

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Traitement du lupus érythémateux systémique avec
atteinte rénale et/ou neuropsychiatrique*

Présenté par :

M^{elle} Belgaid Ahlam

M^{elle} Benasid Imène

M^{elle} Benbachir Khadidja

Soutenu le : 27/06/2013

Le Jury

Président :

Pr. A.Ghaffour

Chef de service du centre de transfusion sanguine CHUT

Membres :

Dr. S.T Hebri

Maitre-assistant en médecine interne

Dr.N.Abourijel

Maitre-assistante en toxicologie

Dr.H. Benamara

Maitre de conférences en pharmacie galénique

Encadreur :

Pr.M.S.Kendouci Tani

Chef de service de médecine interne CHUT

Remerciement

A l'issue de la rédaction de cette recherche, nous sommes convaincues que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, nous n'aurons jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de notre recherche nous ont permis de progresser dans cette phase délicate

En premier lieu, nous tenons à remercier notre directeur de thèse, Professeur Kendouci Tani M pour la confiance qu'il nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger notre recherche. Nous aimerons également lui dire à quel point nous avons apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que nous lui avons adressés. Enfin, nous avons été extrêmement sensibles à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas au personnel du service de médecine interne au CHU de Tlemcen pour leur soutien logistique et moral ainsi que pour la très bonne ambiance que nous avons toujours trouvée au sein du service. Nous remercions plus particulièrement Dr Bensaada T, Dr Bensahla Talet H, Dr Bestaoui H pour nos nombreuses discussions et la confiance qu'ils nous ont manifestée à l'égard de notre travail.

Notre reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail doctoral : nos familles : famille Belgaid, Benasid et Benbachir.



Dédicaces





■ *A Mes Très Chers Parents*

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

■ *A mon cher frère Mohamed Djawad*

Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'aide à réaliser tous tes vœux.

■ *A tous mes amis et toute la famille Belgaid*

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Belgaid



A Mes Très Chers Parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mon cher frère

*Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne suffissent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous
Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicates de cette vie mystérieuse*

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

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

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

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.



■ *A mon père, ma mère,*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

■ *Mes frères et sœurs,*

Qui m'ont toujours soutenu et aidé à réaliser mon rêve

■ *À toute la famille Benbachir*

■ *A tous mes professeurs*

Du cycle primaire à l'université, pour la connaissance que vous m'avez transmise, à vous tous mes respects

■ *À tous mes ami(e)s et mes collègues*

Qui me sont chers en témoignage de ma profonde affection

■ *A Ahlem et Imane*

Mes très chères amies, En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé et de Bonheur

Un profond respect et un remerciement particulier pour madame Djedid Latifa pour les encouragements, les conseils ainsi que la sympathie qu'elle m'accorde ; pour ça, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Enfin à tous les docteurs en pharmacie de la promotion 2007.

Khadija

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AAN:** anticorps anti-nucléaires
ACR: american college of rheumatology
Ac : anticorps
ADC : Cytotoxicité dépendante du complément
ADCC : antibody-dependant cellular cytotoxicity
Ag : antigène
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
Anti-ADNn : anti-ADN natif
Anti-PCNA: proliferating cell nuclear antigen
Anti-RNP: anti-ribonucléoprotéides
Anti-Sm: anti Smith
APRIL : a proliferation-inducing ligand
APS : antipaludéens de synthèse
AZA: azathioprine
AVC : accident vasculaire ischémique
BAV : bloc auriculo ventriculaire
BCMA : B cell maturation antigen
BLyS : B lymphocyte stimulator
C : complément
CD : cellules dendritiques
COX : cyclo-oxygénases
CPA : cellule présentatrice de l'antigène
CpG : cytosine phosphate guanine
CQ : chloroquine
CRP : protéine C réactive
CYC : cyclophosphamide
ENA : extractible nuclear antigen
FAN : facteur anti-nucléaire

FNS : formule de numérotation sanguine
GN : glomérulonéphrite
HCQ : hydroxychloroquine
IFI : immunofluorescence indirecte
IFN : INF : interféron
Ig IV : immunoglobulines intraveineuses
IL : interleukine
IR : insuffisance rénale
LB : lymphocyte B
LES : lupus érythémateux systémique
LS : lupus erythematosus
LT : lymphocyte T
MMF : mycophénolate mofétil
MPA : acide mycophénolique
MPAG : Glucuronide d'acide mycophénolique
NK : necrose keller
PBR : ponction biopsie rénale
RTX : rituximab
SAPL : syndrome des anti-phospholipides
SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TACI : transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin, ligand-interactor.
TGF β : transforming growth factor beta
Th1 : T helper type 1
Th2 : T helper type 2
TLR : Toll Like Récepteurs
TNF : Tumor necrosis factor
Vs : vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Changements cellulaires lors de l'apoptose.....	7
Figure 2 : Formation des corps apoptotiques (après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV) .	8
Figure 3 : Réaction de type III	9
Figure 4: schéma récapitulatif de la physiopathologie de lupus erythémateux systémique.....	11
Figure 5 : Interaction entre un LT et une APC.....	14
Figure 6: interaction LT et LB	14
Figure 7 : Lupus aigu des doigts	20
Figure 8: Lupus aigu (ulcération) des muqueuses.....	20
Figure 9 : vespertilio lupique	20
Figure 10 : Livedo réticulaire en position de décubitus	20
Figure 11 : Aspect de glomérulonéphrite proliférative lupique	24
Figure 12 : Mécanisme d'action des APS	36
Figure 13 : métabolisme du cyclophosphamide.....	46
Figure 14 : La biothérapie ciblant le lymphocyte B.....	54
Figure 15 : structure de l'antigène CD 20	55
Figure 16 : structure d'une immunoglobuline G kappa	56
Figure 17 : Les trois mécanismes d'action du rituximab	57
Figure 18 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le rituximab.....	58
Figure 19: Cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab.....	58
Figure 20 : Apoptose induite par le rituximab	59
Figure 21 : Le système Blys (B lymphocyte stimulator)	62
Figure 22: Mécanisme d'action du belimumab	63
Figure 23 : structure du tolérage LJP394	65
Figure 24 : Mécanisme d'action du tolérage LJP 394.....	66
Figure 25 : Mode d'action de l'abatacept.....	69
Figure 26 : le mécanisme d'action du belatacept	70
Figure 27 : La vaccination peptidique.....	76
Figure 28 : prévalence de la néphropathie lupique	84
Figure 29 : prévalence de la forme neuropsychiatrique	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence et spécificité des principaux anticorps antinucléaires.....	29
Tableau II : posologies de l'HCQ et la CQ	37
Tableau III: Immunosuppresseurs et mode d'action.....	44
Tableau IV : Interactions médicamenteuses du mycophénolate mofétil.....	53
Tableau V : Répartition des cas de LES selon le sexe	81
Tableau VI : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge.....	81
Tableau VII : Répartition des cas de LES selon le type d'atteinte.....	82
Tableau VIII : Répartition des cas de LES en fonction du profil immunologique.....	83
Tableau IX: Répartition des cas avec atteinte rénale selon le sexe.....	84
Tableau X : Répartition des cas avec atteinte rénale selon l'âge.....	85
Tableau XI: Répartition des cas avec atteinte rénale selon le motif d'hospitalisation.....	85
Tableau XII: Répartition des cas avec atteinte rénale selon la chimie des urines.....	86
Tableau XIII : Répartition des cas avec atteinte rénale selon les résultats de la clairance de la créatinine.....	86
Tableau XIV : Répartition des cas de néphropathie lupique selon leur atteinte glomérulaire.....	87
Tableau XV : Répartition des cas avec atteinte rénale selon leur profil immunologique.....	87
Tableau XVI : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon le sexe.....	89
Tableau XVII: Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon l'âge.....	90
Tableau XVIII : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon les données cliniques.....	91
Tableau XIX : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon la chimie des urines.....	91
Tableau XX : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon leur profil immunologique.....	92
Tableau XXI : Répartition des cas selon les protocoles de cyclophosphamide.....	93
Tableau XXII : Confrontation histo-thérapeutique.....	94
Tableau XXIII : Répartition des traitements administrés chez les patients présentant une atteinte rénale.....	95
Tableau XXIV : Répartition des cas de patients atteints de néphropathie lupique selon le traitement associé.....	95
Tableau XXV : Evolution de la néphropathie lupique sous traitement.....	96
Tableau XXVI: Traitements administrés chez les patients présentant une atteinte neuropsychiatrique.....	98
Tableau XXVII : Les traitements associés chez les LES avec atteinte neuropsychiatrique.....	98
Tableau XXVIII: Sexe ratio homme/femme selon les séries.....	101
Tableau XXIX: Age moyen selon les séries.....	102
Tableau XXX : Comparaison du profil immunologique entre Maroc et notre série.....	102

Tableau XXXI : Fréquences de l'atteinte cutanéomuqueuse selon les séries	104
Tableau XXXII: Fréquences de l'atteinte articulaire selon les séries	105
Tableau XXXIII : Prévalences de la néphropathie lupique dans différentes séries.....	106
Tableau XXXIV : Fréquences de l'atteinte cardio-vasculaire selon les séries.....	107
Tableau XXXV : Fréquences de l'atteinte pleuro-pulmonaire selon les séries.....	108
Tableau XXXVI : Fréquences de l'atteinte neuropsychiatrique selon les séries.....	109
Tableau XXXVII: Comparaison des données épidémiologiques et clinico-biologiques de trois séries	110
Tableau XXXVIII: La prévalence de la néphropathie lupique dans différentes série de la littérature	111
Tableau XXXVX: Prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études	112
Tableau XXXX : les différents motifs d'admission d'une néphropathie lupique en Maroc et en Algérie	113
Tableau XXXXI :Fréquences de l'insuffisance rénale au cours de la néphropathie lupique selon les auteurs ...	114
Tableau XXXXII : Fréquences des différents types d'atteinte rénale selon les auteurs.....	115
Tableau XXXXIII: profil immunologique d'une néphropathie au Maroc et en Algérie.....	116
Tableau XXXXIV: Sexe ratio Homme / Femme selon les deux séries.....	118
Tableau XXXXV: Age moyen selon les deux séries.....	119
Tableau XXXXVI : Confrontation traitement —évolution chez les patients avec néphropathie lupique	124

TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale	1
Problématique.....	3
Chapitre I : Revue bibliographique	
I-Histoire du lupus	4
II -Définition du lupus.....	5
III- Données épidémiologiques	6
1) Incidence et prévalence	6
2) Influence du sexe	6
IV- Physiopathologie.....	6
1- Immunopathologie.....	7
2-Susceptibilité génétique.....	16
3- Facteurs hormonaux	17
4-Facteurs environnementaux.....	17
V -Clinique	18
1-Signes généraux	18
2-Manifestations rhumatologiques	18
3-Manifestations dermatologiques	18
4-Manifestations musculaires	21
5-Manifestations cardiaques	21
6-Manifestations respiratoires	21
7-Manifestations hématologiques.....	22
8-Manifestations diverses	22
9-Les formes graves du lupus érythémateux systémique.....	22
VI -Examens biologiques.....	27
-1-Anomalies biologiques non spécifiques	27
-2- Anomalies immunologiques spécifiques	28
VII- Diagnostic positif.....	32
VIII-Traitement:	33
1-Objectifs thérapeutiques.....	33
2-Education des patients	34

3-Les armes thérapeutiques	35
3-1-Les antimalariques de synthèse.....	36
3-2-Les corticoïdes.....	40
3-3-Les immunosuppresseurs.....	44
3-4-La biothérapie.....	53
X-Evolution, pronostic et suivi.....	77
Chapitre II : Etude épidémiologique	
I-Protocole.....	78
1-Objectif principal.....	78
2-Objectifs secondaires	78
3- Population et méthodes	78
4-Données recueillies.....	79
5-Analyse statistique	80
II- Résultats.....	81
1- Les résultats des patients hospitalisés pour un LES.....	81
2-Résultats des patients hospitalisés pour LES avec atteinte rénale	84
3-Résultats des patients hospitalisés pour LES avec atteinte neuropsychiatrique	89
4-Le traitement administré aux patients atteints d'une néphropathie lupique et leur profil évolutif	93
5-Le traitement administré aux patients présentant des manifestations neuropsychiatriques et leur profil évolutif.....	97
III-Discussion	100
1-Comparaison du profil épidémiologique des patients atteints du LES avec les données de la littérature	100
2-Comparaison du profil épidémiologique des patients présentant une néphropathie lupique avec les données de la littérature	111
3 -Comparaison du profil épidémiologique des patients atteints une atteinte neuropsychiatrique avec les données de la littérature	117
4-Comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte rénale et leur profil évolutif avec les données de la littérature.....	121
5-Comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte neuropsychiatrique et leur profil évolutif avec les données de la littérature.....	125
Conclusion.....	128
Résumé	129
Annexes	



Introduction
Générale



La Médecine Interne répond à des missions de Santé Publique clairement identifiées en recevant et en prenant en charge :

- ✓ les patients hospitalisés en médecine en aval des services d'urgence.
- ✓ les pathologies aiguës ne relevant pas de service à haute technicité spécialisée.
- ✓ la pathologie aiguë des personnes âgées.
- ✓ les malades sans diagnostic.
- ✓ les polyopathologies.
- ✓ les maladies systémiques et générales.
- ✓ les maladies dysimmunitaires .
- ✓ les maladies génétiques diagnostiquées à l'âge adulte.
- ✓ les maladies rares.

Parmi les maladies les plus marquées et plus étudiées dans le service de la médecine interne et celles qui étaient derrière la création et l'existence de cette spécialité on trouve les maladies systémiques ou connectivites.

Anciennement nommées collagénoses, les connectivites constituent un ensemble de maladies liées à une atteinte immunologique et inflammatoire du tissu conjonctif et du collagène, et dont les caractéristiques sont de présenter des lésions diffuses dans de nombreux endroits du corps, et des signes biologiques inflammatoires. Parmi ces maladies on peut distinguer :

- ✓ Dermatomyosite/ polymyosite.
- ✓ Sclérodermie.
- ✓ Lupus érythémateux aigu systémique.
- ✓ Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde.

On ne connaît pas l'origine de ces maladies. Toutefois, les altérations immunologiques qui sont détectées font évoquer une cause auto-immune d'où la dénomination maladies auto-immunes [1].

Le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe. Son appellation fait référence à l'aspect classique des lésions dermatologiques de la face en masque de loup.

Sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 15 jusqu' à 50 cas/105 Habitants, nettement plus élevée dans la race noire avec un sexe ratio 9 femmes pour un homme [2]. En effet, le LES touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer.

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

C'est une maladie multi-systémique, très polymorphe, pouvant s'exprimer par des atteintes viscérales diverses évoluant sous forme de poussées parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables [3].

De gravité variable, certaines formes restent bénignes se limitant à des atteintes cutanée et articulaire, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité avec atteinte rénale, manifestations neuropsychiatriques, anémie et thrombocytopenie [4].

Le LES est caractérisé par la production d'auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau et qui représentent des marqueurs biologiques utiles pour confirmer la maladie, évaluer son évolutivité et son pronostic [5].

Les critères diagnostiques proposés par l'ACR sont universellement utilisés pour le diagnostic positif de la maladie.

Le traitement du LES a pour objectif de traiter les épisodes aigus pouvant compromettre le pronostic vital, diminuer les risques de poussée et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients [6,7].

Malgré l'amélioration du pronostic après introduction des corticoïdes et des immunosuppresseurs, le LES continue à impacter significativement la morbidité des malades atteints.

Récemment, les connaissances physiopathologiques des maladies auto-immunes et du lupus en particulier, ont connu une croissance exponentielle, établissant de nouvelles approches thérapeutiques donnant ainsi des résultats prometteurs dans les formes réfractaires voire comme traitement de première intention dans le cadre des manifestations viscérales sévères du LES, notamment rénale et neuropsychiatrique.

Notre travail tente à évaluer la prise en charge des patients lupiques présentant une atteinte rénale et /ou neuropsychiatrique hospitalisés dans le service de médecine interne de CHU de Tlemcen.

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune multifactorielle, survenant électivement chez la jeune femme. Il s'agit d'une pathologie qu'il faut savoir évoquer devant des symptômes ne paraissant pas reliés entre eux. Son pronostic dépend de la nature des lésions viscérales. En effet l'atteinte rénale et neuropsychiatrique présentent une cause majeure de mortalité de la maladie lupique, raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à ces deux types d'affection.

Les questions ayant motivé la rédaction de ce travail étaient centrées autour des deux manifestations rénales et neuropsychiatriques cependant l'étude ne pourrait être complète sans avoir étudié la maladie lupique dans son contexte générale c'est pour cela on a tenté dans notre thèse et à travers notre pratique de répondre aux questions formulées ci-dessous :

- Quelle est la population touchée par le LES dans ces différentes formes ?
- Quelles sont les caractéristiques d'une atteinte rénale et neuropsychiatrique ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique suivie au cours d'une atteinte rénale et neuropsychiatrique ?



Chapitre I :
Revue Bibliographique



I- Histoire du lupus :

Initialement limitée à des descriptions dermatologiques, le lupus est aujourd'hui considéré comme l'archétype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe avec un tableau clinique très polymorphe. Cette affection a vu son appellation varier au cours des années.

A l'origine, le terme "lupus" vient de « loup » en latin, en référence aux lésions ulcérales du visage qui symbolisaient un masque de loup ; celles-ci furent encore associées par Hebra en 1845 à l'expression "ailes de papillon" [1].

Le terme "lupus érythémateux" est créé en 1851 par Cazenave, qui associe l'adjectif "disséminé" en rapport à l'évolution de l'éruption cutanée et non au caractère multi-viscéral de l'affection alors méconnu.

En 1879 et 1880, Hutchinson différencie plusieurs formes de lupus cutanés comme le "lupus engelure" ou le lupus subaigu. C'est à partir de la fin du XIXe siècle que Kaposi remarque la présence de complications viscérales associées aux lupus cutanés. En 1904, Jadassohn contribue à la substitution du terme "lupus érythémateux disséminé " par celui de "lupus érythémateux systémique" ou mieux de "maladie lupique". En 1945, Gold décrit le premier cas de lupus induit médicamenteux [1].

L'année 1948 ouvre l'ère de la biologie pour le diagnostic du lupus avec la découverte par Hargraves, Richmond et Morton, des cellules LE. De même, Haserick souligne en 1950, l'importance des facteurs humoraux responsables de la formation de la cellule LE et fait naître le concept de maladie auto-immune. Puis en peu de temps, l'auto-immunité fait un grand pas avec en 1951, la mise au point de la technique d'immunofluorescence par Coombs et son application à la maladie lupique en 1957 par Friou. L'année 1957 voit également la description des anticorps anti-ADN simultanément par Cepellini et Seligmann [1, 4,8].

Au cours des années suivantes, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie, notamment grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 60.

Les années 80 ont vu la description de nouvelles facettes de la maladie comme le syndrome des anti-phospholipides qui peu à peu s'est autonomisé de la maladie lupique, ou comme le lupus séronégatif. L'amélioration des critères de qualité de vie des patients a été permise durant les années 90 grâce à un meilleur contrôle des traitements antibiotiques, diurétiques et immunosuppresseurs. Le XXIe verra peut-être l'étiologie de la maladie lupique enfin comprise, permettant la mise en œuvre d'une thérapeutique véritablement spécifique [1].

II -Définition du lupus :

Le lupus est une maladie chronique auto-immune, multifactorielle avec un déterminisme individuel fort. Il représente l'archétype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes.

Le terme de LES est le plus souvent utilisé dans la littérature anglo-saxonne du fait qu'il peut toucher de nombreuses parties du corps, dont les articulations, la peau, les reins, le cœur, etc.

Cette maladie peut causer des symptômes aussi différents que des poussées de fièvre inexplicables, des douleurs et un gonflement des articulations, des troubles de la vision et bien d'autres.

Les symptômes de la maladie et leur gravité sont très variables d'une personne à l'autre.

Le lupus est caractérisé par :

- ✓ Sa rareté (prévalence estimée: 15 à 60 pour 100 000, plus élevée dans la race noire);
- ✓ Sa survenue élective chez la femme en période d'activité génitale (en moyenne 9 femmes pour un homme);
- ✓ Un très grand polymorphisme clinique, interdisant la description d'un tableau type;
- ✓ Des anomalies biologiques évocatrices;
- ✓ Son évolution par poussées, difficile à prévoir;
- ✓ Son pronostic, fonction de la nature des lésions viscérales, dominé par les atteintes rénales et vasculaires ;
- ✓ La grande fréquence des complications iatrogènes .[9].

III- Données épidémiologiques

1) Incidence et prévalence :

L'incidence de la maladie varie selon les pays de 0,2 à 10. Les études épidémiologiques les plus récentes font état d'une augmentation de l'incidence de près de quatre fois entre 1950 et 1992. Aux Etats-Unis, elle est passée de 1,51 à 5,56 pour 100 000 habitants durant cette période [10].

La prévalence varie de 15 à 60. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivants aux Etats-Unis ou dans les Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est également trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens [10].

2) Influence du sexe :

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine : 66 à 96%, soit en moyenne 8 à 9 femmes pour 1 à 2 hommes. Cette prédominance est marquée notamment en période d'activité ovarienne. Dans les tranches d'âge extrême, l'incidence masculine augmente significativement avec tendance à l'égalisation pour les tranches d'âge élevées [10].

IV- Physiopathologie :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe où de nombreux facteurs, génétiques, endocriniens, environnementaux et immunologiques, contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.

Le progrès des connaissances actuelles et l'implication de ces différents facteurs dans la physiopathologie de cette maladie sont en grande partie attribuables à la découverte des modèles animaux spontanés notamment chez la souris.

Le LES est caractérisé par la perte de la tolérance du soi. En effet, il résulte de la production d'auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau cellulaire.

Contrairement aux autres maladies auto-immunes liées à la production d'un auto-anticorps contre une cible antigénique précise, l'antigène dans le cadre du lupus est littéralement ubiquitaire.

Les différents acteurs du système immunitaire inné et adaptatif sont impliqués dans la genèse et l'entretien de cette pathologie impliquant les lymphocytes B et T, les cellules de la lignée monocyttaire et les différentes cytokines avec comme résultat l'activation polyclonale des

LB, l'augmentation du nombre des cellules productrices d'anticorps, la production d'auto-Ac et la formation de complexe immuns [11].

1- IMMUNOPATHOLOGIE :

1-1-Apoptose : source d'auto-antigènes :

L'apoptose, aussi appelée mort cellulaire programmée, est un processus qui mène à la lyse de la cellule sans que le contenu intracellulaire soit largué dans le milieu extracellulaire où il peut induire une réponse inflammatoire. C'est un mécanisme physiologique essentiel destiné à éliminer les cellules dysfonctionnelles.

Le morcellement de la cellule s'effectue de façon stéréotypée, sans libération du contenu intra-cytoplasmique. Lorsqu'une cellule entre en apoptose, son noyau se condense et se fragmente suite à un clivage de sa chromatine. La cellule exprime alors à sa surface de multiples signaux destinés à la faire reconnaître comme une cible par des cellules phagocytaires chargées de l'éliminer. (Figure 1)

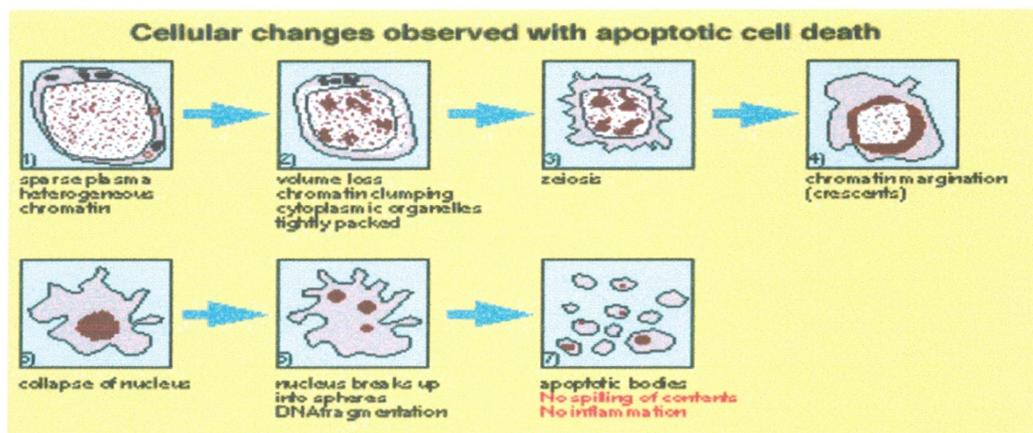


Figure 1 : Changements cellulaires lors de l'apoptose

Les membranes plasmique et nucléaire forment des digitations qui vont conduire à la formation des fragments nucléaires et cytoplasmiques : les corps apoptotiques qui vont contenir différents antigènes : nucléosome, ribosome, la protéine Ro, la protéine La, Sm (particules nucléaires composés de différents polypeptides),..... (Figure 2).

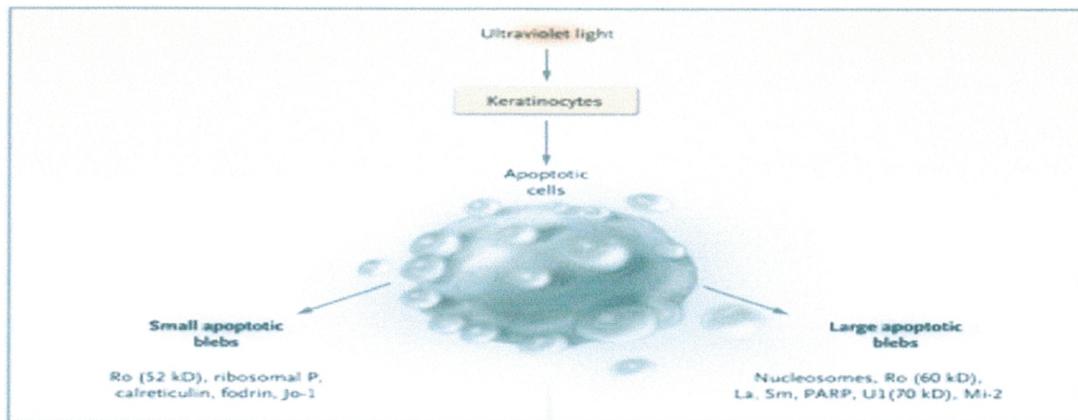


Figure 2 : Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV.

Les différents constituants des petits et grands corps apoptotiques sont illustrés. PARP signifie poly-ADP-ribose polymérase [11].

Dans la plupart des cas, la clairance de ces corps apoptotiques est très rapide par le système épurateur constitué principalement des cellules macrophagiques, et cela sans induire de réponse inflammatoire.

Si ces cellules entrant en apoptose ne sont pas correctement phagocytées et si les débris cellulaires qui contiennent tous les antigènes nucléaires ne sont pas rapidement et correctement « nettoyés » par le système ad hoc, alors ces antigènes nucléaires vont être reconnus par le système immunitaire induisant une réponse auto-immune avec production d'anticorps anti-noyaux [12].

Les différentes études sur la physiopathologie du lupus ont démontré un dysfonctionnement de la clairance des cellules apoptotiques par les cellules dendritiques.

Les raisons de ce déficit de clairance sont variées et restent toujours incomplètement élucidées reposant sur les études de model murins de lupus et de patients atteints d'anomalies portant sur les différents acteurs du système d'épuration des débris apoptotiques.

Une grande fréquence de LES est observée chez des patients porteurs d'un déficit congénital en certaines fractions du complément (C2, C4, C1q). Le déficit de ces facteurs d'opsonisation et de facilitation de la clairance des matériels apoptotiques peut être interprété comme la conséquence ou la cause, ou les deux séquentiellement, d'un excès de corps apoptotiques ayant alors accès à la présentation via leur phagocytose par les cellules présentatrices d'antigène CPA [13].

Différentes autres études ont démontré que la mort cellulaire programmée est altérée au cours du lupus murin mais il faut toujours signaler que malgré l'existence de ces modèles murins convaincants, il n'existe pas actuellement d'argument définitif pour une anomalie déterminante de l'apoptose dans le lupus humain.

Une de ces études illustre la relation entre un déficit en Fas ou Fas ligand (couple impliqué dans la mort cellulaire) et l'apparition du lupus :

Les souris *lpr* et *gld* développent des auto-anticorps et une glomérulonéphrite lupique. Les bases moléculaires de ces défauts génétiques correspondent à des mutations des gènes codant pour la protéine Fas (souris *lpr*) et Fas –ligand (souris *gld*) , la protéine Fas signalant la mort cellulaire : il ya un défaut d'apoptose et une accumulation de cellules auto-réactives [14].

Pour mieux comprendre cet exemple on doit signaler le rôle de cette protéine Fas dans la mort cellulaire programmée.

1-2- Auto-anticorps :

La glomérulonéphrite lupique résulterait de deux mécanismes :

- Dépôt de complexes immuns circulants ADN-anti ADN au niveau des reins. **Figure 3**

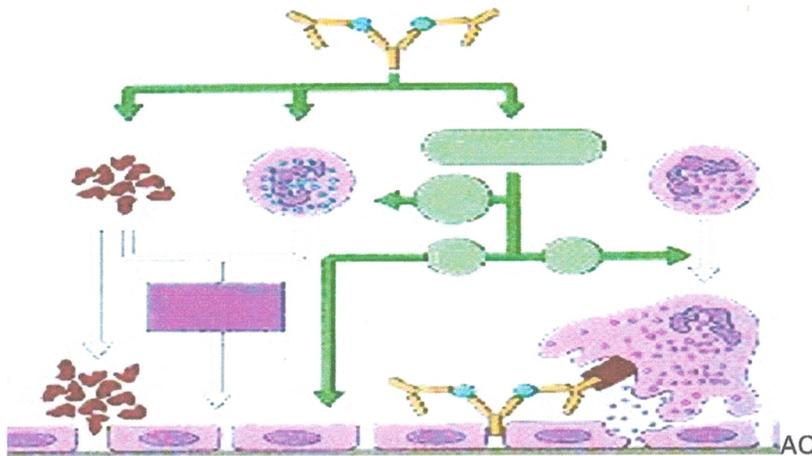


Figure 3 : Réaction de type III (par complexes immuns) .

Les complexes immuns sont formés dans le courant circulatoire et déposée sur la paroi des vaisseaux (vascularite)

- La formation de complexes immuns in situ par la liaison d'Ac anti-ADN à la membrane basale glomérulaire via les histones ou d'autres antigènes glomérulaires.

La liaison de ces auto-Ac à ces antigènes serait responsable d'une inflammation locale avec activation du complément [15].

Malgré l'association clairement documentée entre certaines manifestations cliniques du LES et certains auto-Ac, telle que anti-ribosome P et psychose, anti-Ro et bloc auriculo-ventriculaire congénital, la pathogénicité de ces Ac n'a pas correctement été établie.

En effet, la pathogénie des manifestations cliniques autres que la glomérulonéphrite est moins bien comprise, mais le dépôt de complexes immuns avec activation du complément reste le mécanisme le plus probable [13].

1-3 - Rôle des cellules dendritiques et de l'interféron α :

Les cellules dendritiques représentent les cellules clés de l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles ont deux fonctions principales :

Le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, dirigée contre les antigènes du « non-soi ».

Le maintien de la tolérance centrale au « soi » dans le thymus, par le processus impliquant les lymphocytes T dit de sélection négative.

Les monocytes normaux sont inefficaces pour initier une réponse immunitaire primaire sauf s'ils sont différenciés en cellules dendritiques. Il a été montré que le facteur soluble induisant la différenciation des monocytes en CD était l'interféron α .

L'IFN α est présent en grande quantité dans le sérum de patients lupiques et sa quantité est corrélée à l'activité de la maladie.

Ces données suggèrent que du matériel nucléaire pourrait être phagocyté par ces CD pour être présenté au répertoire T et B auto-réactif.

La sécrétion d'IFN α par les CD plasmacytoïdes est induite par les complexes immuns.

Ce mécanisme est au moins dépendant du CD32 (Fc-gamma récepteur) et fait intervenir des complexes immuns contenant des corps apoptotiques, de l'ADN et de l'ARN.

Le système immunitaire inné reconnaît des structures moléculaires qui sont hautement conservées parmi les micro-organismes mais absentes dans les tissus de l'hôte. Cette reconnaissance est possible via un grand nombre de récepteurs exprimés principalement par les phagocytes parmi eux on a les récepteurs de reconnaissance des motifs de signalisation : famille des Toll Like Récepteurs. Certains de ces récepteurs ont pu être impliqués dans la sécrétion d'IFN α .

Dans un modèle murin, il a été démontré que des complexes immuns contenant des motifs CpG étaient capables, via TLR9 (présent dans le cytoplasme des lymphocytes B et des CD plasmacytoïdes) et le Fc gamma-R, de favoriser la sécrétion d'IFN α , d'activer les lymphocytes B et de favoriser la sécrétion d'auto-Ac.

