%
Neg	Neg	POS	1	1%	0%
TOTAL :			118	78%	58%

NB : En comparant nos résultats avec les bilans antérieurs (pour ceux dont on disposait) : on a noté que 16 patients ont négativé leur Anti-ADNn tout en gardant la positivité des autres spécificités.

d. Relation entre l'aspect de la fluorescence et les spécificités identifiées

Certains aspects de la fluorescence du noyau des cellules HEp-2000 sont particulières d'une spécificité d'autoanticorps (Aspect centromérique des anti-centromères et aspect typiques des anti-SSA). Tandis que, les aspects homogène, moucheté et nucléolaire, chacun est en faveur d'un certain nombre de spécificités, mais la règle n'est pas toujours respectée (Tableau 35).

Tableau 35 : Aspects de la fluorescence et spécificités des anticorps indentifiées.

Anticorps Aspect	Anti-ADNn	Anti-Nucléosome	Anti-Histone	Anti-RNP	Anti-Sm	Anti-SSA	Anti-SSB
Homogène (N=43)	37	24	14	9	7	14	2
Moucheté (N=42)	24	7	4	28	17	19	4
Nucléolaire (N=13)	3	1	1	2	3	8	1
Nucléolaire /SSA (N=8)	3	0	0	0	0	8	3

2. Les anticorps anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides sont retrouvés chez 40 patients soit 20% des cas.

Certains patients sont positifs pour les deux spécificités et/ou pour les deux isotypes pour une spécificité donnée. La spécificité la plus fréquemment retrouvée est l'anti-β2 GPI d'isotype IgM chez 73% des malades APL positif et chez 14% des patients de notre série (Tableau 36).

Tableau 36 : Présence des anticorps antiphospholipides et de leurs spécificités.

Spécificités et isotypes des APL	IgG	IgM	Total
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
Anti-β2 Glycoprotéine I	10 (5%)	29 (14%)	39 (19%)
Anti-Cardiolipine	12 (6%)	3 (1%)	15 (7%)
Total	22 (11%)	32 (15%)	

3. Les anticorps anti-C1q

Les anticorps anti-C1q sont retrouvés chez 33 patients soit 16% des cas (Tableau 37). Un taux fortement positif (selon les normes du fabricant) est retrouvé chez 11 patients soit 5% des cas.

Tableau 37 : Présence des anti-C1q.

Anti-C1q	Nombre	Pourcentage
POSITIF	33	16%
Négatif	172	84%
Total	205	100%

4. Les anticorps anti-CCP

Les anticorps anti-CCP sont retrouvés positif chez 09 patients soit 4% des malades (Tableau 38).

Tableau 38 : Présence des anti-CCP.

Anti-CCP	Nombre	Pourcentage
POSITIF	9	4%
Négatif	196	96%
Total	205	100%

5. Récapitulatif des Autoanticorps recherchés

Parmi les autoanticorps recherchés (Anticorps Anti-Nucléaire, Anti-Phospholipides, Anti-C1q et Anti-CCP), 82% des patients sont positifs en au moins une spécificité d'anticorps (Tableau 39).

Comme décrit précédemment, les anticorps antinucléaires sont présents chez 75% des patients, les anti-phospholipides chez 20% des patients, les anti-C1q chez 16% des patients et les anti-CCP chez 4% des patients.

Tableau 39 : Nombre Total Autoanticorps

Autoanticorps	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Présence	168	82%	Anti-Nucléaires	153	75%
			Anti-Phospholipides	40	20%
			Anti-C1q	33	16%
			Anti-CCP	9	4%
Absence	37	18%			

6. Patients séro-négatifs

Il existe 6 patientes (3% des cas) qui ont été étiquetées séronégatives au moment du diagnostic. La recherche des différents autoanticorps durant notre étude révèle la positivité des anticorps antinucléaires chez 5 patientes dont une associée également à une positivité des anticorps anti-β2GPI d'isotype IgM ; néanmoins, une patiente est toujours séronégative 2 années après le diagnostic (Tableau 40).

Tableau 40 : Liste et caractéristiques des cas de LES séro-négatif au moment du diagnostic.

N°	Age	Age Au Début	Age Au Dgc	Suivi Depuis Dgc	Traitement	AAN	AAN Aspect	Titre des AAN	Cible des AAN	Autres autoanticorps
1	22	15	15	7	Plaquénil	POS	N	1/160	Néant	./.
2	33	28	28	5	Cortancyl, Plaquénil	POS	N	1/640	SSA	./.
3	46	42	42	4	Cortancyl Plaquénil	POS	H + M	1/1000	ADNn, RNP/Sm, SSA, Ribosome	./.
4	46	33	34	12	Cortancyl	POS	N	1/320	SSA	Anti-β2GPI IgM
5	48	35	38	10	Cortancyl Plaquénil	POS	H	1/160	ADNn, Histone	./.
6	46	28	44	2	Cortancyl Plaquénil	Neg	./.	./.	./.	./.

E. Analyse clinico-immunologique

(Association entre les autoanticorps et les différentes atteintes organiques)

1. Association des anticorps anti-ADNn avec les manifestations cliniques

La survenue d'une insuffisance rénale est significativement inversement associée ($p=0.02$) à la présence des anti-ADNn. En effet, sur les 15 patients en insuffisance rénale, seulement 2 patients (13%) ont des anti-ADNn ; alors que parmi les patients sans insuffisance rénale ($N=190$), 108 ont des anti-ADNn (57%) (Tableau 41).

L'atteinte des séreuses est significativement associée à l'absence des anti-ADNn. C'est l'atteinte péricardique ($p=0.02$) et l'ascite ($p=0.02$) qui sont inversement associées aux anti-ADNn.

Parmi les 205 patients de notre série, 94 patientes sont concernées par les manifestations gynéco-obstétriques (mariées et divorcées). L'analyse statistique dans ce cas ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la présence des anticorps anti-ADNn et la survenue de manifestation obstétricales (avortements) (Tableau 42).

Tableau 41 : Association entre les anti-ADNn et les manifestations cliniques.

		Anti-ADNn				p =
		Positif (110)		Négatif (95)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	52	53%	47	47%	0.7
	Non	58	55%	48	45%	
Manifestations Cutanéomuqueuses	OUI	84	54%	71	46%	0.87
	Non	26	52%	24	48%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	73	57%	56	43%	0.31
	Non	37	49%	39	51%	
Protéinurie	OUI	69	56%	55	44%	0.56
	Non	41	51%	40	49%	
Insuffisance rénale	OUI	2	13%	13	87%	0.002
	Non	108	57%	82	43%	
Manifestations Articulaires	OUI	90	53%	81	47%	0.57
	Non	20	59%	14	41%	
Manifestations Hématologiques	OUI	92	56%	73	44%	0.28
	Non	18	45%	22	55%	
Manifestations Cardiovasculaires	OUI	8	67%	4	33%	0.38
	Non	102	52%	91	47%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	15	56%	12	44%	1
	Non	95	53%	83	47%	
Atteinte des Séreuses	OUI	27	43%	36	57%	0.04
	Non	83	59%	59	41%	
Péricardite	OUI	21	40%	32	60%	0.02
	Non	89	59%	63	41%	
Ascite	OUI	1	12%	7	88%	0.02
	Non	109	55%	88	44%	

Tableau 42 : Association entre les anti-ADNn et les manifestations gynéco-obstétriques.

		Anti-ADNn				p =
		Positif (68)		Négatif (26)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Manifestations gynéco-obstétriques (N=94)	OUI	14	42%	19	58%	0.22
	Non	50	57%	38	43%	

2. Association des anticorps anti-Nucléosome avec les manifestations cliniques

Il existe une association statistiquement significative entre les anti-nucléosome et l'atteinte rénale et précisément la protéinurie et la leucopénie.

Une protéinurie est significativement associée aux anti-nucléosome ($p=0.01$), les anti-nucléosomes sont positifs dans 33% des cas avec protéinurie contre 19% des cas sans protéinurie.

Bien qu'il n'y a pas d'association entre les anti-nucléosomes et les manifestations hématologiques, l'analyse des différentes manifestations hématologiques (Anémie, Leucopénie, lymphopénie et thrombopénie) objective une association statistiquement significative entre les anti-nucléosome et la leucopénie ($p=0.001$), les anti-nucléosome sont positifs dans 42% des cas parmi les patients présentant une leucopénie, et dans 19% des cas parmi les patients sans leucopénie (Tableau 43).

Tableau 43 : Association entre les anticorps anti-Nucléosome et les manifestations cliniques.

		Anti-Nucléosome				p =
		Positif (56)		Négatif (149)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	26	26%	73	73%	0.75
	Non	30	28%	76	72%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	45	29%	110	71%	0.36
	Non	11	22%	39	78%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	43	33%	86	67%	0.01
	Non	13	17%	63	83%	
Protéinurie	OUI	41	33%	83	67%	0.01
	Non	15	18%	66	82%	
Manifestations Articulaires	OUI	48	28%	123	72%	0.67
	Non	8	24%	26	76%	
Manifestations Hématologiques	OUI	49	30%	116	70%	0.16
	Non	7	18%	33	82%	
Leucopénie	OUI	30	42%	41	58%	0.001
	Non	26	19%	108	81%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	6	50%	6	50%	0.09
	Non	50	26%	143	74%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	8	30%	19	70%	0.81
	Non	48	27%	130	73%	
Atteinte des Séreuses	OUI	13	21%	50	79%	0.17
	Non	43	30%	99	70%	

3. Association des anticorps anti-Histone avec les manifestations cliniques

Les anti-Histone sont significativement associés à l'atteinte rénale ($p=0.01$), 23% des patients avec atteinte rénale ont des anti-Histone contre seulement 9% dans le groupe sans atteinte rénale.

Les anti-histone sont significativement associés à la présence d'une protéinurie. Sur les 124 patients présentant une protéinurie, 23% des cas ont des anti-histone, alors qu'ils sont positifs dans 10% des cas parmi les patients sans protéinurie (Tableau 44).

Tableau 44 : Association entre les anticorps anti-Histone et les manifestations cliniques.

		Anti-Histone				p =
		Positif (37)		Négatif (168)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	18	18%	81	82%	1
	Non	19	18%	87	82%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	26	17%	129	83%	0.40
	Non	11	22%	39	78%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	30	23%	99	77%	0.01
	Non	7	9%	69	91%	
Protéinurie	OUI	29	23%	95	77%	0.01
	Non	8	10%	73	90%	
Manifestations Articulaires	OUI	32	19%	139	81%	0.80
	Non	5	15%	29	85%	
Manifestations Hématologiques	OUI	32	20%	133	80%	0.36
	Non	5	13%	35	87%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	5	42%	7	58%	0.05
	Non	32	17%	161	83%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	4	15%	23	85%	0.79
	Non	33	19%	145	81%	
Atteinte des Séreuses	OUI	6	10%	57	90%	0.05
	Non	31	22%	111	78%	

4. Association des anticorps anti-chromatine avec les manifestations cliniques

Une analyse d'association entre la présence des anticorps anti-antigènes nucléaires insolubles et les différentes manifestations cliniques objective une association statistiquement significative avec les manifestations néphrologiques, la leucopénie, et la péricardite (Tableau 45) :

- Ils sont inversement associés à la survenue d'une insuffisance rénale ($p=0.001$), ils sont négatifs dans 87% des cas d'insuffisance rénale contre 39% des cas parmi les patients sans insuffisance rénale.
- Ils sont associés à la survenue de néphropathie lupique ($p=0.03$), ils sont positifs dans 77% des cas (20 patients sur les 26) des cas de néphropathie lupique.
- Ils sont associés à la survenue de leucopénie ($p=0.03$), ils sont positifs dans 68% des cas.
- Ils sont inversement associés à la survenue d'une péricardite ($p=0.003$), ils sont négatifs dans 60% des cas de péricardite contre 36% des cas parmi les patients sans atteinte péricardique.

Tableau 45 : Association anticorps anti-antigènes nucléaires insolubles avec certaines manifestations cliniques.

		Anti-antigènes nucléaires insolubles				p =
		Positif (118)		Négatif (87)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Protéinurie	OUI	75	60%	49	40%	0.31
	Non	43	53%	38	47%	
Insuffisance rénale	OUI	2	13%	13	87%	0.001
	Non	116	61%	74	39%	
Néphropathie Lupique	OUI	20	77%	6	23%	0.03
	Non	98	55%	81	45%	
Leucopénie	OUI	48	68%	23	32%	0.03
	Non	70	52%	64	48%	
Péricardite	OUI	21	40%	32	60%	0.003
	Non	97	64%	55	36%	

5. Associations des anticorps anti-Sm avec les manifestations cliniques

L'analyse des différentes manifestations cliniques objective une association significative entre les anti-Sm et le phénomène de Raynaud ($p=0.01$). De même, la leucopénie est significativement associée aux anticorps anti-Sm ($p=0.02$) (Tableau 46).

Tableau 46 : Association entre les anticorps anti-Sm et les manifestations cliniques.

		Anti-Sm				p =
		Positif (42)		Négatif (163)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	20	20%	79	80%	1
	Non	22	21%	84	79%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	35	23%	120	77%	0.23
	Non	7	14%	43	86%	
Phénomène de Raynaud	OUI	10	40%	15	60%	0.01
	Non	32	18%	148	82%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	28	22%	101	78%	0.59
	Non	14	18%	62	82%	
Manifestations Articulaires	OUI	35	21%	136	79%	1
	Non	7	21%	27	79%	
Manifestations Hématologiques	OUI	38	23%	127	77%	0.08
	Non	4	10%	36	90%	
Leucopénie	OUI	21	30%	50	70%	0.02
	Non	21	16%	113	84%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	3	25%	9	75%	0.71
	Non	39	20%	154	80%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	6	22%	21	78%	0.80
	Non	36	20%	142	80%	
Atteinte des Séreuses	OUI	10	16%	53	84%	0.34
	Non	32	23%	110	77%	

6. Association des anticorps anti-RNP avec les manifestations cliniques

L'analyse d'association de la présence des anti-RNP avec les différentes manifestations cliniques n'objective qu'une association statistiquement significative ($p=0.01$) et qui est avec le phénomène de Raynaud (Tableau 47).

Tableau 47 : Association entre les anticorps anti-RNP et les manifestations cliniques.

		Anti-RNP				p =
		Positif (51)		Négatif (154)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	26	26%	73	74%	0.74
	Non	25	24%	81	76%	
Manifestations Cutanéomuqueuses	OUI	42	27%	113	73%	0.25
	Non	9	18%	41	82%	
Phénomène de Raynaud	OUI	12	48%	13	52%	0.01
	Non	39	22%	141	78%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	37	29%	92	71%	0.13
	Non	14	18%	62	81%	
Manifestations Articulaires	OUI	44	26%	127	74%	0.66
	Non	7	21%	27	79%	
Manifestations Hématologiques	OUI	42	26%	123	74%	0.83
	Non	9	22%	31	78%	
Manifestations Cardiovasculaires	OUI	3	25	9	75%	1
	Non	48	25%	145	75%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	8	30%	19	70%	0.63
	Non	43	24%	135	76%	
Atteinte des Séreuses	OUI	14	22%	49	78%	0.60
	Non	37	26%	105	74%	

7. Association des anticorps anti-SSA avec les manifestations cliniques

L'analyse d'association de la présence des anti-SSA avec les différentes manifestations cliniques objective une seule association statistiquement significative (0.007) et qui est avec la Sécheresse buccale et/ou oculaire (Tableau 48).

Tableau 48 : Association entre les anticorps anti-SSA et les manifestations cliniques.

		Anti-SSA				p =
		Positif (81)		Négatif (124)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	45	45%	54	55%	0.11
	Non	36	34%	70	66%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	63	41%	92	59%	0.62
	Non	18	36%	32	62%	
Sécheresse buccale et/ou oculaire	OUI	10	77%	3	23%	0.007
	Non	71	37%	121	63%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	47	36%	82	64%	0.30
	Non	34	45%	42	55%	
Manifestations Articulaires	OUI	68	40%	103	60%	1
	Non	13	38%	21	62%	
Manifestations Hématologiques	OUI	67	41%	98	59%	0.59
	Non	14	35%	26	65%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	4	33%	8	67%	0.76
	Non	77	40%	116	60%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	8	30%	19	70%	0.29
	Non	73	41%	105	59%	
Atteinte des Séreuses	OUI	28	44%	35	56%	0.35
	Non	53	37%	89	63%	

8. Association des anticorps anti-SSB avec les manifestations cliniques

L'analyse d'association de la présence des anti-SSB avec les différentes manifestations cliniques objective une seule association statistiquement significative ($p=0.03$) et qui est avec la Sécheresse buccale et/ou oculaire (Tableau 49).

Tableau 49 : Association entre les anticorps anti-SSB et les manifestations cliniques.

		Anti-SSB				p =
		Positif (22)		Négatif (183)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	13	13%	86	87%	0.36
	Non	9	8%	97	92%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	16	10%	139	90%	0.79
	Non	6	12%	44	88%	
Sécheresse buccale et/ou oculaire	OUI	4	31%	9	69%	0.03
	Non	18	9%	174	91%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	12	9%	117	90%	0.48
	Non	10	13%	66	87%	
Manifestations Articulaires	OUI	19	11%	152	89%	1
	Non	3	9%	31	91%	
Manifestations Hématologiques	OUI	20	12%	145	88%	0.26
	Non	2	5%	38	95%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	2	17%	10	83%	0.62
	Non	20	10%	173	90%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	0	0%	27	100%	0.08
	Non	22	12%	156	88%	
Atteinte des Séreuses	OUI	8	13%	55	87%	0.62
	Non	14	10%	128	90%	

9. Associations des anticorps anti-Ribosome avec les manifestations cliniques

L'analyse de l'association de la présence des anti-Ribosome (N=23) avec les différentes manifestations cliniques objective une association statistiquement significative ($p=0.007$) avec la survenue de vespertilio, 19 cas sur les 115 présentant un vespertilio (17%) ont des anti-Ribosome alors qu'ils ne sont positifs que seulement dans 4 cas sur les 90 (4%) sans vespertilio.