D'autres TLR pourraient être impliqués tels que TLR7 et 8 capables de reconnaître des ARN simple brin [16].

En plus d'apporter des éléments physiopathologiques nouveaux, ces données offrent de nouveaux espoir pour une thérapeutique ciblée du LES

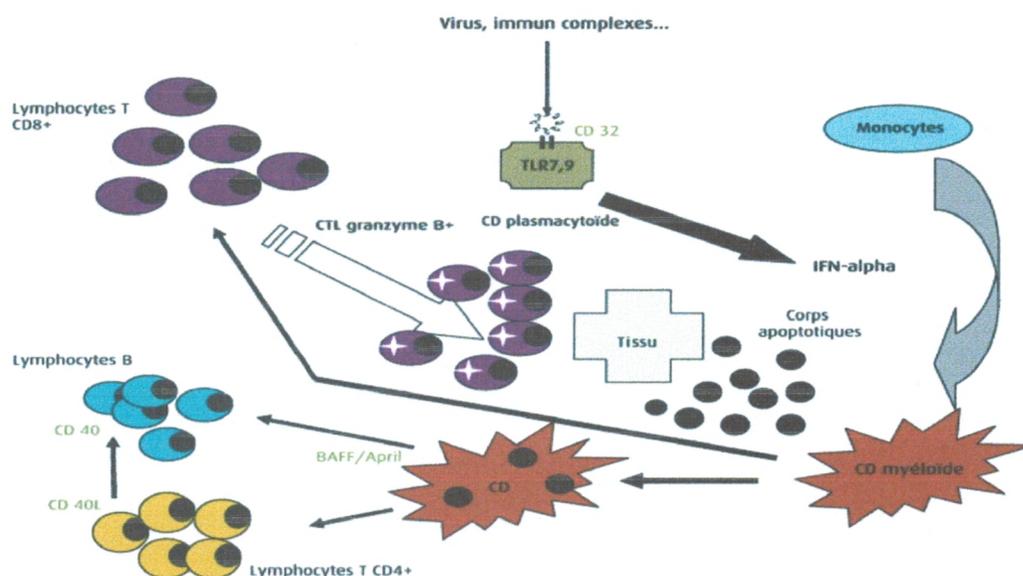


Figure 4: schéma récapitulatif de la physiopathologie du lupus érythémateux systémique.

1-4 -Rôle des lymphocytes B :

De nombreux arguments sont en faveur du rôle majeur des LB dans la pathogénie des maladies auto-immunes. L'activation des LB auto-réactifs conduit à leur transformation en plasmocytes, qui peuvent produire des auto-anticorps pathogènes.

Ces acteurs de l'immunité peuvent favoriser les processus auto-immuns par la sécrétion de cytokines et de chimiokines : IL10, IL4, TNF, lymphotoxines qui activent les cellules dendritiques et les LT auto- réactifs.

Enfin les LB sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'entretenir les phénomènes auto-immuns. [17]

Donc vue leur rôle crucial dans la genèse du lupus les antigènes de surface sur les lymphocytes B ainsi que les récepteurs qui transmettent des signaux d'activation sont des cibles thérapeutiques potentielles. [18]

L'hyperactivité des LB observée chez les patients lupiques résulterait de plusieurs anomalies du système immunitaire incluant :

- L'augmentation du nombre des lymphocytes T CD4+.
- Des anomalies intrinsèques des LB

- perturbation de l'environnement cytokinique et la rupture des mécanismes de la tolérance du soi.

Les LB de patients lupiques ont une capacité intrinsèque de sécréter des anticorps augmentée. Ceci dépend de :

1- L'action directe des complexes immuns sur les LB ;

2- L'action des complexes immuns sur les CD plasmacytoïdes et l'interaction de ces dernières avec les LB. Ce mécanisme rajoute un nouveau cercle vicieux d'auto-entretien de la maladie lorsque celle-ci a débuté.

En effet, les CD plasmacytoïdes favorisent la différenciation des LB en plasmocytes par un mécanisme dépendant de L'IFN α et de TLR 9. Au total, ces données suggèrent que l'hyperactivation des LB rencontrée au cours du LES pourrait être non T dépendante mais secondaire à une activation du système immunitaire innée via les TLR, le CD32 et les CPA.

En outre, il a été montré des anomalies de régulation dans le réseau cytokinique impliqué dans la différenciation et l'activation des LB. Ainsi, la sécrétion d'IL 10 par les LB est plus élevée et la sensibilité des LB à l'IL 10 des patients lupiques est augmentée par rapport aux sujets sains.

Des travaux ont fait jouer au système CD40-CD40L et donc à l'interaction LT-LB un rôle clé.

Les patients lupiques en poussée sont caractérisés par une augmentation de l'expression du CD40 et du CD40L sur les LB et les LT CD4+. Ceci favorise l'expansion, la sélection et la différenciation aberrante de plasmocytes sécrétant des auto-Ac.

Récemment, une molécule de la superfamille du TNF a pu être impliquée dans la physiopathologie du LES : BAFF (B-cell Activating Factor of the tumor necrosis factor Family). BlyS (B lymphocyte stimulator) est une molécule soluble qui se lie exclusivement aux LB via l'un de ces trois récepteurs de surface (BAFFR, BCMA ou TACI).

Cette molécule est essentielle pour la maturation des LB et la formation des centres germinatifs. Elle favoriserait la survie des clones B auto-réactifs dans les centres germinatifs et de ce fait induirait un état auto-immun [19].

1-5- Rôle des lymphocytes T auxiliaires:

La production d'auto-anticorps par les LB est stimulée aussi bien par la présence de l'antigène que par les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T helper.

Ce concept est déterminant dans la compréhension de la pathologie du lupus.

Chez les patients lupiques, on observe une hyperactivation des LT CD4⁺ mais malgré cela, ils sont caractérisés par une réponse déficiente pour de nouveaux antigènes.

Il existe aussi une expansion clonale des LT spécifiques d'antigènes nucléaires avec sécrétion, par ces clones auto-réactifs, de cytokines telles que l'IFN γ ainsi que l'IL6, cytokine impliquée dans la différenciation et la prolifération des LB, et une hyposécrétion d'IL12 (joue un rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire humorale).

L'activation des LT nécessite un signal activateur, induit par la reconnaissance par les récepteurs T (TCR) de l'antigène associé avec le CMH et présenté par les CPA. Cette activation n'entraîne cependant la prolifération des cellules T et la sécrétion de cytokines immunomodulatrices spécifiques (telles que l'IL2, l'interféron gamma ou l'IL4), que si d'autres systèmes de co-stimulation T sont également activés. Ces derniers impliquent l'interaction entre des molécules de co-stimulation dont le rôle dans l'activation des LT et par conséquent la physiopathologie des maladies auto-immunes et le lupus en particulier a été confirmé après avoir trouvé que les LT des patients lupiques expriment de manière plus importante et de façon plus prolongée les molécules de stimulation par rapport aux LT des sujets sains. [20]

L'un des systèmes les plus importants de régulation de l'activation des LT est le système moléculaire B7/CD28 et qui constitue une cible thérapeutique privilégiée. [11]

Les molécules B7.1 (CD80) et B7.2 (CD86), collectivement désignées ci-après sous le terme «B7», qui sont des homodimères de la superfamille des immunoglobulines portées par les CPAs peuvent activer le récepteur CD28 un autre membre de la superfamille des immunoglobulines ainsi que le récepteur CTLA4 des lymphocytes T.

L'activation du CD28 délivre au lymphocyte T un signal positif stimulant la cellule ; en revanche, l'activation du CTLA4 délivre un signal négatif conduisant à une non-réponse (anergie) [21].

Les LT au repos expriment une quantité importante de CD28, et très peu de CTLA4.

Lors d'un premier contact cognitif entre une CPA et un lymphocyte T, l'interaction CD28/B7 est privilégiée, ce qui active la cellule. Ce n'est que plusieurs heures après l'initiation de l'activation, du fait de l'augmentation de l'expression membranaire de CTLA4 dont l'affinité pour B7 est 5 à 10 fois supérieure à celle du CD28, que l'interaction B7/CD28 se déplace au profit d'une interaction B7/CTLA4. L'inhibition sélective du signal agoniste délivré à la cellule T par le CD28 en laissant intact le système antagoniste constitué par le couple CTLA4/B7, par l'intermédiaire d'un blocage spécifique de l'interaction CD28/B7 peut permettre de prévenir l'activation des lymphocytes T, et ainsi favoriser l'induction de la tolérance dans le cas de transplantation d'organes, ainsi que dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes.

Cette inhibition sélective peut être obtenue en ciblant le récepteur CD28 des cellules T, notamment à l'aide d'un anticorps dirigé contre CD28 ce qui peut ouvrir une nouvelle porte dans le traitement des maladies auto-immunes dont le lupus.

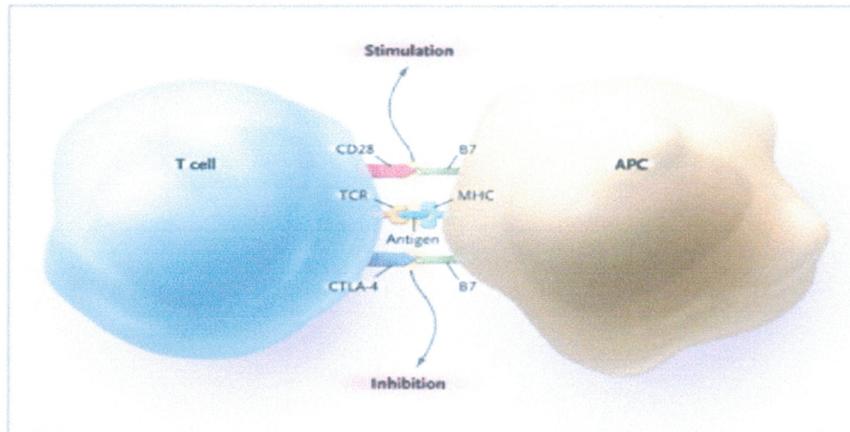


Figure 5 : Interaction entre un LT et une APC.

Cependant une fois qu'une cellule T naïve a été activée elle exprime un grand nombre de protéines qui permettent de maintenir et de modifier le signal de co-stimulation qui induit l'expansion clonale et la différenciation. Une de ces protéines est le CD40L appelé ainsi car il se lie à CD40 sur les CPA, cette liaison envoie des signaux d'activation à la cellule T et en même temps active la CPA pour qu'elle exprime les molécules B7 qui vont alors pouvoir stimuler la prolifération des cellules T. CD40 et CD40L appartiennent à la famille des ligands du TNF et à leurs récepteurs et jouent un rôle central dans les fonctions effectrices des cellules T pleinement différenciées, ces molécules jouent aussi un rôle plus précoce dans le développement de la réponse T comme cela a été démontré dans les souris déficientes en CD40L. Lorsque ces souris sont immunisées, l'expansion clonale des cellules T est arrêtée à un stade précoce. [22]

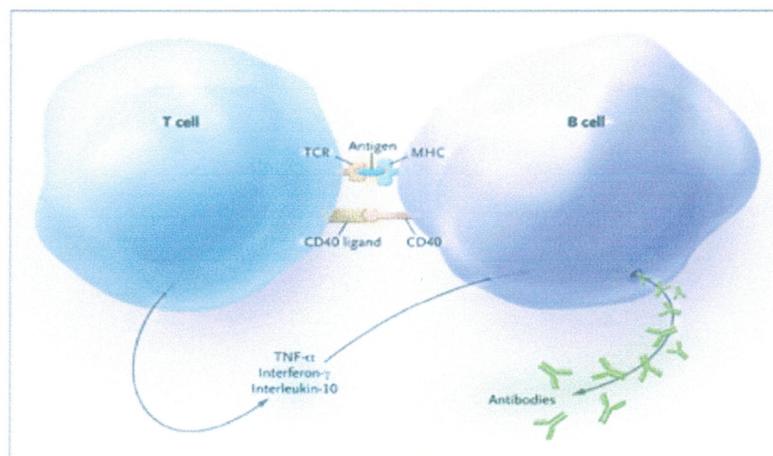


Figure 6 : interaction LT et LB

1-6 - Activation des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques et l'inhibition des fonctions suppressives des lymphocytes T régulateurs :

Comme on l'avait cité auparavant les cellules dendritiques présentent les auto-antigènes aux cellules de l'immunité adaptative qui sont les LB, LT helper mais également ces cellules ont la faculté de présenter le matériel génétique d'origine nucléaire aux LT CD8+ cytotoxiques qui constituent de nouveaux acteurs dans la physiopathologie de la maladie en se retrouvant infiltrées dans les tissus où elles sont capables de léser les cellules et d'entretenir le mécanisme auto-immun en libérant de nouveaux matériels apoptotiques, parallèlement à cela récemment il a été montré que les CD étaient capables d'inhiber les fonctions suppressives des LT régulateurs qui sont des cellules immunologiques responsables d'inhiber les réponses immunitaires adaptatives.

La cause de l'activation des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques et l'inhibition des fonctions suppressives des lymphocytes T régulateurs est due à l'émission par les CD de certains signaux moléculaires.

Grâce à des études sur des modèles murins on a pu identifier un couple intervenant dans ce mécanisme c'est le couple OX40 (TNFRSF4)/OX40L(TNFSF4) qui représente alors une nouvelle cible thérapeutique

1-7 - Rôle des cytokines :

Les cytokines sont des médiateurs solubles permettant l'établissement d'interactions entre les différentes populations cellulaires qui composent le système immunitaire d'une part et d'autre part les autres tissus Ce sont des régulateurs majeurs de la réponse immune normale et constituent un des pivots de la réponse immunitaire pathologique. De ce fait, les cytokines ont été largement étudiées dans les maladies auto-immunes en particulier dans le LES.[23]

Des données expérimentales ont suggéré l'existence de deux étapes cytokiniques successives au cours du lupus. La première est caractérisée par la synthèse de cytokines Th1 (INF α , IL12) suivie par celle de cytokines Th2 (IL10, IL6, IL4) en parallèle à la décroissance de la synthèse des cytokines Th1. [24]

Cette induction Th2 pourrait être attribuable à un excès de complexes immuns

Pour les cytokines type Th2 on cite :

-L'IL6 : est l'une des multiples cytokines impliquées dans le LES.

Chez l'Homme, certaines études ont retrouvé une élévation des taux d'IL6 corrélée à l'activité de la maladie et au titre des anti-ADN, notant que l'IL6 est une cytokine qui module la différenciation des LB et la production d'Ac, ainsi que la génération des LT cytotoxiques et la production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation par les hépatocytes. [25].

IL10 : Il a été démontré que chez les patients lupiques le taux sérique de l'IL 10 est augmenté entraînant une activation polyclonale des LB sachant que l'IL 10 est une cytokine à double facette qui est produite par les lymphocytes Th2, les LB mais également par les monocytes et les macrophages. L'IL10 possède à la fois des propriétés anti-inflammatoires puissantes mais peut favoriser les mécanismes auto-immuns en stimulant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines et par la même la production d'auto-anticorps pathogènes [26].

INF γ : cette cytokine semble aussi importante au cours du lupus murin et humain [27].

Elle est impliquée dans l'immunité cellulaire Th1 mais aussi dans la maturation des lymphocytes B sécréteurs d'IgG2a [28].

Expérimentalement les souris rendues déficientes en l'INF γ ou traitées par des anticorps monoclonaux ou polyclonaux ou un récepteur soluble, la maladie s'améliore [29].

1-8- Rôle du complément :

Le rôle du complément dans le développement du LES est complexe et paradoxal.

En effet, l'activation du complément par les complexes immuns contenant les auto-Ac et les auto-antigènes est crucial pour le développement de la réponse inflammation et les lésions tissulaires ainsi qu'en témoigne la diminution du taux du complément dans le sérum des patients lupiques, alors que paradoxalement un déficit héréditaire homozygote en certaines fractions de la voie classique du complément (C1, C4) est clairement relié au développement du LES [13].

2-Susceptibilité génétique :

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

De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique 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 (phénotype), comme les atteintes rénales, cutanées ou la présence d'auto-anticorps.

Les gènes du CMH, particulièrement HLA-A1, B8, et DR3 sont fortement associés au lupus [30].

3- Facteurs hormonaux :

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

A l'inverse, la maladie est généralement bénigne après la ménopause.

Des poussées lupiques peuvent survenir avec la prise d'œstrogènes, la grossesse, [31]

4-Facteurs environnementaux :

Les facteurs génétiques ainsi que le milieu hormonal créent une prédisposition au LES.

Le déclenchement de la maladie résulterait de plusieurs facteurs environnementaux et facteurs exogènes.

-Des agents infectieux peuvent induire une réponse immune spécifique par des phénomènes de mimétisme moléculaire et perturber la régulation du système immunitaire.

En effet une association temporelle entre le déclenchement de la maladie lupique et l'infection à l'Epstein-Barr virus (EBV) a été établie.

- Différents agents médicamenteux modifient la réponse cellulaire et l'immunogénicité des auto-Ag. Les médicaments les mieux connus sont la procainamide, l'hydralazine et la quinidine.

Les agents physiques et chimiques, tels que les rayons UV, entraînent une inflammation avec augmentation des nombre des cellules entrant en apoptose et des lésions tissulaires [32].

L'implication de ces différents facteurs environnementaux chez les sujets prédisposés pourrait expliquer l'hétérogénéité de cette affection ainsi que les différents phénomènes de poussée et de rémission.

V-Clinique

1-Signes généraux :

Dans les cas typiques, la maladie se révèle par altération fébrile de l'état général (50-80%) , associée à une ou plusieurs localisations viscérales.

Le début mono symptomatique est de diagnostic plus difficile : polyarthrite non destructrice, pleuro-péricardite, néphropathie glomérulaire ou fièvre isolée.

La fièvre, asthénie, anorexie, malaise et perte de poids sont des signes généraux de la maladie.ils sont toutefois loin d'être constant et certains atteintes viscérales graves peuvent se développer sans altération de l'état général [33]

2-Manifestations rhumatologiques :

Elles sont présentes à un moment quelconque de l'évolution.

■ MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

Les manifestations articulaires sont présentes dans 80 à 90% des cas [33].

Elles peuvent se limiter à de simples arthralgies mais le plus souvent, il s'agit d'arthrites vraies. Selon leur évolution, deux tableaux cliniques sont possibles.

La polyarthrite aiguë est la plus fréquente. Elle est bilatérale, fébrile, non déformante et touche plusieurs articulations mais elle peut évoluer vers une forme subaiguë, moins inflammatoire, ou vers la chronicité et peut alors simuler une atteinte de polyarthrite rhumatoïde à la différence que la polyarthrite lupique ne cause pas de destruction osseuse.

■ MANIFESTATIONS OSSEUSES :

Rarement, le LES peut se compliquer d'ostéonécroses aseptiques se traduisant par une douleur mécanique d'apparition brutale. [34]

3-Manifestations dermatologiques :

Très évocatrices de la maladie, elles s'observent dans 50 à 80% des cas selon les études [34].Elles peuvent être schématiquement classées en deux catégories : les lésions lupiques spécifiques et les lésions non spécifiques vasculaires ou non.

A) Lésions lupiques spécifiques :

Elles regroupent trois types de lupus cutané : le lupus érythémateux aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus érythémateux subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire. [35]

✓ **Lupus érythémateux aigu (10 à 40 %) :** Les lésions se caractérisent par un aspect érythémateux dit « érythème malaire », en « aile de papillon », plus ou moins œdémateux ou finement squameux qui ne laisse pas de cicatrice. Ces lésions peuvent rester localisées (pommettes, nez, front, cou) ou plus rarement, être diffuses (zones photoexposées du visage, du décolleté, des bras ou du dos des mains). Des lésions des muqueuses sont aussi possibles touchant les gencives, le palais ou les joues.

✓ **Lupus érythémateux subaigu (10 à 15%) :** Initialement, l'atteinte est maculeuse ou papuleuse puis l'évolution tend soit vers des lésions annulaires à bordure squameuse avec un centre hypopigmenté soit vers une forme psoriasiforme. Les zones photoexposées sont les plus touchées.

✓ **Lupus érythémateux discoïde (10 à 20 % des LES) :** Ce dernier type est la plus fréquente des formes de lupus chronique. Les lésions discoïdes sont des papules, plaques ou placards bien limités qui associent trois types de lésions : un érythème avec une obstruction caractéristique des follicules pileux, des squames épaisses et une atrophie cicatricielle laissée par les lésions. Le visage et notamment l'arête du nez, le cuir chevelu et les oreilles sont les localisations préférentielles.

B) Lésions non spécifiques :

▪ **Vasculaires :**

Les lésions non spécifiques sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par :

- un phénomène de Raynaud dans 15 à 45% des cas [36].
- des lésions évoquant un SAPL : livedo diffus, associé à la présence d'anticorps anti phospholipides, atteinte cardiaque, manifestations ischémiques cérébrales ou ulcère veineux de jambe,
- des lésions de vascularite se manifestant par un purpura ou une vascularite urticarienne des hémorragies sous-unguéales,

▪ *Autres*

Les autres lésions non spécifiques au LES et non vasculaires peuvent être :

- une alopecie diffuse, fréquente pendant les poussées.
- des lésions bulleuses exceptionnelles
- Photosensibilité: en particulier chez les sujets de race blanche, est retrouvée chez 10 à 50 % des malades. Elle serait plus fréquente en cas de lésions de lupus cutané subaigu ou de lupus chronique.



Figure 7 : Lupus aigu des doigts

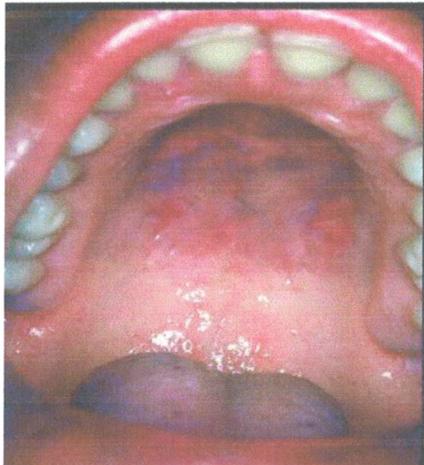


Figure 8 : Ulcération des muqueuses



figure 9: Vespertilio lupique



Figure 10: Livedo réticulaire en position de décubitus.

4-Manifestations musculaires :

Elles sont généralement limitées à de simples myalgies .les véritables myosites sont rares.

5-Manifestations cardiaques :

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur :

- *La péricardite* : c'est la complication la plus fréquente, d'expression clinique dans 20 à 30 %des cas, échographique dans 40 % des cas, et anatomique dans 60 à 70 % des cas.

Exceptionnellement elle se révèle par une tamponnade, de pronostic défavorable. L'évolution vers la constriction est rare.

- *La myocardite* : dépistée par l'échographie, elle se complique parfois d'un trouble du rythme, à type de bloc de conduction. Sa fréquence ne dépasse pas 5 %. Elle doit être distinguée d'une myocardite toxique induite par les APS.

- *L'endocardite* : Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive.

L'atteinte coronaire se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. [37]

6-Manifestations respiratoires :

L'atteinte pleurale uni-ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution chez 25 à 50 % des malades. Elle est récidivante dans 10 % des cas, révélatrice dans 2 à 3 % des cas.

Dans la majorité des cas, il s'agit de pleurésies lupiques révélées le plus souvent par des douleurs thoraciques, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée.

Dans les autres cas, ce sont des atteintes pulmonaires dont l'expression clinique est variable : toux, hémoptysies, dyspnée, et parfois anomalies auscultatoires ou atteintes des voies aériennes (laryngites, trachéites, bronchites). Enfin, des atteintes vasculaires sont possibles : hypertension artérielle pulmonaire, exceptionnelle mais de pronostic très sévère (45% de survie à cinq ans), syndrome d'hypoxémie aigu réversible sous corticoïdes, hémorragie alvéolaire ou thrombose dans le cas d'un SAPL. [38]

7-Manifestations hématologiques :

Les trois lignées peuvent être touchées :

- *Une anémie* : dont les deux types les plus fréquents sont l'anémie inflammatoire surtout au moment des poussées et l'anémie hémolytique auto-immune parfois révélatrice.
- *Une leucopénie* : fréquente lors des poussées qui s'expliquent essentiellement par une lymphopénie ou une neutropénie.
- *Une thrombopénie* très rarement profonde qui peut se compliquer d'un purpura

Ces différentes atteintes peuvent rester isolées ou précéder l'apparition de manifestations dermatologiques, articulaires ou viscérales.

8-Manifestations diverses :

Le LES peut se compliquer d'autres atteintes organiques. On peut citer :

- *Des atteintes ganglionnaires et spléniques* : adénopathies cervicales fréquentes au moment des poussées, splénomégalie possible mais plus rare.
- *Des atteintes digestives et hépatiques* : péritonite lupique, hépatomégalie et cytolyse modérées, douleurs abdominales, ulcérations, perforations ou hémorragies digestives (souvent secondaires au traitement par AINS et corticoïdes).
- *Des atteintes oculaires* : uvéite, rétinite, névrite optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne.

9-Les formes graves du lupus érythémateux systémique :

Sont représentées par des atteintes viscérales mettant en jeu le pronostic vital, il s'agit principalement de l'atteinte rénale et l'atteinte neuropsychiatrique.

9-1-Manifestations rénales :

La néphropathie lupique survient chez 40% des patients c'est une atteinte fréquente mais de gravité variable, elle est parfois inaugurale, apparaissent le plus souvent dans les deux premières années de la maladie, touchant simultanément les deux reins et souvent associée à une poussée « extra-rénale » [39].

🌿 *Tableau biologique de la néphropathie lupique :*

▪ **La protéinurie** : est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique [52], notée dans 100 % des cas, atteignant le syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45–65 % des cas.

▪ **Une hématurie** : microscopique est notée dans près de 80 % des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution.

La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique.

► L'insuffisance rénale survient chez 40 à 80% des cas de néphrolupus, elle est définie par une clairance de créatinine < à 60 ml/ min calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$(140 - \text{l'age}) * \text{le poids (kg)} * F / 7,2 * \text{créatinémie (mg/l)}$$

F= 1 pour l'homme et 0,85 chez la femme.

Et classée en quatre stades comme suite :

- Pas d'insuffisance rénale : >60 ml/min
- Insuffisance rénale modérée : entre 30 et 60 ml/min
- Insuffisance rénale sévère : <30ml/min
- Insuffisance rénale terminale : <15ml/min

🌿 *Biopsie rénale :*

L'indication de la biopsie rénale se pose devant toute suspicion d'atteinte rénale lors de la maladie lupique [40] :

► Standard : une anomalie du sédiment urinaire, une protéinurie > 0,3 g/24h et / ou l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmé par la diminution de la clairance de la créatinine.

► En l'absence d'anomalie biologique urinaire : l'indication semble dépendre du contexte. Chez un sujet jeune, la PBR est facilement proposée, chez le sujet âgé, la fréquence de l'atteinte rénale paraît moindre, et en l'absence de signes biologiques habituellement associés à une atteinte rénale (Hypocomplémentémie, taux élevés d'anti-DNA) effectuer systématiquement une biopsie rénale est inutile.

🌿 **Intérêt de la PBR :**

Identifier les lésions rénales, préciser la gravité de l'atteinte [41] et décider le traitement approprié.

La (PBR) doit comporter un examen en microscopie optique et en immunofluorescence [39], elle permet de séparer les lésions glomérulaires en six grandes classes. (Voir annexe 1).

Ce qui est vu sous le microscope :

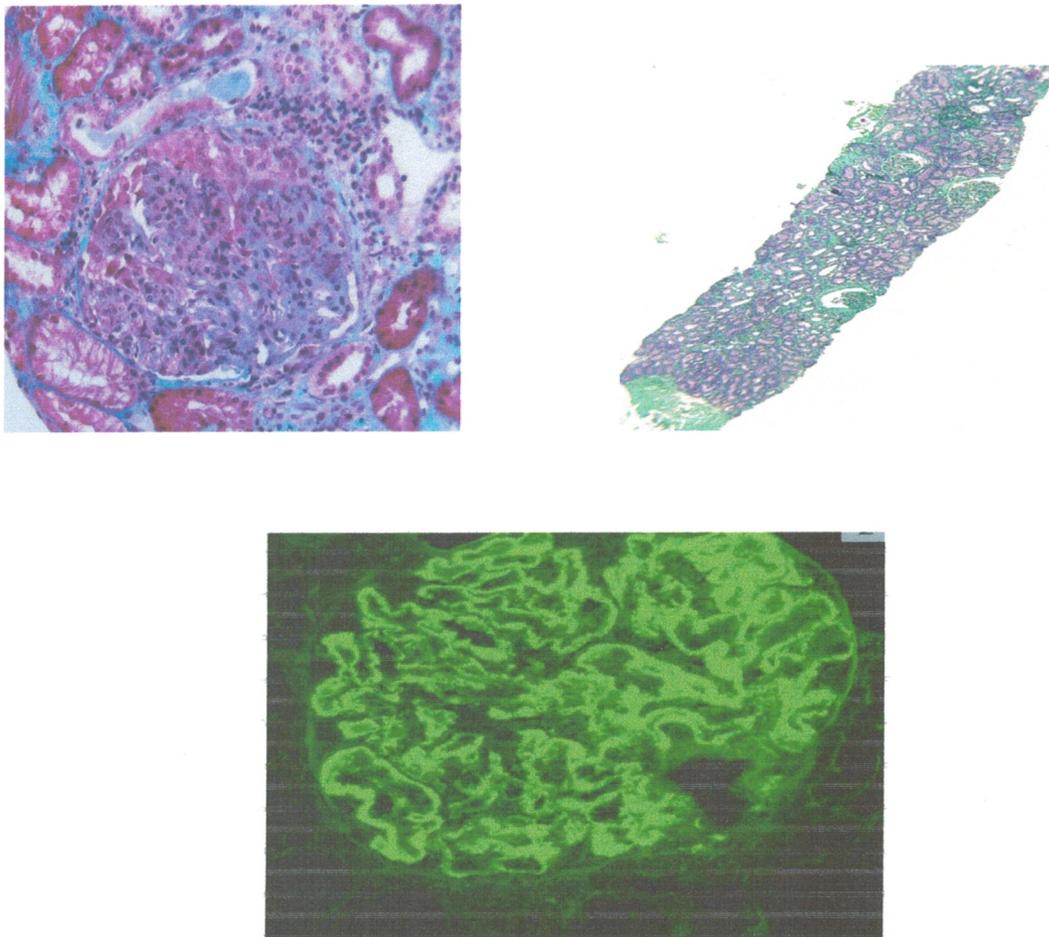


Figure 11: Aspect de glomérulonéphrite proliférative lupique

9-2-Manifestation neuro-psychiatrique :

Les atteintes neuro-psychiatriques sont regroupées sous le terme de « neurolupus » et classiquement séparées en atteintes du système nerveux central et du système nerveux périphérique (Voir annexe 2) [42].

Le neurolupus se caractérise par un grand polymorphisme clinique et complice 30 à 60% des LES. [55]. Il s'agit d'une manifestation viscérale grave de la maladie lupique.

la psychose et les crises convulsives sont les seules manifestations neuropsychiatriques apparaissent parmi les critères diagnostiques de ACR du lupus [42] .

Les Manifestations neurologiques centrales et psychiatriques établies par la nomenclature de 1999 :

➤ *Céphalées*: selon la nomenclature de 1999, tout type de céphalées peut s'observer au cours de lupus :

- Migraine avec ou sans aura,
- Céphalées de tension, algie vasculaire de face
- Hypertension intracrânienne ou Des céphalées non spécifiques réfractaires aux antalgiques usuels [43].

➤ *Troubles de l'humeur* :

Un épisode dépressif majeur et défini par la présence quasi-quotidienne d'humeur triste et d'une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes associées à une perte de poids, de troubles de sommeil, une fatigue, un sentiment de dépréciation, troubles de la concentration et d'idées noires ou suicidaires, Les épisodes de dépression semblent plus importants au moment des poussées de la maladie sans qu'on puisse conclure sur le caractère réactionnel ou non mais cette observation n'est pas confirmée par l'ensemble des études [44].

➤ *Dysfonctions cognitives* :

Le dysfonctionnement cognitif est défini comme un déficit dans un ou plusieurs des huit domaines suivants :

- L'attention simple et complexe,
- La mémoire (apprentissage et rappel)
- Processus visuospatial
- Le langage (fluence verbale)
- Le raisonnement (résolution de problèmes)
- vitesse psychomotrice et les fonctions exécutives (planifier, organiser, séquencer) [43]

Le diagnostic de dysfonctionnement n'est envisagé qu'en dehors des épisodes aigus psychiatriques, infectieux ou des syndromes confusionnels.

➤ *Epilepsies :*

Toutes les formes d'épilepsies peuvent se rencontrer au cours du lupus : les crises généralisées ont été décrites, mais les crises partielles simples (sans troubles de vigilance) ou complexes (avec trouble de vigilance) secondairement généralisées ou non sont les plus fréquentes.

➤ *Manifestations cérébrovasculaires :*

Elles représentent l'ensemble des déficits neurologiques dus à un AVC ischémique, transitoire ou constitué (ce qui représente 80% de ces manifestations), AVC hémorragique, une thrombophlébite cérébrale [43]

La thrombophlébite cérébrale est de diagnostic plus difficile avec le plus souvent une hypertension intracrânienne avec des céphalées, des crises comitiales, des déficits neurologiques...

➤ *troubles anxieux :*

Il ya peu des données spécifiques sur les troubles anxieux au cours de lupus et les outils d'évaluations sont différents d'une étude à l'autre.

Ces manifestations comprennent : des troubles anxieux généralisées, troubles paniques, des phobies et des troubles obsessionnels compulsifs à des fréquences variables selon les études. [45].

➤ *les psychoses :*

Psychose est définie par altération sévère de la perception de la réalité caractérisée par des hallucinations, un retentissement somatique, un retentissement social et des troubles de comportement [43] .

Dans la majorité des cas, les patients présentaient d'autre signes cliniques de lupus. les troubles psychotiques étaient des hallucinations visuelles dans 20% et 54% des cas, auditives dans 70% des cas, un délire de grandeur est décrit dans 39% des cas [46] .

➤ *Syndromes confusionnels aigus :*

Le syndrome confusionnel aigu associe à des degrés variables des troubles de vigilance ou de l'attention à des troubles cognitifs (troubles mnésiques, désorientation...) de l'humeur ou du comportement. Rarement, le syndrome confusionnel peut être une manifestation à part entière de neuro-lupus s'il est isolé [47].

➤ *Myélopathies :*

La myélite lupique est exceptionnelle (moins de 3% des patients lupiques), elle peut être inaugurale de la maladie lupique dans la moitié des cas environ mais rarement isolée [48].

VI -Examens biologiques

A la recherche des anomalies biologiques non spécifiques et des anomalies spécifiques immunologiques liées à la présence d'auto-anticorps.

-1-Anomalies biologiques non spécifiques :

- *Les anomalies de l'hémogramme :* anémie, leucopénie modérée, thrombopénie.
- *Le syndrome inflammatoire :* recherché par le dosage des protéines de l'inflammation :
 - La vitesse de sédimentation (Vs) est augmentée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. [9]
 - CRP normale ou très légèrement augmentée de l'ordre de 15mg/L, des taux élevés supérieurs à 50-60 mg/L sont rare (cas d'infections surajoutées) [49]
 - Hypergammaglobulinémie et hyperalpha-2globulinémie.
 - une hypoalbuminémie.
- *Les anomalies du complément :*

Dosage du complément hémolytique total CH50 et des fractions C3 et C4, deux tiers des malades ont une hypocomplémentémie. Il faut distinguer les hypocomplémentémies dites primitives constitutionnelles qui traduisent un déficit congénital non réversible en fractions du complément et les hypocomplémentémies dites de consommation liée à une activité de la maladie. Dans ce dernier cas, on observe une diminution rapide du complément total CH50 et

des fractions C3 et C4 qui précède souvent une poussée mais parfois l'hypocomplémentémie persiste plusieurs mois sans incidence clinique.[50] En fonction du contexte clinique, la recherche d'autres auto-anticorps peut être justifiée

-2- Anomalies immunologiques spécifiques : les auto-anticorps

-2-1- Les marqueurs diagnostiques

-2 -1-1) Anticorps ou facteurs antinucléaires (AAN ou FAN)

Les anticorps antinucléaires sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques.

Leur cible antigénique est généralement localisée dans des complexes Supramoléculaires comme le nucléosome, le splicéosome, la particule ribonucléoprotéique et le ribosome [51]. Ils sont le plus souvent détectés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2. Les fréquences et les spécificités des principaux anticorps antinucléaires sont regroupées dans le **tableau I**.

La présence des anticorps antinucléaires est nécessaire mais pas suffisante pour établir un diagnostic de LES. En effet, ils peuvent aussi être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organe ou dans certains cancers et infections [50].

Lorsque le test d'IFI révèle la présence d'anticorps antinucléaires, il reste à déterminer leur cible antigénique. La distribution de la fluorescence dans le noyau peut y aider.

Le plus souvent, la fluorescence est de type homogène ou moucheté. Un aspect homogène correspond habituellement à des anticorps anti-Ro, anti-ADN natif ou anti-histones.

L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles, anti-U1 RNP, anti-Sm et plus rarement anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB [51].

Type	Fréquence	Spécificité
Antinucléaires totaux	98%	Non
Anti-ADNn	70-95%	++
Anti-histones	30-80%	Non
Anti-nucléosomes	74-85%	++
Anti-Sm	10-30%	+++
Anti-RNP	40%	Non
Anti-Ro/SSA	30-50%	Non
Anti-La/SSB	18-28%	Non

Tableau I : Fréquence et spécificité des principaux anticorps antinucléaires.[51].

-2-1-2-Anticorps anti-ADN natif (ou bicaténaire ou double brin) :

Leur dosage est indispensable en cas de positivité des anticorps antinucléaires

Ils sont recherchés par ordre de spécificité décroissante :

■ Test radio-immunologique (test de Farr), examen de référence (réservé aux laboratoires spécialisés)

■ Immunofluorescence sur *Criethidia luciliae* (réservé aux laboratoires spécialisés),

■ Méthode immuno-enzymatique (ELISA) (risque de faux-positifs).

Le taux d'anticorps anti-ADNn est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES

Remarque :

1. Devant un tableau clinique évocateur de LES, la présence d'un titre significatif de FAN associée à la positivité des anticorps anti-ADNn permet de retenir le diagnostic.

2. L'absence d'anticorps anti-ADNn n'exclut pas le diagnostic.

-2-1-3- Anticorps anti-histones

Les histones sont des protéines basiques au nombre de cinq réunies en octamère autour duquel s'enroule une double hélice d'ADN. L'ensemble forme un nucléosome. Les nucléosomes sont des sous-unités empilées qui composent les fibres de chromatine [50].

Les anticorps anti-histones sont recherchés par la technique d'Immuno-Empreinte ou ELISA. Ces anticorps sont retrouvés dans 30 à 80% des sérums lupiques selon les tests utilisés [51].

Ils ne sont pas spécifiques mais intéressants par leur présence quasi-constante au cours des lupus induits.

-2-1-4-Anticorps anti-nucléosomes

Les anticorps anti-nucléosomes représentent un bon marqueur puisqu'ils sont retrouvés chez 74 à 85% des patients lupiques au moment du diagnostic et dans 30 à 65% des cas, ils sont présents chez des patients sans anticorps anti-ADNn décelables. [50] Leur spécificité est proche de 95% mais ils sont autant présents dans le lupus spontané qu'induit. Leur recherche est indiquée en cas de signes cliniques évocateurs et positivité des anticorps antinucléaires mais en l'absence d'anti-ADNn.

-2-1-5 Anticorps anti-Sm

Peu fréquents et hautement spécifiques du LES, leur prévalence varie selon les ethnies étudiées (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs [51] et selon la technique utilisée.

-2-1-6- Anticorps anti-Ro/SSA, et anti-La/SSB

Ces deux types d'anticorps reconnaissent les protéines SSA et SSB qui constituent, en liaison avec de l'ARN, la protéine ribonucléoprotéique. Les anticorps anti-La/SSB sont toujours associés aux anti-Ro/SSA mais la réciproque n'est pas vraie.

■ Les anti-SSB

Sont plus rares (18 à 28% des sérums lupiques [51] et sont le plus souvent un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé.

■ Les anti-SSA

Sont retrouvés chez 30 à 50% des sérums lupiques mais n'en sont pas spécifiques puisqu'ils sont présents chez 20 à 30% des sérums de polyarthrite rhumatoïde et jusqu'à 90% des sérums du syndrome de Gougerot-Sjögren. [51]

-2-1-7-Anticorps anti-ribonucléoprotéides (ou anti-U1 RNP)

Sont présents dans 40% des lupus mais peuvent aussi être observés au cours des connectivites mixtes. [51]

-2-1-8- Anticorps anti-PCNA :

Ces anticorps sont dirigés contre la protéine PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), protéine auxiliaire de l'ADN polymérase delta. Ils sont très spécifiques du lupus LES mais retrouvés dans environ 3 à 5% [51] des sérums lupiques.

Les anticorps Sm ,SSA , SSB ,U1RNP et PCNA sont regroupés sous le terme d'Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA)

-2-2- Les marqueurs pronostiques

-2-2-1-Anticorps anti phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides sont dirigés contre les phospholipides ou contre des protéines plasmatiques isolées ou complexées aux phospholipides. Ils sont retrouvés chez 20 à 30% des patients [50]. Il peut s'agir de deux types d'anticorps :

- Des anticoagulants circulants de type lupique (LA) (décelable par l'allongement du temps de céphaline activé), non corrigé en présence de plasma normal et corrigé en présence d'un excès de phospholipides).
- -Des anticorps anti-cardiolipine d'isotype IgG et IgM .

Les méthodes de détection :

- ELISA: très sensible
- Anticoagulant Circulant
- TPHA négatif - VDRL positif

Les anticorps anti-phospholipides ne sont pas spécifiques du lupus mais aussi présents au cours du SAPL. Leur persistance est liée à la survenue de manifestations cliniques : thromboses veineuses ou artérielles et / ou complications obstétricales.

-2-2-2- Anticorps anti-Ro/SSa et La/SSb

Ces deux types d'anticorps sont capables de traverser la barrière naturelle du placenta, entre la mère et le fœtus et peuvent interagir avec certains organes de l'enfant. Ils provoquent alors :

- Un ralentissement de la conduction électrique du cœur du fœtus, appelé bloc auriculo ventriculaire (BAV) congénital.
- Une éruption chez le nouveau-né, qui ressemble au lupus cutané (d'où le nom de lupus néonatal)
- Plus rarement, une maladie du foie ou des troubles neurologiques

L'éruption néonatale régresse spontanément, car les anticorps anti-SSA de la mère sont progressivement éliminés. En revanche, le ralentissement de la conduction électrique du cœur persiste le plus souvent.

Une surveillance échographique fœtale tous les 15 jours entre la 16ème et la 24ème semaine d'aménorrhée est indispensable chez les femmes lupiques enceintes porteuses d'anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB.

2-2- 3- Anticorps anti-C1q

Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde. [51] Ils constituent un marqueur important dans le diagnostic des néphropathies lupiques.

-2-2-4- Anticorps anti-ribosomes

Ils sont dirigés contre des protéines ribosomales P0, P1 et P2 (anti-P) entrant dans la constitution de la grande sous-unité des ribosomes. Les anti-P sont rencontrés au cours de 10 à 20% des lupus systémiques parfois en l'absence d'anticorps anti-ADNn. Ils sont donc peu sensibles dans le lupus, mais en sont quasi spécifiques. Ils sont plus particulièrement associés à des formes avec manifestations neurologiques (plutôt centrales), psychiatriques (psychose, troubles de l'humeur) ou avec atteinte hépatique ou rénale. Leur titre évolue avec l'activité de la maladie [52].

VII- Diagnostic positif

Le diagnostic de LES repose sur faisceau d'arguments clinico-biologiques.

L'American College of Rheumatology (ACR) a élaboré à partir de patients ayant une maladie à expression rhumatologique la classification de référence des LES qui permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires

systémiques (essentiellement polyarthrite rhumatoïde). La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR (**Voir annexe 3**) permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. [53].

NB : L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, En effet, ces critères n'ont pas tous la même sensibilité ou spécificité, alors que cette méthode, leur donne une valeur unique qui nuit à la spécificité de l'ensemble, de ce fait un score pondéré a été proposé, qui pondère la valeur de chaque signe. Ce score pondéré, donné dans le à une sensibilité de 92%, une spécificité 96% à partir de 2. (**Voir annexe 4**).

VIII-TRAITEMENT :

Une meilleure connaissance de la maladie et notamment de la physiopathologie a permis un net progrès dans la prise en charge thérapeutique du lupus et ainsi une amélioration du pronostic vital.

Cependant, il n'existe aucun moyen de guérir cette pathologie. Pour cette raison, le traitement vise à soulager les symptômes et à réduire le nombre de poussées de LES.

Donc, une fois le diagnostic posé, notre objectif sera de maîtriser les symptômes et la maladie. Dans certains cas, aucun traitement ne s'impose si les manifestations symptomatiques sont sans gravité et que la maladie est bénigne. [4]

Le plan du traitement n'est pas monomorphe, il est basé sur le type et la sévérité des symptômes et adapté aux besoins de chaque personne. [54]

1-Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques sont :

- **A court terme :**

Assurer le confort quotidien , préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.

- **A moyen terme :**

S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socio-professionnelle.

- **A long terme :**

Définir le traitement minimal efficace pour maintenir la maladie en rémission, limiter les effets délétères différés des traitements, l'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et nécessite d'éviter l'exposition soiaire (utilisation d'un écran d'indice de protection élevée).

L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les oestroprogestatifs doit être proposé. [55].

2-Education des patients :

La prise en charge d'une maladie chronique passe obligatoirement par l'éducation des patients.

Il est nécessaire d'informer le patient de sa maladie et des différentes thérapeutiques offertes, afin de le rassurer sur l'évolution de cette pathologie. L'éducation doit insister sur les risques engendrés par les traitements et notamment lors de la mauvaise observance.

Il est nécessaire de souligner :

✿ Les effets néfastes du tabac : en effet, le tabac n'est pas seulement un facteur de l'athérosclérose accélérée au cours du lupus, il a été démontré qu'il était un facteur de risque favorisant l'apparition du lupus [56].

✿ La nécessité d'une hygiène de vie : la mise sous corticothérapie nécessite un régime alimentaire particulier nécessitant une consultation spécialisée.

✿ L'exercice physique aérobique progressif apporte un bénéfice aussi bien physique que psychique et doit être encouragé.

✿ La nécessité d'une photoprotection : on conseille l'utilisation de crèmes solaires de protection maximale bloquant les UVA et les UVB, porter des vêtements à manches longues, chapeau....

✿ L'importance d'une contraception qui est doublement nécessaire : d'une part en période évolutive, d'autre part du fait de certaines thérapeutiques tératogènes. Les oestroprogestatifs sont contre-indiqués et la contraception progestative est largement préconisée. Le dispositif intra-utérin est déconseillé en cas de traitement immunosuppresseur ou de traitement corticoïde à forte dose à cause du risque infectieux.

✿ La nécessité de la planification d'une grossesse : une grossesse peut être envisagée si la maladie est en rémission depuis au moins six mois.

✿ Que le traitement substitutif de la ménopause TSH n'est plus proposé dans le but de prévenir l'ostéoporose post-ménopausique car il peut favoriser les poussées de lupus chez les femmes en rémission [57].

✿ L'importance de corriger les facteurs de risque cardiovasculaires : Manzi et al [58] ont montré que des patients ayant un LES ont un risque de maladie cardiovasculaire multiplié par 5 ou 6. On propose donc aujourd'hui d'optimiser la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez ces patients lupiques. Les statines réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire tant en prévention primaire que secondaire [59].

✿ La nécessité d'une néphroprotection avec comme objectif une protéinurie inférieure à 0,5 g/24h et un bon équilibre tensionnel. Cette néphroprotection peut être obtenue grâce à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les inhibiteurs du système rénine angiotensine (ARA II). [60]

✿ La nécessité de la prévention des complications osseuses de la corticothérapie générale qui doit être prescrite systématiquement lorsque cette dernière est proposée pour une durée de plus de 3 mois au-delà de 7,5 mg/J de prednisone et repose sur l'apport de calcium et de vitamine D et l'emploi d'un biphosphonate sans oublier la recherche de la dose minimum de corticothérapie efficace.

✿ Toute vaccination avec un micro-organisme vivant doit être évitée en période d'immunosuppression. La maladie lupique stabilisée n'est pas une contre-indication aux vaccinations obligatoires, voire anti-pneumococcique s'il existe une asplénie [61].

3-Les armes thérapeutiques :

- ⊕ Les antimalariques de synthèse
- ⊕ La corticothérapie
- ⊕ Les immunosuppresseurs et immunomodulateurs.
- ⊕ Biothérapie

3-1-LES ANTIMALARITIQUES DE SYNTHÈSE

■ GÉNÉRALITÉS :

L'hydroxychloroquine (HCQ) ou Plaquénil® comprimés à 200 mg et la chloroquine (CQ) ou Nivaquine® comprimés à 100 mg, sont des antimalariens dérivés de la 4-amino-quinoline ils ne diffèrent que par la substitution d'un groupe hydroxyéthyle par un groupe éthyle de la chaîne latérale de la chloroquine.

Bien que les deux molécules aient une pharmacocinétique similaire l'HCQ est la molécule la plus majoritairement utilisée [62]

■ MÉCANISME D'ACTION

Le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fait via l'inhibition des TLRs comme cela a été démontré récemment [104]. In vitro, les APS inhibent l'activation de certains TLRs intracellulaires (comme TLR3, 7 et 9). Ces TLRs qui se fixent à l'acide nucléique n'arrivent pas à la surface cellulaire comme d'autres TLRs.

Après leur translocation à partir du réticulum endoplasmique, ils se fixent sur l'acide nucléique dans les endosomes/lysosomes. Il n'est plus certain que ce soit en modifiant le pH intralysosomal que les APS modifient l'interaction TLRs et acide nucléique ligand [63]. L'inhibition de l'activation des TLRs par les APS pourrait avoir pour conséquence une diminution de l'expression des gènes des interférons de type 1.

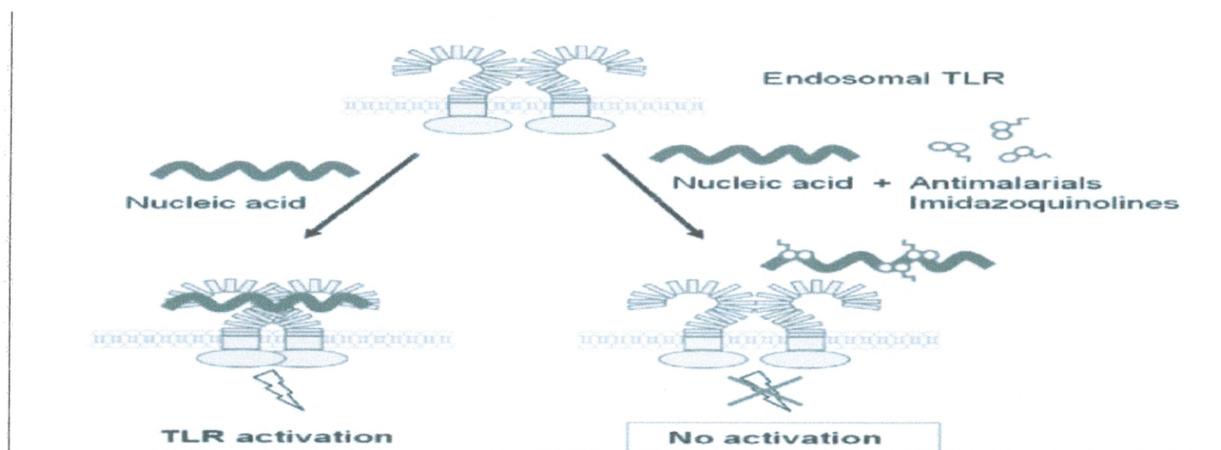


Figure 12 : Mécanisme d'action des APS.

■ PHARMACOCINÉTIQUE :

Les caractéristiques de la CQ et de l'HCQ sont proches. Hydrosolubles, leur absorption digestive est excellente, même en cas de diarrhée, mais peut être perturbée par une malnutrition sévère.

Les APS ont très longue demi-vie de 40 à 50 jours. Des traces de CQ peuvent être retrouvées dans l'urine jusqu'à 5 ans après son arrêt. Ces agents se concentrent de manière préférentielle dans les tissus mélanisés, dont la peau et le pigment rétinien. Ils sont liés à 55% des protéines plasmatiques. Leur biotransformation est principalement hépatique et leur excrétion est majoritairement rénale, jusqu'à 50% sous forme inchangée [62].

■ INDICATIONS :

Les APS sont indiquées comme un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées, leur interruption brutale peut déclencher des poussées d'aggravation [64].

Les APS constituent un traitement d'appoint d'un lupus systémique ils sont essentiellement actifs sur les manifestations cutanées et articulaires ils ont également une action sur la fatigue et la sensation de malaise général, ils peuvent permettre un effet d'épargne des corticoïdes.

■ POSOLOGIE :

Initialement, la dose moyenne de l'HCQ chez l'adulte est de 400 mg, 1 ou 2 fois par jour. Cette dose peut être maintenue pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, selon la réponse du patient. Pour le traitement d'entretien prolongé, une dose plus faible, de 200 à 400 mg par jour [65].

Posologies		en mg/kg
HCQ	CQ	
Une dose journalière usuelle inférieure à 7 mg/kg est en général suffisante	Une dose journalière usuelle inférieure à 5 mg/kg est en général suffisante	

Tableau II : posologies de l'HCQ et la CQ. [53]

■ **EFFETS BÉNÉFIQUE DE L'HYDROXYCHLOROQUINE (PLAQUENIL) :**

L' HCQ est un médicament essentiel dans le LES. Tout d'abord, son efficacité a été prouvée non seulement dans la réduction des manifestations cutanées et articulaires, mais aussi dans la prévention des complications graves de la maladie, [66]

Deuxièmement, l'HCQ est le seul traitement indiqué pour être efficace dans la réduction du risque d'accumulation de dommages chez les patients lupiques. [67].

Troisièmement, outre ses effets directs sur l'activité du LES, l'HCQ semble protéger contre des événements thrombotiques et a un effet bénéfique sur le profil lipidique, qui pourrait aider à réduire le risque cardio-vasculaire élevé de patients lupiques soulignés par D'Cruz et ses collègues.

Enfin, l'HCQ est peu coûteux, surtout en comparaison avec les traitements les plus récents, et est largement disponible, même dans les pays en développement.

■ **EFFETS SECONDAIRES**

Il est à noter que l'HCQ est moins toxique pour la rétine que la CQ.

Les effets secondaires digestifs sont les plus fréquents et ils surviendraient chez 20% des patients, plus avec l'utilisation de la formulation générique d' HCQ que la formulation d'origine (Plaquénil) [62]

Les principaux effets secondaires présentés par système [62]sont :

- ✿ **gastro-intestinaux** : dyspepsie, nausée, diarrhée.
- ✿ **Muco-cutané** : rash, exacerbation du psoriasis, alopecie, photosensibilité (rare)
- ✿ **Ophthalmologique** :
 - Défaut d'accommodation et dépôts cornéens ; qui sont réversible à l'arrêt du traitement.
 - La rétinopathie qui se manifeste entre autres par des changements pigmentaires et des lésions en cible, résulte en une diminution du champ visuel irréversible malgré la cessation du traitement. Cette condition est rare elle est très lentement évolutives. Les facteurs augmentant le risque de rétinopathie sont : la durée du traitement, la dose cumulée, la dose quotidienne maximale, l'âge avancé, une pathologie systémique (insuffisance hépatique ou rénale) ou oculaire associée [68].
- ✿ **Neurologique** : céphalée, neuromyopathie avec faiblesse proximale et aréflexie au niveau des membres inférieurs, attente vestibulaire (rare)

✿ **Cardiaque** : anomalie de conduction, cardiomyopathie (rare).

📖 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :**

L'HCQ diminue les besoins en agents hypoglycémisants et en insuline chez les patients diabétiques. Cet agent augmente de plus les niveaux sériques de la digoxine [62].

📖 **SURVEILLANCE PARTICULIÈRE :**

Surveillance ophtalmologique tous les 6 mois pendant les deux premières années.
Ensuite surveillance annuelle.

- ✿ Vision des couleurs,
- ✿ Echelle d'Amsler
- ✿ Pour recherche d'une toxicité rétinienne, qui impose l'arrêt du traitement.

Surveillance neurologique clinique régulière

Surveillance biologique régulière: FNS, ALAT, ASAT

3-2-LES GLUCOCORTICOIDES

■ GÉNÉRALITÉS :

Les mécanismes de régulation négative de l'inflammation sont nombreux mais l'un des plus importants fait intervenir la sécrétion des glucocorticoïdes par les glandes surrénales sous le contrôle du système nerveux central et de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La reconnaissance de l'action physiologique des glucocorticoïdes naturels dans le rétro-contrôle de la réponse immunitaire est à la base de la mise au point des glucocorticoïdes synthétiques et de leur utilisation thérapeutique dans la plupart des maladies inflammatoires humaines depuis 1948. [69]

■ MODE D'ACTION :

Les glucocorticoïdes comme l'ensemble des hormones stéroïdiennes ont un mécanisme, au niveau cellulaire, toujours identique.

L'hormone diffuse à travers la membrane cellulaire et se lie de façon réversible à un récepteur ; activation de complexe stéroïde-récepteur qui s'ensuit correspond à une modification de la configuration du récepteur lui permettant de se lier à des séquences d'ADN, spécifique de chaque hormone stéroïdienne. Les protéines synthétisées sont responsables des réponses physiologiques ou pharmacologiques [70].

Dans le LES, les glucocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire à faibles doses et à fortes doses, cet effet s'associe à un effet immunosuppresseur et antiprolifératif

Le mécanisme **d'action anti-inflammatoire** des glucocorticoïdes est le suivant :

✓ les modalités d'action décrites précédemment aboutissent à la synthèse d'une protéine « lipocortine » ; celle-ci inhibe l'action de la phospholipase A2 ; ainsi est bloquée la synthèse de l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines et leucotriènes impliqués dans le processus inflammatoire.

Alors que le mécanisme **d'action immunosuppresseur** consiste à inhiber essentiellement les réponses immunitaires à médiation cellulaire (LT) :

✓ Inhibition de la production des interleukines 1 et 2 ; cette dernière constitue un des signaux clés pour la prolifération de LT activée par un antigène ;

✓ Inhibition de la production d'interféron δ , ce qui entraîne une diminution de l'activité cytotoxique des lymphocytes T8 et des cellules NK.

✓ diminution des lymphocytes circulants. Ils peuvent inhiber la prolifération lymphocytaire B, modifier la production de diverses cytokines comme : INF α et à forte dose, diminuer la production des immunoglobulines. [71]

✓ Les boules « méthylprednisolone » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines comme IL 1, une déplétion en CD4+ et CD8+ ainsi qu'une diminution de l'expression des molécules HLA par les cellules présentatrices d'Ag et par le tissu cible de réponse auto-immune. [72].

■ PHARMACOCINÉTIQUE :

▪ Absorption :

L'absorption digestive (dans la partie initiale du jéjunum) de la prednisone est rapide, d'environ 80 % par voie orale. Le métasulfobenzoate de prednisolone (Solupred®) est toutefois moins bien absorbé que la prednisone (Cortancyl®) ce qui lui confère une moins bonne biodisponibilité.

▪ Fixation protéique :

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée à deux protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), alpha 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité.

▪ Métabolisme : mal connu

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que les 20 céto-stéroïde réductases. La 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques.

▪ *Elimination*

La demi-vie d'élimination plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable, de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

■ **POSOLOGIE :**

Les posologies employées sont en fonction de la gravité de l'atteinte. Dans les formes graves (atteintes rénales, neurologiques, hématologiques, vasculaires), la dose est de 1 à 1,5 mg/kg/j. Dans les poussées graves avec atteinte viscérale rapidement évolutive, elle est souvent entreprise sous forme de bolus d'un gramme de méthylprednisolone (Solumédrol®) perfusés par voie intraveineuse en 90 mn (après vérification de la kaliémie et de l'électrocardiogramme) pendant 3 jours consécutifs.

La prednisone (Cortancyl®) reste le corticoïde oral de référence. La dose initiale est généralement de 1 mg/kg/j dans les formes graves (néphropathie proliférative, atteintes neurologiques diffuses, thrombopénie ou hémolyse sévère) et de 0,5 mg/kg/j dans les sérites.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite pour une durée de 4 semaines. La régression, progressive, se fait par diminution d'environ 10 % tous les 10 à 15 jours.

■ **COMPLICATIONS DE LA CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE :**

Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets surviennent surtout pour des corticothérapies prolongées et à dose supérieure à 7 mg par jour d'équivalent prednisone. De ce fait découle la règle d'or de la prescription des corticoïdes à savoir **toujours recourir à la dose la plus faible possible pour la durée la plus courte possible.**

Parmi ces complications on note :

▪ Syndrome de sevrage :

L'insuffisance surrénalienne post corticothérapie survient lorsque celle-ci a été prolongée et interrompue trop brutalement. Elle se manifeste par une asthénie intense, une hypotension mais peut aussi être asymptomatique.

▪ Complications infectieuses :

Les corticoïdes peuvent réactiver un foyer infectieux latent tel qu'une tuberculose ou une ostéomyélite et favoriser certaines viroses comme le zona ou l'herpès

▪ Complications métaboliques :

- Diabète cortico-induit ou aggravation d'un diabète préexistant.
- Hypertension artérielle.
- Décompensation d'une insuffisance cardiaque.
- Hyperlipidémie (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie).

▪ Ostéoporose cortisonique :

L'ostéoporose cortisonique survient surtout dans les six premiers mois de traitement et pour une posologie supérieure à 7 mg par jour d'équivalent prednisone.

▪ Ostéonécroses cortisoniques et troubles de la croissance :

▪ Myopathie cortisonique :

▪ Effets indésirables cutanés : une atrophie cutanée, d'un retard de cicatrisation, d'acné et de vergetures.

▪ Complications ophtalmologiques :

Les corticoïdes favorisent la survenue d'une cataracte et peuvent induire un glaucome aigu ou chronique à angle ouvert.

▪ Troubles neuropsychiques :

Les corticoïdes peuvent décompenser des syndromes dépressifs, des névroses ou des psychoses sous jacentes. Ils sont volontiers responsables d'agitation ou à l'inverse d'insomnie.

▪ Troubles digestifs :

Des cas de pancréatite aiguë ou de perforation sur diverticulose colique peuvent survenir sous traitement corticoïde [73].

■ SURVEILLANCE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE

La prescription d'une corticothérapie nécessite une surveillance clinique rigoureuse visant à dépister les effets secondaires et doit s'accompagner de co-prescription limitant ces éventuels effets indésirables.

Il est nécessaire de proposer aux patients un régime alimentaire riche en protéines, pauvre en sucre d'absorption rapide et en graisse, riche en calcium et en potassium. Le régime hyposodé est lui aussi nécessaire (2 à 3 g de NaCl par jour). La supplémentation potassique et vitamino-calcique est habituellement recommandée.

Outre la surveillance clinique comprenant la prise de poids, de tension artérielle, l'examen général cutané, musculaire et la recherche de foyer infectieux, les examens paracliniques de surveillance doivent comprendre la glycémie, le ionogramme sanguin, la

numération formule sanguine et une densitométrie osseuse en cas de corticothérapie prolongée [74].

3-3-*Les immunosuppresseurs*

Les médicaments immunosuppresseurs occupent une place importante dans le traitement du lupus érythémateux systémique. Ils peuvent aider à réduire les symptômes de la maladie, prévenir les dommages aux organes vitaux tels les reins et les poumons et aider à mettre la maladie en rémission.

Les médicaments immunosuppresseurs sont utilisés seulement quand le lupus est actif, en particulier, s'il y a des problèmes rénaux graves. Ces médicaments sont presque toujours pris avec les corticostéroïdes et, en fait, sont souvent utilisées pour aider à réduire graduellement la dose des corticostéroïdes (idéalement, elles permettent l'arrêt éventuel des corticostéroïdes). Bien qu'ils aient de différents mécanismes d'action, chaque médicament travaille pour diminuer la réaction immune hyperactive [75]

❖ *Différents médicaments immunosuppresseurs* sont disponibles pour traiter le lupus.