Les anticorps anti-ribosomes ne sont positifs que dans 2% des cas présentant une péricardite (1 cas sur 53) alors qu'ils sont présents dans 14% des cas indemnes d'atteinte péricardique avec une différence statistiquement significative ($p=0.01$) (Tableau 50).

Tableau 50 : Association entre les anticorps anti-Ribosome et les manifestations cliniques.

		Anti-Ribosome				p =
		Positif (23)		Négatif (182)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	10	10%	89	90%	0.66
	Non	13	12%	93	88%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	20	13%	135	87%	0.20
	Non	3	6%	47	94%	
Vespertilio	OUI (N=115)	19	17%	96	83%	0.007
	Non (N=90)	4	4%	86	96%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	14	11%	115	89%	0.82
	Non	9	12%	67	88%	
Manifestations Articulaires	OUI	22	13%	149	87%	0.13
	Non	1	3%	33	97%	
Manifestations Hématologiques	OUI	21	13%	144	87%	0.26
	Non	2	5%	38	95%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	2	17%	10	83%	0.62
	Non	21	11%	172	89%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	2	7%	25	93%	0.74
	Non	21	12%	157	88%	
Atteinte des Séreuses	OUI	2	3%	61	97%	0.02
	Non	21	15%	121	85%	
Péricardite	OUI (N=53)	1	2%	52	98%	0.01
	Non (N=152)	22	14%	130	86%	

10. Associations des anticorps anti-Mitochondrie avec les manifestations cliniques

L'analyse de l'association de la présence des anticorps anti-Mitochondrie (N=11) avec les différentes manifestations cliniques n'objective aucune association statistiquement significative.

11. Associations des anticorps anti-phospholipides avec les manifestations cliniques

L'analyse de l'association de la présence des anti-Phospholipides (N=40) avec les différentes manifestations cliniques objective deux associations statistiquement significatives (Tableau 51) :

- Avec l'anémie ($p=0.01$), les APL sont positifs dans 24% des cas présentant une anémie et 9% des cas sans anémie.
- Avec la survenue de thromboses ($p=0.008$), les APL sont positifs dans 63% des cas qui ont présentés des thromboses et dans 18% des cas sans thromboses.
- Avec les manifestations gynéco-obstétriques en particulier les antécédents d'avortements précoces et/ou tardifs ($p=0.001$), sur les 121 femmes mariées (ou divorcées ou veuves), les APL sont positifs chez 42% des patientes ayant des antécédents obstétriques et seulement chez 12% des patientes sans antécédents d'avortements.

Tableau 51 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations cliniques.

		Anti-Phospholipides				p =
		Positif (40)		Négatif (165)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	18	18%	81	82%	0.72
	Non	22	21%	84	79%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	31	20%	124	80%	0.84
	Non	9	18%	41	82%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	28	22%	101	78%	0.36
	Non	12	16%	64	84%	
Manifestations Articulaires	OUI	36	21%	135	79%	0.24
	Non	4	12%	30	88%	
Manifestations Hématologiques	OUI	35	21%	130	79%	0.26
	Non	5	12%	35	88%	
Anémie	OUI (N=141)	34	24%	107	76%	0.01
	Non (N=64)	6	9%	58	91%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	5	42%	7	58%	0.06
	Non	35	18%	158	82%	
Thrombose	OUI (N=8)	5	63%	3	37%	0.008
	Non (N=195)	35	18%	162	82%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	8	30%	19	70%	0.19
	Non	32	18%	146	82%	
Atteinte des Séreuses	OUI	11	17%	52	83%	0.70
	Non	29	20%	113	80%	
		Positif (25)		Négatif (96)		
Manifestations gynéco-obstétriques (N=121)	OUI	14	42%	19	58%	0.001
	Non	11	12%	77	88%	

L'analyse de l'association des différentes spécificités et des deux isotypes des APL retrouve que les anti- β 2 GPI et précisément ceux d'isotype IgM sont significativement associées aux manifestations obstétriques ($p=0.001$), ils sont positifs chez 65% des patientes ayant des antécédents d'avortements (Tableau 52).

Tableau 52 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations gynéco-obstétriques.

		Manifestations gynéco-obstétriques (Femmes mariées, divorcées, veuves : N=121)				p =
		Oui (33)		NON (88)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Anti-Phospholipide	Positif (N=25)	14	56%	11	44%	0.01
	Négatif (N=96)	19	20%	77	80%	
ACL (IgG + IgM)	Positif (N=8)	4	50%	4	50%	0.21
	Négatif (N=113)	29	25%	84	75%	
ACL IgG	Positif (N=7)	3	43%	4	57%	0.38
	Négatif (N=114)	30	26%	84	74%	
ACL IgM	Positif (N=2)	1	50%	1	50%	0.47
	Négatif (N=119)	32	27%	87	73%	
Aβ2GPI (IgG + IgM)	Positif (N=18)	11	61%	7	39%	0.001
	Négatif (N=103)	22	21%	81	79%	
Aβ2GPI IgG	Positif (N=6)	3	50%	3	50%	0.34
	Négatif (N=115)	30	26%	85	74%	
Aβ2GPI IgM	Positif (N=17)	11	65%	6	35%	0.001
	Négatif (N=104)	22	21%	82	79%	

De même, parmi les APL, ce sont les anti- β 2 GPI et précisément ceux d'isotype IgM qui sont significativement associées aux manifestations thrombotiques ($p=0.01$), ils sont positifs chez 4 patients sur les 8 patients qui ont présentés des manifestations thrombotiques (Tableau 53).

Tableau 53 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations thrombotiques.

		Manifestations thrombotiques				p =
		Oui (8)		NON (197)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Anti-Phospholipides	Positif (N=40)	5	13%	35	87%	0.008
	Négatif (N=165)	3	2%	162	98%	
ACL (IgG + IgM)	Positif (N=13)	1	8%	12	92%	0.41
	Négatif (N=192)	7	4%	185	96%	
ACL IgG	Positif (N=12)	1	8%	11	92%	0.38
	Négatif (N=193)	7	4%	186	96%	
ACL IgM	Positif (N=3)	1	33%	2	67%	0.11
	Négatif (N=202)	7	4%	195	96%	
Aβ2GPI (IgG + IgM)	Positif (N=18)	4	13%	27	87%	0.02
	Négatif (N=103)	4	2%	170	98%	
Aβ2GPI IgG	Positif (N=10)	2	20%	8	80%	0.05
	Négatif (N=195)	6	3%	189	97%	
Aβ2GPI IgM	Positif (N=29)	4	14%	25	86%	0.01
	Négatif (N=176)	4	2%	172	98%	

12. Associations des anticorps anti-C1q avec les manifestations cliniques

Les anti-C1q sont significativement associés aux manifestations cardio-vasculaires, ils sont positifs dans 42% des cas avec manifestations cardio-vasculaires et seulement dans 14 % des cas sans manifestations cardio-vasculaires.

En analysant les détails des manifestations cliniques, il s'avère également que les anti-C1q sont également associés à la survenue de leucopénie, ils sont positifs dans 25% des cas avec leucopénie alors qu'ils sont présents dans 11% des cas sans leucopénie (Tableau 54).

Tableau 54 : Association entre les anticorps anti-C1q et les manifestations cliniques.

		Anti-C1q				p =
		Positif (33)		Négatif (172)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Singes Généraux	OUI	19	19%	80	81%	0.26
	Non	14	13%	92	86%	
Manifestations Cutané-Muqueuses	OUI	28	18%	127	82%	0.26
	Non	5	10%	45	90%	
Ulcérations orales	OUI	9	33%	18	67%	0.02
	Non	24	13%	154	87%	
Manifestations Néphrologiques	OUI	25	19%	104	81%	0.11
	Non	8	10%	68	90%	
Protéinurie	OUI	25	12%	99	88%	0.11
	Non	8	4%	73	96%	
Manifestations Articulaires	OUI	26	15%	145	85%	0.44
	Non	7	21%	27	79%	
Manifestations Hématologiques	OUI	28	17%	137	83%	0.63
	Non	5	12%	35	87%	
Leucopénie	OUI	18	25%	53	75%	0.01
	Non	15	11%	119	89%	
Manifestations Cardio-Vasculaires	OUI	5	42%	7	58%	0.02
	Non	28	14%	165	86%	
Manifestations Neuropsychiatriques	OUI	5	18%	22	82%	0.77
	Non	28	16%	150	84%	
Atteinte des Séreuses	OUI	9	14%	54	86%	0.68
	Non	24	17%	118	83%	

13. Associations des anticorps anti-CCP avec les manifestations cliniques

L'analyse de l'association de la présence des anticorps anti-CCP (N=9) avec les différentes manifestations cliniques y compris les manifestations articulaires, n'objective aucune association statistiquement significative.

F. Association des autoanticorps avec l'âge et la durée d'évolution

1. Analyse en fonction de l'âge au moment du diagnostic :

Les AAN et les anti-C1q sont plus fréquemment présents chez les patients diagnostiqués à une âge inférieur à 30 ans, néanmoins, sans différence statistiquement significative.

Par contre l'identification des cibles antigéniques des AAN, objective une fréquence plus élevée des anti-antigènes nucléaires insolubles chez les patients dont l'âge au diagnostic est inférieur à 30 ans avec une différence statistiquement significative pour les anti-Nucléosome ($p=0.001$) et les anti-Histone ($p=0.003$) (Tableau 55).

Tableau 55 : Analyse des autoanticorps en fonction de l'âge au diagnostic.

		Age au diagnostic				p =
		≤ 30 ans (N=103)		> 30 ans (N=102)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Autoanticorps	Positif	88	52%	80	48%	0.20
	Négatif	15	40%	22	60%	
APL	Positif (N=40)	20	50%	20	50%	1
	Négatif	83	50%	82	50%	
Anti-C1q	Positif	20	61%	13	39%	0.25
	Négatif	83	48%	89	52%	
AAN	Positif (N=153)	79	52%	74	48%	0.52
	Négatif (N=52)	24	46%	28	54%	
Anti-antigènes nucléaires insolubles	Positif	66	56%	52	44%	0.06
	Négatif	37	42%	50	48%	
Anti-ADNn	Positif	60	55%	50	45%	0.20
	Négatif	43	45%	52	54%	
Anti-Nucléosome	Positif	39	70%	17	30%	0.001
	Négatif	64	43%	85	57%	
Anti-Histone	Positif	27	73%	10	27%	0.003
	Négatif	76	45%	92	54%	
Anti-antigènes nucléaires solubles	Positif	59	50%	59	50%	1
	Négatif	44	51%	43	49%	
Anti-Sm	Positif	26	62%	16	38%	0.11
	Négatif	77	47%	86	53%	
Anti-SSA	Positif	35	43%	46	57%	0.11
	Négatif	68	55%	56	45%	
Anti-RNP	Positif	28	55%	23	45%	0.51
	Négatif	75	49%	79	51%	

Par ailleurs, chez les 153 patients présentant des AAN on note que les patients diagnostiqués précocement ont plus de spécificités d'AAN ; la présence d'au moins 4 spécificités différentes d'AAN est notée chez 69% des patients diagnostiqués avant l'âge de 30 ans (Tableau 56).

Tableau 56 : Analyse du titre et du nombre des spécificités des AAN en fonction de l'âge au diagnostic.

		Age au diagnostic				p =
		≤ 30 ans (N=79)		> 30 ans (N=74)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Titre des AAN (N=153)	≥ 1/640 (N=73)	38	52%	35	48%	1
	< 1/320 (N=80)	41	51%	39	49%	
Nbre de spécificités des AAN (N=153)	≥ 4 (N=51)	35	69%	16	31%	0.004
	≤ 3 (N=102)	44	43%	58	57%	

2. Analyse en fonction de la durée de suivi depuis le diagnostic

Les autoanticorps sont positifs plus fréquemment dans les premières années d'évolution, cette différence de positivité des autoanticorps à 5ans d'évolution après le diagnostic est particulièrement notée et statistiquement significative pour les anti-C1q ($p=0.00006$) et les AAN ($p=0.02$) (Tableau 57).

Les anti-C1q sont positifs dans 73% des cas chez les patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans.

Bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le titre des AAN ni du nombre des spécificités des AAN et la durée du suivi (Tableau 58). La présence des anti-ADNn est notée dans 48% des cas chez les patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans.

Avant 5 ans d'évolution depuis le diagnostic, les anti-ADNn sont positifs chez 53 patients sur 83 (64% des cas) alors qu'après 5 ans du diagnostic, ils sont positifs chez 57 patients sur 122 (47% des cas) (Tableau 57).

Tableau 57 : Analyse des autoanticorps en fonction de la durée du suivi depuis le diagnostic.

		Durée de suivi depuis le diagnostic				p =
		< 5 ans (N=83)		≥ 5 ans (N=122)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Autoanticorps	Positif	72	43%	96	57%	0.19
	Négatif	11	30%	26	70%	
APL	Positif (N=40)	19	48%	21	52%	0.37
	Négatif	64	39%	101	61%	
Anti-C1q	Positif (N=33)	24	73%	9	27%	0.00006
	Négatif	59	34%	113	66%	
AAN	Positif (N=153)	69	45%	84	55%	0.02
	Négatif (N=52)	14	27%	38	73%	
Anti-antigènes nucléaires insolubles	Positif	53	45%	65	55%	0.15
	Négatif	30	35%	57	65%	
Anti-ADNn	Positif	53	48%	57	52%	0.02
	Négatif	30	32%	65	68%	
Anti-Nucléosome	Positif	25	45%	31	55%	0.52
	Négatif	58	39%	91	61%	
Anti-Histone	Positif	16	43%	21	57%	0.71
	Négatif	67	40%	101	60%	
Anti-antigènes nucléaires solubles	Positif	53	45%	65	55%	0.15
	Négatif	30	35%	57	65%	
Anti-Sm	Positif	17	40%	25	60%	1
	Négatif	66	40%	97	60%	
Anti-SSA	Positif	37	46%	44	54%	0.24
	Négatif	46	37%	78	63%	
Anti-RNP	Positif	26	51%	25	49%	0.10
	Négatif	57	37%	97	63%	

Tableau 58 : Analyse du titre et du nombre des spécificités des AAN en fonction de la durée du suivi depuis le diagnostic.

		Durée de suivi depuis le diagnostic				p =
		< 5 ans (N=83)		≥ 5 ans (N=122)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Titre des AAN (N=153)	≥ 1/640 (N=73)	35	48%	38	52%	0.51
	< 1/320 (N=80)	34	42%	46	58%	
Nbre de spécificités des AAN (N=153)	≥ 4 (N=51)	27	53%	24	47%	0.17
	≤ 3 (N=102)	42	41%	60	59%	

G. Analyse en fonction de l'état clinique

(Poussée/Rémission vs autoanticorps, C3, C4, EPPS)

L'analyse de l'état clinique des patients (poussée ou rémission) en fonction de l'exploration immunochimique, à savoir le dosage des composants du complément, l'électrophorèse des protéines sériques et la positivité des différentes spécificités des autoanticorps objective : une relation très significative de la poussée avec la diminution du taux du C3 et/ou du C4 ($p=10^{-8}$), avec la présence d'un profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire ($p=10^{-9}$).

La présence d'autoanticorps est significativement associée à la survenue de poussée ($p=0.01$) et particulièrement concernant les anticorps anti-nucléaires ($p=0.01$).

Chez les patients ayant des AAN positifs, il n'existe pas de relation significative entre la poussée et le titre élevé des AAN ($\geq 1/640$) ni avec le nombre des spécificités antigéniques identifiés (Tableau 59).

Tableau 59 : Relation des différents paramètres avec l'état clinique des patients (Poussée/Rémission)

		Etat du patient le jour du prélèvement				p =
		Poussée (23)		Rémission (182)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Diminution du taux du C3 et/ou du C4	Oui	15	43 %	20	57 %	10^{-8}
	Non	8	5 %	162	95 %	
Electrophorèse des protéines sériques	Réaction inflamm. et/ou syndrome néphrotique	20	32 %	42	68 %	10^{-9}
	Sans modifications significatives	3	2 %	140	98 %	
Autoanticorps totaux (AAN, Anti-C1q, APL, Anti-CCP)	Positif	23	14 %	145	86 %	0.01
	Négatif	0	0 %	37	100 %	
Anticorps antinucléaires	Positif	22	14 %	131	86 %	0.01
	Négatif	1	2 %	51	98 %	
Observance du traitement	Oui	22	11 %	177	89%	0.3
	Non	1	17%	5	83%	
		Anticorps antinucléaires positifs (N=153)				
		Poussée (22)		Rémission (131)		
Titre des AAN	$\geq 1/640$	15	20%	58	80%	0.06
	$\leq 1/320$	7	9%	73	91%	
Nombre de spécificités des AAN	≥ 4 spécificités	9	18%	42	82%	0.46
	≤ 3 spécificités	13	13%	89	87%	

H. Analyse de la diminution des taux des composants du complément

1. Diminution des taux des composants du complément en fonction des anticorps

L'analyse de la diminution des taux des composants du complément (C3 et C4) en fonction des différentes spécificités des autoanticorps objective une relation très significative entre la diminution des taux des composants du complément et la positivité des anticorps anti-C1q ($p=0.0001$), des anticorps anti-chromatine et particulièrement les anticorps anti-ADNn ($p=0.003$) et les APL ($p=0.02$) (Tableau 60).

Tableau 60 : Diminution des taux des composants du complément en fonction de la présence des autoanticorps

		Diminution du taux du C3 et/ou du C4				p =
		OUI (35)		NON (170)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
AAN	Positif	30	86%	123	72%	0.13
	Négatif	5	14%	47	28%	
Anti-Chromatine	Positif	28	80%	90	53%	0.004
	Négatif	7	20%	80	47%	
Anti-ADNn	Positif	27	77%	83	49%	0.003
	Négatif	8	23%	87	51%	
Anti-Nucléosome	Positif	16	46%	40	23%	0.01
	Négatif	19	54%	130	77%	
Anti-Histone	Positif	11	31%	26	15%	0.03
	Négatif	24	69%	144	85%	
Anti-Sm	Positif	8	23%	34	20%	0.6
	Négatif	27	77%	136	80%	
Anti-RNP	Positif	11	31%	40	23%	0.3
	Négatif	24	69%	130	77%	
Anti-SSA	Positif	12	34%	69	41%	0.5
	Négatif	23	66%	101	59%	
Anti-SSB	Positif	3	9%	19	11%	1
	Négatif	32	91%	151	89%	
APL	Positif	12	34%	28	16%	0.02
	Négatif	23	66%	142	84%	
Anti-C1q	Positif	14	40%	19	11%	0.0001
	Négatif	21	60%	151	89%	
		Anticorps antinucléaires positifs (N=153)				
		OUI (30)		NON (123)		
Titre des AAN	$\geq 1/640$	16	53%	57	46%	0.5
	$\leq 1/320$	14	47%	66	54%	
Nombre de spécificités des AAN	≥ 4 spécificités	11	37%	40	32%	0.6
	≤ 3 spécificités	19	63%	83	68%	

Il n'y a pas néanmoins, de relation statistiquement significative entre la diminution des taux des composants du complément et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, ni avec le nombre de spécificité des AAN ni avec le titre des AAN.

2. Diminution des taux des composants du complément en fonction des manifestations cliniques

L'analyse de la diminution des taux des composants du complément en fonction des différentes atteintes et manifestations cliniques n'objective aucune association statistiquement significative.

I. Caractéristiques du lupus masculin

L'âge moyen des patients masculins est de 45.90 ans (± 12.57) et est plus élevé que les femmes avec une différence statistiquement significatives.

Chez l'homme, le LES a un début plus tardif que chez les femmes d'environ 09 ans (38.30 ans versus 29.49 ans), néanmoins sans différence statistiquement significative. Le diagnostic, quant à lui, est posé chez les hommes à un âge plus avancé par rapport aux femmes (38.70 ans versus 30.77 ans) avec une différence statistiquement significative ($p=0.02$).

Le diagnostic est posé chez les hommes plus rapidement que chez les femmes après l'apparition des premiers signes cliniques ; il est posé en moyenne 5 mois après l'apparition des premiers signes cliniques chez les hommes alors que chez les femmes, le diagnostic est posé en moyenne 15 mois après les premiers signes cliniques (Tableau 61).

Tableau 61 : Données épidémiologiques en fonction du sexe.

	Sexe		p =
	Femmes (N=195)	Hommes (N=10)	
Age (ans)	38.66 (± 11.47)	45.90 (± 12.57)	0.05
Age au début (ans)	29.49 (± 10.64)	38.30 (± 12.33)	0.12
Age au Diagnostic (ans)	30.77 (± 10.72)	38.70 (± 12.05)	0.02
Durée entre le début et le diagnostic (mois)	15	05	0.32
Durée de suivi depuis le diagnostic (ans)	7.88	7.20	0.76

Parmi les signes d'appel, les manifestations rénales et hématologiques sont plus fréquentes chez les hommes par rapport aux femmes, néanmoins sans différence significative. On note par ailleurs, une fréquence plus élevée chez les femmes de l'atteinte articulaire signalées par 64% des patients alors qu'elle n'est présente que chez 20% des patients masculins avec une différence statistiquement significative ($p=0.007$).

Parmi les signes cliniques observés au cours du LES, l'atteinte rénale et particulièrement, la protéinurie est plus fréquente chez les hommes mais sans différence significative. La neutropénie est significativement plus fréquente chez les hommes ($p=0.03$). L'atteinte articulaire est toujours plus fréquente chez les femmes mais sans différence significative (Tableau 62).

Tableau 62 : Manifestations cliniques en fonction du sexe.

			Sexe				p =
			Femmes (N=195)		Hommes (N=10)		
			Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Premiers signes d'appel	Néphrologiques	Oui	30	15%	3	30%	0.20
		Non	165	85%	7	70%	
	Hématologiques	Oui	56	29%	4	40%	0.48
		Non	139	71%	6	60%	
	Articulaires	Oui	125	64%	2	20%	0.007
		Non	70	36%	8	80%	
Manifestations cliniques	Articulaires	Oui	165	85%	6	60%	0.06
		Non	30	15%	4	40%	
	Protéinurie	Oui	115	59%	9	90%	0.09
		Non	80	41%	1	10%	
	Leucopénie	Oui	64	33%	7	70%	0.03
		Non	131	67%	3	30%	

La présence des autoanticorps est plus observée chez les femmes que les hommes, particulièrement les AAN et les APL mais sans différence significative.

Les hommes ont des titres des AAN ainsi qu'un nombre des spécificités des AAN plus faibles que celui des femmes mais sans différence significative.

On ne note pas de différence statistiquement significative entre la fréquence des différentes spécificités des AAN entre les deux sexes, bien que les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (Sm, RNP, SSA, SSB, Scl70) sont plus significativement plus fréquente ($p=0.02$) chez les femmes (60% des femmes contre 20% des hommes) (Tableau 63).

Tableau 63 : Les autoanticorps en fonction du sexe.

		Sexe				p =
		Femmes (N=195)		Hommes (N=10)		
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	
Autoanticorps	Positif	162	83%	6	60%	0.08
	Négatif	33	17%	4	40%	
APL	Positif (N=40)	40	20%	0	0%	0.21
	Négatif	155	80%	10	100%	
Anti-C1q	Positif (N=33)	31	16%	2	20%	0.66
	Négatif	164	84%	8	80%	
AAN	Positif (N=153)	147	75%	6	60%	0.27
	Négatif (N=52)	48	25%	4	40%	
Titre des AAN (N=153)	≥ 1/640 (N=73)	71	48%	2	33%	0.68
	< 1/320 (N=80)	76	52%	4	67%	
Nbre de spécificités des AAN (N=153)	≥ 4 (N=51)	50	34%	1	17%	0.66
	< 3 (N=102)	97	66%	5	83%	
Anti-antigènes nucléaires insolubles	Positif	112	57%	6	60%	1
	Négatif	83	43%	4	40%	
Anti-ADNn	Positif	105	54%	5	50%	1
	Négatif	90	46%	5	50%	
Anti-Nucléosome	Positif	56	29%	0	0%	0.06
	Négatif	139	71%	10	100%	
Anti-Histone	Positif	36	18%	1	10%	0.69
	Négatif	159	82%	9	90%	
Anti-antigènes nucléaires solubles	Positif	116	60%	2	20%	0.02
	Négatif	79	40%	8	80%	
Anti-Sm	Positif	40	20%	2	20%	1
	Négatif	155	80%	8	80%	
Anti-SSA	Positif	79	40%	2	20%	0.32
	Négatif	116	60%	8	80%	
Anti-RNP	Positif	51	26%	0	0%	0.07
	Négatif	144	74%	10	100%	

IV. DISCUSSION

A. Analyse épidémiologique

Sur la plan épidémiologique, notre étude rejoint globalement les données statistiques de la littérature que le LES est essentiellement une pathologie de la femme jeune, en période d'activité génitale (Tableau 64).

L'âge moyen de la survenue des premiers signes de la maladie dans notre étude est de 29.92 ans est en accord avec les principales séries de la littérature. L'âge de début est plus bas en Egypte (25.89 ans) et très proche de celui observé en Pologne (31.5 ans) [221], chez nos voisins Tunisiens (30.66) et en Espagne (32.6 ans).

L'âge moyen au diagnostic de nos patients (31.16 ans) est en accord aux données observés dans la majorité des études mondiales du LES de l'adulte, il est légèrement plus bas en Egypte (29.65 ans) et légèrement plus élevé en Espagne (34.6 ans).

Le diagnostic chez nos patients est posé en moyenne 15 mois après l'apparition des premiers signes d'appel et est exactement la même durée nécessaire pour faire le diagnostic par les cliniciens Tunisiens. En Espagne le diagnostic est fait plus rapidement, il est posé en moyenne 5 mois après le début, alors qu'en Pologne, ils prennent une durée plus longue (5 ans).

La prédominance féminine est classique, la sex-ratio est de 1/9 en Tunisie et en Espagne, 1/14 et 1/9 en Egypte (dans deux études différentes), et 1/8 en Pologne. Dans notre étude, la prédominance féminine est plus marquée (sex ratio = 1/19).

L'existence des cas familiaux de LES est en rapport bien évidemment du rôle des facteurs génétiques dans la pathogénie du LES. Ces cas familiaux sont plus marqués dans notre série (12%) comparés à ceux observés en Egypte (2.3%) et en Tunisie (3.5%), ceci est expliquée au moins en partie par le fait 75% des patients sont recrutés dans une consultation spécialisée des maladies lupique et que plusieurs cas familiaux de nos patients sont à leurs tours inclus dans notre série.

Tableau 64 : Fréquence comparée des données épidémiologiques.

	Notre série	Rua-Figueroa Espagne (Cohorte RELESSER) (N= 4024) [222]	Tomczyk-Socha (Pologne) (N=71) [221]	Abdel-Nabi (Egypte) (N=215) [223]	El Hadidi (Egypte) (N=1106) [224]	Khanfir (Tunisie) (N=749) [225]	Li (China) (N=552) [226]
Age des patients (ans)	39.01 (± 11.60)	--	--	--	--	--	35.3 (±14.5)
Age au début (ans)	29.92 (± 10.87)	32.6	31.5 (± 11.8)	--	25.89 (±10.81)	30.66 (±13.31)	31.8 (±14.4)
Age au diagnostic (ans)	31.16 (± 10.90)	34.6	36.5 (± 13.94)	29.65 (± 10.23)	--	--	--
Durée entre début et diagnostic (mois)	15	5	60	--	--	15.26	--
Durée de suivi (ans)	9.09	8.5	--	--	--	--	3.3 (±2.8)
Sex ratio	1/19	1/9	1/8	1/14	1/9	1/9	1/9
Cas familiaux de LES	12 %	--	--	2.3 %	--	3.5 %	--

B. Analyse clinique

1. Les signes cliniques d'appel de la maladie

Les manifestations cliniques d'appels sont essentiellement des signes généraux et des atteintes cutané-muqueuses, articulaires, rénales, hématologiques et des sérites. Les principaux signes cliniques observés marquant le début de la maladie sont comparables à ceux observés dans les différentes études, néanmoins des différences sont notées entre les études (Tableau 65).

Les signes généraux (Fièvre, Asthénie, Amaigrissement) sont parmi les premiers signes annonciateur de la maladie chez 89% des cas en Egypte alors qu'ils ne sont que chez 24% des cas dans notre série mais reste quand même comparables aux résultats obtenus en Tunisie (36%) et en Pologne (≈35%).

Les atteintes articulaires sont les principales manifestations cliniques observées au début de la maladie chez nos patients (62%) et ces résultats sont comparables à ceux observés en Egypte, en Tunisie et en Pologne.

Les manifestations cutanéomuqueuses sont des signes d'appels de la maladie dans 44% des cas, pratiquement comme décrit en Tunisie, par contre les signes cutanéomuqueux sont plus fréquemment annonciateurs du LES en Egypte (71%) et en Pologne (69%).

De façon général les fréquences des manifestations cliniques d'appel dans notre série sont très comparables à celles observées en Tunisie (Tableau 65) ce qui constituerait une caractéristique maghrébine (région géographique et facteurs génétiques et environnementaux).

Tableau 65 : Fréquence comparée des manifestations cliniques au début de la maladie.

Premiers Signes d'appel	Notre série (N=205)	Tomczyk-Socha (Pologne) (N=71) [221]	Abdel-Nabi (Egypte) (N=215) [223]	Khanfir (Tunisie) (N=749) [225]
Signes généraux	24%	--	89%	--
Fièvre	--	48%	--	36%
Asthénie	--	37%	--	
Amaigrissement	--	27%	--	
Manifestations Cutanéomuqueuses	44%	69%	71%	45%
Photosensibilité	--	52%	--	--
Alopécie	--	30%	--	--
Sècheresse buccale	--	20%	--	--
Manifestations Néphrologiques	16%	--	44%	--
Protéinurie	--	23%	--	--
Manifestations Articulaires	62%	72%	62%	47%
Manifestations Hématologiques	29%	--	64%	21%
Anémie	--	34%	--	--
Leucopénie	--	32%	--	--
Thrombopénie	--	18%	--	--
Atteinte des séreuses	10%	23%	14%	19%
Manifestations Cardio-Vasculaires	2%	13%	15%	--
Manifestations Gynéco-Obstétriques	2%	--	--	--
Manifestations Neuro-psychiatriques	1%	59%	12%	5%

2. Les manifestations cliniques cumulatives

Les manifestations cliniques cumulatives les plus observées sont les manifestations articulaires, hématologiques, cutanéomuqueuses et néphrologiques. Les signes cliniques observés au décours de la maladie sont comparables à ceux observés dans les différentes études, néanmoins des différences sont notées entre les études (Tableau 66).

Les manifestations articulaires sont les manifestations les plus observées au cours du LES (83%) dans notre série et approximativement au même pourcentage en Espagne (80%) et en Tunisie (87%), alors qu'elles sont moins fréquentes en Europe (48% et 68%). La fréquence des manifestations hématologiques (80%) sont très comparables aux autres études, particulièrement l'Espagnole (81%) et la Tunisienne (81%).

Les manifestations cutanéomuqueuses observées sont comparables à celles observées en Tunisie et en Espagne. Les manifestations néphrologiques sont visiblement plus fréquentes dans notre série (63%) comparées aux autres études.

De façon générale, les fréquences des différentes manifestations cliniques observées dans notre série sont comparables à celles observées en Tunisie. Des facteurs génétiques et environnementaux semblent jouer un rôle important dans l'expression clinique du LES. Exception faite pour une fréquence plus élevée des manifestations neuropsychiatriques et de la lymphopénie en Tunisie.

Tableau 66 : Fréquence comparée des manifestations cliniques cumulatives.

Manifestations Cliniques	Notre série	Rua-Figueroa (RELESSER – Espagne) (N= 4024) [222]	Tomczyk-Socha (Pologne) (N=71) [221]	Khanfir (N=749) (Tunisie) [225]	Cervera (Euro-Lupus Europe) (N=1000) [227]	Li (China) (N=552) [226]
Signes généraux	48%	--	--	--	--	--
Fièvre	23%	--	38%	--	17%	34%
Asthénie	30%	--	48%	--	--	51%
Amaigrissement	16%	10%	20%	--	--	--
M. Cutané-Muq.	76%	--	48%	82%	--	--
Vespertilio	56%	66%	--	69%	31%	53%
Photosensibilité	40%	--	28%	68%	23%	23%
Alopécie	30%	36%	28%	--	--	27%
Sécheresse buccale	6%	--	21%	--	--	--
Ulcérations orales	13%	--	--	23%	13%	17%
M. Néphrologiques	63%	--	--	--	28%	--
Protéinurie	61%	--	45%	--	--	--
Néphropathie lupique (PBR)	13% *	31%	--	50%	--	--
Insuffisance rénale	7%	3%	--	--	--	--
M. Articulaires	83%	80%	68%	87%	48%	62%
M. Hématologiques	80%	81%	--	81%	--	--
Anémie	69%	--	42%	73%	5% **	--
Leucopénie	34%	--	34%	--	--	--
Lymphopénie	6%	--	--	62%	--	--
Thrombopénie	21%	--	13%	21%	16%	--
Atteinte des séreuses	31%	--	21%	--	16%	25%
Pleurésie	13%	--	--	23%	--	18%
Péricardite	26%	--	--	27%	--	16%
M. Cardio-Vasculaires	6%	--	10%	--	--	--
Thromboses	4%	--	--	7%	9%	--
M. Gynéco-Obs.	16%	--	--	--	--	--
M. Neuropsy.	13%	22%	72%	37%	20%	4%

* la PBR n'est pas réalisée pour tous les patients.

** seulement les anémies hémolytiques avec test de Coombs positif.

3. Les critères de classification (ACR 1997) utilisés

Les fréquences des critères de classification du LES de l'ACR 1997, utilisés dans notre série sont en accord avec celles rapportées en Espagne lors de la large étude RELESSER qui a porté sur 4024 patients adultes. L'érythème malaire (56%), le lupus discoïde (14%) ; l'atteinte articulaire (81%), l'atteinte des séreuses (32%), l'atteinte neurologique (7%) et l'atteinte hématologique (78%) sont présents lors du diagnostic à des fréquences très comparables (55%, 21%, 78%, 28% et 8 % respectivement). Néanmoins, la protéinurie (60%) est plus fréquente dans notre série (60% vs 32%) ; alors que la photosensibilité (40%), et les deux critères immunologiques (63% et 80%) sont moins fréquemment présents au moment du diagnostic comparés à l'étude Espagnole (Tableau 67).