1. Alkylant : Cyclophosphamide(Endoxan)

2. anti-métabolites :

a) Inhibiteur de synthèse des bases puriques (guanine),enzyme cible : inosine monophosphate dehydrogenase : Mycophénolate mofétil (Cellcept, Myfortic)

b) Inhibiteur de synthèse pyrimidique:enzyme cible : dihydroorotate dehydrogenase : Azathioprine(Imurel)

Tableau III: Immunosuppresseurs et mode d'action [76]

❖ **Effets indésirables généraux des immuno-suppresseurs**

La conséquence première de l'immuno-suppression est la baisse des défenses immunes à l'égard des infections, virales, bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Les patients immuno-déprimés seront exposés à des infections de toutes sortes incluant des agents généralement non pathogène (infections opportunistes) Une autre conséquence est la baisse du contrôle des néoplasmes par le système immunitaire et la survenue fréquente de lymphomes. [77]

3-3-1-Cyclophosphamide : Endoxan®

■ GÉNÉRALITÉS

Le Cyclophosphamide (CYC) est un immunosuppresseur appartenant à une classe de médicaments appelés agents alkylants, c'est un cytostatique à activité antinéoplasique et immunosuppressive. Son utilisation est essentiellement restreinte aux maladies auto-immunes et/ou systémiques graves voire menaçantes, en raison de sa toxicité hématologique et du risque de néoplasie induite à long terme [78].

■ MÉCANISME D'ACTION

Le CYC est un analogue de la moutarde d'azote (oxazaphosphorine). Il s'agit d'une prodrogue, elle doit être biotransformée par le foie afin d'être active. Son principal métabolisme actif est la moutarde phosphoramidate, qui produit une alkylation de l'ADN de certaines cellules. Cette alkylation entraîne des défauts dans l'ADN qui sont responsables d'une inhibition de la réplication de l'ADN empêchant la mitose et induisant l'apoptose des cellules. Ces effets ne sont pas limités à certaines cellules en particuliers, mais ils sont plus marqués dans les cellules qui se multiplient rapidement dont les lymphocytes. Le CYC diminue donc le nombre de lymphocyte B et T et elle diminue la production des anticorps [79].

■ PHARMACOCINÉTIQUE

La biodisponibilité du CYC est de 100% lorsqu'elle est administrée par voie parentérale et plus de 80% lorsqu'elle est administrée par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure. Sa demi-vie est de 3 à 12 heures. Le CYC est liée à 20% aux protéines plasmatiques. Son excrétion se fait par l'élimination rénale des métabolites actifs et inactifs [79].

■ MÉTABOLISME

Le CYC est biotransformé en un produit actif le 4-hydroxy-cyclophosphamide par l'action des microsomes hépatiques et se trouve en équilibre dynamique avec un autre dérivé aldophosphamide. Celui-ci est dégradé en moutarde phosphorée et acroléine, dont l'élimination rénale est responsable en grande partie de la toxicité vésicale observée avec de fortes doses du CYC [80].

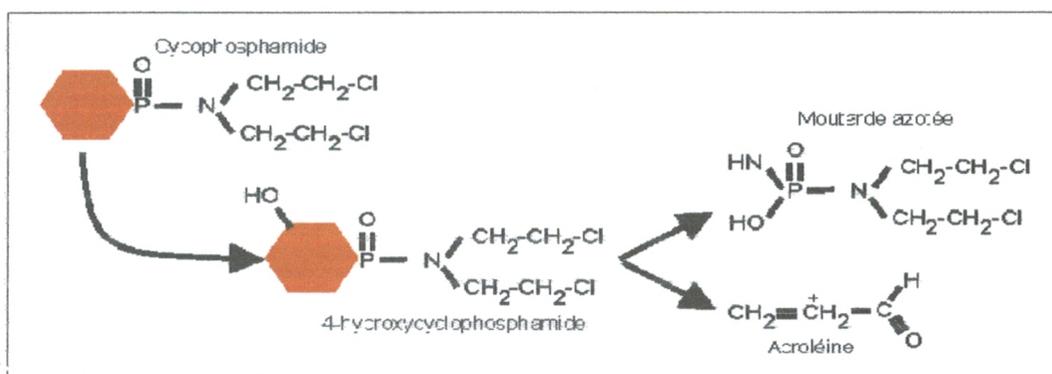


Figure 13: métabolisme du cyclophosphamide

■ INDICATIONS DANS LE LUPUS :

Le CYC joue un rôle important dans la gestion des manifestations graves et potentiellement mortelles du LES [81]. Il est indiqué dans :

- ✓ les formes rénales sévères : la néphropathie lupique proliférative diffuse (classe IV)
- ✓ les formes neurologiques et cardiaques graves
- ✓ la vascularite grave

■ POSOLOGIE

Administration intraveineuse discontinu de CYC (0,5 à 1 g/m² de surface corporelle tous les mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2ans [82].

■ EFFETS INDÉSIRABLES [83]

La tolérance générale et locale du CYC est bonne.

■ Parmi les toxicités les plus fréquentes :

- **Hématologique** (à fortes doses) : neutropénie, plus rarement anémie et thrombopénie, toujours spontanément réversibles à l'arrêt ou à la diminution de la posologie du traitement.

- **Rénale** : cystite hémorragique, rétention hydrique.

- **Insuffisance gonadique-stérilité**

- **Allergique** : réactions cutanées, choc anaphylactique

- **Digestive**: nausées associés plus ou moins à des vomissements, stomatite et mucite, diarrhées.

- **Alopécie** (20% à faible dose, après 3 semaine de traitement, repousse après 3 mois)

■ **Plus rarement :**

- **Pulmonaire** : fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielles (forte dose ! !)

- **Cardiaque** : cardiotoxicité

- **Vasculaire** de type maladie veino-occlusive :

- **Oncologique** : tumeur du tractus urinaire, syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë myéloïde

- **Cutanée** : hyperpigmentation (peau, ongles)

■ ***SURVEILLANCE PARTICULIÈRE***

Une surveillance est nécessaire sous traitement par CYC, l'hémogramme, le bilan hépatique, la créatinine et l'ionogramme font partie de la surveillance du traitement au même titre que la surveillance clinique. Il est aussi nécessaire de faire un test avec bandelette urinaire pour éliminer la présence de sang dans les urines (hématurie). Dans le cas contraire, il pourrait être nécessaire de réaliser une cystoscopie.

Si la neutropénie est $<1000/\text{mm}^3$ ou les lymphocytes est $<500/\text{mm}^3$, on doit effectuer une diminution des doses [84].

La prévention des complications viscérales repose sur l'hyperhydratation parentérale associée à l'administration d'un protecteur de l'urothélium Mesna® [82].

3-3-2- Azathioprine, Imurel®

■ GÉNÉRALITÉS

L'azathioprine (AZA) est un agent immunosuppresseur indiqué en posttransplantation ainsi que dans le traitement de plusieurs maladies rhumatologiques. Il est utilisé notamment afin de traiter la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, les myosites inflammatoires et les vascularites [85].

■ MÉCANISME D'ACTION

L'AZA est un immunosuppresseur, et un antimétabolites [86].

C'est un analogue des purines qui interfère avec la synthèse de la guanine et de l'adénine. En inhibant la synthèse des purines, l'azathioprine diminue la capacité de prolifération des lymphocytes et donc le nombre de lymphocytes en circulation. Elle aurait également une action cytotoxique en s'incorporant aux acides nucléiques de certaines cellules dont les lymphocytes [85]. L'azathioprine inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés et des macrophages, diminue la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T, réduit les activités NK et cytotoxique T, réduit la production d'interleukine 2. [86]. Elle joue donc un rôle dans l'immunité cellulaire et humorale [85].

■ PHARMACOCINÉTIQUE

L'AZA est une prodrogue, après son absorption, elle est rapidement transformée dans l'organisme en 6-mercaptopurine en présence de l'enzyme glutathion-S-transférase. Compte-tenu du rapport des poids moléculaires, le coefficient de conversion de l'AZA en 6-MP est de 0,55. [87]

Le métabolisme de la 6-MP se fait selon 3 voies [85]:

✓ Celle de la thiopurine méthyl transférase (TPMT), qui entraîne la formation de métabolites méthylés inactifs (6-MMP) ; Le déficit constitutif en TPMT (déficit complet, mutation homozygote : 0,3 % de la population ; déficit partiel, hétérozygote, 11 %), favorise la voie des métabolites actifs et donc la toxicité de l'azathioprine.

✓ Celle de la xanthine oxydase, menant à la formation d'acide thiourique, également inactif

;

✓ Celle de l'hypoxantine guanine phosphorybosyl transférase (HGPRT) qui conduit à la formation de nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN) ; **métabolites actifs** et potentiellement toxique.

L'incapacité à répondre à l'AZA chez certains patients notamment souffrants du syndrome de Lesch-Nyhan est directement liée à l'absence de l'enzyme (HGPRT) qui est nécessaire à la conversion de l'AZA à ses métabolites biochimiquement actifs [87].

L'azathioprine est liée à 50% aux protéines plasmatiques, son élimination est principalement rénale. [85]

■ **INDICATIONS**

L'AZA est indiqué comme un traitement d'entretien des néphropathies lupiques en rémission [88] Il ne s'agit pas d'un traitement utilisé dans les poussées graves mais peut être considéré soit comme un agent de relais après un traitement d'induction par le cyclophosphamide, soit comme un produit permettant une épargne cortisonique dans certains LES rebelles mais non viscéraux, soit enfin comme un immunosuppresseur de substitution chez la femme enceinte [89].

■ **POSOLOGIE :**

Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale [90]

■ **EFFETS SECONDAIRES** [85,91]

Certains effets indésirables peuvent apparaître après la prise d'AZA.

- ✓ **Une atteinte hématologique** : suppression médullaire réversible (leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire) aplasie médullaire
- ✓ **Infections** : susceptibilité accrue aux infections sérieuses.
- ✓ **Une atteinte hépatique** (hépatotoxicité) sous forme de cytolyse rare.
- ✓ **Une atteinte muco-cutané** : rach, alopecie.
- ✓ **Une atteinte des poumons** : d'hypersensibilité au produit parfois sévère
- ✓ **Trouble gastro-intestinal** : nausée dyarhée, donc à prendre pendant les repas
- ✓ **Une atteinte muco-cutané** : rach, allopecie.

- ✓ Une atteinte du pancréas pancréatite
- ✓ Une atteinte systémique : malaise diffus, fièvre.

■ INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **Allopurinol (Zyloric®)** qui inhibe la xanthine oxydase : diminuer les doses d’AZA 2/3 ou ¾ car il y a une insuffisance médullaire réversible, mais éventuellement grave, [91]
- **Phénytoïne et la fosphénytoïne:** diminution de l’absorption de phénytoïne d’où risque de convulsions, [91] ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d’efficacité de l’azathioprine par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.
- **Vaccins vivants atténués:** risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle l’azathioprine est contre indiqué avec un vaccin contre la fièvre jaune: [91]
- **Autres thérapeutiques myélotoxiques:** Risque de potentialisation de l’hématotoxicité.

■ SURVEILLANCE PARTICULIÈRES : [91]

- **Hémogramme :**

Un hémogramme doit être fait avant le début du traitement.

La surveillance est rapprochée durant les 4 à 8 premières semaines (tous les 7 jours) pour détecter une cytopénie précoce et sévère.

En cas de diminution rapide des leucocytes ou des plaquettes, le traitement doit être interrompu. Un déficit en TPMT doit être recherché avant toute tentative de réintroduction.

La surveillance reste régulière par la suite (tous les mois jusqu’à stabilisation, puis tous les 3 mois), une cytopénie tardive restant possible tout au long du traitement. Si la baisse est modérée (leucocytes > 3000/mL, polynucléaires > 1500/mL, lymphocytes > 500/mL ou plaquettes > 100 000/mL), une baisse de la posologie peut être suffisante ; dans les cas plus marqués, (compte tenu de l’effet retardé du produit) il est prudent d’arrêter le médicament et de tenter de reprendre à dose moindre, ensuite, après correction de l’anomalie et étude de la TPMT.

Une baisse tardive des plaquettes doit faire envisager le diagnostic d’hyperplasie nodulaire régénérative

- **Tests hépatiques**

Des tests doivent être faits avant le début du traitement.

La surveillance comporte des tests tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les 3 mois tout au long du traitement, avec au minimum, un test de cytolysé (ALAT) et un test de cholestase (gamma-GT).

3-3-3-Mycophénolate mofétil : CellCept ®

- **GÉNÉRALITÉS**

Le Mycophénolate mofétil (MMF) est un agent immunosuppresseur Il est habituellement utilisé dans la prévention des rejets de greffe [92]. Son utilisation dans le lupus remonte à environ une dizaine d'années. Bien qu'il n'ait pas encore l'AMM dans cette indication, de nombreuses études cliniques ont démontré son efficacité, surtout quand elle est associée à une maladie rénale. MMF peut jouer le rôle efficace d'un traitement d'épargne cortisonique [93], il est relativement bien toléré et présente moins d'effets secondaires par rapport aux médicaments immunosuppresseurs traditionnels.

- **MÉCANISME D'ACTION**

Le MMF est une prodrogue qui est rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA). L'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, non compétitif de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMPDH), enzyme impliquée dans la synthèse des nucléotides guanosidiques.

Les lymphocytes B et T sont dépendants de la synthèse de ses nucléotides guanosidiques pour leur prolifération [94]. Le MPA inhibe donc sélectivement la prolifération des lymphocytes T et B, la formation des anticorps [94,95], et diminue la glycosylation des molécules d'adhésion impliquées dans l'adhérence des lymphocytes à l'endothélium [95].

- **PHARMACOCINÉTIQUE [94]**

- **Absorption** : rapide et complète du MMF
- **Liaisons aux protéines plasmatiques** : 97 % pour MPA, 82 % pour MPAG, La concentration de MPA libre peut augmenter en cas de diminution des sites de fixation protéique (urémie, insuffisance hépatique, hypoalbuminémie, utilisation concomitante de médicaments à forte fixation protéique).

- **Métabolisme** : l'acide mycophénolique est biotransformé par glucuronidation hépatique en MPAG (= Glucuronide d'acide mycophénolique) qui est inactif,

- **Elimination** : < 1% de MPA dans les urines, 87 % sous forme MPAG dans les urines, les concentrations plasmatiques de MPA et de MPAG augmentent en cas d'insuffisance rénale,

Cycle entérohépatique : Le MPAG excrété dans la bile peut être déconjugué par la flore intestinale.

Le MPA qui en résulte est ensuite réabsorbé. Environ 6 à 12 heures après l'administration de mycophénolate mofétil, un second pic de concentration du MPA peut être observé.

- T 1/2 du MPA ≈ 16 h,

● **INDICATION DANS LE LUPUS**

Le MMF est utilisé hors l'AMM dans la néphropathie lupique proliférative classes III et IV de l'ISN/RPS comme un traitement d'induction et d'entretien.

Selon l'étude « ALMS » 2009 : Mycophénolate Mofetyl (Cellcept) est aussi efficace que Cyclophosphamide en induction et plus efficace que l'Azathioprine en entretien [96].

● **POSOLOGIE**

Le MMF à la dose de 2 à 3 g/j est aujourd'hui souvent préféré en traitement d'attaque. Cette posologie doit être maintenue durant au moins 6 mois, vraisemblablement plutôt même un an à la vue des rechutes non rares observées après réduction des doses à 2 g. [96]

● **EFFETS SECONDAIRE** [95,97]

Le MMF est généralement bien toléré, ses effets secondaires digestifs sont cependant proportionnels à la dose administrée

Les principaux effets secondaires du MMF sont :

Gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, légère augmentation du risque de saignement digestif.

Infectieux : Infections opportunistes (candidoses cutanéomuqueuses, virémie ou syndrome à cytomégalovirus et herpès)

Hématologiques : anémie, leucopénie, thrombocytopénie

Risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées

Neurologique : céphalée, tremblement

● **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** : [95]

Le mycophénolate mofétil	
<i>Augmentation de la concentration plasmatique et de la toxicité du MMF</i>	<i>Diminution de l'absorption du MMF</i>
L'acicovir, le gancyclovir, le probénécide et les salicylates de hautes doses.	Les antiacides à base d'hydroxyde de magnésium ou d'aluminium, la cholestyramine, et les suppléments de fer.
Un médicament autre que le mycophénolate mofétil	
<i>Augmentation de toxicité</i>	<i>Diminution de l'efficacité</i>
Le tacrolimus et l'azathioprine	Les contraceptifs oraux

Tableau IV : Interactions médicamenteuses

3-4-BIOTHERAPIE : Traitement d'actualité

Le traitement du lupus systémique repose classiquement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs ayant l'inconvénient d'agir de manière non spécifique sur l'ensemble du système immunitaire engendrant ainsi de multiples effets indésirables [98] .

Cependant une meilleure connaissance de la pathogénie du lupus a permis au cours de la dernière décennie, le développement de biothérapies fondées sur une réflexion immunologique et qui sont venues enrichir l'arsenal thérapeutique et minimiser les effets indésirables vue leur action sélective [99]. Schématiquement cette immuno-intervention rationnelle peut avoir trois objectifs :

- L'inhibition de la synthèse d'auto-anticorps pathogènes (immunosuppresseurs, modulation cytokinique , vaccination idiotypique, , modulation des voies de costimulation...);
- L'élimination ou le blocage des dépôts d'auto-anticorps et d'immuns-complexes (plasmaphérèse, , immunoglobulines intraveineuses...);
- L'inhibition des agressions tissulaires par ces immuns-complexes (immunosuppression, modulation cytokinique [anti-TNF α], inhibiteur du C3 et C5...). [98].

Ces biothérapies ciblent les différents acteurs intervenant dans la genèse du lupus :

- Les lymphocytes B
- Les molécules de la Co stimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T
- Les lymphocytes T
- Le système du complément
- Les chimiokines ou leurs récepteurs. [100].

A-Les biothérapies ciblant les lymphocytes B :

Les LB occupent une place à part dans la physiopathologie du Lupus puisqu'en plus de sécréter les auto-anticorps, ces cellules jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène. Elles sont donc capables d'influer sur la maladie selon des mécanismes dépendants des anticorps mais également selon leur capacité de sécréter des cytokines ou de réguler d'autres cellules. Cibler le lymphocyte B est donc un sujet d'actualité dans les maladies auto-immunes systémiques et particulièrement le lupus [101]. Les principales biothérapies visant les LB sont les anticorps monoclonaux dirigés contre le CD20, le CD22, le système B lymphocyte stimulator (Blys) ainsi que APRIL (a proliferation inducing ligand).

Lc B: une cible thérapeutique dans le lupus

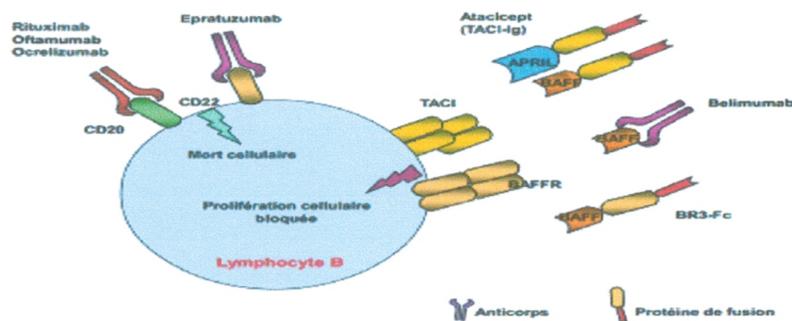


Figure 14 : La biothérapie ciblant le lymphocyte B.

A-1-CD 20 et le rituximab :

● CD20 : molécule cible :

Le rituximab de par sa région variable Fab d'origine murine , a pour cible spécifique l'antigène CD20. Cette molécule est une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée de 297 acides aminés [102] . Au niveau des lymphocytes T , elle n'est présente qu'en très faible

quantité, inférieure à 5%. L'antigène CD20 est présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures mais pas sur les souches hématopoïétiques, les pro-B, la grande majorité des plasmocytes et les autres tissus normaux. L'administration du rituximab n'affecte donc pas les cellules souches ou le développement des précurseurs des cellules B. Ceci permet aux cellules B saines de se régénérer après le traitement, à partir des cellules et des précurseurs B, et de revenir à un niveau normal après un délai de quelques mois (9 à 12 mois). Cela permet également de maintenir un taux d'immunoglobulines stable et d'éviter certaines infections. Le CD20 est utilisé comme marqueur précoce de cellules B.

L'antigène CD 20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et n'est pas libéré de la surface cellulaire. De plus il ne circule pas sous forme libre dans le plasma. Ainsi l'anticorps dirigé contre le CD20 ne sera pas neutralisé avant d'avoir atteint sa cible cellulaire. Cette protéine est donc une cible idéale pour les anticorps monoclonaux [103].

Le gène codant pour la protéine CD20 se trouve sur le bras long du chromosome 11, entre les loci 12 et 13(11q12-q13).

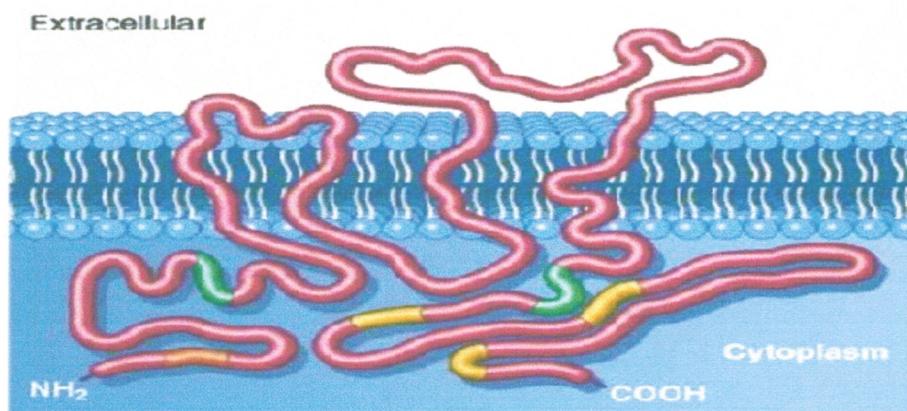


Figure 15 : structure de l'antigène CD 20 . (d'aprèsPescovitz MD 2001).

Il semble que cette protéine intervient dans la fonctionnalité des lymphocytes B au sein de la réponse immunitaire B dépendante. Elle intervient également dans la régulation de croissance des cellules B, car son inhibition entraîne une altération du signal de transduction, avec blocage de la progression de la cellule dans le cycle cellulaire à la phase S/G2+M. [102]

● Rituximab :

Le rituximab (MabThera® en France ,Rituxan aux USA et au Canada) a été le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1997 pour le traitement de cancers. Il a depuis démontré son efficacité dans le traitement du lymphome non hodgkinien B et est de plus en plus utilisé au cours de maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde qui constitue une indication de l'AMM. Il est également largement utilisé dans le traitement de LES réfractaires aux autres thérapeutiques mais cette indication est hors AMM.

Le rituximab est une immunoglobuline (Ig) de type G dirigée spécifiquement contre l'antigène CD20. C'est une Ig chimérique sachant que la chimérisation est venue pallier en partie aux problèmes posés par les anticorps murins qui conduisaient à la production d'anticorps humains anti-murins (HAMA). [104].

Cette immunoglobuline est constituée de deux parties :

-Une partie d'origine murine au niveau des régions variables (Fab) des chaînes légères et lourdes. C'est cette partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et pré-B et garde les propriétés immunogènes afin de permettre l'activation du système immunitaire.

-Une partie d'origine humaine au niveau des régions constantes (Fc). Celle-ci permet au rituximab d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain. [158].

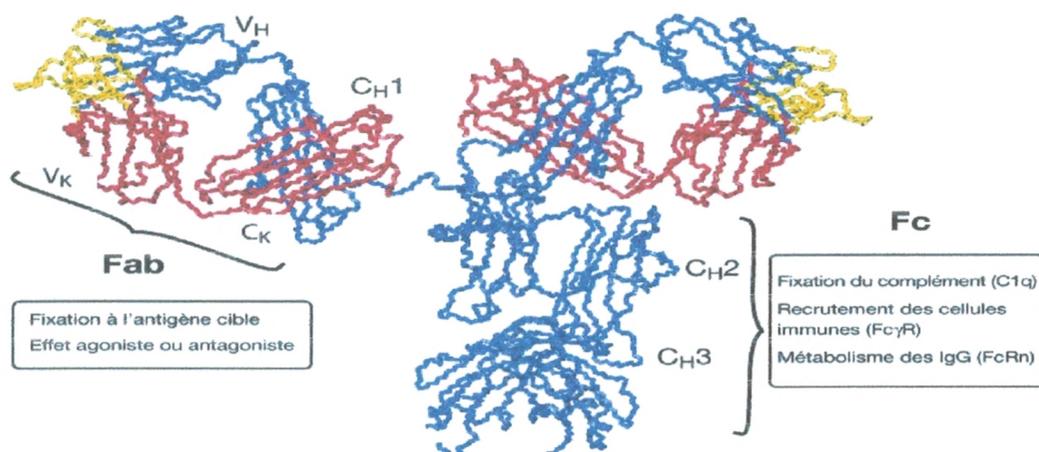


Figure 16 : structure d'une immunoglobuline G kappa (d'après Cartron G 2007).

■ **MODE D'ACTION DU RITUXIMAB :**

L'action du rituximab est liée à la présence de l'antigène CD20 sur les lymphocytes B. Il y a en effet une diminution du nombre de molécule CD20 à la surface de ces cellules parallèlement à l'augmentation des concentrations du rituximab dues aux doses répétées.

La liaison du rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires. Les molécules de CD20 forment des dimères qui s'associent aux radeaux lipidiques après fixation du rituximab.

Les mécanismes d'action de cet anticorps ne sont pas complètement élucidés à ce jour mais des études *in vitro* ont pu en mettre certains en évidence:

- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- Apoptose

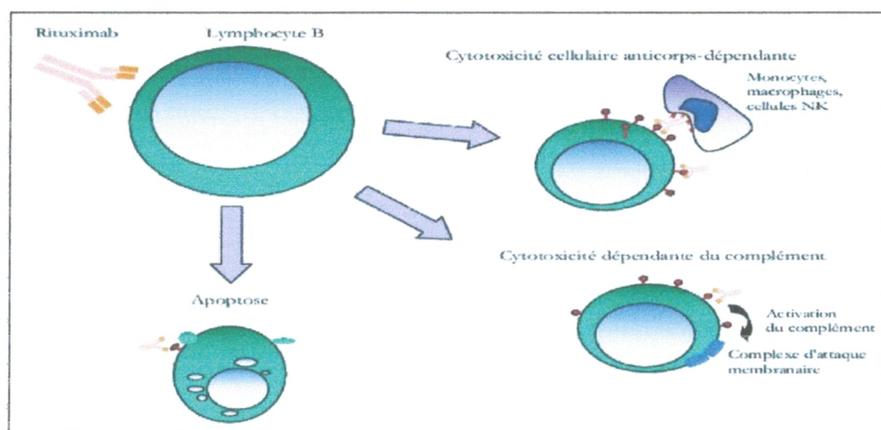


Figure 17 : Les trois mécanismes d'action du Rituximab

✦ **ADCC**

L'ADCC est un mécanisme impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fc gamma exprimé à la surface des cellules immunitaires cytotoxiques telles que les cellules NK (natural killer), les monocytes et les granulocytes. Ces cellules vont conduire à la destruction du complexe rituximab-cellule B soit par phagocytose soit par la libération de granules cytotoxiques contenus dans ces cellules immunitaires

Les cellules effectrices agissent, après liaison de la portion Fc de l'IgG du rituximab sur leur récepteur spécifique Fc gammaR, contre les cellules sur lesquelles sont liés les Ac afin de les détruire. Cependant cette action est régulée par la nature et l'affinité de ces FcγR. [106]

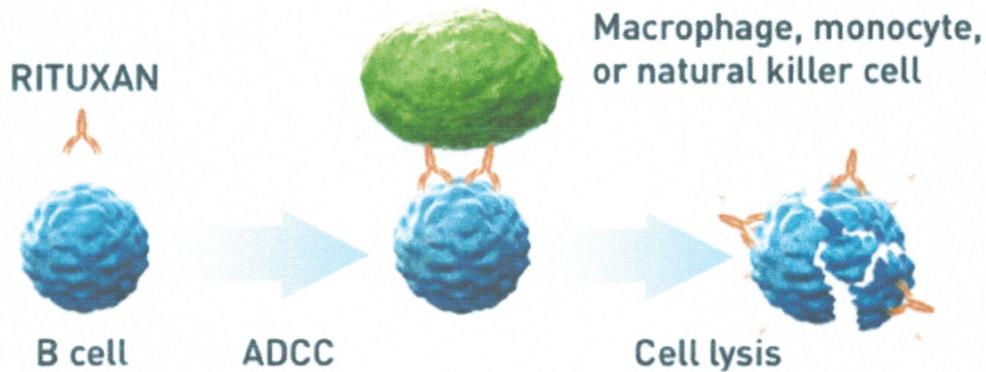


Figure 18 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le rituximab .

✦ CDC

La fixation du rituximab à sa cible (le CD20) entraîne la formation d'un complexe immun et conduit à sa redistribution au sein des radeaux lipidiques de la membrane cytoplasmique. Ceci augmente la fixation de la protéine complément C1q à la portion Fc du rituximab. En effet, Cragg et ses collègues ont montré que les Ac anti-CD20 sont particulièrement efficaces pour activer le complément dans le but de détruire les cellules B auto-réactives. Le C1q activé va déclencher une cascade lytique aboutissant à la destruction de la cellule par le complexe d'attaque membranaire (MAC : membrane attack complex) [105]

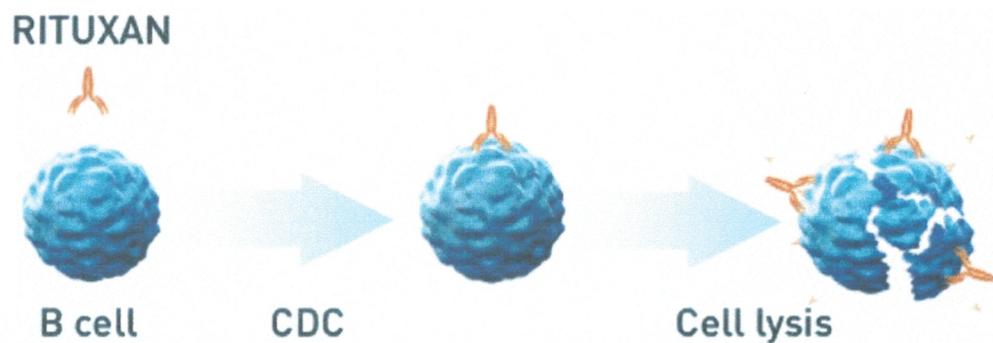


Figure 19 : Cytotoxicité dépendante du complément CDC induite par le rituximab .

✦ APOPTOSE

Il existe deux voies apoptiques : la voie mitochondriale, utilisée préférentiellement par le rituximab, et la voie des TNF-R ou Fas. Ces deux voies conduisent à l'activation des caspases (protéines cysteines cytosoliques). Il semble en effet que le rituximab induit l'activation des caspases et plus particulièrement la caspase 3 qui cause le clivage d'une variété de protéines importantes [106]

L'apoptose est nécessaire à la survie de l'organisme et est régulée par un nombre important de gènes dont la famille Bcl-2. La protéine bcl-2 inhibe le mécanisme de mort cellulaire en bloquant l'activité de la caspase, en régulant le flux de Ca^{2+} ou en exerçant une activité antioxydative. Plusieurs études ont prouvé que le rituximab régule l'activité des protéines anti-apoptiques telles que Bcl-2, Mcl-1 et XIAP permettant ainsi l'apoptose. L'équipe de Byrd a apporté la première preuve *in vivo* que le rituximab induit l'apoptose dans les cellules humaines. L'anticorps monoclonal réduit l'expression des protéines anti-apoptiques XIAP et Mcl-1 chez tous les patients examinés [107].

Une autre étude sur les cellules B indique que la liaison du rituximab au CD20 induit également l'activation d'une protéine qui permet le déclenchement de l'apoptose : la protéine p38. En effet la présence de l'inhibiteur de cette protéine bloque p38 et diminue les chances du rituximab d'induire l'apoptose d'après Pedersen I.M. et al.

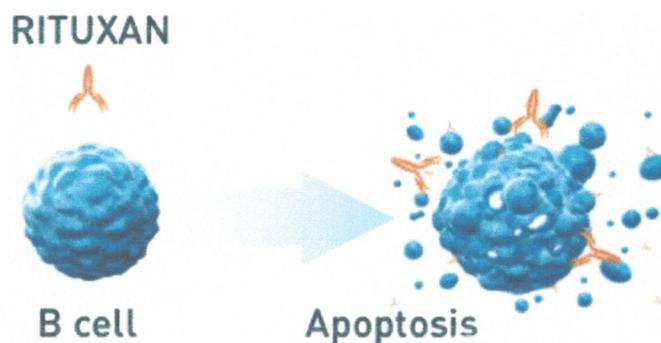


Figure 20 : Apoptose induite par le rituximab .

Les mécanismes d'action du rituximab sont complexes et bien que plusieurs études ont prouvé leur existence *in vitro* et *in vivo*, ils ne sont pas totalement élucidés. De même, il demeure incertain de savoir lequel de ces mécanismes est le plus important dans l'activité du rituximab.

INDICATION DU RITUXIMAB DANS LE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX SYSTÉMIQUE :

Dans son référentiel national de bon usage du rituximab, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) définit les situations temporairement acceptables d'utilisation du rituximab comme les LES réfractaires aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques et les recommandations d'experts pour l'utilisation du rituximab au cours du LES sont les suivantes:[108]

⊕ Le rituximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative (classes III, IV et V) ou avec cytopénie auto-immune sévère réfractaire (PTI ou anémie hémolytique auto-immune) ;

⊕ Le Mabthera est une alternative thérapeutique dans les cas de LES avec atteinte grave du système nerveux central réfractaire aux traitements conventionnels associant corticoïdes et CYC ;

⊕ Il peut aussi être une alternative thérapeutique dans les formes articulaires réfractaires, les atteintes cutanées sévères et réfractaires ne répondant pas à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs ;

⊕ Le rituximab peut aussi être une alternative thérapeutique en cas de LES avec atteinte viscérale grave ayant une contre-indication au CYC ;

⊕ Il pourrait enfin être une alternative thérapeutique dans les formes de LES avec un seuil élevé de corticodépendance, quelles que soient les situations cliniques ou viscérales.

TOLÉRANCE:

Selon une étude réalisée par la SFR visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans le traitement du lupus érythémateux systémique ; données prospectives de 49 patients inclus dans le registre AIR , on a noté :

- Un cas de réaction à la perfusion (choc anaphylactique) justifiant l'arrêt du traitement.
- Des cas d'infections sévères et un décès par endocardite (*S . aureus*)

A-2- les anti-BAFF:

Dans la superfamille des TNF ligand il existe deux membres qui sont phylogénétiquement proches et possédant deux récepteurs communs, il s'agit de :

● **Blys (BAFF) :**

BLyS (B lymphocyte stimulator) . Il est synonyme de BAFF (B-cell-activating factor belonging to the TNF family). C'est une protéine de 285 acides aminés, produite par les cellules de la lignée myéloïde (monocytes, macrophages..), les cellules dendritiques et les lymphocytes T puis clivée par une protéase libérant une forme soluble.

C'est une molécule clé dans la survie des cellules lymphocytaires B qui peut se fixer sur 3 récepteurs membranaires différents (TACI, BCMA et BAFF-R/B lymphocyte stimulatorreceptor 3 [BR-3]) du lymphocyte B, ces récepteurs sont exclusivement exprimés par les lymphocytes B mais de façon plus modeste par les lymphocytes T. BLyS inhibe l'apoptose des lymphocytes B et stimule la différenciation de ces cellules en cellules plasmocytaires productrices d'immunoglobulines . Son implication dans de nombreuses maladies auto-immunes a été confirmée. Il est surexprimé chez les patients lupiques et dans d'autres maladies auto-immunes. Les taux de BLyS et de son ARN messenger sont corrélés avec les variations d'activité du lupus et du titre des anticorps anti-ADN.

● **APRIL (a proliferation-inducing ligand) :**

Proche de Blys est plutôt produit par différents tissus épithéliaux et les macrophages et possédant deux récepteurs communs avec Blys, il s'agit de TACI et BCMA.

Il existe peut-être un récepteur spécifique pour APRIL (APRIL R) qui n'est pas formellement identifié.

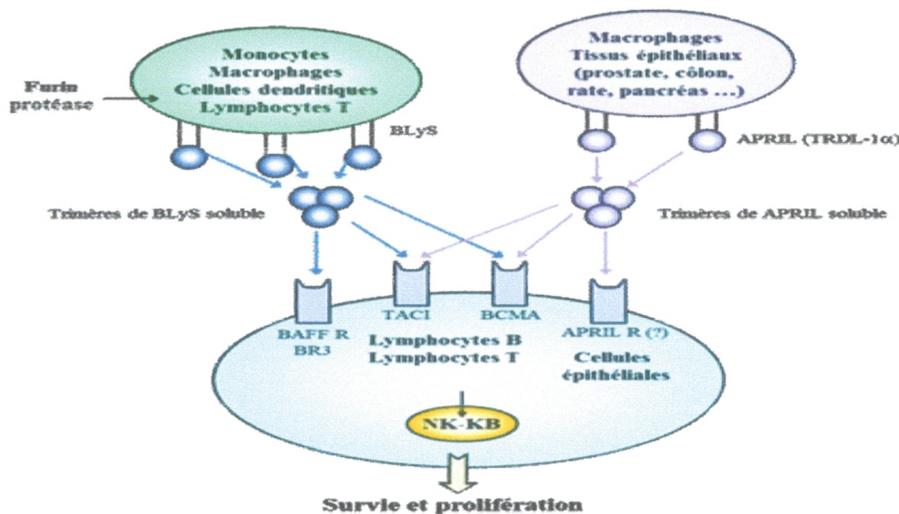


Figure 21 : Le système Biys (B lymphocyte stimulator)

L'existence de deux récepteurs communs entre APRIL et BAFF fait que deux classes de molécules modulant BAFF sont en cours de développement : les antagonistes sélectifs, qui l'empêchent d'interagir avec ses récepteurs mais laissent APRIL interagir avec TACI et BCMA, et les bloqueurs non sélectifs, qui empêchent les interactions de BAFF et APRIL avec leurs récepteurs (R).

Parmi les inhibiteurs sélectifs on retient deux anticorps monoclonaux sélectifs dirigés contre BAFF (le belimumab [benlysta®] et le LY2127399) et une protéine de fusion, qui est constituée du fragment Fc d'une Ig et du domaine extracellulaire du récepteur de BAFF (BAFF-R-Ig, BR-3 Fc [briobcept]).

Parmi les inhibiteurs de BAFF non sélectifs, on retrouve essentiellement une molécule constituée d'un FcIg humain fusionné au domaine extracellulaire de TACI et empêchant cette interaction, le TACI-Ig (atacept).

🚩 **Belimumab : inhibiteur sélectif de BAFF :**

Le belimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé de type IgG1λ.

📖 **Mécanisme d'action :**

Ce n'est pas un immunosuppresseur mais un immunomodulateur [109], le belimumab se fixe sur la protéine BlyS soluble et empêche sa fixation sur ces récepteurs à la surface des lymphocytes B inhibant ainsi son activité biologique, il ne lie pas le BAFF membranaire [110]. En se liant à BlyS, Benlysta (belimumab) inhibe la survie des lymphocytes B, notamment les

lymphocytes B auto-réactifs, et diminue leur différenciation en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines, il est important de noter que les lymphocytes B mémoires ne sont pas touchés.

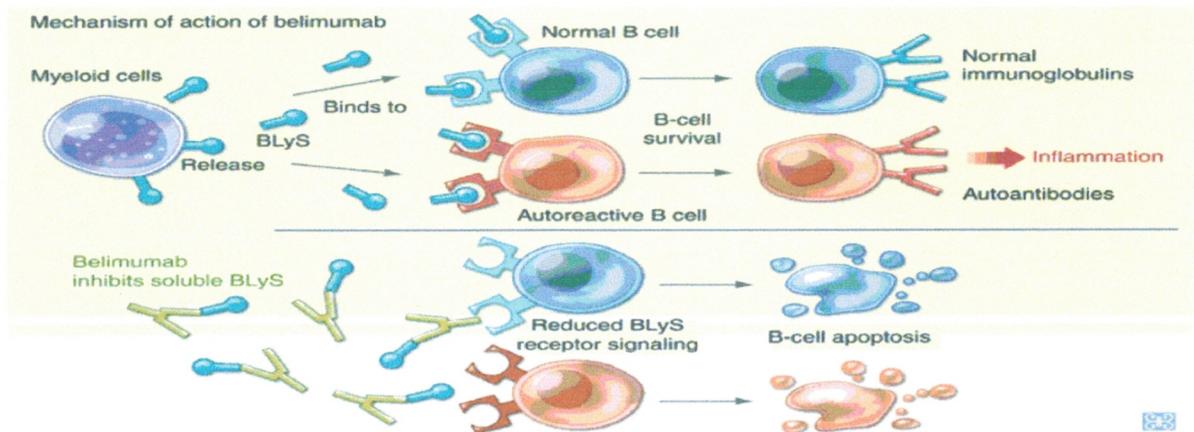


Figure 22 :Mécanisme d'action du belimumab.

La figure montre (BlyS) Stimulateur des lymphocytes B cette cytokine est exprimée et rapidement clivée par les cellules myéloïdes et d'autres cellules immunitaires. BlyS se lie aux récepteurs à la surface des lymphocytes B normaux et auto-réactifs, stimulant ainsi leur maturation et différenciation en cellules productrices d'anticorps et auto-anticorps et allongeant leur survie. Belimumab se lie à BlyS soluble empêchant ainsi sa fixation aux LB normaux et auto-réactifs, cette réduction de signalisation induit une apoptose.

INDICATION :

Benlysta en association au traitement habituel est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif modéré à sévère avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard, et n'est pas recommandée pour les atteintes rénales et neurologiques sévères actives, celles-ci n'ayant pas fait l'objet d'études spécifiques[111] ,le belimumab a démontré aussi son intérêt pour la prévention des poussées sévères de la maladie et son intérêt pour l'épargne cortisonique [96].

En conclusion le belimumab améliore globalement l'activité de la maladie lupique dans les domaines les plus communs comme l'atteinte musculosquelettique et cutaneo-muqueuse[112].

Chez les patients traités par le belimumab on a observé une réduction des IgG, des auto-anticorps (négativation des anticorps anti-DNA, Sm , cardiolipine et ribosome) et augmentation

des taux de C3/C4. Il existait également une réduction des cellules B naïves et activées sans baisse des cellules B mémoires et des cellules T. [113].

■ **LA TOLÉRANCE :**

La tolérance du belimumab a été globalement excellente puisqu'il n'y a pas eu plus d'infections sévères dans les groupes belimumab comparativement au groupe placebo. Les effets secondaires les plus courants sont les douleurs articulaires, la survenue d'infections pulmonaires, les céphalées, la fatigue et les nausées.

Une surveillance régulière de la NFS et du taux des Ig est conseillée. [96]

✚ **Atacicept : inhibiteur non sélectif des BAFF**

Atacicept est une protéine de fusion associant un résidu du récepteur TACI et la fraction Fc d'une Ig. Il peut neutraliser BAFF et APRIL.

L'atacicept favoriserait ainsi l'apoptose des lymphocytes B auto-réactifs et aiderait à restaurer la fonction T régulatrice. L'atacicept a confirmé récemment dans une étude de phase Ib sa bonne tolérance [114]. On observe une diminution du taux de CD19 après 1 mois de traitement jusqu'à -50 % environ du taux initial. Il existe aussi une diminution du taux d'immunoglobulines G, A et M dose-dépendantes. Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III, mais pourrait avoir un développement ralenti par l'observation d'épisodes infectieux sévères dans le bras forte dose.

A-3-Epratuzumab et l'antigène CD22 :

● **Antigène CD22**

L'antigène CD22 est une glycoprotéine de 135 kDa, membre de la superfamille des immunoglobulines, dont l'expression est restreinte au LB. CD22 est présent dans le cytoplasme des lymphocytes pro-B et des pré-B, mais n'est exprimée que sur les LB matures, sans être présent sur les plasmocytes. Le CD22 jouerait un rôle dans le développement et la survie des LB [115].

● L'epratuzumab (LymphoCide , laboratoire UCB) :

Il s'agit d'une IgG1 monoclonale humanisée anti-CD22 développée initialement dans le traitement des lymphomes et en cours de développement dans le lupus. Son mode d'action n'est pas bien connu mais il a été montré qu'au cours du lupus systémique, l'epratuzumab modulait efficacement l'hyperactivation et la prolifération lymphocytaire B [116]. Une étude a montré une bonne tolérance au produit. D'autres études ont montré que cette molécule ne provoque pas de déplétion lymphocytaire B complète et en principe ne modifie pas le taux d'IgG. L'epratuzumab apparaît bien toléré avec des effets indésirables comparables au groupe placebo, notamment en termes d'infections graves [117].

L'epratuzumab semble efficace dans les atteintes non rénales et non neurologiques du lupus. La dose optimale est de 360 mg/m² .

A-4-Les tolérages ou aptamères spécifiques des lymphocytes B :

Le développement de molécules capables d'inhiber directement et plus spécifiquement les lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps est une approche extrêmement intéressante.

Les aptamères sont des oligonucléotides sélectionnés à partir d'une banque aléatoire de séquences selon leur aptitude à reconnaître une cible. On cite à titre d'exemple :

Le LJP 394 : (abetimus sodium(Riquent®))

Un tolérage spécifique des lymphocytes B producteurs d'anti-ADN natif

Le LJP 394 est formé de quatre bras d'oligonucléotides (ADN) double brin fixés sur une plateforme non immunogénique en polyéthylène glycol.



Figure 23 : structure du tolérage LJP394.

Cette molécule a un effet tolérage par deux mécanismes. En premier elle peut induire l'anergie ou l'apoptose des lymphocytes B car ses "bras" oligonucléotidiques peuvent se fixer et "ponter" les anticorps anti-ADN membranaires présents sur les lymphocytes B "auto-réactifs". En deuxième lieu elle est capable de complexer les anti-ADN natifs circulant facilitant leur élimination sans activer le complément.

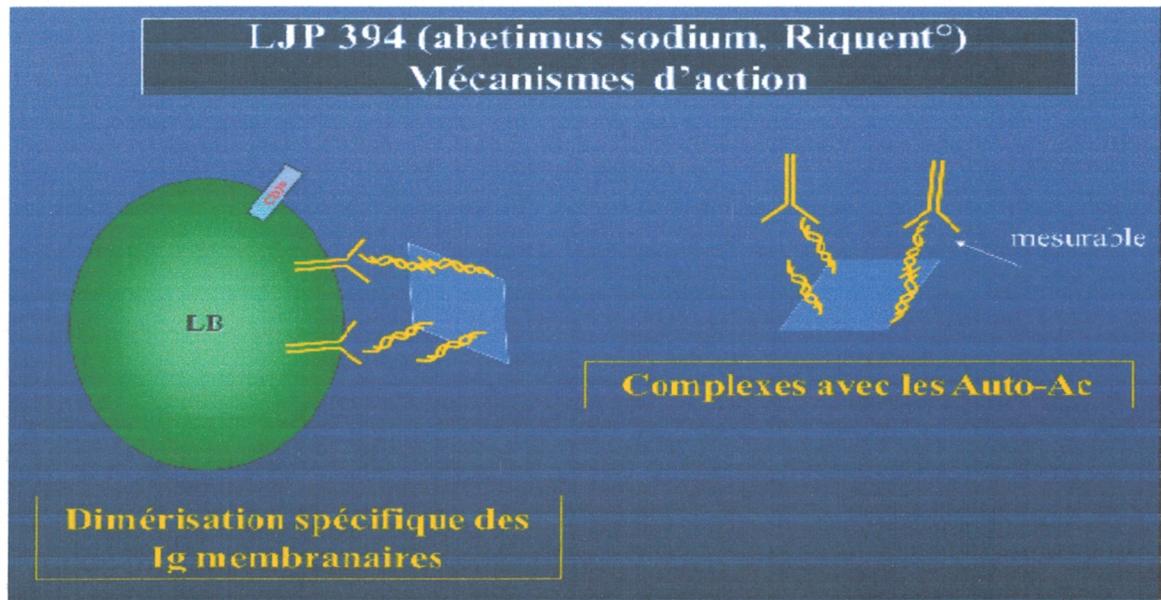


Figure 24 : Mécanisme d'action du tolérage LJP 394.

Ainsi, cette molécule n'a d'intérêt que chez des patients dont le lupus se caractérise par la présence d'anti-ADN natif de forte affinité.

Cette molécule prolonge la survie, réduit l'atteinte rénale et inhibe la synthèse d'anti-ADN natif chez la souris BXSB. [118]

Chez l'homme, plusieurs études ont été réalisées cependant la discordance entre les résultats cliniques et immunologiques justifie une analyse plus détaillée de ces résultats et la poursuite d'essais ouverts.

B-Les inhibiteurs de la costimulation:

Le dialogue entre les CPA [lymphocyte B , macrophage, cellule dendritique] et les cellules T nécessite une reconnaissance spécifique de l'antigène par le récepteur du lymphocyte T

(TCR) mais également l'activation des deux principales voies de costimulation (cf physiopathologie) :

✓ La voie CD40-CD40L (Gp 39 ou CD154) permet la coopération entre LT et LB aboutissant à la synthèse d'immunoglobulines de différents isotypes

✓ La voie CTLA-4 (CD28)-B7-1(CD80)/B7-2(CD86) permet d'activer le LT.

Ces deux voies sont indispensables à l'activation des LT et constituent de ce fait des cibles privilégiées, ainsi leur inhibition est particulièrement intéressante pour le traitement des maladies auto-immunes, car elle n'agirait que sur les LT en cours d'activation. Plusieurs thérapeutiques sont en cours d'études [100] se basant sur l'utilisation de molécules (anticorps monoclonaux, protéines de fusion) empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. Tel est le cas des anticorps anti-ligand de CD40, qui bloquent l'interaction CD40-CD40L, ou de CTLA4-Ig, protéine de fusion issue de la recombinaison du gène de CTL4 et du gène g d'une IgG humaine qui bloque la liaison entre les molécules B7 (CD80, CD86) et CD28[119].

B-1-Les inhibiteurs de la costimulation CD40-CD40 ligand :

Une voie de Co stimulation importante repose sur l'interaction entre le CD40 exprimé par les CPA (en particulier le LB) et le CD40L (Gp 39 ou CD154) exprimé par des LT activés [120]. Dans le lupus humain il a été observé une population de LT caractérisée par une durée d'expression membranaire prolongée du CD40L et des LB qui ont la particularité d'exprimer CD40 [121]. Cela se traduit par des taux sériques élevés de CD40L, corrélés aux taux d'anticorps anti-ADN natifs. De plus dans les lésions tubulaires et glomérulaires des néphropathies sévères il existe une **hyperexpression de CD40 et de CD40L** [122].

Expérimentalement le blocage de cette voie par un anticorps monoclonal anti-CD40L permet d'améliorer la survie de souris lupiques par différents mécanismes. En effet son utilisation précoce chez la souris permet de réduire les dépôts d'immuns complexes glomérulaires alors que son utilisation plus tardive permet d'inhiber l'inflammation rénale en réduisant la production de cytokines (TNFalpha, IL10, TGF bêta) [123]. Dans une étude complémentaire, il a été observé qu'un anti-CD40 ligand chez des souris NZB/W était responsable d'une importante déplétion en lymphocytes B et capable de bloquer l'activation des lymphocytes B et T [124]. Les premières études chez l'homme avec deux anticorps monoclonaux

anti-CD40 ligand différents n'ont pas confirmé formellement la pertinence de cette approche [125].

Les études chez l'homme ont été stoppées, cependant des études expérimentales sont en cours pour évaluer le rapport bénéfice /risque d'une combinaison avec une autre molécule. Dans une étude récente, l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD40 L et du CTLA-4-Ig chez la souris NZB/W (F1) a démontré une efficacité très supérieure à l'utilisation en monothérapie de ces deux traitements. [126]

B-2-Les inhibiteurs de la costimulation CD28/B7 :

Cette voie qui est le deuxième signal simultané et additionnel que doit recevoir un lymphocyte T en sus du signal résultant de la présentation de l'antigène, par l'intermédiaire d'une molécule de classe II, au récepteur T spécifique pour devenir actif représente un site d'action privilégié et dont le blocage peut donner des résultats prometteurs dans le traitement des maladies auto-immunes y compris le LES. [127]

Les principaux inhibiteurs de cette voie sont : Abatacept et belatacept

● *Abatacept : Orencia®*

Parce que le CTLA4 dispose d'une séquence de 6 acides aminés (MYPPPY) commune avec CD28 et que l'avidité du CTLA4 pour B7-1 et B7-2 est bien plus grande que pour CD28, le CTLA4 fut désigné comme nouvelle cible thérapeutique. C'est ainsi qu'est né l'abatacept, protéine de fusion complètement humaine comprenant le CTLA4 humain et le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 avec les domaines CH2, CH3 et modifiée de façon à ne pas fixer le complément. L'abatacept est la première molécule capable de bloquer la costimulation des LT et de moduler la fonction lymphocytaire T sans toutefois entraîner leur déplétion.

Abatacept est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, cependant vue son caractère modulateur de co-stimulation une étude randomisée abatacept versus placebo ajoutée au traitement d'induction par cyclophosphamide parrainée par the national institut of allergy and infectious diseases (NIAID) recrute actuellement des patients atteints de néphrite lupique. [128].

La figure ci-dessous illustre le mécanisme d'action de l'abatacept :

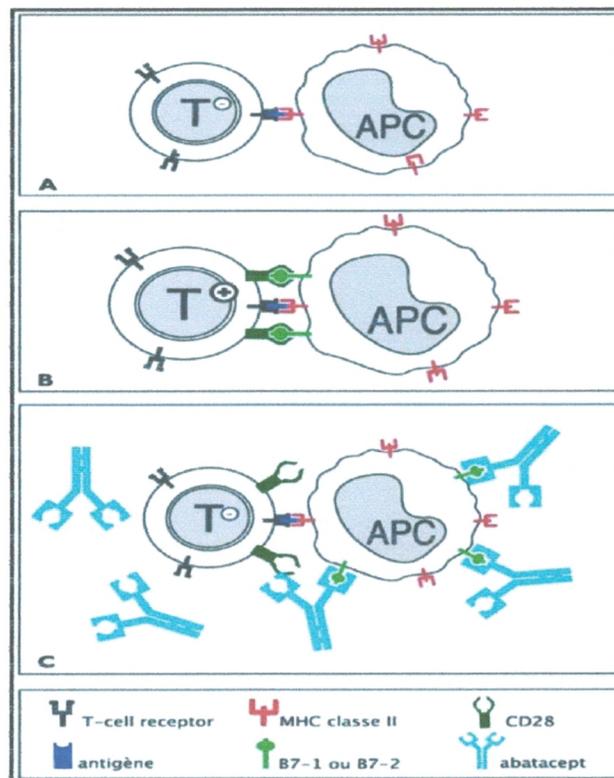


Figure 25 : Mode d'action de l'abatacept.

Explication de la figure : Si un antigène est présenté en l'absence d'un deuxième signal (panneau A), le lymphocyte T devient anergique ou est éliminé par apoptose. Dans le cas d'une réaction immunitaire normale, à un agent infectieux par exemple (panneau B), diverses cytokines présentes induisent l'expression de nouveaux récepteurs par la cellule présentatrice et le lymphocyte T. L'interaction entre ces récepteurs (B7-1 ou B7-2 sur la cellule présentatrice et CD28 sur le lymphocyte) fournit un deuxième signal qui fait que le lymphocyte T est activé (+). L'abatacept, qui est une protéine de fusion entre le domaine constant d'une immunoglobuline G et le domaine extracellulaire du récepteur CTLA-4, interagit avec B7-1 et B7-2 sur les cellules présentatrices et déplace la liaison de ces derniers au CD28 présent sur le lymphocyte T. On retrouve alors une situation inefficace avec un seul signal d'activation (panneau C).

● *Belatacept :*

Diffère de l'abatacept par seulement deux acides aminés, a le même mécanisme d'action mais lie le B7 plus fortement et donc son action inhibitrice sera plus forte. On n'a pas encore testé le belatacept dans le lupus cependant si les résultats de l'étude de l'abatacept reviennent prometteurs on pourrait entamer des études utilisant cette molécule. [129].

Belatacept Potently and Selectively Blocks T-cell Activation

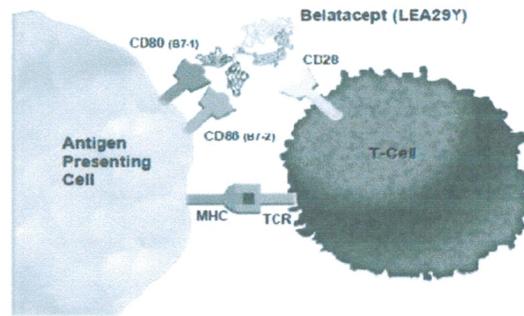


Figure 26 : le mécanisme d'action du belatacept

C-La biothérapie ciblant les lymphocytes T :

Différentes approches peuvent être envisagées afin de bloquer les lymphocytes T auto-réactifs qui sont des cellules clés dans le lupus érythémateux systémique.

C-1-Les anticorps monoclonaux anti-CD4 :

Les anticorps monoclonaux anti-CD4 ont été évalués dans le lupus murin (NZB/NZWet MRL-Fas(lpr) Avec une efficacité significative [130]. Chez l'homme il n'y a pas eu d'études cliniques mais in vitro , les anti CD4 semblent être capables de réduire la production d'interleukine 6. [131]

C-2-Les anticorps anti-CD5 couplés à la chaîne alpha de la ricine :

Ces anticorps ont été évalués dans une étude préliminaire avec une certaine efficacité dans les néphropathies lupiques [132].

Des problèmes de tolérance pourraient limiter leur utilisation chez l'homme.

C-3-Les anticorps monoclonaux anti-CD3 :

Un nouvel anticorps monoclonal (anti-CD3) a été utilisé dans des affections auto-immunes en particulier le lupus, bien toléré, pourrait agir directement sur les lymphocytes T auto-réactifs et/ou favoriser les phénomènes de régulation lymphocytaire, il s'agit de la molécule (Orthoclone OKT3®, Cilag). [133]

D- Les biothérapies ciblant le complément

Dans le lupus, le complément joue un rôle important, en particulier dans l'atteinte rénale, car il amplifie les lésions inflammatoires induites par les dépôts d'immuns-complexes. Récemment, il a été démontré que le complément intervenait aussi dans le mécanisme lésionnel des complications thrombotiques et obstétricales du syndrome des antiphospholipides. Ainsi, différentes approches ont été développées pour essayer d'inhiber directement le C5 ou ses précurseurs (C3 convertase). Par exemple, chez l'homme, un anticorps monoclonal chimérique anti-C5, capable de bloquer spécifiquement la dégradation du C5 en C5a et b, a démontré une tolérance acceptable justifiant des études d'efficacité actuellement en cours [134].

E- les biothérapies ciblant les chimiokines ou leurs récepteurs

Les immunomodulateurs cytokiniques ou anti cytokines permettant d'inhiber des cytokines clés du lupus: interleukine-10, interféron-alpha et gamma et interleukine-6 Ces nouveaux traitements sont en développement chez l'homme. »

E-1- Interleukine-6

Différentes molécules anti IL-6 ont été développées mais pour l'instant elles n'ont pas été utilisées dans le lupus chez l'homme [135].

● **ANTICORPS ANTI IL-6**

Chez les souris lupique, il a été démontré que les anti IL6 injectés conjointement à des anticorps anti CD4 peuvent diminuer la production d'anticorps anti ADN, réduire la protéinurie et prolonger la survie [136], mais ce traitement a connu des échecs liés à une grande production d'IL6 insuffisamment neutralisée par la quantité d'anticorps injectée.[137]

● **LA MISE EN POINT DES ANTICORPS ANTI-IL6R**

Atlizumab/Tocilizumab (Laboratoire Roche) vendu sous les noms commerciaux **Actemra** et **RoActemra**, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6R),il a fait l'objet d'un essai de phase I dans le lupus systémique [138]

Selon les études faites sur des modèles murins de lupus, les anticorps anti-IL-6 mAb suppriment la production d'Ac anti-ADN et empêchent le développement de l'atteinte rénale sévère. Ces résultats suggèrent que le traitement par anti-IL-6 mAb a un effet bénéfique sur

l'auto-immunité, et pourrait inhiber les réponses des lymphocytes T et B auto-réactifs contre des auto-antigènes [139] outre ses avantages thérapeutiques il a été démontré que ce traitement présente moins de risque d'immunosuppression.

E-2-Anticorps anti IL-10

Un anticorps monoclonal murin anti-IL-10 a été évalué dans une étude ouverte chez six patients atteints de lupus systémique actif et cortico-dépendant [140]. Ce traitement a permis une réduction des lésions cutanées et des manifestations articulaires, une amélioration du score SLEDAI, et une réduction de la corticothérapie sans réduction significative du titre des anti-ADN natif. Une étude contrôlée avec un anticorps anti IL-10 humain est en cours.

E-3- Anti interféron de type I (α/β)

Expérimentalement une souris lupique, quand elle est traitée par un anticorps monoclonal anti interféron α/β sa maladie s'aggrave. On peut penser aujourd'hui que cet effet aggravant est dû au fait que l'interféron α est délétère alors que l'interféron β est positif dans la maladie. Cet effet bénéfique de INF β a été démontré chez la souris lupique MLR/lpr. [141]

Le système de l'interféron n'est pas facile à réguler ni chez l'animal ni chez l'homme néanmoins des firmes développent déjà aujourd'hui des inhibiteurs de l'interféron qui sont soit des anticorps anti-récepteur de l'interféron (INF-AR) comme MEDI 545 anticorps monoclonal totalement humain (IgG 1 κ) qui s'oppose à la fixation de l'INF α à son récepteur INF AR. Soit des IRF-7 (INF regulating factor 7)

F- Autres stratégies :

F-1-Les immunoglobulines intraveineuses :

Initialement prescrites dans le traitement substitutif des déficits immunitaires, les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), constituées d'IgG humaines normales, ont été proposées dans le traitement immunomodulateur de pathologies auto-immunes ou inflammatoires aiguës ou chroniques.

L'action des Ig IV dépend des fragments Fc des immunoglobulines (blocage des récepteurs Fc γ R et inhibition de l'activation du complément) et des fragments Fab (inhibition cytokinique et régulation idiotypique). Il a été démontré que les préparations d'Ig i.v. pouvaient

contenir des anticorps anti-Fas capables d'induire l'apoptose des lymphocytes T et B et des monocytes ainsi que des anticorps anti-idiotype des anti-ADN natif susceptibles de freiner leur synthèse.

Dans le lupus, les Ig IV sont utiles pour le traitement des cytopénies (thrombopénie, érythroblastopénie) et des troubles hémorragiques liés à un auto-anticorps anti-VIII ou anti-VII. De façon plus anecdotique, les Ig IV. ont été utilisées avec succès dans de nombreuses autres situations : atteinte du système nerveux central, pancytopenie, atteinte cutanée rebelle, hémorragie alvéolaire.

Néanmoins, le sujet le plus controversé reste leur intérêt dans les atteintes rénales sévères [142]. Dans une étude randomisée, Buletis et al. ont comparé les Ig IV et le cyclophosphamide chez 14 lupus atteints de néphropathies sévères. Les patients ont été randomisés après 6 mois de cyclophosphamide pour être traités soit par Ig IV., soit par la poursuite du cyclophosphamide pendant 18 mois. L'efficacité a été comparable, mais avec moins d'effets indésirables dans le groupe Ig IV. En conclusion, les Ig IV peuvent être utilisées dans certaines circonstances, mais il n'y a actuellement aucune étude randomisée double aveugle permettant de confirmer leur intérêt. De plus, il faut rester attentif à un certain nombre de risques, notamment d'insuffisance rénale, de méningite aseptique et, de façon plus inattendue, d'infarctus du myocarde.

F-2- Aphérèse :

La plasmaphérèse :

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle permettant de soustraire du sang des macromolécules pathogènes. En quarante ans d'utilisation, la plasmaphérèse est devenue fréquemment employée et relativement sûre. Les indications de cette technique sont nombreuses et divers comme les pathologies neurologiques, rénales, hématologiques ainsi que des maladies systémiques (lupus érythémateux systémique) [217]

Mécanisme d'action

La plasmaphérèse a pour but un échange plasmatique qui permet de réduire la concentration dans le sang d'éléments impliqués dans la pathogénèse du lupus érythémateux disséminé tels que des auto-anticorps, des complexes immuns circulants. Cette stratégie n'a qu'un effet partiel et transitoire [144].

⊕ Indications

Au cours du lupus systémique la plasmaphérèse est envisagée dans des cas suivants:

- Néphropathie lupique sévère et/ou néphropathie lupique résistante aux traitements conventionnels [145]
- Atteintes rénales avec purpura thrombotique thrombocytopénique.
- Les formes neurologiques graves du LES [146]
- Hémorragie alvéolaire diffuse [145] , complication rare du LES (<2%)
- Myocardite associée au LES.
- Le syndrome catastrophique des antiphospholipide, Cette procédure peut être utilisée pendant la grossesse ce qui a justifier son utilisation dans le bloc auriculo-ventriculaire congénital avec anti-Ro/SS-A. [145]
- Syndrome d'hyperviscosité. Complication très rare du LES.
- Vasculite rétinienne, la plasmaphérèse avec le traitement standard s'est montrée rapidement bénéfique.