La fréquence plus basse des critères immunologiques peut être expliquée par la faible disponibilité des examens immunologiques et éventuellement la faible sensibilité des examens existants particulièrement durant les années 1990 et début des années 2000.

Tableau 67 : Fréquence comparée des critères de classification de l'ACR 1997 utilisés.

Les critères de classification	Notre série	Rua-Figueroa Espagne (RELESSER) (N= 4024) [222]
1 ^{er} critère (Erythème malaire)	56%	55%
2 ^e critère (Lupus discoïde)	14%	21%
3 ^e critère (Photosensibilité)	40%	61%
4 ^e critère (Ulcérations orales)	13%	46%
5 ^e critère (Arthrite)	81%	78%
6 ^e critère (Pleurésie, Péricardite)	32%	28%
7 ^e critère (Protéinurie)	60%	32%
8 ^e critère (Atteinte neurologique)	7%	8%
9 ^e critère (Atteinte hématologique)	78%	80%
10 ^e critère (Anti-ADNn, Anti-Sm, APL)	63%	86%
11 ^e critère (AAN)	80%	99%

4. Les traitement immunosuppresseurs prescrits

Les corticoïdes et les anti-malariques restent le traitement de choix du LES est sont de loin les plus prescrits dans notre série et dans la quasi-totalité des cohortes.

Les autres classes des traitements immunosuppresseurs sont moins utilisées dans notre série comparée à l'étude RELESSER par exemple, en Espagne le Cellcept[®] est prescrit chez 15% des patients, l'Imurel[®] chez 33%, et le méthotrexate chez 17% des patients alors que ces thérapeutiques ne sont données que chez 4%, 4% et 1% des patients respectivement, dans notre série (Tableau 68). La faible prescription des autres traitements est expliquée en grande partie par la non disponibilité régulière de ces médicaments sur le marché Algérien.

Tableau 68 : Fréquence comparée des traitement immunosuppresseurs prescrits.

Les traitement	Notre série	Rua-Figueroa - Espagne (Cohorte RELESSER) (N= 4024) [222]
Corticoïdes	93%	89%
Plaquénil	71%	83%
Mycophénolate Mofétyl (Cellcept)	4%	15%
Azathioprine (Imurel)	4%	33%
Méthotrexate	1%	17%
Cyclophosphamide	--	23%
Anti-CD20 (Rituximab [®])	--	7%

C. Analyse immunologique :

1. Les techniques de dépistage et d'identification des autoanticorps

a. Techniques de dépistage

Au cours du LES, la technique la plus sensible pour le dépistage des AAN est la technique d'IFI utilisant comme substrat les cellules HEp-2000. Par cette technique les AAN sont quasi-constants 95 à 99% des cas selon la majorité des études au moment du diagnostic. Néanmoins des cas de LES sans AAN et sans les autres autoanticorps sont plausibles et n'incriminerait pas la sensibilité de la technique. Ainsi, leur absence ne permet pas d'écarter le diagnostic de LES.

Evidemment et malgré leur très haute fréquence au cours du LES (plus de 95 % des cas), les AAN restent peu spécifiques ; ils sont en effet, bien que moins fréquemment, positifs au cours de plusieurs autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde (30 à 70 % des cas) et la sclérodermie (15 à 90 % des cas) et même chez des sujets sains (5 % des cas).

La recherche et le dosage des APL, des anti- β 2 GPI, des anti-cardiolipine et des anti-C1q sont réalisées par les techniques immuno-enzymatiques dans notre étude et dans la quasi-totalité des études et sont par conséquent considérées comme les techniques de références pour la détection et le dosage de ces autoanticorps.

b. Relation entre l'aspect de la fluorescence et prédiction des cibles antigéniques :

Hormis les aspects mixtes de la fluorescence, l'aspect homogène est en faveur des anti-ADNn, anti-Nucléosome et anti-Histone mais autres spécificités sont également retrouvées cachées sous l'aspect Homogène. De même, l'aspect moucheté est en faveur des anticorps anti-Sm, anti-RNP, anti-SSB et anti-SSA mais autres spécificités sont retrouvées donnant une fluorescence mouchetée. L'aspect nucléolaire en plus des anti-Scl-70 peut en fait être en faveur d'autres spécificités d'anticorps (Tableau 35 - page 109).

En conclusion, de ce point de vue, l'aspect de la fluorescence ne devrait en aucun cas être pris ou considéré comme une spécificité particulière ou un groupe de spécificités particulier et une étape d'identification est fortement recommandée. Une recherche des anticorps anti-ADNn vue ces résultats, reste fortement recommandée devant une positivité des AAN par technique d'IFI sur cellules HEp-2000 même si l'aspect est autre que « Homogène ».

c. Détection et identification des anti-SSA

La technique de référence pour le dépistage des AAN est l'IFI sur frottis de cellules HEp-2000. La technique d'IFI utilisant les cellules HEp-2000 est largement préférée et privilégiée à celle utilisant les cellules HEp-2 et encore plus par rapport aux techniques immuno-enzymatiques (ELISA).

Dans notre étude ressort l'un des aspects de la supériorité technique de la recherche des AAN par la technique d'IFI sur HEp-2000 et est représenté par les cas d LES séronégatifs qui sont au nombre de 6 (Tableau 40 page 111). Ainsi, parmi les 6 cas de LES étiquetés séronégatif (AAN négatifs) au diagnostic, 2 patients ont (et auraient) en effet des anti-SSA positifs seuls (sans autres spécificités associées). Ces anti-SSA qui pourraient également être positifs au moment du diagnostic n'ont pas été détectés par une utilisation d'une technique d'IFI sur cellules HEp-2, bien que les cellules HEp-2 selon certaines firmes peut détecter les anti-SSA en donnant un aspect de fluorescence hétérogène.

d. Recherche des anticorps anti-ADNn :

Après un dépistage positif des AAN, une étape d'identification s'impose et différentes techniques sont possibles et disponibles. La recherche des anti-ADNn se fait essentiellement par trois techniques manuelles différentes (immuno-dot, immuno-enzymatique et IFI sur crithidia lucilea), des recherches sur des automates sont de plus en plus utilisées. Dans notre étude, la recherche des anti-ADN est faite par deux techniques, l'analyse des résultats des deux techniques conclut que la technique d'IFI sur crithidia lucilea est plus spécifique que la technique d'immuno-dot.

2. Les autoanticorps

Les AAN retrouvés chez 75% des cas dans notre série sont légèrement plus bas comparés aux autres études, ceci est expliqué par le fait que la recherche était instantanée et les résultats antérieurs n'ont pas été pris en considération. Si on prend en compte les résultats antérieurs (non disponibles pour tous les patients) et compte tenu que six patients ont été signalés séronégatifs au moment du diagnostic, le pourcentage des AAN avoisinerait 95% et rejoindrait les chiffres de la quasi-totalité des études.

Parmi les AAN, les anti-ADNn retrouvés chez 54% des cas dans notre série et sont la spécificité la plus identifiées dans notre série comme dans les différentes études. Le pourcentage est légèrement plus bas comparé essentiellement aux grandes séries Egyptienne, Tunisienne et Chinoise (Tableau 69).

La fréquence des différentes spécificités des AAN plus bas dans notre série, néanmoins l'ordre des anticorps les plus retrouvés dans le LES est le même dans notre série et les autres séries. Par ordre de fréquence décroissante on retrouve les Anti-ADNn, les anti-SSA, les anti-RNP et les anti-Sm.

Tableau 69 : Comparaison des fréquence des autoanticorps au cours du LES.

Autoanticorps	Notre série	El Hadidi (Egypte) (N=1106) [224]	Khanfir (Tunisie) (N=749) [225]	Li (China) (N=552) [226]	Ahmed (Soudan) (N=71) (2017) [228]	Zian (Maroc) (N=50) [229]	Fréquences moyennes
Anti-Nucléaires	75%	97%	98%	99%	--	88%	95 à 99%
Anti-ADNn	54%	79%	77%	81%	48%	56%	70 à 90%
Anti-nucléosome	27%	--	--	--	23%	--	60 à 85%
Anti-Histone	18%	--	--	--	16%		50 à 70%
Anti-Sm	20%	22%	45%	36%	19%	50%	20 à 40%
Anti-RNP	25%	--	45%	37%	18%		25 à 45%
Anti-SSA	40%	20%	56%	59%	32%	38%	30 à 65%
Anti-SSB	11%	12%	32%	15%	11%	10%	6 à 35%
Anti-Phospholipides	20%	42%	--	--	--	--	20 à 50%
Anti-Cardiolipine	7%	--	64%	G: 20% M: 16%	--	--	20 à 50%
Anti-β2 GPI	19%	--	40%	--	--	--	17 à 50%

D. Analyse clinico-immunologique

(Association des spécificités des autoanticorps avec les manifestations cliniques)

1. Les anticorps anti-chromatine (Anti-ADNn, anti-Nucléosome, anti-Histone)

Les anti-ADNn sont considérées depuis plusieurs décennies comme des marqueurs très sensibles de l'atteinte rénale au cours du LES et associés à l'activité de la maladie dans plusieurs études. Autres études ont en plus précisé que les anti-chromatine sont associés à l'atteinte rénale et particulièrement les anti-nucléosomes qui sont de plus en plus considérés comme plus spécifique de l'atteinte rénale qu'ils soient seuls ou associés aux anti-ADNn.

Il a été proposé depuis environ une décennie, que le nucléosome est l'antigène principal dans la pathophysiologie du LES et que les anti-nucléosome sont associés aux lésions rénales et que les anti-Nucléosome précèdent l'apparition des anti-ADNn et des anti-Histone [230, 231]. *Il a été évoqué que l'apoptose anormale avec libération des nucléosomes et leur phagocytose ultérieure entraînent une réponse immunitaire auto-immune avec production d'anticorps anti-Nucléosome et par conséquent des anticorps anti-ADN et anti-Histone, car en effet, un nucléosome est formé par une séquence d'environ 146 paires de base d'ADN et d'histone.*

Il a été démontré que l'atteinte rénale est due à la présence des anticorps anti-chromatine (anti-ADNn, anti-nucléosome et anti-histone) et il a été décrit dans une étude en Chine que la co-réactivité des trois anticorps est sensiblement plus associée à l'atteinte rénale, à la néphrite lupique et à l'activité de cette dernière par rapport à la co-positivité de deux anticorps ou à la positivité d'un seul anticorps [232]. Dans notre série, la co-positivité des trois anticorps est notée chez 25 patients dans notre série, 21 patients/25 ont une atteinte rénale (84% des cas), cette triple positivité est significativement associée à l'atteinte rénale comparés aux autres combinaisons des anticorps.

Tableau 70 : Comparaison des combinaisons des différents anticorps anti-chromatine selon l'atteinte rénale.

Anti-chromatine			Notre étude (N=205)			Sui (Chine) -2016- (N=586) [232]		
Anti-ADNn	Anti-Nucléos.	Anti-Histone	Avec atteinte rénale (N=79)	Sans atteinte rénale (N=39)	p =	Avec atteinte rénale (N=460)	Sans atteinte rénale (N=129)	p =
POS	POS	POS	21	4	0.02	182	20	0.0001
POS	POS	Neg	17	7	0.50	57	12	0.33
POS	Neg	POS	5	3	1	11	5	0.35
POS	Neg	Neg	30	23	0.32	34	7	0.43
Neg	POS	POS	3	0	0.29	11	11	0.001
Neg	POS	Neg	2	2	0.62	9	5	0.2
Neg	Neg	POS	1	0	1	24	7	0.92

Il existe donc une association très forte et statistiquement significative entre la positivité simultanée des trois anticorps et l'atteinte rénale. La co-positivité des trois anticorps pourrait être un bon marqueur pour indiquer les patients pouvant avoir des manifestations rénales probablement plus graves comparés aux autres groupes de patients.

Dans notre étude, les anti-ADNn sont plus fréquents chez les sujets avec atteinte rénale que chez les sujets sans atteinte rénale mais sans différence significative, les anti-Nucléosome et les anti-Histone sont par contre, sont associés à l'atteinte rénale de façon statistiquement significative ($p=0.01$).

Un certain nombre d'études et une méta-analyse ont démontré l'utilité clinique des anticorps anti-nucléosome non seulement dans le diagnostic du LES mais également dans la corrélation avec l'activité de la maladie et comme biomarqueur de l'atteinte rénale [204, 232-235].

Dans notre série, 8 patients avec des anti-ADN négatifs ont des anti-Nucléosome et/ou des anti-Histone (Tableau 34 - page 108 et Tableau 70), dans ces cas l'atteinte rénale est observée chez 6 cas (75% ces cas) sans néanmoins de différence statistiquement significative (petits chiffres). Dans l'étude de Sui et ses collaborateurs, les anti-nucléosomes en l'absence des anti-ADNn sont significativement associés à l'atteinte rénale ce conforte les observations indiquant l'intérêt des anti-nucléosome comme « remplaçant » des anti-ADNn comme marqueur de l'atteinte rénale et virtuellement comme outil de diagnostic du LES.

Par ailleurs on a noté dans notre étude que l'insuffisance rénale est significativement associée à l'absence des anti-chromatines ou à leur négativité (4 patients insuffisants rénaux avaient des anti-ADNn positifs).

2. Les anticorps anti-SSA et les anticorps anti-SSB :

Dans notre étude, nous avons retrouvé que les fréquences des anti-SSA et des anti-SSB sont semblables à celles rapporté dans les études portées sur différentes populations Européennes et américaines et qui rapportent une fréquence des anti-SSA de 30 à 65% [134, 236-238].

Notre étude a démontré que les anti-SSA et/ou les anti-SSB ne sont pas associés aux manifestations cliniques majeures et sévères telles que les atteintes rénales et hépatiques. Ils sont associés à certaines manifestations cliniques légères, particulièrement cutanéomuqueuses à type de sécheresse buccale et/ou oculaire.

Les manifestations cliniques associées aux anti-SSA et aux anti-SSB notées par certaines études ne sont pas retrouvées dans notre série. La seule manifestation clinique significativement associée aux anti-SSA et aux anti-SSB est la sècheresse buccale et/ou oculaire ($p=0.007$ et 0.03 respectivement) et ce même en l'absence d'un syndrome de Sjögren associé [239].

D'autre part, le syndrome de Sjögren a été rarement diagnostiqué et/ou associé au LES chez nos patients (4 cas sur les 205 patients soit 2% des cas) malgré la fréquence élevée des anti-SSA et/ou des anti-SSB (81 patients soit 40% des cas).

3. Les anticorps anti-Sm et les anticorps anti-RNP :

Depuis des décennies, plusieurs études ont démontré la grande spécificité des anti-Sm pour le LES dont l'étude allemande de Flechsig et ses collaborateurs qui ont conclu que les anti-Sm sont spécifiques pour le LES à une hauteur de 99%. Bien que peu fréquents, les anti-Sm sont essentiels pour le diagnostic du LES particulièrement en l'absence des anti-ADNn [240].

Les anti-Sm ont été démontrés associés à différentes manifestations telles que l'atteinte rénale (formes banales de la protéinurie et de néphropathie lupique), l'éruption malaire, l'alopecie non cicatricielle et les manifestations neuropsychiatriques [240-243]

Les anti-RNP qui sont plus spécifiques des connectivites mixtes que le LES, ont été quant à eux, démontrés associés au phénomène de Raynaud et une faible fréquence de l'atteinte rénale au cours du LES [244].

Dans notre série, les anti-Sm sont retrouvés chez 20% des cas, les anti-RNP sont retrouvés chez 25% des cas, ce qui rejoint les chiffres moyens internationaux de fréquence de ces anticorps (20 à 40%) et (25 à 45%) respectivement.

Les anti-Sm n'ont pas été retrouvés associés aux manifestations rénales, cutanéomuqueuses et neuropsychiatriques mais plutôt associés au phénomène de Raynaud et à la leucopénie ($p=0.01$). Ces deux associations ne sont pas retrouvées dans autres études.

Le phénomène de Raynaud dans notre série est significativement associé à la présence des anti-Sm ($p=0.01$) et des anti-RNP ($p=0.01$) sans que les patients concernés ne rentre dans le cadre nosologique des connectivites mixtes associées.

4. Les anticorps anti-C1q

Les anti-C1q sont moins fréquents dans notre série (16% des cas) comparés aux autres séries. Cette faible fréquence pourrait être expliquée par l'éventuelle diminution sous le seuil de détection de ces anticorps sous traitement immunosuppresseur. Ainsi, Ces autoanticorps sont significativement ($p=0.00006$) présents chez les patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans (29% des cas) comparés aux patients suivis depuis 5 ans (7% des cas) (Tableau 57 – page 128).

Plusieurs études ont démontré une association des anti-C1q avec l'atteinte rénale et/ou l'activité de la maladie rénale au cours du LES [179, 245-247]. Cette association n'a pas été démontrée dans notre étude. L'étude de l'association chez le groupe des malades de moins de 5 ans d'évolution ne retrouve pas également d'association statistiquement significative.

Cette absence d'association des anti-C1q avec l'atteinte rénale n'est pas également retrouvée en Tunisie contrairement aux différentes études en Asie, en Europe et en Amérique, ce qui peut constituer une particularité maghrébine (Tableau 71). Le LES qui avait été à plusieurs reprises décrit avec des variations géographiques et raciales significatives, l'association de l'atteinte rénale avec les anti-C1q peut en être l'une de plus de ces variations.