NB : Le couplage EP et cyclophosphamide semble apporter une efficacité supplémentaire [146], mais cette combinaison pourrai majorer le risque infectieux. Ainsi compte tenu du rapport bénéfice/risque les plasmaphérèses doivent être réservées à complications menaçantes le pronostic vital [145].

● *Les aphérèses avec la protéine A*

La protéine A peut épurer les immunoglobulines en les fixant par leur portion Fc. Cette immuno-absorption qui est validée dans la polyarthrite rhumatoïde, n'a pas été étudié dans le lupus mais a permis de traiter quelques thrombopénies sévères et rebelles [147,148].

Récemment Samuelson et al on rapportés le succès de cette procédure avec 8 patients atteints de lupus [149].

● *L'aphérèse des anti-ADN natif*

Dans le lupus, l'aphérèse des anti-ADN natif a démontré une certaine efficacité [150]. Cependant, cette procédure, qui par définition ne s'applique qu'aux malades avec anti-ADN natif, peut entraîner une activation du complément et une hémolyse. Récemment, un système d'aphérèse original des anti-ADN natif a été développé. Il s'agit d'un polymère stable formé d'ADN double brin couplé à un anticorps murin anti-CR1 (récepteur de 1 du complément) [151]. L'objectif est de capter les anti-ADN natif par les ADN qui forment une extrémité de polymère et de se fixer par l'anti CR1 de l'autre extrémité sur les récepteurs du complément des globules rouges. La formation de ce complexe favorise ainsi l'élimination des anti-ADN natif. Cette molécule testée préalablement sur les primates, a été évaluée dans une première étude sur 5 lupiques avec anti-ADN natif. Une injection unique a permis de réduire significativement le taux d'anti-ADN natif sans effet indésirable important. Cette procédure originale mérite une évaluation plus approfondie. [152]

Des peptides (peptides D) capable de fixer et d'éliminer les anti-ADN natif ont été évalués avec un certain succès [153]. Reste à déterminer leur intérêt thérapeutique.

● *Les aphérèses par le C1q*

Le C1q favorise l'élimination des débris d'apoptose et la présence d'auto anticorps anti C1q est corrélée à la sévérité des néphropathies prolifératives diffuses. Récemment l'utilisation d'une colonne immunosorbante composée de C1q a démontré une certaine efficacité chez 5 à 8 patients lupiques traités [154]. Cette colonne permet d'éliminer les activateurs non immunologiques du complément (ADN, CRP, fibronectine, fibrinogène et lipopolysaccharide) mais aussi les anticorps anti C1q impliqués dans la pathologie du lupus.

F-3-La vaccination peptidique

La vaccination peptidique consiste à injecter au malade par voie sous cutanée essentiellement soit un fragment d'auto anticorps ou un fragment d'auto antigène.

● Vaccination à base d'auto anticorps :

On prend une petite partie peptidique d'un anticorps anti-ADN natif qu'on appelle la CDR1 et l'on injecte à des patients il se passe une réaction immunitaire qui va plutôt dans le sens de immuno-régulation bénéfique pour le malade [155]

Vaccination à base d'auto antigène :

C'est la même manipulation précédente mais avec des extrait non plus d'auto anticorps mais d'auto antigènes ; quelques expérimentations ont utilisé un bous de la particule d'UIRNP ou des histones (**figure 26**). Ce travail qui est encore en cour à Strasbourg avec l'unité CNRS a donné lieu a une étude de phase 2 et les résultats affirmaient qu'on immunisant des patient avec un petit bout du complexe UIRNP on obtenait une amélioration des signes biologiques et une réduction du taux des anti- ADN natif [155].

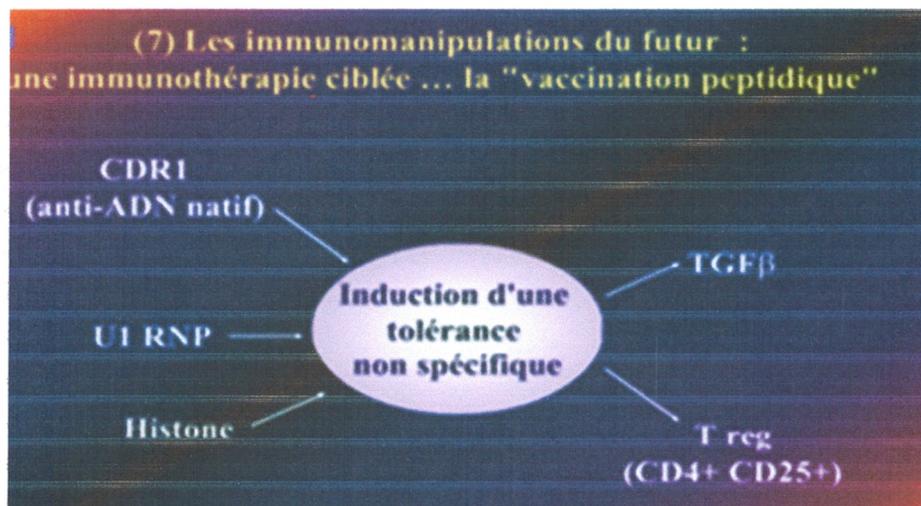


Figure 27: La vaccination peptidique

Exemple de ce type de vaccin:

Lupuzor™ (peptide P140) est un fragment 21-mer, englobant les résidus 131-151 de la protéine snRNP U1-70K spliceosomal. qui s'est révélé capable de retarder le développement de la maladie chez un modèle de souris lupique [156] et d'améliorer de manière significative les manifestations cliniques et biologiques chez les patients atteints de LES.

La vaccination peptidique est une perspective intéressante pour l'avenir très facile à faire, elle est immuno-modulatrice et non immuno-suppressive. Il reste à comprendre son mécanisme d'action ; il est possible que ça soit en stimulant la population lymphocytaire régulatrice les Trégateurs (Treg) soit en induisant la production des cytokines appelé les TGFβ qui est une cytokine plutôt anti-inflammatoire [155].

X-EVOLUTION, PRONOSTIC ET SUIVI

L'évolution de la maladie est imprévisible et polymorphe. On peut distinguer des formes qui restent bénignes, principalement cutanéomuqueuses et d'autres qui se compliquent et s'aggravent de manifestations viscérales notamment rénales et neurologiques.

(Voir annexe 5).

Le pronostic s'est considérablement amélioré grâce au diagnostic des formes frustes et à une meilleure utilisation des thérapeutiques disponibles. Le taux de survie à cinq ans était inférieur à 50% en 1955 pour être aujourd'hui supérieur à 90% .

Cependant, le taux de mortalité reste tout de même quatre fois supérieur à celui de la population générale de même âge .

Les complications rénales et/ou neurologiques, le sexe masculin, une origine non caucasienne ou l'association à un SAPL sont des facteurs de mauvais pronostic.

L'analyse des causes de mortalité montre, outre l'activité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques de l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

[157]

Une surveillance régulière de la maladie est indispensable. D'une manière générale, la fréquence des examens recommandée est :

- tous les trois à six mois en période de quiescence
- tous les mois en cas de lupus évolutif et notamment en cas d'atteinte viscérale grave
- tous les trois mois, une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie est

pratiquée en consultation et entre temps, par le patient

Les examens biologiques nécessaires sont :

A chaque consultation : hémogramme, ionogramme, créatininémie, albuminémie, CRP, protéinurie des 24 heures en cas de protéinurie à la bandelette urinaire, dosage des anticorps anti-ADN natif et des fractions C3 et C4 du complément.

Une fois par an : les bilans glucidique et lipidique sont vérifiés et les anticorps antiphospholipides dosés.

Des examens spécifiques au suivi de certains traitements sont aussi nécessaires et notamment un suivi ophtalmologique lors du traitement par antipaludéens de synthèse.



Chapitre II :
Etude Epidémiologique



I-protocole :

1-Objectif principal :

Comparer la stratégie thérapeutique suivie par le service de médecine interne du CHU de Tlemcen dans le traitement de l'atteinte rénale et neuropsychiatrique par rapport aux données de la littérature.

2-Objectifs secondaires :

- Etude des caractéristiques du lupus systémique avec atteinte rénale et/ou neuropsychiatrique
- Indication thérapeutique dans le lupus systémique avec atteinte rénale et atteinte neuropsychiatrique

3- Population et méthodes :

a-POPULATION D'ÉTUDE :

L'étude a concerné les patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen pour un LES durant la période allant de 2002 à 2012.

b-TYPE D'ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective.

c- RECRUTEMENT :

Le recrutement des patients s'est fait à partir des malades hospitalisés pour un LES au niveau du service de médecine interne au CHU de Tlemcen.

Seuls les dossiers correctement fournis (comportant la totalité des items étudiés) ont été retenus soit 81 dossiers sur un total de 100 dossiers.

d- SÉLECTION DES PATIENTS POUR L'ÉTUDE :

Critères d'inclusion :

Notre travail a porté sur deux types de malades présentant un LES :

- ✓ d'une part, tous les patients présentant un LES et
 - ✓ d'autre part, ceux présentant une forme grave de LES à savoir l'atteinte rénale et l'atteinte neuropsychiatrique.
-
- La première étude est générale concernant tous les patients admis dans le service pour un LES quel que soit la forme présentée ; les critères requis sont :
 - Patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen, présentant au moins quatre (4) des onze (11) critères diagnostiques de l'ARA ;
 - Patients présentant un LES et dont le dossier médical comporte les items étudiés.
 - La deuxième étude est plus spécifique et a pour objectif d'étudier - parmi les patients sélectionnés précédemment – les cas avec atteinte grave (rénale ou/et neuropsychiatrique); pour ces cas, le critère est :

Les cas de lupus érythémateux systémique hospitalisés avec atteinte **rénale** et/ ou **neuropsychiatrique**.

Critères d'exclusion :

-  Dossiers ne comportant pas la totalité des items étudiés (incomplets).
-  LES avec grossesse.
-  LES à un stade terminal d'insuffisance rénale pour les patients présentant une atteinte rénale.
-  LES avec atteinte neuropsychiatrique secondaire au traitement.

4- Données recueillies :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant les données suivantes (**Annexe 6**) :

- Les caractéristiques sociodémographiques générales
- Motif d'hospitalisation
- Les manifestations cliniques et le nombre de critères de l'ACR
- Recherche de manifestations cliniques neuropsychiatriques (convulsion, psychose....).
- Données biologiques (sanguins, chimie des urines) avec précision de la fonction rénale

- Des données histologiques (PBR) en cas d'atteinte rénale
- Profil immunologique
- Traitement : les différentes classes de médicaments administrées.
- Complications iatrogènes.
- Evolution :

5-Analyse statistique :

Une analyse descriptive des données collectées à savoir (les caractéristiques sociodémographiques le motif d'hospitalisation, les différents médicaments administrés, type d'atteinte....) des patients a été effectuée.

L'analyse statistique est effectuée en utilisant :

- le logiciel ACCESS a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données.
- le logiciel Epi-info pour la représentation des graphiques

II- Résultats :

1- Les résultats des patients hospitalisés pour un LES :

1-1-Répartition des cas de LES selon les caractéristiques sociodémographique de la population :

A-RÉPARTITION DES CAS DE LES SELON SEXE :

Sexe	Total	Pourcentage (n=81)
Femme	77	95
Homme	4	5

Tableau V : Répartition des cas de LES selon le sexe.

Notre série comprend 77 femmes (95 %) et 4 hommes (5%) avec un sexe ratio homme/femme de 1/19.

B- RÉPARTITION DES CAS DE LES SELON L'ÂGE :

Age	Total	Pourcentage (n=81)
Age ≤ 20 (14)	10	12
20 < âge ≤ 30 ans	23	29
30 < âge ≤ 40 ans	27	33
40 < âge ≤ 50 ans	16	20
Age > 50 ans (68)	5	6
<i>Age moyen : 32 ans</i>		

Tableau VI: Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 32 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 68 ans .

Nous avons 33% des patients âgés entre 30-39 ans

1-2- Répartition des cas de LES selon le profil immunologique :

Type d'anticorps	Total	Pourcentage % (n=81)
FAN	63	78
Ac anti-DNA	48	59
Ac anti-Sm	23	28
Ac anti-SSA	29	35
Ac anti-nucléosomes	1	1
Ac anti-histones	1	1
APL	20	25
Fausse sérologie syphilitique	3	4
FR	16	20
Complément bas	21	26
Autres ENA (SSB, RNP, Ribosome)	17	21

Tableau VII : Répartition des cas de LES en fonction du profil immunologique.

La recherche des facteurs antinucléaires (FAN) a été réalisée se révélant positive dans 78% des cas.

Les anticorps anti-ADN apparaissent positifs dans 59% des cas.

Les anti-Sm sont positifs dans 28% des cas ;

Les anticorps anti-SSA viennent en troisième position avec un pourcentage de 35%;

Le taux du complément se retrouve diminué dans 26% des cas.

Les anticorps anti-phospholipides eux même sont retrouvés dans 25% des cas.

Les anticorps anti nucléosome ainsi que le facteur rhumatoïde sont positifs dans 21% et 20% des cas respectivement.

Enfin les AC anti-histones ainsi que les autres ENA (SSB, RNP, Ribosome) sont rarement retrouvés dans le sérum des patients : 1%.

1-3-Répartition des cas de LES selon le type d'atteinte:

Type d'atteinte	Total	Pourcentage % (n=81)
Signes généraux	49	60
Atteinte cutanée	65	80
Atteinte articulaire	71	88
Atteinte rénale	32	40
Atteinte neuro-psychiatrique	8	10
Atteinte cardiaque	24	30
Atteinte respiratoire	30	37
Atteinte hématologique	62	77
Atteinte digestive	18	22

Tableau VIII : Répartition des cas de LES selon le type d'atteinte.

L'atteinte articulaire concerne 88% des patients, suivie de l'atteinte cutanée qui représente 80% ; l'atteinte hématologique dans 77 % des cas.

Les signes généraux apparaissent dans 60% ; l'atteinte rénale chez 40 % des patients, l'atteinte respiratoire dans 37%, l'atteinte cardiaque se voit dans 30%, l'atteinte digestive dans 22 %, et enfin des atteintes neuropsychiatrique dans 10 %.

2-Résultats des patients hospitalisés pour LES avec atteinte rénale (Néphropathie lupique)

2-1-Caractères sociodémographiques :

A-PRÉVALENCE

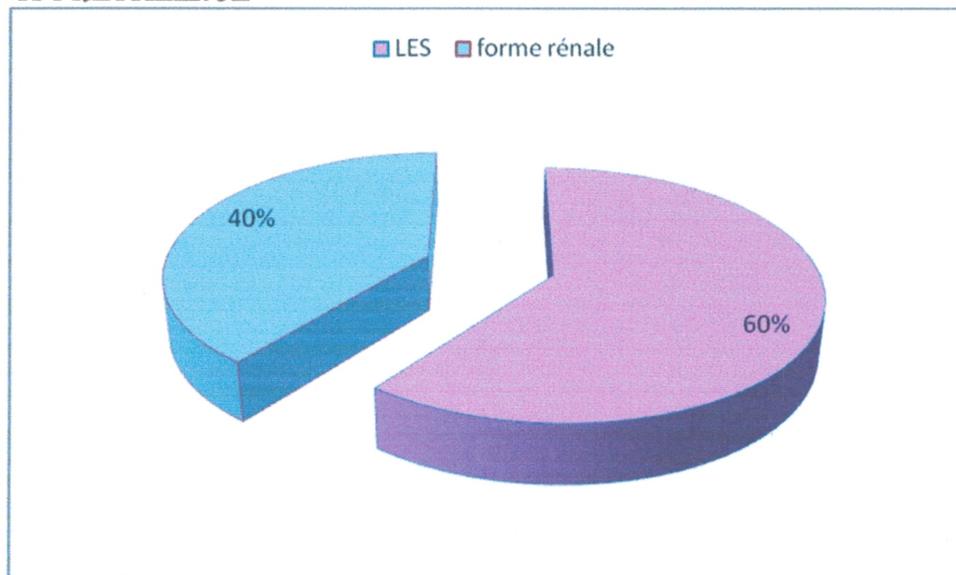


Figure 28 : Prévalence de cas de néphropathie lupique

Parmi 81 dossiers médicaux exploités de patients lupiques, 32 ont une atteinte rénale, soit une prévalence de 40%

On signale que 16 dossiers médicaux ne répondaient pas aux items étudiés, donc on a limité notre étude sur la néphropathie lupique à 16 dossiers restants uniquement.

B- SEXE

Sexe	Total	Pourcentage (n=16)
Femme	15	94%
Homme	1	6%

Tableau IX: Répartition des cas avec atteinte rénale selon le sexe.

Notre série de patients lupiques présentant une atteinte rénale comprend 15 femmes (94 %) et 1 homme (6%) avec un sexe ratio hommes/femmes 1/15.

C- AGE

Age	Total	Pourcentage (n=16)
âge ≤ 20 ans(16)	3	19
20 < âge ≤ 30 ans	5	31
30 < âge ≤ 40 ans	4	25
40 < âge ≤ 50 ans	3	19
Age > 50 ans	1	6
Age moyen : 31 ans		

Tableau X : Répartition des cas avec atteinte rénale selon l'âge

L'âge moyen de nos patients présentant une atteinte rénale était de 31 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 51 ans.

Nous avons observé 2 cas (12,5%) de forme rénale à début précoce âge ≤ 16 ans et 1 cas où la néphropathie s'est déclarée à partir de 51 ans (6,25%).

Dans notre série, nous avons retrouvé un seul homme avec atteinte rénale à l'âge de 41 ans

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge.

Dans 31% des cas (n= 5), les patients atteints de la néphropathie lupique étaient âgés entre 20 et 30 ans.

2-2- Motif d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage
Atteinte rénale	4	25
Atteinte articulaire	3	18,75
Atteinte cutanée	2	12,5
AEG	7	43,75
Atteinte neurologique	1	6,25
Dyspnée	1	6,25
Adénopathie	1	6,25

Tableau XI: Répartition des cas avec atteinte rénale selon le motif d'hospitalisation

Nos patients lupiques présentant la forme rénale avaient plusieurs motifs d'hospitalisation ; l'altération de l'état générale avec ou sans fièvre se voit dans 31,25 % des cas, suivi de l'atteinte rénale 25% ; l'atteinte articulaire 18,75% ; l'atteinte cutanée 12,5% ; l'atteinte neurologique 6,25% ; la dyspnée 6,25% et les adénopathies 6,25%

2-3- Données biologiques :

A-CHIMIE DES URINES :

	Nombre	Pourcentage
Protéinurie positive	16	100
Hématurie positive	12	75

Tableau XII : Répartition des cas avec atteinte rénale selon la chimie des urines

Dans notre étude, la protéinurie et l'hématurie sont suivies par des bandelettes urinaires. On a trouvé une protéinurie positive dans la totalité des cas et une hématurie positive dans 75% des cas.

B-CLAIRANCE DE LA CRÉATININE :

Stades d'IR	Nombre de patients	Pourcentage
Pas d'IR	9	56,25
IR modérée	4	25
IR sévère	2	12,5
IR terminale	1	6,25

Tableau XIII : Répartition des cas avec atteinte rénale selon les résultats de la clairance de la créatinine

L'insuffisance rénale définie dans notre série par le calcul de la clairance de la créatinine est retrouvée initialement chez 7 patients (43,75%), dont 25% (n=4) ont une insuffisance rénale modérée, 12,5% (n=2) ont une insuffisance rénale sévère et 6,25% (n=1) ont une insuffisance rénale terminale

2-4- Données histologiques :

Stade de PBR	nombre	Pourcentage (n=13)
GN type I	1	7,7%
GN type II	2	15,4%
GN type III	6	46,2%
GN type IV	3	23%
GN type V	1	7,7%

Tableau XIV : Répartition des cas de néphropathie lupique selon leur atteinte glomérulaire

Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 13 patients avec atteinte rénale (81,25%) ; elle a été concluante chez tous ces patients.

Les glomérulonéphrites type III sont les plus fréquentes représentant 46,2% des cas (n=6), les GN type IV sont retrouvées dans 23 % des cas (n=3), les GN type II dans 15,4 % des cas (n=2), et les GN type I et V chacune retrouvée dans 7,7% des cas (n=1).

2-5-Profil immunologique :

Anticorps	Nombre	Pourcentage
FAN	15	93,75
anti ADNn	8	50
anti Sm	5	31,25
anti APL	4	25
anti SSA	6	37,5
anti SSB	4	25
↓fraction C3	7	43,75
↓fraction C4	4	25
anti RNP	2	12,5
anti histone	2	12,5

Tableau XV : Répartition des cas avec atteinte rénale selon leur profil immunologique

La recherche de FAN a été réalisée chez tous nos patients avec atteinte rénale et été positive chez 15 patients soit 93,75% des cas.

Les anticorps anti-ADN natifs sont retrouvés chez 8 patients soit 50% des cas de notre série, tandis que les anticorps anti Sm sont retrouvés chez 5 de nos patients soit 31,25% des cas.

Une baisse de la fraction C3 du complément sérique a été notée chez 7 patients (43,75%), contre une baisse de la fraction C4 chez 4 patients (25%).

Les anticorps anti SSA s'avèrent positifs chez 6 patients soit 37,5% des cas alors que les anticorps anti SSB étaient positifs chez seulement 4 patients (25%), les anticorps anti RNP comme les anti- histones sont retrouvés des 2 patients soit 12,5 % des cas.

3-Résultats des patients hospitalisés pour LES avec atteinte neuropsychiatrique

3-1- Caractères sociodémographiques :

A-PRÉVALENCE :

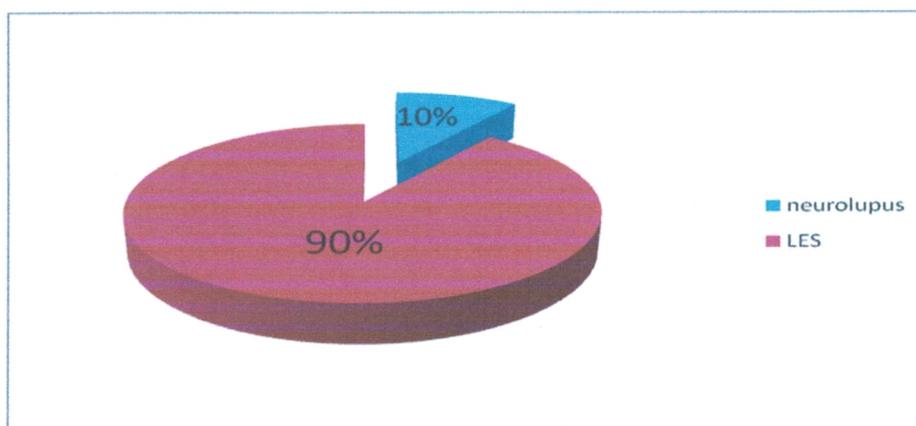


Figure 29 : Représentation de la forme neuropsychiatrique

Nous avons exploité 81 dossiers médicaux de patients lupiques, 8 parmi eux ont une atteinte neuropsychiatrique, soit une prévalence de 10 %

B-SEXE :

Sexe	Total	Pourcentage (n=8)
Femme	7	87,5%
Homme	1	12,5%

Tableau XVI : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon le sexe.

Notre série comprend 8 patients lupiques présentant la forme neuropsychiatrique dont 7 sont du sexe féminin soit 87,5% et 1 du sexe masculin 12,5% avec un sexe ratio homme/femme de 1/7.

C- AGE

Age	Total	Pourcentage (n=8)
âge ≤ 20 ans(16)	1	12,5
20 < âge ≤ 30 ans	4	50
30 < âge ≤ 40 ans	2	25
40 < âge ≤ 50 ans	1	12,5
Age > 50 ans	0	0
Age moyen : 29 ans		

Tableau XVII: Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon l'âge

L'âge moyen de nos patients présentant une atteinte neuropsychiatrique était de 29 ans avec des extrêmes allant de 17 ans à 41 ans.

Dans notre série, nous avons trouvé un seul homme avec atteinte neuropsychiatrique à l'âge de 41ans

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge.

Dans 50 % des cas (n= 4), les patients atteints de la forme neuropsychiatrique étaient âgés entre 20 et 30 ans.

3-2- Données cliniques :

Les 8 cas avaient présenté des troubles psychiatriques contemporains du début de la maladie avant toute mise sous traitement. Il n'ya pas d'antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques.

Les troubles psychiatriques se répartissent comme suite :

	Cas 1	Cas2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
Convulsions	+	+	-	-	+	+	+	+
Psychoses	+	+	+	+	-	+	-	+
Bouffée délirante aigue	+	+	+	-	+	+	-	-
Hallucinations	+	-	+	+	++	+	-	-
Troubles dysthymique								
Anxiété	-	+	+	+	+	+	-	+
Céphalées	+	-	+	-	+	+	-	+
Dépression	+	+		+	+	-	+	+

Tableau XVIII : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon les données cliniques

3-3- Données biologiques : Chimie des urines

	Nombre	Pourcentage (n=8)
Protéinurie positive	8	100%
Hématurie positive	7	87%

Tableau XIX : Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon la chimie des urines

Dans notre étude, la protéinurie et l'hématurie sont suivies par les bandelettes urinaires. On a trouvé une protéinurie positive dans la totalité des cas soit (n=8) et une hématurie positive dans 87% des cas (n=7).

3-4- Profil immunologique

Anticorps	Nombre	Pourcentage
FAN	8	100

anti ADNn	7	87,5
anti Sm	2	25
anti APL	1	12,5
anti SSA	2	25
anti SSB	1	12,5
↓fraction C3	0	0
↓fraction C4	0	0
anti RNP	0	0
anti histone	1	12,5
Anti-ribosome	1	12.5

Tableau XX: Répartition des cas avec atteinte neuropsychiatrique selon leur profil immunologique

La recherche de FAN a été réalisée chez tous nos patients avec atteinte neuropsychiatrique; elle a été positive chez 8 patients soit 100 % des cas.

Les anticorps anti-ADN natifs sont retrouvés chez 7 patients soit 87.5 % des cas ;

Les anticorps anti Sm sont retrouvés chez 2 de nos patients 25% des cas.

Les anticorps anti SSA s'avèrent positif chez 2 patients soit 25% des cas ;

Les anticorps anti SSB étaient positif chez seulement 1 patient (12,5 %) ;

Les anticorps anti histone sont retrouvés chez 1 patient soit 12,5 % des cas.

Les anticorps anti-ribosomes sont retrouvés chez 1 patient soit 12.5 % des cas .

Les anticorps anti-phospholipides sont détectés chez 1 patient ce qui correspond à 12.5%.

4-Le traitement administré aux patients atteints d'une néphropathie lupique et leur profil évolutif :

4-1-TRAITEMENT

A-Traitement d'induction :

Dans notre étude on a remarqué l'existence de deux schémas :

➤ Dans le premier schéma on a administré comme traitement d'attaque, une corticothérapie sous forme de bolus de méthylprédnisolone de 1g/j pendant 3 jours successifs puis relayé par une corticothérapie par voie orale sous forme de prednisone à la dose de 1mg/kg/jr le premier mois puis régression progressive jusqu'à la dose minimale efficace de 10 mg/jr en fin du 6eme mois.

➤ Dans le deuxième schéma , le traitement immunosuppresseur d'attaque repose sur une série de 3 bolus de méthylprédnisolone pendant 3 jours à la dose de 1g/j relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jr puis régression progressive pour atteindre la dose de 10 mg/j après le 6 ème mois, et des bolus mensuels de cyclophosphamide (CYC) à la dose adaptée à la fonction rénale et au taux des leucocytes et dont le protocole sera cité ci-dessous.

	Cures d'Endoxan 1g/m2/ cure tous les mois pdt 6 mois	Cures d' Endoxan 500 mg/m2/cure tous les 15 jours pdt 3 mois
Effectif (n=12)	11	1
Pourcentage %	91.66	8.33

Tableau XXI : Répartition des cas selon les protocoles de cyclophosphamide.

Le premier schéma (corticothérapie seule) a été utilisé chez 4 patients soit 25 %, alors que l'association corticothérapie- cyclophosphamide a été réalisée chez 12 patients (75%),

Le CYC a été administré chez les patients ayant une GN proliférative (classe III et IV) dans 88.88% des cas (n=8 /9). (Tableau XXII).

On signale que la PBR a été objectivée chez 13 patients avec atteinte rénale.

Classes	GN I	GN II	GN III	GN IV	GN V
Effectif total	1	2	6	3	1
Cyclophosphamide reçu	0	0	5	3	0
pourcentage%	0	0	83.33	100	0

Tableau XXII : Confrontation histo-thérapeutique

B-Traitement d'entretien :

Dans notre étude on a retrouvé :

✓ Dans le premier schéma le traitement d'entretien est assuré, pendant une durée moyenne de 18 mois, par une corticothérapie à faible dose 10 mg/j.

Dans notre série on a 4 patients qui ont suivi ce schéma soit 25%.

✓ Dans le deuxième schéma en plus du traitement d'entretien assuré pendant une durée moyenne de 18 mois, par une corticothérapie à faible dose 10 mg /j , on a associé l'une des trois molécules suivantes:

- ☐ Les bolus injectables trimestriels de CYC a la dose de 1g IV / cure : 12 cas (75%)
- ☐ L'azathioprine (AZA) a la dose de 1,5 à 3mg/kg/j : 1 cas (6.25%)
- ☐ Mycophénolate mofétil (MMF) : 2 cas (12.5%).

Donc au total le traitement de la néphropathie lupique dans notre série a fait appel :

- aux antipaludéens de synthèse APS dans 100% des cas (n=16).
- La corticothérapie systémique a été administrée chez 100% de nos patients (n= 16).
- Tous nos patients ont reçu de la corticothérapie par voie orale soit n=16.
- Le traitement immunosuppresseur a fait appel essentiellement à 3 molécules :

Cyclophosphamide(CYC), L'azathioprine (AZA), Mycophénolate mofétil (MMF)

Traitement administré	Nombre	Pourcentage
APS	16	100
CTC IV	16	100
CTC per os	16	100
CYC	12	75
AZA	1	6.25
MMF	2	12.5

Tableau XXIII : Répartition des traitements administrés chez les patients présentant une atteinte rénale.

C-Traitements associés :

Tous nos patients ont reçu du Calcium-Vitamine D soit n=16 (100%).

Un traitement antihypertenseur a été administré à 11 de nos patients (68.75%).

Un traitement par statine a été administré chez 3 patients (18.75%),

Un traitement par anticoagulant a été instauré chez 8 patients (50%).

	antihypertenseurs	Statines	Anticoagulants	Calcium VitD
Effectif	11	3	8	16
pourcentage	68.75	18.75	50	100

Tableau XXIV : Traitements administrés chez les patients présentant une atteinte rénale.

4-2-Evolution :

-Les complications du traitement immunosuppresseurs sont dominées par l'infection qui a été notée dans 4 cas : 3 cas relèvent d'une cause bactérienne, 1 cas est dû à une candidose.

-Deux cas d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale ont été rapportés.

-Une aplasie médullaire a été signalée suite à l'administration de l'Azathioprine justifiant l'arrêt du traitement.

- Nous rapportons 1cas de rétinopathie qui a motivé l'arrêt définitif du traitement par APS.

Evolution	nombre	Pourcentage
Taux de survie	14	87,5
Rémission complète	7	50
Rémission incomplète	4	28,57
Stabilisation	1	7,14
Aggravation	2	14,28

Tableau XXV : Evolution de la néphropathie lupique sous traitement

Le taux de survie chez nos patients avec néphropathie lupique est de 87,5%, parmi eux :

- 7 patients sont en rémission complète soit 50% des malades survécus,
- 4 sont en rémission incomplète soit 28,75% des cas,
- Un cas de stabilisation soit 7,14 %
- 2 autres cas d'aggravation soit 14,28% des cas.

5-Le traitement administré aux patients présentant des manifestations neuropsychiatriques et leur profil évolutif

5-1-TRAITEMENT

A-Traitement d'attaque :

Dans notre série on remarque que deux schémas ont été instaurés dans le traitement d'attaque :

✓ Dans le premier schéma on a administré , une corticothérapie sous forme de bolus de méthylprédnisolone de 1g/j pendant 3 jours successifs puis relayé par une corticothérapie par voie orale sous forme de prednisone à la dose de 1mg/kg/jr le premier mois puis régression progressive jusqu'à la dose minimale efficace de 10 mg/jr en fin du 6eme mois.

Dans notre série, ce schéma a été utilisé chez 3 patients soit 37.5 %,

✓ Dans le deuxième, le traitement immunosuppresseur d'attaque repose sur une série de 3 bolus de méthylprédnisolone pendant 3 jours à la dose de 1g/j relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jr puis régression progressive pour atteindre la dose de 10 mg/j après le 6^{ème} mois, et des bolus mensuels de cyclophosphamide (CYC) à la dose adaptée à la fonction rénale et au taux des leucocytes.

Ce protocole a été réalisé chez 5 patients (62.5%),

B-Traitement d'entretien :

Le traitement d'entretien est le même que celui illustré dans la partie traitement de l'atteinte rénale dont les pourcentages de chaque molécule est représenté dans le tableau

XXVI

Donc au total le traitement de l'atteinte neuropsychiatrique dans notre série a fait appel :

- Aux antipaludéens de synthèse APS dans 100% des cas (n=8)
- La corticothérapie systémique a été administrée chez 87,5% de nos patients (n=7) sous forme de bolus de méthylprednisolone en raison d'une poussée.

Tous nos patients ont reçu de la corticothérapie par voie orale avec des posologies différentes

- Le traitement immunosuppresseur a fait appel essentiellement au cyclophosphamide prescrit chez 62,5% de nos patients (n= 5).

- Un relais par Azathioprine a été adopté chez une patiente qui présentait en plus de l'atteinte neuropsychiatrique une atteinte rénale.
- Le mycophénolatemofétil (MMF) a été prescrit chez un patient avec neuro-lupus et néphropathie lupique en deuxième intention après échec du traitement à base de CYC.

Types de traitement	Nombre	Pourcentage (n=8)
APS	8	100
Corticothérapie per os	8	100
Bolus de méthylprednisolone	7	87,5
Cyclophosphamide IV	5	62,5
Azathioprine	1	12,5
Mycophénolatemofétil	1	12,5

Tableau XXVI : Traitements administrés chez les patients présentant une atteinte neuropsychiatrique

C-Traitements associés :

Tous nos patients ont reçu du calcium-Vit D soit n=8. (100%)

Un traitement par anticoagulants a été instauré chez 4 patientes (50 %),

Un traitement antihypertenseur, a été administré à 1 de nos patients (12,5 %).

Un traitement antidépresseur a été administré chez 5 patients (62,5 %),

Traitements associés	Effectif	Pourcentage %
Anticoagulants	4	50
Antihypertenseurs	1	12,5
antidépresseurs	5	62,5
Calcium Vit D	8	100

Tableau XXVII : Les traitements associés chez les LES avec atteinte neuropsychiatrique.

5-2-Evolution :

Les complications du traitement de l'atteinte neuropsychiatrique sont dominées par une rétinopathie observée suite à un traitement par les antipaludéens de synthèse ; elle a été notée chez 2 patientes avec atteinte neuropsychiatrique.

-Un cas d'accident aux AVK a été rapporté.

-Un cas de leucopénie a été signalé suite à l'administration de l'Azathioprine.

Le profil d'évolution des patients atteints de neurolypus a été illustré dans l'annexe

L'évolution a été jugée **bonne** chez tous les patients soit (n=7) sur un total de 8 patients atteints de neurolypus ce qui correspond à un pourcentage de 87.5%.

Un cas de décès a été rapporté.

III-Discussion

La discussion de notre étude va se baser sur la représentativité de l'échantillon et sur les résultats obtenus.

❖ Caractéristiques de l'échantillon :

Notre étude est rétrospective donc elle est portée sur l'analyse et le traitement des informations fournies par les 81 dossiers.

Les dossiers sont ceux de patients lupiques des deux sexes âgés entre 14 et 68 ans venant de différentes Wilaya de l'Algérie et hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen durant une période allant de 2000 à 2012.

L'étude des dossiers a été réalisée pendant notre stage qui durait 9 mois, en établissant des fiches qui résument les principales caractéristiques à étudier.

❖ Comparaison des principales caractéristiques :

On a comparé nos résultats à quelques études nationales et internationales s'étant intéressées à un ou plusieurs aspects de notre étude.

1-Comparaison du profil épidémiologique des patients atteints du LES avec les données de la littérature :

1- 1- RÉPARTITION DES CAS DE LES SELON LES CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION:

a-Répartition selon le sexe :

Dans notre série on trouve que le lupus est une pathologie à nette prédominance féminine dont 95% des lupiques sont du sexe féminin et 5% du sexe masculin et avec un sexe ratio homme/femme de 0.052.

Cette nette prédominance peut s'expliquer par l'intervention de certaines hormones féminines (œstrogènes) susceptibles de jouer un rôle dans la réaction immunitaire, en stimulant la réponse humorale et la production d'anticorps, le rôle du chromosome X de la femme, dont les cellules féminines (XX) portent deux exemplaires (alors que les cellules masculines (XY) n'en portent qu'un), est un chromosome sur lequel on trouve des gènes importants de notre système immunitaire. Il a été démontré récemment qu'une femme lupique exprime différemment les gènes de l'immunité portés par le chromosome X, ce qui favorise une hyperactivité du

système immunitaire, également il a été suggéré que les femmes pourraient produire plus que les hommes l'interféron alpha cytokine jouant un rôle clé dans la physiopathologie du lupus. Autrement dit le lupus touche plus de femmes que d'hommes pour des raisons génétiques, immunitaires et hormonales. [14]

Nos résultats viennent confirmer les données de la littérature et sont ainsi proches de ceux objectivés par Al Saleh et al à Dubaï qui ont rapporté dans une étude menée sur 5 ans et qui a regroupé 151 patients **une importante prédominance féminine** avec un sexe ratio homme/femme de **0.049** [159].

Nos chiffres sont nettement différents de ceux retrouvés en Tunisie et à Hong Kong avec respectivement des sexe-ratio de 0.088 [160] et 0.107 [161] ou même ceux rapportés au service de médecine interne du CHU Avicenne de Rabat avec un sexe ratio de 0.1 [162].

On retrouve une prédominance féminine moins importante au Liban avec un sexe ratio de 0.164[163] ainsi qu'en Iran [164], au Pakistan [165] et en Amérique du nord [166] avec un sexe ratio de 0.151, 0.139 et 0.133 respectivement.

	Nombre de cas	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	Sexe ratio F/H
Amérique du nord	229	202	27	0.133
Liban	100	86	14	0.164
Tunisie	295	271	24	0.088
Espagne	367	324	43	0.132
Iran	410	356	54	0.151
Pakistan	198	174	24	0.139
Hong Kong	876	791	85	0.107
Rabat	166	151	15	0.1
Dubaï	151	144	7	0.049
Notre série	81	77	4	0.052

Tableau XXVIII : Sexe ratio homme/femme selon les séries.

b- Répartition selon l'âge :

Dans notre étude 33% des lupiques sont âgés entre 30 et 39 ans et 29 % sont de l'âge de 20 à 29 ans ce qui confirme les données de la littérature qui suggèrent que le lupus est une pathologie qui touche surtout les sujets en âge de procréer c'est-à-dire en période d'activité génitale où les hormones sont à des taux les plus élevés.

L'âge moyen de nos patients à l'établissement du diagnostic de lupus est de 32ans avec des extrêmes de 14 et 68 ans.

Notre résultat est proche de celui rapporté au service de médecine interne du CHU HASSAN II FÈS qui a regroupé 77 patients avec un âge moyen de 33.01 et des extrêmes d'âge de 14 à 61 ans.[167]

Alarcon et al ont mis en évidence une moyenne d'âge bien plus élevée de 37,3 ans dans leur étude LUMINA qui a intéressé 229 patients d'ethnies différentes en Amérique du nord [168]. La moyenne d'âge selon l'origine ethnique dans cette série était de 42,8 ans chez les caucasiens, 34,4 ans chez les afro-américains et 34,2 ans chez les hispaniques.

Série	Age moyen
Etude Lumina	37.3 ans
FES Maroc	33.01 ans
Notre série	32 ans

Tableau XXIX : Age moyen selon les séries

1-2-RÉPARTITION SELON LE PROFIL IMMUNOLOGIQUE :

Série	FAN	Anti-ADN natif	Anti-Sm	Anti-SSA	Autres (Anti-SSB, anti-RNP)
Maroc	93.2	61.5	60.0	59.3	46.15
Notre série	78	59	28	35	21

Tableau XXX: Comparaison du profil immunologique entre Maroc et notre série

Dans notre série les anticorps FAN étaient positifs dans 78 % des cas , ce taux vient confirmer les données de la littérature illustrées dans le tableau ci -dessus qui suggèrent que ces anticorps sont pratiquement retrouvés chez la quasi-totalité des patients lupiques ce qui leur confèrent une grande sensibilité par contre ils sont peu spécifiques du point qu'ils peuvent être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes , certains cancers , et infections.[169, 170].

D'après les données de la littérature, les anti-Sm sont des anticorps peu fréquents et hautement spécifiques du LES, ce qui est en accord avec notre étude qui trouve que les anti-Sm sont retrouvés chez uniquement 28% de la population lupique [171].

1-3-RÉPARTITION SELON LE TYPE D'ATTEINTE:

1-3-1 -Signes généraux :

Les signes généraux témoignent en général de l'évolutivité et de l'activité du LES. Ils peuvent représenter les symptômes initiaux de cette maladie.

Dans notre série les manifestations générales représentent 60% des atteintes observées soit n=49 proches de celle rapportées par l'Amérique du Nord qui représente 61% tandis qu'au Maroc (HASSANE IIFES) elles s'observent à 36.4% . [167]

1-3-2 -L'atteinte cutanéomuqueuse :

Elle concerne 80 % de nos patients. Il s'agit de la deuxième atteinte par ordre de fréquence dans notre série après l'atteinte articulaire, ce qui vient confirmer les données rapportées par le service de médecine interne au CHU de HASSAN II FES qui mettent l'atteinte cutanéomuqueuse en deuxième position après l'atteinte rhumatologique avec un pourcentage de 87% .

A Dubaï [159], on note une atteinte cutanéomuqueuse dans 78,1% des cas alors qu'en Arabie Saoudite, cette atteinte ne concerne que 37% des patients [172].

Elle est plus fréquente dans le continent américain concernant 93% des cas en Amérique du nord [173] et 90,2% des cas en Amérique latine [174].

Série	Fréquence de l'atteinte cutané-muqueuse %
Amérique Latine	90,2
Dubaï	78.1
Arabie Saoudite	37
Amérique du Nord	93
Maroc	87
Notre série	80

Tableau XXXI: Fréquences de l'atteinte cutané-muqueuse selon les séries

1- 3-3- Les atteintes articulaires :

Les atteintes articulaires sont les manifestations les plus fréquentes dans notre série, rencontrées dans 88% des cas. Ce pourcentage se révèle proche de celui observé au Maroc (service de médecine interne CHU de HASSANE II FES) (90.9%). [167]

L'atteinte articulaire est plus fréquente au Porto-ricco [175] de l'ordre de 94,6% ainsi qu'au Liban 95% [163].

Pour Alarcon et al, l'atteinte rhumatismale concerne 92% des patients en Amérique du nord et est plus fréquemment retrouvée chez les hispaniques que chez les caucasiens [176].

En Amérique latine, les arthralgies et arthrites sont retrouvées dans 93,2% des cas [174]. En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas [177].

Au Pakistan, elle concerne tous les patients (100%) avec de vraies arthrites dans 38% des cas.

Heller et al retrouve en Arabie Saoudite une faible fréquence de l'atteinte rhumatologique dans 68% des cas. Elle est faible aussi en Finlande [178] où elle est rapportée chez 68,4% des patients.

Série	Fréquence de l'atteinte articulaire%
Porto-rico	94.6
Liban	95
Amérique du Nord	92
Amérique Latine	93.2
Hong Kong	84
Tunisie	78
Pakistan	100
Arabie Saoudite	68
Finlande	68.4
Maroc	90
Notre série	88

Tableau XXXII : Fréquences de l'atteinte articulaire selon les séries

1-3-4- L'atteinte rénale :

L'une des particularités des manifestations cliniques du LES dans les pays en développement y compris l'Algérie est la haute prévalence de l'atteinte rénale et la sévérité de la néphropathie lupique impactant directement la morbidité et la mortalité. La majorité des études dans les pays en développement rapporte une néphropathie lupique chez au moins le tiers des patients [166], ce que confirme notre série où la néphropathie lupique se manifestait dans 40% des cas, un pourcentage nettement plus bas que celui constaté dans les pays développés.

Plusieurs équipes tunisiennes se sont intéressées à la néphropathie lupique [160, 177, 179,180] et viennent aussi confirmer cette hypothèse, ainsi :

Louzir et al [160] ont publié une série comprenant 295 cas recrutés au sein d'un service de médecine interne et où la néphropathie glomérulaire était présente chez 56% des patients.

Haddouk et al [177] rapporte des chiffres à peu près similaires dans une étude menée à propos de 84 cas recrutés dans différents services de médecine interne, néphrologie, rhumatologie et immunologie du CHU de Sfax avec une néphropathie glomérulaire dans 59% des cas [177]

Houman et al [180], dans leur étude portant sur 100 cas, ont retrouvé une atteinte rénale moins fréquente dans 43% des cas.

Un autre pays maghrébin (Maroc (CHU de HASSAN II FES) [167] rejoint aussi le groupe avec un pourcentage de 46.7%.

D'autres pays aussi en voie de développement tels l'Iran 48%, Arabie Saoudite 61%, Amérique latine 51,2% ont été rajoutés.

Par contre en Europe, les patients lupiques font moins de néphropathie avec une fréquence de 27,9% [181]. En Finlande [178], l'atteinte rénale ne concerne que 23,7% des patients.

En Amérique du nord, 38,2% des patients ont une atteinte rénale avec **une faible prévalence** chez les caucasiens de 22,7% contre 54,4% chez les afro-américains et 59% chez les hispaniques [173].

Série	Nombre des cas	pourcentage
Tunisie	100	43
Iran	410	48
Dubaï	151	51
Hong Kong	876	50
Amérique du Nord		
Hispanique	78	59
Afro- Américains	216	54.4
Caucasiens	260	22.7
Europe	1000	27.9 ←
Maroc FES	77	46.7
Notre série	32	40 ←

Tableau XXXIII: Prévalences de la néphropathie lupique dans différentes séries

1- 3-5-L'atteinte cardiovasculaire :

Cette atteinte est une cause importante de morbi-mortalité du LES. En Inde elle représente la deuxième cause de mortalité après l'atteinte rénale.

Nous observons une atteinte cardiaque plus fréquente dans les pays du Maghreb par rapport à l'Amérique du sud [160, 162, 174, 175, 182] où on a noté dans notre étude une fréquence de 30 %, au Maroc (FES) [167] 32.5% des cas et en Tunisie (Louzir et al [160]) une fréquence similaire d'atteinte cardiaque dans 32% des cas.

En Amérique du Nord [175], l'atteinte cardiaque est peu fréquente et concerne 12,7% des patients.

Série	Fréquence de l'atteinte cardio-vasculaire%
Maroc	32.5
Tunisie	32
Amérique du Nord	12.7
Algérie	65
Notre série	30

Tableau XXXIV : Fréquences de l'atteinte cardio-vasculaire selon les séries

1-3-6- L'atteinte pleuro-pulmonaire :

Nous rapportons dans notre étude 37% de patients présentant une atteinte respiratoire, un pourcentage relativement proche de celui déclaré par le service de médecine interne du CHU de HASSANE II FES où la fréquence était de 40.3%. [167]

L'atteinte respiratoire pour Louzir et al (Tunisie) [160] est moins fréquente et est présente chez 26% des patients

En Amérique du nord, l'atteinte respiratoire était fréquente et concerne 58% des patients de la LUMINA cohorte, plus fréquente chez les afro-américains et hispaniques que chez les caucasiens.

En Amérique latine [174], l'atteinte est retrouvée dans 22,1% des cas.

Série	Fréquence de l'atteinte pleuro-pulmonaire %
Tunisie	26
Amérique du Nord	58
Amérique latine	22.1
Maroc	40.3
Notre série	37

Tableau XXXV : Fréquences de l'atteinte pleuro-pulmonaire selon les séries

1-3-7 - L'atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques au cours du LES sont fréquentes et polymorphes.

Dans notre série l'atteinte neuropsychiatrique s'est révélée chez 10% des lupiques, au Maroc (CHU de HASSANE II FES) elle se voyait à un pourcentage de 16.9%

En Iran l'atteinte du système nerveux est retrouvée dans 31,5% [164] des cas. Au Pakistan [165], cette atteinte est observée chez 26% des patients.

En Amérique du Nord [162], l'atteinte neurologique est rapportée chez 26,3% des cas. En Finlande [183], elle est notée dans 13,2% des cas. A Hong Kong [161], cette atteinte est rare.

A Dubaï [159], nous retrouvons une fréquence d'atteinte neurologique de 15,9%.

Donc on s'aperçoit que globalement, la fréquence des manifestations neuropsychiatriques est diversement appréciée, et ceci est dû à un manque premièrement de la classification standardisé et deuxièmement de la spécificité des symptômes et à la prédominance d'études rétrospectives dans la littérature ancienne [160].

Série	Fréquence de l'atteinte neuropsychiatrique%
Finlande	13.2
Dubaï	15.9
Amérique du Nord	26.3
Pakistan	26
Iran	31.5
Maroc	16.9
Notre série	10

Tableau XXXVI: Fréquences de l'atteinte neuropsychiatrique selon les séries

1-3- 8- Atteinte hématologique :

Les anomalies biologiques retrouvées dans notre série sont similaires à celles rapportées par le service de médecine interne au CHU de HASSANE II FES [167] avec une fréquence élevée de l'ordre de 77% mettant cette manifestation au troisième rang après l'atteinte cutanée et articulaire.

1-3-9 - Atteintes digestives :

Les atteintes digestives sont plus rares d'après les données de la littérature, dans notre série ce type d'atteinte a été trouvé chez 22% des patients, pourcentage voisin de celui retrouvé au Maroc (CHU FES) [167] avec 23.4%, représenté principalement par des nausées, vomissements et d'anorexie ainsi que des douleurs abdominales.

	Rabat	Tunis	Tlemcen
Femmes	151	271	77
Hommes	15	24	4
Age lors du diagnostic	31	31	32
Rhumatologique	97.5%	90%	88%
Dermato	92.1%	82%	80%
Hémato	84.9%	77.28%	77%
Rénaux	49.4%	56%	40%
Cardiaque	44%	32%	30%
Neuropsychiatrique	36.4%	27.46	10%
Digestifs	13.9%	-	22%
APL	8.4%	56%	25%
FAN	90.9%	92%	78%
ADNn	59.6%	74%	59%
Sm	4.82%	57%	28%
FR	9.03%	-	20%

Tableau XXXVII : Comparaison des données épidémiologiques et clinico-biologiques de trois séries.

Ce tableau général vient comparer le profil épidémiologique des patients lupiques par rapport aux données publiées par nos pays voisins : le Maroc et la Tunisie montrant ainsi les ressemblances ainsi que les différences présentes entre notre population et celle maghrébine.

2-Comparaison du profil épidémiologique des patients présentant une néphropathie lupique avec les données de la littérature

2-1 Données épidémiologiques :

a-Prévalence :

Auteurs et références	Prévalence de la néphropathie lupique (%)
Vaidya [184]	41,65
Louzir et al [160]	56
Haddouk et al [177]	59
Houman et al [180]	43
J.Alsaleh et [159]	51
T.Heller et [172]	61
R.Cervera [181]	27,9
S.koskenmies et [178]	23,7
CC Mok et CS Lau [161]	50
H.Harmouch et [162]	49,4
Notre série	40

Tableau XXXVIII: La prévalence de la néphropathie lupique dans différentes série de la littérature

Plusieurs équipes de différents pays se sont intéressés à la néphropathie lupique ce qui est illustré dans le tableau ci dessus.

La prévalence de l'atteinte rénale dans notre série est de 40% en accord avec celle objectivée par Vaidya en Inde qui est de 41,65% et proche de celle retrouvée en Tunisie (étude de Houman et al) qui est de 43%.

La prévalence exacte de l'atteinte rénale au cours du LES est difficile à apprécier. Elle varie, en fonction des critères diagnostiques retenus (cliniques ou histologiques). En effet elle est

estimée mondialement entre 30 et 75%, et il paraît qu'elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques (70%), que hispaniques et noirs (40-50%) ou caucasiennes (20%) [185].

6-Sexe et âge

Notre étude sur la néphropathie lupique est faite sur 16 dossiers parmi les 32 dossiers de patients présentant une atteinte rénale, on a écarté les 16 dossiers car ils ne comportaient pas les items étudiés. (c'est-à-dire les données nécessaires pour établir une étude représentative sur le néphropathie lupique)

Auteurs et références	Pays/ ville	Prévalence féminine (%)	Moyenne d'âge en années
Mokoli [186]	Kinshasa	100	22,5
Neumann [187]	-	91	26,2
Shayakul [188]	Thaïlande	90,5	28
Brugos et al [189]	Hongrie	91,4	31,9
Constans [190]	Bordeaux	81,9	33
Donadio [191]	-	77,6	33,5
Beji et al [179]	Tunisie	92,4	35
Taharboucht [192]	Alger	95,5	30
Moutawakil [193]	Casablanca	95	30
El ouardighi	Fès	94,1	33,45
Notre série	Tlemcen	94	31

Tableau XXXIX: Prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études.

Toutes les études menées sur la néphropathie lupique sont en accord pour souligner la prédominance féminine [194], qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine du LES.

-La prévalence féminine de la néphropathie lupique dans notre série est de 94% en accord avec celle objectivée par L. El ouardighi au service de médecine interne du CHU de Fès au Maroc qui est de 94,1% [195]

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés au Maroc par Moutawakil, à Alger par Taharboucht et en Tunisie par Beji et al avec respectivement des prévalences de 95%, 95,9%, 92,4% mais un peu loin de ceux retrouvés par Donadio qui est de 77,6%.

-Concernant l'âge, l'âge moyen de nos patients avec atteinte rénale lors du diagnostic est de 31 ans. Il est semblable à celui rapporté au Maghreb, en France et en Angarie.

Ainsi la moyenne d'âge à Tunis est de 35 ans, à Alger et à Casablanca est de 30 ans, à Fès et à Bordeaux est de 33 ans et en Angarie est de 31,9 ans, par contre elle ne dépasse pas 22,5 ans au Kinshasa (Congo).

2-2 - motif d'admission de nos patients :

Les motifs d'hospitalisation	Maroc (Fès) (%)	Algérie (Tlemcen) (%)
poly arthralgies	70,6	18,75
Adénopathies	5,9	6,25
Dyspnée	11,8	6,25

Tableau XXXX: les différents motifs d'admission en Maroc et en Algérie

Dans notre série 43,75% des hospitalisations survenaient suite à une altération de l'état générale, une atteinte rénale venait au deuxième rang avec 25%, puis une arthralgie qui représentait 18,75 % des motifs par contre au Maroc elle ne dépasse pas 2.6% des motifs.

12,5% des patients ont été hospitalisés suite à une atteinte cutanée et 6,25 % hospitalisés pour une dyspnée, alors qu'au Maroc ce motif constituait 11,8% des hospitalisations.

L'adénopathie représente dans notre étude 6,25% des motifs d'hospitalisation, situation similaire à celle retrouvée au Maroc où leur pourcentage représentait 5,9% des motifs

2-3 -Données biologiques :

a-Chimie des urines :

Dans notre étude, la protéinurie est présente dans la quasi-totalité des cas comme en Tunisie (étude de Beji et al [179]), à Alger (étude de Taharboucht [192]) et au Maroc (étude de Moutawakil [193]).

L'hématurie est présente dans 75% des cas, proche de celle rapportée en Tunisie par Beji et al [179] et en France par Constans [190], qui ont retrouvé une hématurie à des fréquences de 75,36% et 80% respectivement.

b- la clairance de la créatinine

La clairance a été calculée chez tous nos patients avec néphropathie lupique, en effet l'insuffisance rénale est retrouvée chez 43,75% des cas, cette fréquence est comparée avec celle de différents auteurs dans le tableau ci-dessous.

Auteurs et références	Insuffisance rénale (%)
Cameron [196]	40 à 80
Beji et al [179]	51,6
Shayakul [188]	58
Moutawakil [193]	80
Mokoli [186]	40,9
Notre série	43,75

Tableau XXXXI : Fréquences de l'insuffisance rénale au cours de la néphropathie lupique selon différents auteurs

Une insuffisance rénale de degré variable, fait partie le plus souvent du tableau de la néphropathie lupique avec des pourcentages de 40 à 80% des cas [196], nos résultats donc sont en accord avec de la littérature.

La fréquence de l'insuffisance rénale retrouvée dans notre étude (43,75%) se rapproche à celle rapportée par Mokoli au Congo qui est de 40,9%. Par contre elle est loin de celle du Maroc par Moutawakil [193] qui est de 80%.

2-4- Données histologiques :

Auteurs	GNL classe I (%)	GNL classe II (%)	GNL classe III (%)	GNL classe IV (%)	GNL classe V (%)
Beji et al.	4,7	4,7	28,2	45,9	15,3
Taharboucht	0	35	25	30	10
El ouardighi	7,7	7,7	19,2	75,7	7,7
Notre étude	7,7	15,4	46,2	23	7,7

Tableau XXXXII: Fréquences des différents types d'atteinte rénale selon les auteurs

En se généralisant, la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte glomérulaire au cours du LES, puisque, si l'on retient les critères histologiques, elle est détectée dans 70 à 80% des cas [194].

Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 13 patients, 46,2% des patients avaient une GNL focale (classe III) et 23% avaient une GNL diffuse (classe V). Notre analyse histopathologique a confirmé ce que décrit la littérature, savoir que les lésions prolifératives (classe III et IV) sont les plus fréquemment rencontrées [197, 198].

2-5- Profil immunologique :

L'anticorps	Etude du Maroc(Fès)	Etude d'Algérie (Tlemcen)
FAN	91%	93,75%
Anti ADNn	70,6%	50%
Anti Sm	77,77%	31,25%
↓ C3	85,3%	43,75%
↓C4	52,9%	25%
Anti APL	27,2%	25%
Anti SSa	45%	37,5%
Anti SSb	50%	25%

Tableau XXXXIII : profil immunologique au Maroc et en Algérie.

Les anticorps :

Dans notre série, les FAN sont retrouvés chez 93,75% des patients avec néphropathie lupique cette fréquence se rapproche de celle retrouvée au Maroc (91% des cas), ce résultat vient confirmer les données de la littérature qui suggèrent une prévalence élevée des FAN chez les patients lupiques.

Nous avons retrouvé des Ac anti-ADNn chez 50% de nos patients alors qu'au Maroc une fréquence de 70,6 % a été notée. Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADN dans la genèse de la néphropathie lupique ainsi que leur spécificité dans le diagnostic de la néphropathie lupique [199]. Tout d'abord, une augmentation du taux des Ac anti-ADNn précède l'atteinte rénale, puis ce taux s'abaisse quand l'atteinte est jugulée [194]. D'ailleurs, pour Bootsma et al [200], un doublement du taux des Ac anti-ADNn en moins de deux mois démontre une poussée de la néphropathie lupique. La persistance d'un taux élevé d'Ac anti-ADNn, en dépit d'un traitement, majore la probabilité d'une rechute, et à l'inverse, une réduction thérapeutique de leur taux de 50% la diminue de 50% [194].

Dans notre étude, nous avons recherché les Ac anti-Sm chez nos patients dans le but d'attribuer l'atteinte rénale au LES, les retrouvant chez 31,25% des cas, alors qu'au Maroc les Ac Anti-Sm s'avèrent positifs chez 77% des cas. L'incidence de ces Ac au cours du lupus varie d'un groupe humain à l'autre, elle est 30 à 50% chez les afro-américains et de 5% chez les européens [201].

Toutefois la qualité de la spécificité des Ac anti-Sm pallie la médiocrité de leur sensibilité, car contrairement aux Ac anti-SSA et Ac anti-SSB, ils ne sont pas retrouvés dans le sérum des patients ayant un Syndrome de Gougerot-Sjogren ni la polyarthrite rhumatoïde.

Les Ac anti-SSA et anti-SSB sont retrouvés respectivement chez 37,5% et 25% de nos patients avec atteinte rénale, alors qu'en Maroc chez 45% et 50% des cas.

Dans notre étude, on a trouvé les APL chez 25% des patients avec atteinte rénale, cette fréquence est proche de celle retrouvée au Maroc (27,2% des cas).

Le complément

Dans notre série tous nos patients avec atteinte rénale ont bénéficié du dosage des fractions C3 et C4 du complément, révélant ainsi une baisse de leurs taux chez 43,75% et 25% des patients respectivement, au Maroc, les résultats s'avèrent différents avec une diminution de C3 et C4 observée chez 85,3% et 52,9% des patients respectivement.

Une diminution du taux sérique de C3 et de C4 est habituelle en cas de la néphropathie lupique active.

3 Comparaison du profil épidémiologique des patients présentant une atteinte neuropsychiatrique avec les données de la littérature :

3-1 -Données épidémiologiques :

a-Prévalence :

L'atteinte neuropsychiatrique constitue une des manifestations graves du lupus érythémateux systémique.

Dans notre série, on retrouve que cette atteinte est rare, elle est signalée chez 8 patients soit 10%.

Comme a été déjà représenté dans la partie (1-3-7), la littérature rapporte que le pourcentage des atteintes neuropsychiatriques varient considérablement d'une étude à l'autre et il est généralement situé entre 14 et 75% et cela revient à la diversité des critères retenus afin de poser le diagnostic du neurolupus. [202]

6-Sexe et âge :

✚ Sexe :

Dans notre étude on retrouve que l'atteinte neuropsychiatrique est à nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 1/7 ce qui est loin d'être surprenant du fait que LES est une pathologie à nette prédominance féminine.

Notre résultat vient donc consolider les données de la littérature. Par contre, dans une étude menée par le service de médecine interne à l'hôpital Ibn- Sina Rabat au Maroc le sexe ratio était nettement différent (1/18) avec 330 femmes sur total de 348. [203]

Série	Sexe ratio
Maroc	1/7
Notre série	1/18

Tableau XXXIV : Sexe ratio Homme / Femme selon les deux séries

✚ Age :

Dans notre étude 50% des patients atteints de neurolupus sont âgés entre 20 et 30 ans ce qui confirme encore une fois les données de la littérature qui suggèrent que le lupus (et dans notre cas dans sa forme neuropsychiatrique) est une pathologie qui touche surtout les sujets en âge de procréer c'est-à-dire en période d'activité génitale où les hormones sont à des taux les plus élevés.

L'âge moyen de nos patients à l'établissement du diagnostic de neurolupus est de 29ans avec des extrêmes de 17 et 41 ans.

Notre résultat est proche de celui rapporté au service de médecine interne à l'hôpital Ibn-Sina Rabat au Maroc qui a regroupé 348 patients avec un âge moyen de 30 ans. [203]

Série	Age moyen
Maroc	29 ans
Notre série	30 ans

Tableau XXXXV : Age moyen selon les deux séries

3-2 - Données biologiques : Chimie des urines

La chimie des urines était régulièrement réalisée chez tous les patients quel que soit la forme du LES et ce revient au fait que c'est une atteinte très fréquente au cours de cette maladie et qui peut la compliquer. Les patients atteints de neurolupus ne constituent donc pas une exception, eux même ont fait une chimie des urines dont l'hématurie s'est révélé positive chez 87% des patients tandis que la protéinurie se trouvait positive chez la quasi-totalité des lupiques avec atteinte neuropsychiatrique.

Cependant, une perturbation du bilan rénal n'est pas suffisante pour dire qu'il s'agit d'une néphropathie lupique.

3-3 -Données cliniques :

Les 8 cas avaient présenté des troubles psychiatriques contemporains du début de la maladie avant toute mise sous traitement (Cela signifie que l'atteinte neuropsychiatrique est attribuable au lupus et non pas secondaire au traitement (tel que les corticoïdes)

Il n'y a pas d'antécédants personnels ou familiaux de troubles psychiatriques.

Dans notre série on trouve que l'atteinte du système nerveux central est plus fréquente que celle du système nerveux périphérique ce qui consolide les données de la littérature,.

L'atteinte centrale peut être diffuse : psychose retrouvée chez 6 patients sur un total de 8 soit 75% et dépression signalée également dans 75 % des cas ou focale (accident vasculaire cérébral pas signalé dans le tableau mais retrouvé chez un patient). [204]

3-4 - Profil immunologique :

Dans notre série on retrouve que les anticorps FAN de même que les anti-ADN sont positifs dans 100% et 87.5% des cas respectivement ce qui est totalement en accord avec la littérature du fait que ces anticorps sont retrouvés chez les patients lupiques quel que soit la forme y compris ceux atteints de neurolupus.