Par ailleurs, l'association des anti-C1q avec la leucopénie et avec les manifestations cardio-vasculaires n'est pas retrouvée ou n'est pas mentionnée dans l'étude tunisienne et chinoise.

Tableau 71 : Comparaison des associations des anti-C1q avec certaines manifestations cliniques.

	Notre série (N=205)		Tunisie (N=98) [180]		Chine (N=90) [179]	
	Positif 33 (16%)	Négatif 172 (84%)	Positif 53 (54%)	Négatif 45 (46%)	Positif 45 (50%)	Négatif 45 (50%)
Manifestations rénales	25 (19%)	104 (81%)	35 (53.8%)	30 (46.2%)	--	--
Protéinurie	25 (12%)	88 (88%)	31 (52.5%)	28 (47.5%)	29 (64%) *	19 (42%)
Insuffisance rénale	--	--	16 (61.5%)	10 (38.5%)	--	--
Manif. Cutanéomuqueuses	5 (10%)	45 (90%)	47 (57.3%)	35 (42.7%)	--	--
Manif. Articulaires	25 (15%)	145 (85%)	47 (54.6%)	39 (45.3%)	25 (55%)	26 (58%)
Manif. Hématologiques	28 (17%)	137 (83%)	45 (54.2%)	38 (45.8%)	---	--
Leucopénie	18 (25%) *	53 (75%)	--	--	21 (46%)	15 (33%)
Manif. Cardio-Vasculaires	7 (42%) *	7 (58%)	45 (54.2%)	38 (45.8%)	--	--

* : p < 0.05

5. Les anticorps anti-Phospholipides

Les APL sont d'importance particulière au cours du LES, du fait de leurs fréquence élevée (20 à 50% des cas) et en raison de leur pathogénie directe et de leur lien avec les manifestations cardiovasculaires (thromboses artérielles et veineuses) et obstétricales (pertes fœtales). En outre, il a été démontré que la présence des APL aggrave le cours du LES et réduit la survie des patients et sont également associés aux manifestations neuropsychiatriques et à la survenue de l'insuffisance rénale chronique [248-253].

Les APL dans notre série sont retrouvés chez 20% des patients et sont légèrement moins fréquents comparés aux chiffres observés dans les différentes études.

Les APL sont très significativement associés aux manifestations thrombotiques et obstétricales et sont en concordance avec les études publiées par les différents centres. Par contre les associations avec les manifestations neuropsychiatriques, les manifestations rénales notées dans certaines études n'ont pas été notées dans notre série.

Par ailleurs, dans notre série, les APL ne sont pas associés de façon statistiquement significative à la survenue de thrombopénie comme décrit dans la littérature. Mais, comme également décrit, les APL dans notre série sont significativement associés à la survenue de l'anémie.

La positivité simultanée des ACL et des Anti- β 2 GPI est décrite comme étant en faveur d'un risque plus élevé pour la survenue des thromboses et de leur sévérité [166, 167]. Il est à noter, que dans notre série, les cinq patients (4 hommes et une femme mariée sans enfants) qui ont simultanément des ACL et des anti- β 2 GPI positifs n'ont paradoxalement pas de manifestations thrombotiques ou du moins jusqu'au jour du prélèvement. La femme par contre, diagnostiquée lupique deux ans auparavant, a déjà eu 2 avortements successifs durant ces deux années.

E. Suivi immuno-biologique des patients

En pratique courante, la surveillance biologique du LES comporte différents examens biologiques standards et spécialisés, demandés périodiquement et régulièrement ou occasionnellement.

1. Intérêt des autoanticorps dans le suivi

Une recherche périodique des AAN ou des autres autoanticorps n'est pas systématique ni régulière, néanmoins, leur pratique peut être justifiée pour apprécier l'évolutivité immunologique, pour prédire et/ou prévoir certaines manifestations cliniques particulières (APL et risque thrombotique ou obstétrical ; Anti-SSA et Anti-SSB et risque de lupus néonatal ou de bloc auriculo-ventriculaire congénital), et en fin à la recherche d'une éventuelle autre maladie auto-immune associée.

On prend à titre d'exemple la négativation des anti-ADNn notée dans notre étude :

Parmi les 52 patients qui ont des AAN négatifs le jour du prélèvement, on dispose d'un bilan antérieur de 29 patients, en analysant les anticorps positifs antérieurement, il s'avère que 18 patients n'ont plus d'anti-ADNn positif.

Ces 18 patients sont 15 femmes et 3 hommes, l'âge moyen est 41.61 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 33.44 ans et une durée de suivi moyenne de 8.16 ans.

Ces patients sont tous sous traitement immunosuppresseur : 11 sous Corticoïdes + Plaquénil, 3 sous Corticoïdes + un autre immunosuppresseur, 3 sous Corticoïdes seuls (dont un sous traitement d'attaque) et un sous triple thérapie immunosuppressive. Un seul cas sur les 18 est en poussée rénale avec protéinurie ; C'est une patiente qui a des anti-C1q positifs, des taux bas de C3 et de C4 et un profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire.

Il a été déjà décrit que les anti-ADNn sont les anticorps les plus susceptibles à devenir non détectables comparés aux autres spécificités et peuvent éventuellement être un indice et un signe d'une bonne observance du traitement et d'une bonne réponse thérapeutique.

2. Intérêt de l'EPPS et du dosage des composants du complément dans le suivi

Les différents examens biologiques standards demandés régulièrement sont essentiellement la FNS avec équilibre leucocytaire, la vitesse de sédimentation (VS), la CRP, la recherche d'une protéinurie (chimie des urines ou protéinurie des 24h), un bilan de la fonction rénale (créatininémie et urée sanguine), l'électrophorèse des protéines sériques et éventuellement autres examens usuels en fonctions des plaintes des patients.

Un dosage des composants du complément (C3 et C4) peut être un marqueur important de l'activité et de l'évolutivité de la maladie.

Dans notre étude on a démontré la forte association entre la diminution du taux du C3 et/ou du C4 et la poussée clinique de la maladie ($p=0.00001$), de même, un syndrome inflammatoire à l'électrophorèse des protéines sériques et un marqueur très important de la poussée du LES ($p=0.00001$).

Leur pratique simultanée augmenterait l'efficacité de conclure à une éventuelle poussée, car en effet, une consommation du C3 et/ou du C4 peut être masquée par une synthèse de ces composants au cours d'un syndrome inflammatoire qui peut être mis en évidence par une simple électrophorèse des protéines sériques.

Ces deux paramètres, méritent amplement d'être pris comme marqueurs d'activité du LES et demandés régulièrement pour un suivi plus méticuleux des patients.

F. Caractéristiques de lupus masculin :

L'âge moyen du début des signes cliniques chez les hommes est plus élevé que celui des femmes est également retrouvé dans l'étude espagnole et l'étude américaine. De même, la moyenne d'âge au diagnostic est plus élevée chez les hommes, et ce en concordance avec les données retrouvées dans d'autres études (Tableau 72).

Dans notre série, la moyenne d'âge au début est de 38.30 ans chez les hommes et de 29.49 ans chez les femmes, la moyenne d'âge au diagnostic est de 38.70 chez les hommes et de 30.77 ans chez les femmes ; et sont comparables aux données de l'étude espagnole (37 ans et 32 ans respectivement pour l'âge du début et 38.7 et 34.8 respectivement pour l'âge au diagnostic).

Les données de l'étude américaine montrent également que la maladie débute plus tardivement chez les hommes (après 30 ans : dans 57% des cas, 39% des cas chez les femmes) que les hommes sont diagnostiqués à un âge plus avancé que les femmes (après 30 ans dans 67% des cas, 49% des cas chez les femmes).

La durée entre le début des signes cliniques et le diagnostic est plus courte pour les patients de sexe masculin (0.4 ans) comparée aux patientes (1.28 ans), cette observation est également notée dans l'étude espagnole (2.1 ans et 3.9 ans respectivement).

Tableau 72 : Comparaison des données épidémiologiques selon le sexe

	Notre série		Riveros Frutos (Espagne) Etude RELESSER (2016) (N=3651) [254]		Tan (multicentrique USA) (2012) (N=1979) [88]	
	F (N=195)	M (N=10)	F (N=3298)	M (N=353)	F (N=1822)	M (N=157)
Sex ratio	1/19		1/9		1/12	
Age (ans)	38.66 (±11.47)	45.90 * (±12.57)	--	--	43.7 (± 13.5)	47.3 (± 13.7)
Age au début (ans)	29.49 (±10.64) ≤ 30 : 59% > 30 : 41%	38.30 (±12.33) ≤ 30 : 30% > 30 : 70%	32 (±14)	37 (±17)	≤ 30 : 61% > 30 : 39%	≤ 30 : 43% > 30 : 57%
Age au Diagnostic (ans)	30.77 (±10.72) ≤ 30 : 51% > 30 : 49%	38.70 * (±12.05) ≤ 30 : 30% > 30 : 70%	34.8 (±14.3)	38.7 * (±17.2)	≤ 30 : 51% > 30 : 49%	≤ 30 : 33% * > 30 : 67% *
Durée entre le début et le diagnostic	1.28 (15 mois)	0.4 (05 mois)	3.9 (31.7 mois)	2.1 * (24.9 mois)	--	
Durée de suivi depuis le diagnostic	7.88	7.20	--	--	10.2	11.1

* : p < 0.05

Dans notre série, les hommes présentent plus fréquemment de manifestations cutanéomuqueuses (vespertilio et photosensibilité), d'atteinte néphrologique (protéinurie et insuffisance rénale) et d'atteinte hématologique (leucopénie et lymphopénie) et moins fréquemment d'atteinte articulaire (Tableau 73).

La fréquence plus élevée de l'atteinte rénale et moins élevée de l'atteinte articulaire chez les hommes observées dans notre série est bien notée en Espagne et aux USA.

La fréquence plus élevée des manifestations cutanéomuqueuses chez les hommes n'est pas retrouvée dans l'étude espagnole ni américaines dans lesquelles les femmes présentent plus fréquemment les manifestations cutanéomuqueuses et de façon statistiquement significative.

La fréquence plus élevée de la leucopénie et de la lymphopénie chez les hommes est également notée dans l'étude américaine mais c'est l'inverse qui est noté dans l'étude espagnole.

Tableau 73 : Manifestations cliniques selon le sexe

		Notre série		Riveros Frutos (Espagne) Etude RELESSER (2016) [254]		Tan (2012) (Multicentrique - USA) [88]	
		F (N=195)	M (N=10)	F (N=3298)	M (N=353)	F (N=1822)	M (N=157)
Manifestations cliniques	Vespertilio	56%	60%	56% *	44%	52% *	40%
	Photosensibilité	40%	50%	62% *	46%	56% *	40%
	Alopécie	30%	30%	38% *	16%	56% *	28%
	Atteinte articulaires	85%	60%	78%	75%	74%	70%
	Protéinurie	59%	90%	30%	45% *	40%	50% *
	Insuffisance rénale	7%	10%	3%	5%	19%	34% *
	Leucopénie	33%	70% *	62% *	52%	43%	47%
	Lymphopénie	6%	10%	55% *	48%	39%	49% *
Trt	Corticoïdes	93%	100%	89%	92%	--	--
	Antimalariques	71%	70%	84% *	77%	--	--

* : p < 0.05

Chez nos patients les APL ne sont positifs que chez les femmes et sont sensiblement moins fréquemment positifs comparés aux autres études. Les APL toutes spécificités confondues sont positifs chez 20% de nos patientes (0% des patients masculins) néanmoins sans différence statistiquement significative. Dans l'étude espagnole et américaine, les APL sont positifs aussi bien chez les femmes que chez les hommes avec des pourcentages assez proches et sans différence statistiquement significative.

Les données concernant la présence des AAN et des différentes spécificités des AAN (Anti-ADNn, Anti-Sm, Anti-RNP, Anti-SSA) dans notre série sont comparables à ceux observées en Espagne et aux USA. Il n'existe pas différence statistiquement significative de la fréquence des spécificités des AAN ni des APL entre les deux sexes dans notre étude.

Les anticorps anti-ADNn sont statistiquement et de façon significative plus fréquents chez les hommes ce qui pourrait expliquer la fréquence plus élevée des manifestations rénales chez eux. Dans notre série les anti-ADN sont retrouvés à une fréquence presque égale chez les deux sexes (Tableau 74) bien que les manifestations rénales soient beaucoup plus fréquentes chez les hommes que les femmes.

Tableau 74 : Comparaison de la fréquence des autoanticorps et la diminution du taux du complément

	Notre série (N=205)		Riveros Frutos (2016) Etude RELESSER - Espagne (N=3651) [254]		Tan (2012) Multicentrique USA (N=1979) [88]	
	F (N=195)	M (N=10)	F (N=3298)	M (N=353)	F (N=1822)	M (N=157)
Anti-β2 GPI	16%	0%	IgG : 14% IgM : 14%	IgG : 13% IgM : 11%	30%	36%
Anti-cardiolipine	7%	0%	IgG : 25% IgM : 20%	IgG : 27% IgM : 18%	48%	51%
AAN	75%	60%	99%	99%	--	--
Anti-ADNn	54%	50%	73%	79% *	62%	68% *
Anti-Sm	20%	20%	21%	20%	18%	24% *
Anti-SSA	40%	20%	41%	28%	30%	24%
Anti-RNP	26%	0%	25%	23%	26%	30%
Diminution du taux du C3	8%	10%	--	--	53%	60% *
Diminution du taux du C4	13%	10%	--	--	47%	47%

* : p < 0.05

V. CONCLUSION :

Le LES est une maladie auto-immune complexe caractérisée par différentes manifestations cliniques et une variété d'autoanticorps qui sont utiles pour le diagnostic et/ou le suivi et pour caractériser le phénotype clinique des patients.

A la lumière des résultats obtenus dans cette étude portant sur l'analyse des autoanticorps au cours du LES et une analyse immunochimique, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sex ratio, manifestations cliniques, fréquence des autoanticorps) de nos patients se rapprochent globalement de celles observées dans les différentes études.
- L'utilisation pour la recherche des différents autoanticorps, des techniques de dépistage et d'identification de référence et les plus fiables est recommandée et en particulier la recherche des AAN par la technique d'IFI sur cellules HEp-2000.
- Les anti-C1q et les anti-ADNn sont significativement plus fréquents pendant les premières années d'évolution du LES, ce qui laisse supposer que ces autoanticorps ont tendance à se négativer avec le temps vraisemblablement sous l'effet des thérapeutiques immunosuppressives.
- Les anti-chromatine sont les meilleurs marqueurs de l'atteinte rénale dans notre série, et particulièrement les anti-Nucléosome et les anti-histone plus que les anti-ADNn.
- Les anti-C1q sont moins fréquents dans notre série et ne sont pas associés à l'atteinte rénale comme décrit dans les différentes études mais rejoint les résultats obtenus en Tunisie ce qui pourrait constituer une particularité maghrébine.
- Les anti-phospholipides sont significativement associés aux manifestations thrombotiques et obstétricales.
- La présence des autoanticorps et en particulier les anti-nucléaires sont associés à l'activité de la maladie mais Aucune spécificité des autoanticorps ne peut être considéré comme un marqueur de poussée du LES dans notre série.
- Un suivi par le dosage des composants C3 et C4 du complément et une électrophorèse des protéines sérique est très commode. En effet une diminution du taux du C3 et/ou du C4 et un profil électrophorétique en faveur d'une réaction inflammatoire sont des indices en faveur d'une poussée en cours ou éventuellement éminente.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples de maladies auto-immunes	10
Tableau 2 : Manifestations neuropsychiatriques du LES.....	34
Tableau 3 : Le profil complémentaire au cours du LES.	38
Tableau 4 : Evolution des critères de classification du LES.	40
Tableau 5 : Principaux médicaments inducteurs du lupus.....	42
Tableau 6 : Caractéristiques et associations cliniques des principaux autoanticorps retrouvés au cours du LES.....	69
Tableau 7 : Les autoanticorps spécifiquement pathogènes au cours du LES.....	72
Tableau 8 : Répartition des patients selon la situation familiale.	95
Tableau 9 : Répartition des patients selon la wilaya d'origine.	96
Tableau 10: Les premiers signes d'appel.....	97
Tableau 11 : Les manifestations cliniques observés chez les patients.....	97
Tableau 12 : Les signes généraux.	98
Tableau 13 : Les manifestation Cutané-Muqueuses.....	98
Tableau 14 : Les manifestation néphrologiques.	98
Tableau 15 : Les manifestation articulaires.....	99
Tableau 16 : Les manifestation hématologiques.....	99
Tableau 17 : L'atteinte des séreuses.	99
Tableau 18 : Récapitulatif des manifestations cliniques cumulatives observées chez nos patients.....	100
Tableau 19: Le nombre des critères présents et retenus lors du diagnostic.	101
Tableau 20 : Les critères de diagnostic présents et retenus lors du diagnostic.....	101
Tableau 21 : Les maladies auto-immunes associées au LES.....	102
Tableau 22: Le nombre de cas familiaux de LES.....	102
Tableau 23 : Le lien de parenté des cas familiaux de LES.....	103
Tableau 24 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie le jour du prélèvement.....	103
Tableau 25 : répartition selon la classe des traitements immunosuppresseurs utilisées.....	104
Tableau 26 : Liste des autres médicaments immunosuppresseurs prescrits.....	104
Tableau 27 : Exploration des composants du complément.	105
Tableau 28 : analyse électrophorétique des protéines sériques	105
Tableau 29 : Présence des anticorps antinucléaires.	106
Tableau 30 : Aspects de la fluorescence sur les cellules HEp-2000.....	106
Tableau 31 : Répartition selon le titre des anticorps anti-nucléaires.	107
Tableau 32 : Nombre de Spécificités d'anticorps identifiées.	107
Tableau 33 : Spécificités des anticorps anti-nucléaires.....	108
Tableau 34 : Les Anti-antigènes nucléaires insolubles.	108
Tableau 35 : Aspects de la fluorescence et spécificités des anticorps indentifiées.....	109
Tableau 36 : Présence des anticorps antiphospholipides et de leurs spécificités.....	110
Tableau 37 : Présence des anti-C1q.	110
Tableau 38 : Présence des anti-CCP.	110
Tableau 39 : Nombre Total Autoanticorps	111
Tableau 40 : Liste et caractéristiques des cas de LES séro-négatif au moment du diagnostic.	111
Tableau 41 : Association entre les anti-ADNn et les manifestations cliniques.	113
Tableau 42 : Association entre les anti-ADNn et les manifestations gynéco-obstétriques.	113
Tableau 43 : Association entre les anticorps anti-Nucléosome et les manifestations cliniques.	114
Tableau 44 : Association entre les anticorps anti-Histone et les manifestations cliniques.	115

Tableau 45 : Association anticorps anti-antigènes nucléaires insolubles avec certaines manifestations cliniques.	116
Tableau 46 : Association entre les anticorps anti-Sm et les manifestations cliniques.....	117
Tableau 47 : Association entre les anticorps anti-RNP et les manifestations cliniques.	118
Tableau 48 : Association entre les anticorps anti-SSA et les manifestations cliniques.....	119
Tableau 49 : Association entre les anticorps anti-SSB et les manifestations cliniques.	120
Tableau 50 : Association entre les anticorps anti-Ribosome et les manifestations cliniques.....	121
Tableau 51 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations cliniques.	122
Tableau 52 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations gynéco-obstétriques.	123
Tableau 53 : Association entre les anticorps anti-phospholipides et les manifestations thrombotiques.	124
Tableau 54 : Association entre les anticorps anti-C1q et les manifestations cliniques.	125
Tableau 55 : Analyse des autoanticorps en fonction de l'âge au diagnostic.....	126
Tableau 56 : Analyse du titre et du nombre des spécificités des AAN en fonction de l'âge au diagnostic.....	127
Tableau 57 : Analyse des autoanticorps en fonction de la durée du suivi depuis le diagnostic.	128
Tableau 58 : Analyse du titre et du nombre des spécificités des AAN en fonction de la durée du suivi depuis le diagnostic.....	128
Tableau 59 : Relation des différents paramètres avec l'état clinique des patients (Poussée/Rémission)	129
Tableau 60 : Diminution des taux des composants du complément en fonction de la présence des autoanticorps	130
Tableau 61 : Données épidémiologiques en fonction du sexe.....	131
Tableau 62 : Manifestations cliniques en fonction du sexe.	132
Tableau 63 : Les autoanticorps en fonction du sexe.	133
Tableau 64 : Fréquence comparée des données épidémiologiques.....	135
Tableau 65 : Fréquence comparée des manifestations cliniques au début de la maladie.	136
Tableau 66 : Fréquence comparée des manifestations cliniques cumulatives.	138
Tableau 67 : Fréquence comparée des critères de classification de l'ACR 1997 utilisés.	139
Tableau 68 : Fréquence comparée des traitement immunosuppresseurs prescrits.	140
Tableau 69 : Comparaison des fréquence des autoanticorps au cours du LES.	143
Tableau 70 : Comparaison des combinaisons des différents anticorps anti-chromatine selon l'atteinte rénale.	144
Tableau 71 : Comparaison des associations des anti-C1q avec certaines manifestations cliniques.	147
Tableau 72 : Comparaison des données épidémiologiques selon le sexe	151
Tableau 73 : Manifestations cliniques selon le sexe	152
Tableau 74 : Comparaison de la fréquence des autoanticorps et la diminution du taux du complément.....	153

Liste des figures

Figure 1 : Mécanismes de la mort cellulaire et libération des antigènes nucléaires	16
Figure 2 : Mécanismes pathogéniques des corps apoptotiques.	17
Figure 3 : Mécanisme pathogénique général du LES	24
Figure 4 : Immunophysiopathologie du LES	24
Figure 5 : Structure de la chromatine (nucléosome, ADN et histone).	51
Figure 6 : Structure du complexe SSA/SSB/RNP.....	52
Figure 7 : Structure du complexe Sm/RNP	54
Figure 8 : induction des phénomènes inflammatoires par les anticorps anti-C1q.	61
Figure 9 : Immuno-physiopathologie de la néphrite lupique.....	63
Figure 10 : Principe de la technique d'IFI sur cellules HEp-2000.....	78
Figure 11 : Etapes de la technique de la recherche des AAN par IFI sur HEp-2000.	80
Figure 12 : Aspects de la fluorescence du noyau des cellules HEp-2000.	82
Figure 13 : Etapes de la technique d'immunodot pour l'identification des AAN.....	84
Figure 14 : Lecture et interprétation des bandelettes d'immunodot.	85
Figure 15 : Structure de Crithidia lucilae	85
Figure 16 : Anti-ADNn positif sur Crithidia Lucilae.	86
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.....	91
Figure 18 : Répartition selon l'âge des patients	92
Figure 19 : répartition des patients selon l'âge au début des premiers signes d'appel.....	92
Figure 20 : Répartition selon l'âge au moment du diagnostic.....	93
Figure 21 : Durée entre le début des symptômes et le diagnostic.....	93
Figure 22 : Répartition selon la durée de suivi de puis le diagnostic	94
Figure 23 : Répartition selon la durée d'évolution globale de la maladie.....	94
Figure 24 : Répartition des patients selon le centre de recrutement	95
Figure 25 : Répartition des aspects de la fluorescence du noyau sur les cellules HEp-2000.	106

Annexe I

....., Le/...../2016

Fiche de travail N° :/.....

PATIENT :

NOM :		Date de Naissance :/...../.....
Prénom :		Lieu de Naissance :	
Profession :		N° Tel /Adresse :	
Situation famil. :			

SUIVI MEDICAL :

Médecin présentant le dossier :	Médecin Traitant :
Service / Hôpital : /	N° Dossier :

DIAGNOSTIC : **LES Confirmé.**

Date de Diagnostic :/...../.....	Date de début (Présumée) :/...../.....
--	--

OBSERVATION MEDICALE :

Signes cliniques		Observation (Date / Chronologie)
Les premiers Signes d'appel		
Signes généraux		
Manifestations cutanéomuqueuses		

Manifestations néphrologiques (rénales)			
Manifestations ostéo-articulaires			
Manifestations hématologiques			
Manifestations cardio-vasculaires			
Manifestations digestives			
Manifestations neurologiques			
Manifestations Obstétricales			
Autres Manifestations			
EVOLUTION ET COMPLICATION :			

Critères de classification :

Signes cutanéomuqueux :	1. Erythème malaire.	
	2. Lupus discoïde d'une zone exposée au soleil.	
	3. Photosensibilité.	
	4. Ulcérations orales.	
Signes systémiques :	5. Arthrite non déformante.	
	6. Pleurésie ou péricardite.	
	7. Protéinurie ou cylindres urinaires cellulaires.	
	8. Crises comitiales ou psychose sans autre étiologie.	
Signes biologiques :	9. Anémie hémolytique, ou leucopénie, ou lymphopénie ou thrombocytopénie.	
	10. Présence d'anticorps anti-ADN ou anti-Sm, ou test VDRL faussement positif (syphilis) ou présence d'un anticoagulant circulant, ou d'anticorps antiphospholipides.	
	11. Présence d'anticorps antinucléaires.	
TOTAL (Récap.) :		

Autre(s) maladie(s) auto-immune(s) associée(s) :

Laquelle ?, quel auto-Ac ?	Date de début (de Dgc)	Observation

*** Cas similaire dans la famille, si OUI ; nombre et description :**

-
-
-

*** Eventuels facteurs environnementaux :**

-
-
-

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :*** Bilan immunologique antérieur :**

Examen :	Résultats (Technique ; Normes)	Observation (Date ; Laboratoire)
Recherche des Ac anti-nucléaires par IFI	Aspect :	
	Titre :	
Identification des Ac anti-Antigènes nucléaires solubles		
Recherche des Ac anti-ADNn		
Recherche des Ac Antiphospholipides		
Autres		

*** Autres bilans antérieurs :**

- .
- .
- .
- .

THERAPEUTIQUE ACTUELLE :

Traitements	Posologie	Durée	Observation

Liste des Abréviations

AAN :	Anticorps Anti-nucléaire (ANA = Anti-Nuclear Antibody).
Ac :	Anticorps.
ACL :	Anticoprs Anti-Cardiolipine.
ACR :	American College of Rheumatology.
ADN :	Acide Désoxyrubonucléïque.
ADNdb :	ADN double brin (dsDNA = double stranded DNA).
ADNn :	ADN natif (nDNA = natif DNA).
Ag :	Antigène.
Anti-β2-GPI :	Anti-β2-Glycoprotéine I.
APL :	Anticorps Anti-Phospholipide.
BAVc :	Bloc Auriculo-Ventriculaire congénital.
BCR :	B Cell Receptor (Récepteur pour l'antigène du lymphocyte B).
BILAG :	British Isles Lupus Assessment Group.
BlyS :	B Lymphocyte Stimulator.
CCP :	Citrullinated Cyclic Peptides (Peptides Cycliques Citrullinés).
CD :	Cellule Dendritique.
CI :	Complexe Immun.
CIC :	Complexe Immun Circulant.
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
CPA :	Cellule présentatrice de l'antigène.
CRP :	C Reactive Protein (Protéine C réactive).
ECLAM :	European Consensus Lupus Activity Measurement.
ELISA :	Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (technique immuno-enzymatique).
EPPS :	Electrophorèse des Protéines Sériques.
HEp-2 (2000) :	Human Epithelioma cells 2 (ou 2000).
IFI :	Immunofluorescence Indirecte.
IFN α :	Interféron α.
IgA :	Immunoglobuline A.
IgG :	Immunoglobuline G.
IgM :	Immunoglobuline M.
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique.

IL :	Interleukine.
LA :	Lupus Anticoagulant.
LES :	Lupus Erythémateux Systémique (SLE = Systemic Lupus Erythematosus).
MCP-1 :	Monocyte Chemoattractant Protein 1.
NETs :	Neutrophil Extracellular Traps.
NL :	Néphropathie Lupique.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
PBS :	Phosphate Buffered Saline.
PCNA :	Proliferating Cell Nuclear Antigen.
PR :	Polyarthrite Rhumatoïde.
RNP :	Ribo-Nucleo-Protein.
ROS :	Reactive Oxygen Species (= Radicaux Libres Oxygénés).
SAPL :	Syndrome des Anticorps Anti-Phospholipide.
SLEDAI :	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.
SLICC :	Systemic Lupus International Collaboratory Clinics.
Sm :	Antigène Smith (U2-U6 RNP).
SNC :	Système Nerveux Central.
SSA :	Sjögren's Syndrome Antigen A (Antigène A du syndrome sec).
SSB :	Sjögren's syndrome Antigen B (= TRIM 21) (Antigène B du syndrome sec).
TCR :	T Cell Receptor (Récepteur pour l'antigène du lymphocyte T).
TFh :	T lymphocyte Follicular helper (lymphocyte T folliculaire auxiliaire).
Th :	T helper (lymphocyte T auxiliaire).
TLR :	Toll-Like Receptor.
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor α .
UV :	Ultraviolet (Rayons de lumière).
VS :	Vitesse de Sédimentation.

Références bibliographiques

1. Bizzaro, N., *Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence*. *Autoimmun Rev*, 2007. **6**(6): p. 325-33.
2. Stinton, L.M. and M.J. Fritzler, *A clinical approach to autoantibody testing in systemic autoimmune rheumatic disorders*. *Autoimmun Rev*, 2007. **7**(1): p. 77-84.
3. Hoffman, I.E., et al., *Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(9): p. 1155-8.
4. Defendenti, C., et al., *Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies*. *Autoimmun Rev*, 2011. **10**(3): p. 150-4.
5. Aringer, M. and E. Vital, *Lots of autoantibodies equal lupus?* *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(1): p. 102.
6. Radanova, M., et al., *Anti-C1q autoantibodies specific against the globular domain of the C1qB-chain from patient with lupus nephritis inhibit C1q binding to IgG and CRP*. *Immunobiology*, 2012. **217**(7): p. 684-91.
7. Norman, R.A., *The History of Lupus Erythematosus and Discoid Lupus: From Hippocrates to the Present*. *Lupus Open Access*, 2016. **1**(1): p. 102.
8. Mallavarapu, R.K. and E.W. Grimsley, *The history of lupus erythematosus*. *South Med J*, 2007. **100**(9): p. 896-8.
9. Alarcon-Riquelme, M.E., *The genetics of systemic lupus erythematosus*. *J Autoimmun*, 2005. **25** Suppl: p. 46-8.
10. Perdriger, A., S. Werner-Leyval, and K. Rollot-Elamrani, *The genetic basis for systemic lupus erythematosus*. *Joint Bone Spine*, 2003. **70**(2): p. 103-8.
11. Deapen, D., et al., *A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1992. **35**(3): p. 311-8.
12. AS, J.d., et al., *Systemic Lupus Erythematosus: Old and New Susceptibility Genes versus Clinical Manifestations*. *Curr Genomics*, 2014. **15**(1): p. 52-65.
13. Deng, Y. and B.P. Tsao, *Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era*. *Nat Rev Rheumatol*, 2010. **6**(12): p. 683-92.
14. Harley, I.T., et al., *Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies*. *Nat Rev Genet*, 2009. **10**(5): p. 285-90.
15. Ramos, P.S., et al., *Genes associated with SLE are targets of recent positive selection*. *Autoimmune Dis*, 2014. **2014**: p. 203435.
16. Vaughn, S.E., et al., *Genetic susceptibility to lupus: the biological basis of genetic risk found in B cell signaling pathways*. *J Leukoc Biol*, 2012. **92**(3): p. 577-91.
17. Rullo, O.J. and B.P. Tsao, *Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72** Suppl 2: p. ii56-61.
18. Teruel, M. and M.E. Alarcon-Riquelme, *The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned*. *J Autoimmun*, 2016. **74**: p. 161-175.
19. Ghodke-Puranik, Y. and T.B. Niewold, *Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review*. *J Autoimmun*, 2015. **64**: p. 125-36.
20. Deng, Y. and B.P. Tsao, *Advances in lupus genetics and epigenetics*. *Curr Opin Rheumatol*, 2014. **26**(5): p. 482-92.
21. Barbhuiya, M. and K.H. Costenbader, *Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. **28**(5): p. 497-505.
22. Poole, B.D., et al., *Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus*. *Autoimmunity*, 2006. **39**(1): p. 63-70.

23. Kuhn, A., J. Wenzel, and H. Weyd, *Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2014. **47**(2): p. 148-62.
24. Arnson, Y., Y. Shoenfeld, and H. Amital, *Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity*. J Autoimmun, 2010. **34**(3): p. J258-65.
25. Verthelyi, D. and S.A. Ahmed, *17 beta-estradiol, but not 5 alpha-dihydrotestosterone, augments antibodies to double-stranded deoxyribonucleic acid in nonautoimmune C57BL/6J mice*. Endocrinology, 1994. **135**(6): p. 2615-22.
26. Grimaldi, C.M., et al., *Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation*. J Clin Invest, 2002. **109**(12): p. 1625-33.
27. Absher, D.M., et al., *Genome-wide DNA methylation analysis of systemic lupus erythematosus reveals persistent hypomethylation of interferon genes and compositional changes to CD4+ T-cell populations*. PLoS Genet, 2013. **9**(8): p. e1003678.
28. Kaplan, M.J., *Apoptosis in systemic lupus erythematosus*. Clin Immunol, 2004. **112**(3): p. 210-8.
29. Pieterse, E. and J. van der Vlag, *Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 164.
30. Doyle, H.A. and M.J. Mamula, *Autoantigenesis: the evolution of protein modifications in autoimmune disease*. Curr Opin Immunol, 2012. **24**(1): p. 112-8.
31. Deshmukh, U.S., et al., *Epitope spreading within lupus-associated ribonucleoprotein antigens*. Clin Immunol, 2005. **117**(2): p. 112-20.
32. Arbuckle, M.R., et al., *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2003. **349**(16): p. 1526-33.
33. Odendahl, M., et al., *Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus*. J Immunol, 2000. **165**(10): p. 5970-9.
34. Gao, N., et al., *Impaired suppressive capacity of activation-induced regulatory B cells in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(10): p. 2849-61.
35. Heinemann, K., et al., *Decreased IL-10(+) regulatory B cells (Bregs) in lupus nephritis patients*. Scand J Rheumatol, 2016. **45**(4): p. 312-6.
36. Gatto, M., et al., *Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(4): p. 523-36.
37. Crispin, J.C., et al., *Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances*. Trends Mol Med, 2010. **16**(2): p. 47-57.
38. Nambiar, M.P., et al., *Dissecting the molecular mechanisms of TCR zeta chain downregulation and T cell signaling abnormalities in human systemic lupus erythematosus*. Int Rev Immunol, 2004. **23**(3-4): p. 245-63.
39. Crispin, J.C., et al., *Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys*. J Immunol, 2008. **181**(12): p. 8761-6.
40. Le Coz, C., et al., *Circulating TFH subset distribution is strongly affected in lupus patients with an active disease*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e75319.
41. Bonelli, M., J.S. Smolen, and C. Scheinecker, *Treg and lupus*. Ann Rheum Dis, 2010. **69** Suppl 1: p. i65-66.
42. Son, M., S.J. Kim, and B. Diamond, *SLE-associated risk factors affect DC function*. Immunol Rev, 2016. **269**(1): p. 100-17.
43. Mackern-Oberti, J.P., et al., *Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(2): p. 127-39.
44. Mackern-Oberti, J.P., et al., *Contribution of dendritic cells to the autoimmune pathology of systemic lupus erythematosus*. Immunology, 2015. **146**(4): p. 497-507.

45. Talaat, R.M., et al., *Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity*. Cytokine, 2015. **72**(2): p. 146-53.
46. Lu, R., et al., *Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies*. J Autoimmun, 2016. **74**: p. 182-193.
47. Pers, J.O., et al., *BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases*. Ann N Y Acad Sci, 2005. **1050**: p. 34-9.
48. Ledford, H., *After half-century's wait, approval paves path for new lupus drugs*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 400.
49. Navarra, S.V., et al., *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2011. **377**(9767): p. 721-31.
50. Li, J., et al., *Significance of CD163-Positive Macrophages in Proliferative Glomerulonephritis*. Am J Med Sci, 2015. **350**(5): p. 387-92.
51. Bengtsson, A.A., et al., *Low production of reactive oxygen species in granulocytes is associated with organ damage in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(3): p. R120.
52. Smith, C.K. and M.J. Kaplan, *The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol, 2015. **27**(5): p. 448-53.
53. Tsokos, G.C., *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2011. **365**(22): p. 2110-21.
54. Moroni, G. and C. Ponticelli, *The multifaceted aspects of refractory lupus nephritis*. Expert Rev Clin Immunol, 2015. **11**(2): p. 281-8.
55. Craft, J.E., *Dissecting the immune cell mayhem that drives lupus pathogenesis*. Sci Transl Med, 2011. **3**(73): p. 73ps9.
56. Gatto, M., et al., *Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review*. J Autoimmun, 2016. **69**: p. 1-11.
57. Manson, J.J., et al., *Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(5): p. R154.
58. Barile-Fabris, L., M.F. Hernandez-Cabrera, and J.A. Barragan-Garfias, *Vasculitis in systemic lupus erythematosus*. Curr Rheumatol Rep, 2014. **16**(9): p. 440.
59. Chan, V.S., et al., *Distinct roles of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2012. **11**(12): p. 890-7.
60. Munoz, L.E., et al., *The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(5): p. 280-9.
61. Tsokos, G.C., et al., *New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. Nat Rev Rheumatol, 2016. **12**(12): p. 716-730.
62. Pons-Estel, G.J., M.F. Ugarte-Gil, and G.S. Alarcon, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(8): p. 799-814.
63. Stojan, G. and M. Petri, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update*. Curr Opin Rheumatol, 2018. **30**(2): p. 144-150.
64. Uramoto, K.M., et al., *Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(1): p. 46-50.
65. Rees, F., et al., *The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 136-41.
66. Huemer, C., et al., *Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria*. J Rheumatol, 2001. **28**(9): p. 2116-9.

67. Borchers, A.T., et al., *The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(5): p. A277-87.
68. Feldman, C.H., et al., *Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(3): p. 753-63.
69. Brinks, R., et al., *Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030*. *Lupus*, 2014. **23**(13): p. 1407-11.
70. Lu, L.J., et al., *Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease*. *Lupus*, 2010. **19**(2): p. 119-29.
71. Zou, Y.F., et al., *Prevalence of systemic lupus erythematosus and risk factors in rural areas of Anhui Province*. *Rheumatol Int*, 2014. **34**(3): p. 347-56.
72. Fava, A. and M. Petri, *Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management*. *J Autoimmun*, 2019. **96**: p. 1-13.
73. Okon, L.G. and V.P. Werth, *Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013. **27**(3): p. 391-404.
74. Ramos-Casals, M., et al., *Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2006. **85**(2): p. 95-104.
75. Spina, M.F., et al., *Clinical and radiological picture of Jaccoud arthropathy in the context of systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2008. **67**(5): p. 728-9.
76. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. *Kidney Int*, 2004. **65**(2): p. 521-30.
77. Tektonidou, M.G., F. Sotsiou, and H.M. Moutsopoulos, *Antiphospholipid syndrome (APS) nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS*. *J Rheumatol*, 2008. **35**(10): p. 1983-8.
78. Sciascia, S., et al., *Renal involvement in antiphospholipid syndrome*. *Nat Rev Nephrol*, 2014. **10**(5): p. 279-89.
79. Horta-Baas, G., et al., *Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: Comparison of graft survival with other causes of end-stage renal disease*. *Reumatol Clin*, 2017.
80. Sciascia, S., et al., *Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review*. *J Neurol*, 2014. **261**(9): p. 1706-14.
81. Romero-Diaz, J., D. Isenberg, and R. Ramsey-Goldman, *Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63 Suppl 11**: p. S37-46.
82. Nuttall, A. and D.A. Isenberg, *Assessment of disease activity, damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: new aspects*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013. **27**(3): p. 309-18.
83. Webb, R., et al., *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**(1): p. 151-6.
84. Bundhun, P.K., A. Kumari, and F. Huang, *Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(37): p. e8086.
85. Livingston, B., A. Bonner, and J. Pope, *Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **42**(3): p. 271-80.

86. Martinez-Barrio, J., et al., *Juvenile, adult and late-onset systemic lupus erythematosus: a long term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(6): p. 788-94.
87. Sohn, I.W., et al., *Late-onset systemic lupus erythematosus: Is it "mild lupus"?* Lupus, 2018. **27**(2): p. 235-242.
88. Tan, T.C., et al., *Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population*. J Rheumatol, 2012. **39**(4): p. 759-69.
89. Telles, R.W., et al., *Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients*. Rheumatol Int, 2013. **33**(2): p. 467-73.
90. Harzallah, A., et al., *Predictive factors of mortality in a tunisian cohort with systemic lupus erythematosus*. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017. **28**(4): p. 792-798.
91. Tektonidou, M.G., et al., *Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(12): p. 2009-2016.
92. Cartella, S., et al., *Evaluation of mortality, disease activity, treatment, clinical and immunological features of adult and late onset systemic Lupus erythematosus*. Autoimmunity, 2013. **46**(6): p. 363-8.
93. Sturfelt, G. and L. Truedsson, *Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(8): p. 458-68.
94. Petri, M., et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(8): p. 2677-86.
95. Wolf, L., et al., *Classification criteria for systemic lupus erythematosus. Frequency in normal patients*. JAMA, 1976. **236**(13): p. 1497-9.
96. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
97. Ungprasert, P., et al., *Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria*. Lupus, 2017. **26**(3): p. 240-247.
98. Hartman, E.A.R., et al., *Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis*. Autoimmun Rev, 2018. **17**(3): p. 316-322.
99. He, Y. and A.H. Sawalha, *Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms*. Curr Opin Rheumatol, 2018. **30**(5): p. 490-497.
100. Pretel, M., L. Marques, and A. Espana, *Drug-induced lupus erythematosus*. Actas Dermosifiliogr, 2014. **105**(1): p. 18-30.
101. Morel, N., et al., *[Neonatal lupus syndrome: Literature review]*. Rev Med Interne, 2015. **36**(3): p. 159-66.
102. Johnson, B., *Overview of neonatal lupus*. J Pediatr Health Care, 2014. **28**(4): p. 331-41.
103. Gladman, D.D., A. Chalmers, and M.B. Urowitz, *Systemic lupus erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor*. J Rheumatol, 1978. **5**(2): p. 142-7.
104. Ugarte-Gil, M.F. and G.S. Alarcon, *Incomplete Systemic Lupus Erythematosus: Early Diagnosis or Overdiagnosis?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(3): p. 285-7.
105. Swaak, A.J., et al., *Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(1): p. 89-94.
106. Al Daabil, M., et al., *Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: long-term follow-up*. Int J Clin Pract, 2014. **68**(12): p. 1508-13.

107. Steiman, A.J., et al., *Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(4): p. 511-8.
108. Gladman, D.D., et al., *Clinically active serologically quiescent systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2003. **30**(9): p. 1960-2.
109. Sherer, Y., et al., *Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients*. Semin Arthritis Rheum, 2004. **34**(2): p. 501-37.
110. Yaniv, G., et al., *A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(1): p. 75-9.
111. Reed, J.H., M.W. Jackson, and T.P. Gordon, *B cell aptopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens*. J Autoimmun, 2008. **31**(3): p. 263-7.
112. Meroni, P.L. and P.H. Schur, *ANA screening: an old test with new recommendations*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(8): p. 1420-2.
113. Rouquette, A.M., C. Desgruelles, and P. Laroche, *Evaluation of the new multiplexed immunoassay, FIDIS, for simultaneous quantitative determination of antinuclear antibodies and comparison with conventional methods*. Am J Clin Pathol, 2003. **120**(5): p. 676-81.
114. Damoiseaux, J., et al., *Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(6): p. 555-63.
115. Shoenfeld, Y., et al., *EASI - The European Autoimmunity Standardisation Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1109**: p. 138-44.
116. Damoiseaux, J., et al., *From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(4): p. 539-46.
117. Ceppellini, R., E. Polli, and F. Celada, *A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus*. Proc Soc Exp Biol Med, 1957. **96**(3): p. 572-4.
118. Chien, J.W. and C.Y. Lin, *Autoantibodies to dsDNA, Ro/SSA, and La/SSB in systemic lupus erythematosus*. Adv Clin Chem, 2003. **37**: p. 129-72.
119. Yung, S. and T.M. Chan, *Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis--the emerging mechanisms*. Autoimmun Rev, 2008. **7**(4): p. 317-21.
120. Nasiri, S., et al., *Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British Isles Lupus Assessment Group Index in patients of rheumatology clinic*. Rheumatol Int, 2010. **30**(12): p. 1605-9.
121. Deshmukh, U.S., H. Bagavant, and S.M. Fu, *Role of anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis*. Autoimmun Rev, 2006. **5**(6): p. 414-8.
122. Tsai, C.Y., et al., *Polyclonal IgG anti-dsDNA antibodies exert cytotoxic effect on cultured rat mesangial cells by binding to cell membrane and augmenting apoptosis*. Scand J Rheumatol, 1993. **22**(4): p. 162-71.
123. Suenaga, R. and N.I. Abdou, *Cationic and high affinity serum IgG anti-dsDNA antibodies in active lupus nephritis*. Clin Exp Immunol, 1993. **94**(3): p. 418-22.
124. Vordenbaumen, S., et al., *High diagnostic accuracy of histone H4-IgG autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(3): p. 533-537.
125. Dieker, J., et al., *Autoantibodies against Modified Histone Peptides in SLE Patients Are Associated with Disease Activity and Lupus Nephritis*. PLoS One, 2016. **11**(10): p. e0165373.
126. Shen, G.Q., Y. Shoenfeld, and J.B. Peter, *Anti-DNA, antihistone, and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus*. Clin Rev Allergy Immunol, 1998. **16**(3): p. 321-34.
127. van der Vlag, J. and J.H. Berden, *Lupus nephritis: role of antinucleosome autoantibodies*. Semin Nephrol, 2011. **31**(4): p. 376-89.

128. Gonzalez, D.A., et al., *Anti-ENA profiles related with anti-SS-A/Ro. The detection of Ro52 and Ro60 according to the presence of SS-B/La, and ANA pattern and titer.* Immunol Lett, 2014. **161**(1): p. 6-12.
129. Chen, X. and S.L. Wolin, *The Ro 60 kDa autoantigen: insights into cellular function and role in autoimmunity.* J Mol Med (Berl), 2004. **82**(4): p. 232-9.
130. Oke, V. and M. Wahren-Herlenius, *The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: a critical review.* J Autoimmun, 2012. **39**(1-2): p. 77-82.
131. Higgs, R., et al., *Self protection from anti-viral responses--Ro52 promotes degradation of the transcription factor IRF7 downstream of the viral Toll-Like receptors.* PLoS One, 2010. **5**(7): p. e11776.
132. Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block.* Lupus, 2005. **14**(9): p. 660-4.
133. Zuppa, A.A., et al., *Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature.* Autoimmun Rev, 2017. **16**(4): p. 427-432.
134. Bockle, B.C., G. Stanarevic, and N.T. Sepp, *Detection of Ro/SS-A antibodies in lupus erythematosus: what does it mean for the dermatologist?* J Am Acad Dermatol, 2013. **68**(3): p. 385-94.
135. Kurien, B.T., et al., *Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen.* Clin Exp Immunol, 2000. **120**(1): p. 209-17.
136. Granito, A., et al., *Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis.* Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(6): p. 831-8.
137. Strandberg, L., et al., *Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies.* Lupus, 2006. **15**(6): p. 346-53.
138. Santos-Pardo, I., et al., *Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: Present and future perspectives.* Int J Cardiol, 2015. **184**: p. 244-50.
139. Fritsch, C., et al., *52-kDa Ro/SSA epitopes preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block.* Arthritis Res Ther, 2006. **8**(1): p. R4.
140. Strandberg, L., et al., *Antibodies to amino acid 200-239 (p200) of Ro52 as serological markers for the risk of developing congenital heart block.* Clin Exp Immunol, 2008. **154**(1): p. 30-7.
141. Eftekhari, P., et al., *Anti-SSA/Ro52 autoantibodies blocking the cardiac 5-HT4 serotonergic receptor could explain neonatal lupus congenital heart block.* Eur J Immunol, 2000. **30**(10): p. 2782-90.
142. Arce-Salinas, C.A., M.A. Carmona-Escamilla, and F. Rodriguez-Garcia, *Complete atrioventricular block as initial manifestation of systemic lupus erythematosus.* Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(2): p. 344-6.
143. Yu, C., C. Chang, and J. Zhang, *Immunologic and genetic considerations of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review.* J Autoimmun, 2013. **41**: p. 34-45.
144. Venables, P.J., *Mixed connective tissue disease.* Lupus, 2006. **15**(3): p. 132-7.
145. Robson, M.G., *Toll-like receptors and renal disease.* Nephron Exp Nephrol, 2009. **113**(1): p. e1-7.
146. To, C.H. and M. Petri, *Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus?* Arthritis Rheum, 2005. **52**(12): p. 4003-10.
147. Faria, A.C., K.S. Barcellos, and L.E. Andrade, *Longitudinal fluctuation of antibodies to extractable nuclear antigens in systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 2005. **32**(7): p. 1267-72.
148. Hitchon, C.A. and C.A. Peschken, *Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2007. **16**(3): p. 186-94.
149. Basu, D. and J.D. Reveille, *Anti-scl-70.* Autoimmunity, 2005. **38**(1): p. 65-72.
150. Mahler, M., et al., *Anti-Scl-70 (topo-I) antibodies in SLE: Myth or reality?* Autoimmun Rev, 2010. **9**(11): p. 756-60.

151. Mahler, M., E.D. Silverman, and M.J. Fritzler, *Novel diagnostic and clinical aspects of anti-PCNA antibodies detected by novel detection methods*. *Lupus*, 2010. **19**(13): p. 1527-33.
152. Fredi, M., et al., *Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2014. **23**(7): p. 672-7.
153. Monti, S., C. Montecucco, and L. Cavagna, *Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease*. *Curr Opin Rheumatol*, 2017. **29**(6): p. 612-617.
154. Eber, T., J. Chapman, and Y. Shoenfeld, *Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality?* *Lupus*, 2005. **14**(8): p. 571-5.
155. Carmona-Fernandes, D., et al., *Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile*. *BMC Med*, 2013. **11**: p. 98.
156. Toubi, E. and Y. Shoenfeld, *Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies*. *Autoimmun Rev*, 2007. **6**(3): p. 119-25.
157. Rekvig, O.P., et al., *Autoantibodies in lupus: culprits or passive bystanders?* *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(8): p. 596-603.
158. de Macedo, P.A., et al., *Antibodies to ribosomal P proteins in lupus nephritis: a surrogate marker for a better renal survival?* *Autoimmun Rev*, 2011. **10**(3): p. 126-30.
159. Zandman-Goddard, G., J. Chapman, and Y. Shoenfeld, *Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome*. *Semin Arthritis Rheum*, 2007. **36**(5): p. 297-315.
160. Hanly, J.G., et al., *Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(3): p. 843-53.
161. Hanly, J.G., et al., *Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(10): p. 1726-32.
162. Karassa, F.B., et al., *Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(1): p. 312-24.
163. Jarpa, E., et al., *Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity*. *Lupus*, 2011. **20**(1): p. 58-66.
164. Gomez-Puerta, J.A. and R. Cervera, *Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome*. *J Autoimmun*, 2014. **48-49**: p. 20-5.
165. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies*. *Lupus*, 2011. **20**(2): p. 206-18.
166. Erkan, D., et al., *Antiphospholipid Syndrome Clinical Research Task Force report*. *Lupus*, 2011. **20**(2): p. 219-24.
167. Pengo, V., et al., *Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome*. *J Thromb Haemost*, 2010. **8**(2): p. 237-42.
168. Nalli, C., et al., *Management of recurrent thrombosis in antiphospholipid syndrome*. *Curr Rheumatol Rep*, 2014. **16**(3): p. 405.
169. Sciascia, S., et al., *GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(8): p. 1397-403.
170. Dragon-Durey, M.A., et al., *Autoantibodies against complement components and functional consequences*. *Mol Immunol*, 2013. **56**(3): p. 213-21.
171. Orbai, A.M., et al., *Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2015. **24**(1): p. 42-9.
172. Kallenberg, C.G., *Anti-C1q autoantibodies*. *Autoimmun Rev*, 2008. **7**(8): p. 612-5.
173. Beurskens, F.J., R.A. van Schaarenburg, and L.A. Trouw, *C1q, antibodies and anti-C1q autoantibodies*. *Mol Immunol*, 2015. **68**(1): p. 6-13.

174. Meyer, O.C., et al., *Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(3): p. R87.
175. Mahler, M., R.A. van Schaarenburg, and L.A. Trouw, *Anti-C1q autoantibodies, novel tests, and clinical consequences*. *Front Immunol*, 2013. **4**: p. 117.
176. Marto, N., et al., *Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(3): p. 444-8.
177. Gargiulo Mde, L., et al., *Association between the presence of anti-C1q antibodies and active nephritis in patients with systemic lupus erythematosus*. *Medicina (B Aires)*, 2015. **75**(1): p. 23-8.
178. Katsumata, Y., et al., *Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(8): p. 2436-44.
179. Zhang, C.Q., et al., *Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus disease activity and lupus nephritis in northeast of China*. *Clin Rheumatol*, 2011. **30**(7): p. 967-73.
180. Trad, B., et al., *Anti-C1q antibodies and systemic lupus erythematosus in the Tunisian population*. *Pathol Biol (Paris)*, 2013. **61**(3): p. 113-6.
181. Hristova, M.H. and V.S. Stoyanova, *Autoantibodies against complement components in systemic lupus erythematosus - role in the pathogenesis and clinical manifestations*. *Lupus*, 2017. **26**(14): p. 1550-1555.
182. Pradhan, V., et al., *A study on anti-mannose binding lectin (anti-MBL) antibodies and serum MBL levels in Indian systemic lupus erythematosus patients*. *Rheumatol Int*, 2013. **33**(6): p. 1533-9.
183. Meszaros, T., et al., *C1-inhibitor autoantibodies in SLE*. *Lupus*, 2010. **19**(5): p. 634-8.
184. Blanc, C., et al., *Anti-factor H autoantibodies in C3 glomerulopathies and in atypical hemolytic uremic syndrome: one target, two diseases*. *J Immunol*, 2015. **194**(11): p. 5129-38.
185. Pradhan, V.D., et al., *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies*. *J Assoc Physicians India*, 2004. **52**: p. 533-7.
186. Skare, T.L., et al., *Anti-CCP in systemic lupus erythematosus patients: a cross sectional study in Brazilian patients*. *Clin Rheumatol*, 2013. **32**(7): p. 1065-70.
187. Janko, C., et al., *Inflammatory clearance of apoptotic remnants in systemic lupus erythematosus (SLE)*. *Autoimmun Rev*, 2008. **8**(1): p. 9-12.
188. Kowal, C., et al., *Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(52): p. 19854-9.
189. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Antiphospholipid syndrome*. *Lancet*, 2010. **376**(9751): p. 1498-509.
190. Yap, D.Y. and K.N. Lai, *Pathogenesis of renal disease in systemic lupus erythematosus--the role of autoantibodies and lymphocytes subset abnormalities*. *Int J Mol Sci*, 2015. **16**(4): p. 7917-31.
191. Doria, A. and M. Gatto, *Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis*. *Lupus*, 2012. **21**(14): p. 1492-6.
192. Osler, W., *Classics: On the visceral complications of erythema exudativum multiforme*. *William Osler, M.D., F.R.C.P. Lond.* *Am J Med Sci*, 1976. **271**(1): p. 106-17.
193. Baehr, G., P. Klemperer, and A. Schifrin, *A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis)*. *Am J Med*, 1952. **13**(5): p. 591-6.
194. Mellors, R.C., L.G. Ortega, and H.R. Holman, *Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction*. *J Exp Med*, 1957. **106**(2): p. 191-202.
195. Freedman, P. and A.S. Markowitz, *Gamma globulin and complement in the diseased kidney*. *J Clin Invest*, 1962. **41**: p. 328-34.

196. Dixon, F.J., J.D. Feldman, and J.J. Vazquez, *Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis*. J Exp Med, 1961. **113**: p. 899-920.
197. Fujii, T., *Direct and indirect pathogenic roles of autoantibodies in systemic autoimmune diseases*. Allergol Int, 2014. **63**(4): p. 515-22.
198. Ho, R.C., et al., *A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2016. **15**(2): p. 124-38.
199. Borowoy, A.M., et al., *Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **42**(2): p. 179-85.
200. Yoshio, T., et al., *Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2005. **32**(1): p. 34-9.
201. Matus, S., et al., *Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis*. J Exp Med, 2007. **204**(13): p. 3221-34.
202. Trysberg, E., H. Carlsten, and A. Tarkowski, *Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement*. Lupus, 2000. **9**(7): p. 498-503.
203. Su, Y., et al., *Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Clin Immunol, 2007. **122**(1): p. 115-20.
204. Bizzaro, N., et al., *Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis*. Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 97-106.
205. Yu, C., M.E. Gershwin, and C. Chang, *Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 10-3.
206. Rojas-Villarraga, A., et al., *Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(4): p. 229-32.
207. Rovensky, J. and A. Tuchynova, *Systemic lupus erythematosus in the elderly*. Autoimmun Rev, 2008. **7**(3): p. 235-9.
208. Ghirardello, A., et al., *Anti-ribosomal P protein antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: cross-sectional vs. prospective studies*. Lupus, 2010. **19**(6): p. 771-3.
209. McClain, M.T., et al., *The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(4): p. 1226-32.
210. Bertolaccini, M.L., et al., *14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(9): p. 917-30.
211. Brucato, A., et al., *Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies*. Clin Rev Allergy Immunol, 2011. **40**(1): p. 27-41.
212. Witte, T., *IgM antibodies against dsDNA in SLE*. Clin Rev Allergy Immunol, 2008. **34**(3): p. 345-7.
213. Gronwall, C., et al., *IgM autoantibodies to distinct apoptosis-associated antigens correlate with protection from cardiovascular events and renal disease in patients with SLE*. Clin Immunol, 2012. **142**(3): p. 390-8.
214. Schulz, R., B. Werner, and U. Behn, *Self-tolerance in a minimal model of the idiotypic network*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 86.
215. Menshikov, I., et al., *The idiotypic network in the regulation of autoimmunity: Theoretical and experimental studies*. J Theor Biol, 2015. **375**: p. 32-39.
216. Choi, M.Y., et al., *Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018.
217. Manz, R.A., et al., *Maintenance of serum antibody levels*. Annu Rev Immunol, 2005. **23**: p. 367-86.

218. Cambridge, G., et al., *B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(11): p. 3612-22.
219. Tsanyan, M.E., et al., *[Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab]*. Ter Arkh, 2013. **85**(5): p. 53-9.
220. Leuchten, N., et al., *Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018. **70**(3): p. 428-438.
221. Tomczyk-Socha, M., et al., *Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus*. Adv Clin Exp Med, 2018. **27**(1): p. 57-61.
222. Rúa-Figueroa, I., et al., *Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(1): p. e267.
223. Abdel-Nabi, H.H. and R.A. Abdel-Noor, *Comparison between disease onset patterns of Egyptian juvenile and adult systemic lupus erythematosus (single centre experience)*. Lupus, 2018. **27**(6): p. 1039-1044.
224. El Hadidi, K.T., et al., *Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center*. Lupus, 2018. **27**(6): p. 1030-1038.
225. Khanfir, M.S., et al., *TULUP (TUnisian LUPus): a multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia*. Int J Rheum Dis, 2013. **16**(5): p. 539-46.
226. Li, W.G., et al., *Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China*. Int J Rheum Dis, 2017. **20**(1): p. 68-75.
227. Cervera, R., M.A. Khamashta, and G.R. Hughes, *The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe*. Lupus, 2009. **18**(10): p. 869-74.
228. Ahmed, N., et al., *Clinical features and antinuclear antibodies profile among adults with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a cross-sectional study*. Pan Afr Med J, 2017. **27**: p. 114.
229. Zian, Z., et al., *Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 3139404.
230. Decker, P., *Nucleosome autoantibodies*. Clin Chim Acta, 2006. **366**(1-2): p. 48-60.
231. Muller, S., et al., *Pathogenic anti-nucleosome antibodies*. Lupus, 2008. **17**(5): p. 431-6.
232. Sui, M., et al., *Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis*. J Clin Immunol, 2013. **33**(2): p. 378-87.
233. Zivkovic, V., et al., *Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus*. Srp Arh Celok Lek, 2014. **142**(7-8): p. 431-6.
234. Londhey, V.A., *Anti-nucleosome antibodies: utility in diagnosis of SLE and monitoring disease activity*. J Assoc Physicians India, 2013. **61**(6): p. 369-70.
235. Gomez-Puerta, J.A., R.W. Burlingame, and R. Cervera, *Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value*. Autoimmun Rev, 2008. **7**(8): p. 606-11.
236. Novak, G.V., et al., *Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2017. **16**(2): p. 132-135.
237. Cozzani, E., et al., *Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects*. Autoimmune Dis, 2014. **2014**: p. 321359.
238. Tarr, T., et al., *Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2015. **24**(8): p. 796-803.
239. Rao, L., et al., *Specificity of anti-SSB as a diagnostic marker for the classification of systemic lupus erythematosus*. Exp Ther Med, 2013. **5**(6): p. 1710-1714.

240. Flechsig, A., et al., *What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3*. Clin Exp Rheumatol, 2017. **35**(4): p. 598-606.
241. Hu, C., et al., *Anti-SmD1 antibodies are associated with renal disorder, seizures, and pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with active SLE*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 7617.
242. Ahn, S.S., et al., *Anti-Sm is associated with the early poor outcome of lupus nephritis*. Int J Rheum Dis, 2016. **19**(9): p. 897-902.
243. Ni, J.D., et al., *Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,584 cases*. Rheumatol Int, 2009. **29**(11): p. 1323-6.
244. Carpintero, M.F., et al., *Diagnosis and risk stratification in patients with anti-RNP autoimmunity*. Lupus, 2015. **24**(10): p. 1057-66.
245. Oelzner, P., et al., *Anti-C1q antibodies and antiendothelial cell antibodies in systemic lupus erythematosus - relationship with disease activity and renal involvement*. Clin Rheumatol, 2003. **22**(4-5): p. 271-8.
246. Chen, P.C., et al., *Correlation between the renal C1q deposition and serum anti-C1q antibody: a potential role of anti-C1q antibody in lupus nephritis*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2002. **20**(4): p. 223-7.
247. Metwally, I.M., et al., *Association of anti-nucleosome and anti C1q antibodies with lupus nephritis in an Egyptian cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Adv Rheumatol, 2019. **59**(1): p. 10.
248. Ruiz-Irastorza, G., et al., *High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus*. Arch Intern Med, 2004. **164**(1): p. 77-82.
249. Doria, A., et al., *Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus*. Am J Med, 2006. **119**(8): p. 700-6.
250. Bertsias, G.K., et al., *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(12): p. 2074-82.
251. Moroni, G., et al., *Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(1): p. 28-36.
252. Ilgen, U., et al., *Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2018. **27**(4): p. 665-669.
253. Pons-Estel, G.J., et al., *The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus*. J Autoimmun, 2017. **76**: p. 10-20.
254. Riveros Frutos, A., et al., *Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort*. Lupus, 2017. **26**(7): p. 698-706.

Les auto-anticorps au cours du Lupus Erythémateux Systémique :

Profil épidémiologique et clinico-immunologique

Résumé

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe qui évolue par poussées/rémissions, caractérisée essentiellement par l'association de manifestations cliniques très diverses et par la production d'une grande variété d'auto-anticorps. Plusieurs études ont démontré des relations entre des spécificités d'autoanticorps et des manifestations cliniques et/ou l'activité de la maladie. Ces observations sont-elles vraisemblables chez les malades lupiques dans notre pays ? Ou, existe-il certaines particularités pour nos patients ?

L'objectif principal de cette étude descriptive et prospective est de préciser le profil épidémiologique et clinico-immunologique des autoanticorps au cours du LES chez des patients Algériens. L'étude a porté sur 205 patients retenus selon les critères de classification de l'ACR 1997 et recrutés au niveau des services de médecine interne des CHU Annaba, Béjaïa et Constantine et de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine sur une période allant de 2015 à 2016.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan immunologique comportant une recherche par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) et une identification par technique d'immunodot des auto-anticorps antinucléaires, une recherche des anti-ADN natif (anti-ADNn) par IFI, une recherche et identification des anticorps anti-phospholipides, une recherche des auto-anticorps anti-Peptide Cyclique Citrulliné (anti-CCP) et anti-C1q par technique immuno-enzymatique. Nous avons également procédé à une analyse immunochimique par un dosage par néphélobimétrie des composants C3 et C4 du complément et une électrophorèse des protéines sériques. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel informatique « Epi-info - version 3.3.2 ».

Il ressort de ce travail que les caractéristiques épidémiologiques concernant l'âge de survenue du LES, le sex ratio, les manifestations cliniques observées et la fréquence des auto-anticorps de nos patients rejoignent les résultats d'autres équipes. Des associations entre certaines spécificités d'auto-anticorps et certaines manifestations cliniques ont été décrites ainsi qu'une association très significative entre la diminution du taux des composants C3 et C4 et l'activité de la maladie.

C'est ainsi que les anticorps anti-chromatine (anti-ADNn, anti-nucléosome et anti-histone) sont retrouvés associés à l'atteinte rénale, les anti-Sm et les anti-RNP ont été retrouvés associés au syndrome de Raynaud, les anti-SSA et les anti-SSB sont associés à la sécheresse buccale et oculaire. De même, les anti-phospholipides sont significativement associées aux manifestations thrombotiques et obstétricales. Par contre, les anti-C1q contrairement aux données de la littérature, ne sont pas associés à l'atteinte. Cependant, l'équipe de Trad en Tunisie est en accord avec notre résultat ce qui pourrait suggérer une particularité maghrébine quant à cette association.

En conclusion, dans notre série, les auto-anticorps anti-nucléosome et anti-histone sont les meilleurs marqueurs de l'atteinte rénale comparativement aux anti-ADN natif. Par ailleurs, le suivi des patients lupiques par le dosage de C3 et de C4 du complément semble plus intéressant qu'un suivi par une recherche d'auto-anticorps. En effet, une diminution de la concentration de ces composants (C3 et/ou C4) est un bon indicateur d'une poussée de la maladie.

Mots clés : Lupus Erythémateux Systémique, LES, Anticorps Antinucléaires, Anti-nucléosome, Anti-ADNn, Anti-histone, Anti-phospholipide, Anti-C1q, immunofluorescence indirecte, IFI, technique d'immunodot, technique immuno-enzymatique, Composants C3 et C4, Complément, Electrophorèse des protéines sériques.

Autoantibodies during the Systemic Lupus Erythematosus : Epidemiologic and clinico-immunological profile

Summary

The Systemic Lupus erythematosus (SLE) is a chronic nonspecific organ auto-immune disease, characterized by the association of very diverse clinical manifestations and by the production of a large variety of autoantibodies. Several studies showed relations between some specificities of autoantibodies and clinical manifestations and/or the disease's activity. Are these observations probable among patients in our country? Or, does exist characteristics for our patients?

The main aim of this descriptive and prospective study is to specify the epidemiologic and clinico-immunological profile of autoantibodies during SLE among Algerian patients. Two hundred five (205) patients retained according to the criteria of classification of the ACR 1997 were recruited from the departments of internal medicine of the Annaba's, Béjaïa's and Constantine's hospitals and of the University Regional Military Hospital of Constantine.

All the patients profited from an immunological assessment with research by an indirect immunofluorescence assay and an identification by an immunodot assay of the antinuclear autoantibodies, a research and identification of anti-phospholipid antibodies, a research of anti- Citrullinated Cyclic Peptide antibodies (anti-CCP) and a research of the anti-C1q antibodies by ELISA. We also carried out an immunochemical analysis by a dosage by nephelometry of the C3 and C4 components of the complement and a serum proteins electrophoresis. The statistical analysis was carried out using the software IBM SPSS Statistics 22.

It comes out from this work that the epidemiologic characteristics concerning the age of occurred of SLE, the sex ratio, the clinical manifestations observed and the frequency of the autoantibodies of our patients join the data of the literature. Associations between some autoantibodies and certain clinical manifestations were described, as well as a very significant association between the decrease of the components C3 and/or C4 and the disease's activity.

As described in the literature, anti-chromatin antibodies (anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone) are found associated with the renal attack, anti-Sm and the ant-RNP antibodies were found associated with the Raynaud's syndrome, anti-SSA and anti-SSB antibodies are associated with the oral and ocular dryness. In the same way, anti-phospholipid antibodies are significantly associated with the thrombotic and obstetrical outcomes. On the other hand, the anti-C1q antibodies are not associated with the renal attack as described in the literature, nevertheless, this result join that of Trad and al. in Tunisia what could suggest a Maghrebian characteristic.

In conclusion, in our study, anti-nucleosome and anti-histone autoantibodies are the best markers of the renal attack compared to the anti-native DNA antibodies. In addition, the monitoring and follow-up of patients by the dosage of C3 and C4 components seems more interesting than a follow-up by a search for autoantibodies. Indeed, a decrease in the concentration of these components (C3 and/or C4) is a good indicator of a disease's activity.

Key words: Systemic lupus erythematosus, SLE, Antinuclear Antibodies, Anti-nucleosome, Anti-nDNA, Anti-histone, Antiphospholipids, Anti-C1q, indirect immunofluorescence, immunodot, ELISA, Component C3 and C4, Complement, Serum proteins electrophoresis.