Cependant dans le cas d'une atteinte neuropsychiatrique , il y a des anticorps plus spécifiques qu'on recherche et qui peuvent jouer un rôle dans les manifestations neurologiques du lupus systémique .c'est le cas des anticorps anti-ribosomes retrouvés dans notre série chez un seul patient soit 12.5% ce qui confirme la littérature du fait que ces anticorps sont peu sensibles mais en sont quasi-spécifiques, ils sont plus particulièrement associés à des formes avec manifestations neurologiques (plutôt centrales), psychiatriques(psychoses, troubles de l'humeur).[205]

Les anticorps anti-phospholipides étaient retrouvés chez 12.5 % des patients, ce type d'immunoglobuline parait jouer un rôle dans les manifestations neurologiques focales du lupus systémique tels que les convulsions, démence, migraines, infarctus cérébraux, thrombophlébite cérébrale, cependant il reste à noter qu'au cours d'une association lupus –APL il est difficile de lier les manifestations neurologiques au neurolupus ou alors aux anticorps anti-phospholipides. [206]

4-Comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte rénale et leur profil évolutif avec les données de la littérature :

4-1- comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte rénale avec les données de la littérature :

Il n'y a pas de traitement radical et définitif ni du lupus ni de la néphropathie Lupique [207]. Toutefois, la prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années, transformant le pronostic de cette pathologie particulièrement sombre avant l'arrivée des immunosuppresseurs [208].

Dans notre série on retrouve que le traitement de la néphropathie lupique comporte deux volets, un traitement d'attaque, pour mettre la maladie rénale en rémission, et un traitement d'entretien, dont le but est d'éviter la rechute de la néphropathie. On peut donc en déduire que le but du traitement est donc l'induction d'une rémission à court et à long terme et d'arrêter la progression de la maladie, en particuliers vers l'insuffisance rénale terminale.

Bien évidemment la quasi-totalité de nos patients étaient soumis au traitement de fond qui est représenté par les APS pour son effet préventif contre les rechutes.

On remarque également que 100% de nos patients ont reçu une corticothérapie qui reste la base du traitement des formes prolifératives diffuse. Le CYC a été administré chez 12 patients en association avec la corticothérapie soit 75%.

Cette différence de pourcentage revient au fait que dans notre étude, deux schémas ont été instaurés :

➤ **Dans le premier** : nous avons administré, pour les atteintes sévères (III et IV), et comme traitement d'attaque, une corticothérapie sous forme bolus de méthylprednisolone à raison de 1g/jr pendant 3 jours successifs puis relayé par une corticothérapie par voie orale sous forme de prednisone à la dose de 1mg/kg/jr le premier mois puis régression progressive jusqu'à la dose minimale efficace soit 10mg/jr en fin du 6^{ème} mois. Cette dernière dose est maintenue pour éviter les rechutes.

Donc on s'aperçoit que la démarche suivie par notre service répond aux bonnes pratiques.

Néanmoins, il faut noter que la dose initiale de la corticothérapie et la vitesse de décroissance, restent très variables d'une étude à une autre et selon l'habitude des cliniciens ainsi que l'état du patient [209].

En effet deux principaux protocoles ont été signalés dans la littérature ; le protocole MAITAIN où les posologies initiales sont laissées à l'appréciation du clinicien en fonction de la gravité, et le protocole EULAR qui commence aussi par de fortes doses, mais qui atteint les 10mg/jr à la 25^{ème} semaine (6^{ème} mois) du traitement [209].

Dans notre service, on suit le protocole EULAR chez tous les patients.

➤ **Dans le deuxième schéma :**

Association cyclophosphamide –corticoïdes : utilisée chez la plupart de nos patients.

Ce choix est orienté par les données de la littérature et spécialement la méta analyse de Flanc et al [210] qui est venue confirmer l'étude de Boumpas et al [211] qui ont démontré pour le groupe NIH, que l'addition de CYC au traitement corticoïde apporte un avantage sur la protection rénale appréciée par le doublement de la créatinine sérique par rapport au traitement par corticoïdes seuls.

Pour le cyclophosphamide deux protocoles ont été instaurés dans la littérature :

-Le protocole initial proposé par le NIH (National Institutes of Health) dans les années 1980 et fin des années 1990 est de moins en moins utilisé.

Ce protocole comporte une perfusion mensuelle de CYC, à la dose de 0,5 à 1g/m² de surface corporelle, pendant 6 mois, avec dans les formes sévères la proposition d'un traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les 3 mois pour une durée totale de 2 ans. [209]

Le bien-fondé d'un traitement prolongé au-delà de 6 mois (30 bolus) avait été établi lors d'une étude randomisée du NIH et publiée en 1992 [211] ; diminuant le nombre de rechutes ultérieures et le risque d'aggravation de la fonction rénale.

Cependant, ce protocole prolongé, considéré comme traitement idéal pendant de nombreuses années, a montré qu'il conduisait à une toxicité majeure. Il paraît augmenter les effets secondaires qui sont dominés par les cytopénies, la stérilité, la cystite hémorragique, une sensibilité accrue aux infections et un risque oncogène [212]

Houssiau et al [213], par la publication des résultats de l'Euro lupus Nephritis Trial, ont démontré qu'il était possible d'instaurer un traitement d'attaque avec 3 grammes seulement de CYC IV répartis en bolus à dose fixe de 500 mg tous les 15 jours pendant une courte période, à

la place du traitement type cyclophosphamide pour une dose totale de 8 grammes répartis en 6 perfusions mensuelles puis 2 perfusions à 3 mois d'intervalle (les deux protocoles de CYC sont associés à une corticothérapie en traitement d'attaque et à l'azathioprine en traitement d'entretien) car il y avait aucune différence entre les deux protocoles en terme de rémission complète ou partielle, du temps à la mise en rémission et de la survenue de rechutes ou de complications infectieuses. Cette étude a entraîné une utilisation très large du protocole type Euro lupus Trial dans le traitement de la néphropathie lupique.

12 de nos patients ont reçu le CYC comme traitement d'induction ; 11 ont bénéficié du protocole « NIH court » (6 bolus mensuels de CYC IV pendant 6 mois). Un seul patient a reçu le protocole Euro lupus Trial (500mg/ cure / 15 j pendant 3 mois).

➤ **Pour le traitement d'entretien :**

Selon la littérature Contreras et al [214] ont réalisé une étude utilisant le MMF, l'AZA et le CYC comme traitement d'entretien chez un groupe de patients, après se voir attribuer 4 à 7 cures mensuelles de CYC IV. Les résultats de cette étude ont montré que l'AZA et le MMF offrent un meilleur rapport bénéfices/risques (moins d'effets secondaires, moins de récurrences et moins de mortalité) que le CYC.

Ces pour ces raisons de supériorité que la stratégie dans le service s'est orienté vers l'AZA et le MMF avec actuellement un patient sous AZA et deux patients sous MMF.

➤ **Traitement associé :**

Dans le cas d'une atteinte rénale le traitement associé est essentiellement représenté par :

- un traitement antihypertenseur dans le but de diminuer les chiffres tensionnels ou à visée antiprotéinurique.
- un traitement anticoagulant à titre préventif surtout en cas d'association au syndrome des APLs.
- un traitement à base de statines pour réduire le risque cardiovasculaire.
- On a remarqué que tous nos patients ont reçu du vit D3 et du calcium et cela afin de prévenir l'ostéoporose induite par les GC.

4-2-comparaison du profil évolutif de nos patients lupiques présentant une atteinte rénale avec les données de la littérature :

L'évolution des patients présentant une atteinte rénale est définie comme suit :

- **Rémission complète** : annulation de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
- **Rémission incomplète** : baisse de la protéinurie avec une amélioration de la fonction rénale.
- **Stabilisation** : stabilisation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.
- **Aggravation** : aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.

On a jugé l'évolution de la néphropathie sous traitement selon les données biologiques uniquement car la plupart de nos patients ont bénéficié d'une seule PBR avant traitement pour poser le diagnostic et ils n'ont pas fait de PBR après traitement pour le suivi histologique de leur néphropathie sous traitement.

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années, il est passé de 50% en 1960 à 80% en 1990 [215] Ce que confirme notre étude avec un taux de survie de 87.5% (voir tableau évolution de la néphropathie lupique sous traitement)

Cette amélioration est due au diagnostic précoce grâce à la PBR, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Il faut noter aussi que la survie rénale dépend des lésions histologiques. Elle est dans certaines séries meilleures dans les classes II et III que dans les classes IV [216], et dans d'autres séries équivalente entre les classes III et IV [217].

4-3-Confrontation traitement –évolution :

	Rémission complète	Rémission incomplète	Stabilisation	Aggravation	Décès
Bolus de CTC seuls	1	1	0	1	1
Association CTC-CYC	6	3	1	1	1

Tableau XXXXVI: Confrontation traitement –évolution chez les patients avec néphropathie lupique.

Dans notre série on retrouve que parmi 16 patients atteints de néphropathie lupique 4 ont été sous corticothérapie seule alors que la plupart soit 12 cas ont reçus corticothérapie associée aux CYC.

Parmi 4 patients soumis aux corticoïdes seuls on a trouvé 1 seul cas de rémission complète, 1 cas de rémission incomplète et 1 cas d'aggravation.

Par contre en cas d'association CTC-CYC , le taux de rémission complète était nettement supérieur avec 6 patients sur un total de 12.

Les résultats de notre étude viennent alors confirmer les études publiées dans la littérature spécialement la méta analyse de Flanc et al ainsi que l'étude de Boumpas et al .

Parmi les 6 cas de rémission complète observés suite à l'administration de CTC+CYC, 4 cas de rémission ont été signalés après 6 bolus

On s'aperçoit donc à partir de nos résultats et même ceux objectivés par la littérature que la rémission est généralement obtenue après 6 à 7 bolus de CYC en cas d'une atteinte rénale.

5-Comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte neuropsychiatrique et leur profil évolutif avec les données de la littérature :

5-1-comparaison des traitements administrés à nos patients lupiques présentant une atteinte neuropsychiatrique avec les données de la littérature :

L'atteinte neuropsychiatrique est l'une des formes graves du LES, la stratégie thérapeutique suivie est similaire à celle objectivée dans le cas d'une atteinte rénale. Cependant les manifestations modérés comme les crises convulsives ponctuelles ou encore dont le lien avec la maladie lupique n'est pas évident comme un syndrome anxiodépressif ou des céphalées d'allure commune (migraine, céphalée, tension...) ne doivent bénéficier que d'un traitement symptomatique comme les antiépileptiques, les antimigraineux, les antalgiques les antihypertenseurs, les antidépresseurs.....

Les manifestations thrombotiques doivent être prise en charge comme tous accident vasculaire cérébral sauf en cas d'APLs associés.

Donc les mêmes schémas instaurés dans le cas d'une atteinte rénale seront suivis dans ce type d'atteinte.

Tous comme le traitement de l'atteinte rénale la quasi-totalité de nos patients étaient soumis au traitement de fond qui est représenté par les APS pour son effet préventif contre les rechutes.

On remarque également que 100% de nos patients ont reçu une corticothérapie qui reste le traitement de référence des manifestations inflammatoires sévères du Neurolupus. Le CYC a été administré chez 5 patients en association avec la corticothérapie soit 62.5%.

Les experts de l'EULAR recommandent l'utilisation de cyclophosphamide en association à la corticothérapie dans le traitement de psychoses et de myélites. Dans les autres cas le cyclophosphamide doit être envisagé en cas de sévérités des symptômes dont l'origine est probablement inflammatoire, ou dans le cas d'un lupus actif sur le plan systémique (néphropathie lupique de classe III ou IV) [218].

Pour le traitement d'entretien: tout comme l'atteinte rénale 3 molécules ont été utilisées :

Actuellement notre service s'est orienté vers l'Azathoprine et Mycophénolate mofétil comme traitement d'entretien à la place de CYC pour des raisons d'efficacité avec un patient sous AZA et un autre sous MMF.

➤ **Traitements associés:**

Dans le cas d'une atteinte neuropsychiatrique le traitement associé est essentiellement représenté par des antidépresseurs dont l'indication est limitée à la dépression réactionnelle

- Un traitement par anticoagulants afin de prévenir les accidents thrombotiques liés au syndrome des APL.

- Un traitement antihypertenseur, dans le but de diminuer les chiffres tensionnels ou à visée anti-proteinurique.

- On a remarqué que tous nos patients ont reçu du vit D3 et du calcium et cela afin de prévenir l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

5-2-comparaison du profil évolutif de nos patients lupiques présentant une atteinte neuropsychiatrique avec les données de la littérature :

L'évolution des patients présentant une atteinte neuropsychiatrique est jugée **bonne** avec l'amélioration des signes cliniques (réintégration socioprofessionnelle, disparition des hallucinations et des délires,...) ce qui a été observé chez la majorité des patients soit 87.5% (n=7)

L'amélioration des signes cliniques chez les 4 patients soumis à l'association CTC+CYC, a été obtenue après 4 bolus dans 75% des cas et après 7 bolus dans 25% des cas.

On s'aperçoit donc à partir de nos résultats et même ceux objectivés par la littérature que la rémission est généralement obtenue après **3 à 4 bolus de CYC** en cas d'une atteinte neuropsychiatrique.



Résumé



Le lupus érythémateux systémique est l'archétype des maladies auto-immunes, d'étiopathogénie complexe, de symptomatologie variable, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission et touchant avec prédilection la jeune population féminine.

En raison de sa fréquence et de sa gravité, l'atteinte rénale est une des manifestations majeures de la maladie lupique dont le diagnostic et le traitement précoce conditionnent le pronostic. D'autre part l'atteinte neuropsychiatrique bien qu'elle est moins fréquente que l'atteinte rénale, elle est cependant considérée comme une des formes redoutable de la maladie lupique se caractérisant par un grand polymorphisme clinique et diagnostique.

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période allant de 2000 à 2012 dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients lupiques présentant une atteinte rénale et/ou neuropsychiatrique au niveau du service de médecine interne du CHU de Tlemcen.

Notre série a comporté 81 cas de lupus érythémateux systémique dont 77 femmes et 4 hommes avec un sexe ratio Homme/Femme de 0,052 et un âge moyen de 32 ans.

Le tableau clinique était dominé par l'atteinte articulaire (88 %), l'atteinte cutanée (80%) et l'atteinte hématologique (77 %), suivie des signes généraux (60%).

La prévalence de la néphropathie lupique est de 40% avec un âge moyen de 31 ans. A l'admission 31,25 % de ces patients avaient une altération de l'état générale, la protéinurie est positive dans la quasi-totalité des cas associée à une hématurie microscopique dans 75% des cas.

Sur le plan histologique, la glomérulonéphrite proliférative est en tête des atteintes rénales ; Les classes III sont les plus fréquentes représentant 46,2% des cas et les classes IV sont retrouvées dans 23% des cas.

La prévalence de l'atteinte neuropsychiatrique est de 10% avec un âge moyen de 29 ans. A l'admission, la totalité de ces patients avaient présenté des troubles psychiatriques contemporains type convulsions, psychoses et hallucinations.

Sur le plan immunologique, les FAN, les Ac anti-ADN et les Ac anti-Sm sont positifs dans respectivement 78%, 59% et 28% des cas. Une diminution de la fraction C3 et C4 du complément est retrouvée chez 43.75% et 25% de patients avec néphropathie lupique

respectivement. Les Ac anti- ribosome sont positifs chez 12,5 % des patients avec atteinte neuropsychiatrique.

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients présentant une forme rénale et/ou neuropsychiatrique ont reçu une corticothérapie systémique sous forme de bolus.

Par contre le cyclophosphamide (bolus) a été instauré dans 75% des cas de néphropathie lupique et 62,5% des cas de neurolupus. Les patients avec néphropathie lupique comme ceux avec neurolupus ont bénéficié de la même stratégie thérapeutique à savoir un traitement d'attaque à base de corticoïdes (bolus) seul ou en association au cyclophosphamide (bolus) pour mettre la maladie en rémission, puis un traitement d'entretien reposant sur des corticoïdes (peros) seuls ou associés au cyclophosphamide , ou encore l'azathioprine et le mycophénolate mofétil récemment adoptés dans notre service dont le but d'éviter la rechute.

L'évolution de la néphropathie lupique jugée selon les données biologiques et celle de l'atteinte neuropsychiatrique selon les données cliniques était bonne avec un taux de survie de 87,5 % des cas,

Nos résultats confrontant le traitement à l'évolution viennent confirmer les études publiées dans la littérature concernant la supériorité de l'association CTC-CYC dans le traitement des formes graves du lupus .Signalant que la rémission complète a été obtenue après 6 bolus d'Endoxen chez les patients présentant une atteinte rénale , par contre pour l'atteinte neuropsychiatrique elle s'est obtenue après 4 bolus d'Endoxen uniquement.

La prise en charge thérapeutique de nos patients présentant une atteinte rénale ou neuropsychiatrique se rapproche de celle de la littérature, Cependant il faut avoir l'esprit ouvert face à une nouvelle thérapie qui semble très prometteuse et qui est venue s'installer de l'autre coté de la mer.



Conclusion



Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune affectant essentiellement des femmes en âge de procréer avec un sexe ratio de 1/19, et une moyenne d'âge de 32 ans .Sa gravité réside dans la possibilité d'une atteinte rénale ou cérébrale qui ont fait l'objet de notre étude et qui représentent une cause majeure de mortalité.

Il n'y a pas de traitement radical et définitif ni du neuro-lupus ni de la néphropathie lupique. Toutefois, leur prise en charge thérapeutique a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années, transformant ainsi le pronostic de cette pathologie particulièrement sombre avant l'arrivée des immunosuppresseurs ce qui a été effectivement confirmé dans ce travail. En effet dans notre série on remarque que le pronostic des patients présentant une atteinte rénale et/ou neuropsychiatrique s'est nettement amélioré depuis l'introduction du traitement immunosuppresseur..

Le cyclophosphamide reste la molécule de choix au moment de la poussée cependant afin de maintenir le patient en rémission deux médicaments ont prouvé leur supériorité et sont en cours d'utilisation dans notre service, il s'agit de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil.

Cependant les effets indésirables des corticoïdes et des immunosuppresseurs ont justifié la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques plus spécifiques fondées sur une réflexion immunologique et liées à l'identification de cibles impliquées dans la physiopathologie du LES : c'est la biothérapie : une nouvelle porte qui peut s'ouvrir face aux patient lupiques et pourquoi pas face aux nôtres



Annexes



Annexe 1 : Classification histologique de l'atteinte rénale

Classe	Nom
I	A. mésangiale minime : glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
II	GNL mésangio-proliférative : Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
III	GNL focale : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux
IV	GNL diffuse : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra-capillaire intéressant ≥ 50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50 % des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire
V	GNL extra-membraneuse : Dépôts immuns de localisation extra-membraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo ou extra-capillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
VI	GNL scléreuse : Plus de 90 % de glomérules sont détruits, complètement scléreux

Annexe 2 : classification des atteinte neuropsychiatrique au cours du LES

Système nerveux central

1. Méningite aseptique
2. Maladie cérébrovasculaire
3. Syndrome démyélinisant
4. Céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne)
5. Mouvements anormaux (chorée)
6. Myélite transverse
7. Convulsions
8. État confusionnel aigu
9. État anxieux
10. Atteinte des fonctions cognitives
11. Troubles de l'humeur
12. Psychose

Système nerveux périphérique

13. Polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré)
14. Atteinte du système nerveux autonome
15. Mononévrite/multinévrite
16. Myasthénie
17. Atteinte des nerfs crâniens
18. Plexopathie
19. Polynévrite

Annexe 3 : Critères de l'ACR modifiés en 1997

1.	Rash malaire
2.	Lupus discoïde
3.	Photosensibilité
4.	Ulcérations buccales ou nosopharyngées
5.	Arthrites non érosives touchant au moins deux articulations périphériques caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6.	Pleurésie ou péricardite
7.	Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou cylindruries)
8.	Convulsions ou psychose
9.	Atteinte hématologique :
	☒ anémie hémolytique ou
	☒ leucopénie (< 4000/mm ³ à 2 occasions au moins) ou
	☒ lymphopénie (< 1500/mm ³ à 2 occasions au moins) ou
	☒ thrombopénie (< 100000/mm ³) en l'absence de cause médicamenteuse
10.	Anomalie immunologique :
	▪ anticorps anti-DNA natif ou
	▪ anticorps anti-Sm ou
	☒ présence d'anticorps antiphospholipides : soit titre anormal d'anticorps anticardioline en IgG ou IgM ou anticoagulant circulant de type lupique ou fausse sérologie syphilitique constatée à 2 reprises en 6 mois
11.	Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Annexe 4 : Score pondéré de LES

Cytopénie	1,5
Érythème malaire	1
Sérite	0,6
Alopécie	0,6
Photosensibilité	0,6
<i>Protéinurie > 3,5 g/l</i>	1
Cylindres cellulaires	1,5
Psychose ou convulsion	0,7
Lupus discoïde	1,5
Raynaud	0,3
Fausse sérologie syphilitique	0,5
Arthrite	0,1
Ulcérations nasales ou orales	0,1
FAN+	0,5
FAN+ DNA- Sm-	0,3
FAN+ DNA+ Sm-	1,3
FAN+ DNA- Sm+	1,3
FAN+ DNA+ Sm+	1,4
FAN-	- 1,8

Annexe 5 : Score d'activité SLEDAI

		Score par symptôme	Score par appareil
1. système nerveux	A. convulsions B. psychose C. syndrome organique D. œil E. nerfs crâniens F. céphalées G. AVC*	8	$8 \times 7 = 56$
2. vasculaire	vascularite	8	$8 \times 1 = 8$
3. rein	<ul style="list-style-type: none"> • cylindres • hématurie • protéinurie • pyurie 	4	$4 \times 4 = 16$
4. locomoteur	1. arthrites 2. myosites	4	$4 \times 2 = 8$
5. peau	3. rash malaire récent 4. alopecie 1. ulcérations muqueuses	2	$2 \times 3 = 6$
6. sérites	<ul style="list-style-type: none"> • pleurésie • péricardite 	2	$2 \times 2 = 4$
7. anomalies immunologiques	A. hypocomplémentémie B. élévation des anticorps anti-ADN	2	$2 \times 2 = 4$
8. anomalies hématologiques	A. thrombopénie B. anémie hémolytique	1	$1 \times 2 = 2$
9. signes généraux	fièvre	1	$1 \times 1 = 1$
Score maximal			105

Annexe 6 : Fiche d'exploitation

• Anti nucléosome:

• APL :

4) Types d'atteinte

Atteinte rénale

Atteinte neuropsychiatrique

Autres

.....

5) Signes cliniques

.....
.....
.....

6) Signes biologiques

Chimie des urines

Protéinurie

Hématurie

Clairance à la créatinine

7) Bilan anatomopathologique « PBR »

1) Stade I

2) Stade II

3) Stade III

4) Stade IV

5) Stade V

8) Traitement proposé :

A) Traitement d'induction:

➤ Corticothérapie :

Schéma :

.....
.....

Annexe 6 : Fiche d'exploitation

➤ Immunosuppresseurs:

Cyclophosphamide (Endoxan),:.....

Mycophénolate mofétyl(Cellcept) :

B) Traitement d'entretien

○ Corticothérapie :

○ Cyclophosphamide (Endoxan).....

○ Azathioprine (Imurel) :

○ Mycophénolate mofétyl (Cellcept®) :.....

○ Antipaludéen de synthèse :

C) Traitements associés :

Anticoagulants

Antihypertenseurs

Statines

Antidépresseurs

Calcium et vit D3

9) Complications iatrogènes

Rétinopathie

Cystite hémorragique

Infections

Ostéonécrose aseptique

Aplasie médullaire

Autres

.....

Annexe 7 : Evolution de l'atteinte rénale sous traitement

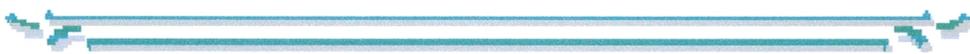
N°	amélioration biologique	chimie des urines avant et après TRT	clairance avant et après TRT	traitement	PBR avant et après TRT	évolution
Cas 1	Oui	P+++ ,H++ P-,H-	pas d'IR -	-bolus de CTC - 6 bolus d'endoxan	Pas de PBR	Rémission complète
Cas 2	Non	P+++ ,H- P++, H-	IR sévère IR sévère	-bolus de CTC relayé de CTC orale pdt 1 mois	StadeIV Non faite	Décédé
Cas 3	Baisse de protéinurie et absence d'hématurie	P++,H+ P+,H-	IR sévère IR modérée	-Bolus de CTC -6 bolus d'endoxan	StadeIV Non faite	Rémission incomplète
Cas 4	Baisse de protéinurie et absence d'hématurie	P+++ , H+++ P+, H-	IR modérée pas d'IR	-Bolus de CTC -1 bolus d'endoxan	StadeIII Non faite	Rémission incomplète
Cas 5	Oui	P+++ , H- P-, H-	pas d'IR pas d'IR	Bolus de CTC relayé de CTC orale pdt2ans	Non faite Stade II	Rémission complète
Cas 6	Dégradation de la fonction rénale	P++,H+++ P++,H++	pas d'IR IR terminale	Bolus CTC relayé de CTC oral	Pas de PBR	Aggravation
Cas 7	Oui	P++, H+++ P -, H-	IR modérée pas d'IR	-bolus de CTC -6 bolus d'endoxan relayé MMF	Stade III Non faite	Rémission complète
Cas 8	stabilisation de chimie des urines	P+,H - P+, H -	pas d'IR IR modérée	-bolus ce CTC -6 bolus d'endoxan	Pas de PBR	Stabilisation
Cas 9	oui	P+, H+++ P -, H++	pas d'IR -	-bolus de CTC -3 bolus d'endoxan	Stade III Non faite	Rémission complète
Cas 10	oui	P++, H- P-, H++	IR modérée pas d'IR	-bolus de CTC -6 bolus d'endoxan r 15j d'intervalle	Stade III Non faite	Rémission complète
Cas 11	non	p+++ , H+++ p+++ , H++	IR terminale IR terminale	-bolus CTC -1 bolus d'endoxan	Pas de PBR	Décédé
Cas 12	Dégradation de la fonction rénale	p+,H++ P++, H++++	pas d'IR IR modérée	-Bolus CTC -1 bolus d'endoxan	Stade III Non faite	Aggravation
Cas 13	oui	P++, H+++ P-, H-	pas d'IR -	-Bolus CTC -6 bolus d'endoxan relais AZA puisMMF	Stade IV Non faite	Rémission complète
Cas 14	Baisse de protéinurie et	P+++ ,H+++	pas d'IR	-bolus CTC - 4 bolus	Pas de PBR	Rémission incomplète

Annexe 7 : Evolution de l'atteinte rénale sous traitement

	absence d'hématurie	P+,H-	pas d'IR	d'endoxan		
Cas 15	Baisse de protéinurie et d'hématurie	P +++, H +++++	IR modérée	Bolus CTC puis CTC orale pdt	Stade II	Rémission incomplète
		P++, H++	pas d'IR	6 semaine	Non faite	
Cas 16	oui	P++, H+	pas d'IR	Bolus CTC	Stade III	Rémission complète
		P -, H-	pas d'IR	-3 bolus d'endoxan	Non faite	

Annexe 8 : Evolution de l'atteinte neuropsychiatrique sous traitement

N°	amélioration clinique	trt et durée	imagerie	évolution
Cas 1	Manifestations dépressives, convulsions et psychoses.	Bolus de CTC, 1bolus d'endoxan	Non faite	décédée
Cas 2	Disparition de l'hallucination et des délires	Bolus CTC pdt 9 j	EEG : comitialité avec souffrance cérébrale diffuse	bonne
Cas 3	Disparition des l'hallucinations visuelles et auditives	Bolus CTC 7bolus d'endoxan	Non faite	bonne
Cas 4	Réintégration sociale.	Bolus CTC 4bolus d'endoxan	EEG : neurolupus organique	bonne
Cas 5	Une nette amélioration psychique	Bolus CTC 4bolus d'endoxan	Non faite	Bonne
Cas 6	Réintégration socio professionnelle	Bolus CTC 4 bolus d'endoxan	TDM, IRM sans anomalies	bonne
Cas 7	Disparition des hallucinations auditives et visuelles	bolus de CTC(3bolus de 1gr pdt 3j)	Non faite	bonne
Cas 8	Disparition des hallucinations et des délires	bolus de CTCD	EEG : déficience mentale	bonne



Bibliographie



- 1- Dubois' Lupus Erythematosus, DJ Wallace and B Hahn (4ème édition, pages 2-4)
- 2- Institut Pasteur d'Algérie Route du petit staouéli, Dély-Brahim, Alger statistiques .
- 3-Francès C, Bécherel PA et Piette JC. Manifestations dermatologiques du Lupus. EMC Dermatologie,98-495-A-10, 2000, 13p.
- 4-MEYER O. Lupus érythémateux systémique. EMC - Rhumatologie-Orthopédie, 2005, vol. 2, n° 1, p. 1-32.
- 5-A.S. Korganow ; T. Martin ; J.L. Pasquali. Lupus Erythémateux Systémique. Faculté de Médecine ULP Strasbourg France Année 2002 .
- 6-Pr Pierre Miossec Département d'immunologie et de rhumatologie ,Hopital Edouard Herriot 69437 Lyon cedex 03
- 7- Collège national des enseignants de dermatologie (université medicale virtuelle francophone
- 8-E.Grosshans, J.Sibilia Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme Revue du Rhumatisme 72 (2005) 114–116
- 9-Pr Pascal Roblot article LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ décembre2004
- 10-A. Saraux et al.Epidémiologie du lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 117–119
- 11-A. Rahman, D.A. Isenberg. Systemic Lupus Erythematosus: mecanisms of disease. N Engl J Med 2008; 358: 929-39.
- 12- E. Haddad. Lupus érythémateux disséminé: nouvelles approches physiopathologiques, nouveaux traitements? Archives de pédiatrie 11 (2004) 512-514.
- 13-Pickerring MC, Borro M, Taylor PR, et Al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. Adv immunol ,2000 ; 76 :227-324.
- 14- Charles Piette, Zahir Amoura, Eric Hachulla, Véronique Le Guern, Jean Sibilia – « Le lupus : 100 questions pour mieux gérer la maladie »
- 15- Bernard Weill , Frédéric Batteux, Préface de : Jean-François Dhainaut Immunopathologie et réactions inflammatoires : Chapitre 04 page 115-116.
- 16- Patrick Blanco , Jean-François Viillard , Thierry Schaefferbecke , Jean-Luc Pellegrin b, Jean-François Moreau Rôle des cellules dendritiques et de l'interféron alpha dans le lupus érythémateux systémique. Rhum.2004.12.004 .
- 17-Stohl W.Looney RJ.B cell depletion therapy in systemic rheumatism diseases : Different strokes for different floks ? clin Immunol 2006;121:1-12.
- 18- Les biothérapies dans le lupus érythémateux disséminé et les connectivites : nouvelles thérapeutiques Rev Med Suisse 2008;4:707-710

- 19-: Basics to Recent Advances Desmond Yat Hin Yap and Kar Neng Lai. Journal of Biomedicine and Biotechnology Volume 2010, Article ID 365083, 10 pages, Review Article Cytokines and Their Roles in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus.
- 20-WOODWARD et al., Transplantation, 66, 14-20, (1998).
- 21-FALLARINO et al., J. Exp. Med. , 188, 205-210, (1998) .
- 22- Charles A. Janeway, walport Travers ,Immunobiologie: Le système immunitaire fondamental et pathologique 304-306 (1998).
- 23- Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, FRANCE 2000, vol. 15, no4, pp. 233-242
- 24-Berger.S., Chandra. R., Ballo. H., Hildenbrand .R,Slette HJ. Immune complexes are potent inhibitors of Il-12 secretion by humain monocytes .Eur J immunol 1997, 27: 2994-3000.
- 25-Linker_ Israeli M., Honda M.Nand R., Mandyam R., mengesha E. exogenous Il10 and Il4 down –regulate Il6 production by SEL derived PBMC.clin;mmunol 1999,91; 6-16.
- 26-Ronnelid J., teijde A, Mathsson L.; Nilsson –Ekdahl K., Nilsson B.Immune complexes from SLE sera induceIl10production from normal peripheral blood mononuclear celles by an Fcgamma RII dependent mechanism:.Ann Rheum Dis 2003, 62: 37-42.
- 27-Min DJ.; CHO ML.;CHO CH., Min SY;Kim Yu; Yang Sy et Al decreasefd production of IL12 and INFgamma is associated with renal envolvement in SLE0.Scand J rheumatol 2001 ,30 : 159-163
- 28- Seery JP. INF gamma transgenic mice; cluese to the pathogenesis of SLE Arthritis Res 2000,2:437-440
- 29-Amital H, Levi Y, Blank M,Barak V,Langevitz P,Afek A et Al immunomodulation of murine experimental SLE-like disease by INFgamma. Lupus 1989,7:445-454.
- 30- Aleth Perdriger. Génétique du lupus et environnement. Revue du Rhumatisme 72 (2005)120-125.
- 31- S. Ketari, O. Cherif, F. Boussema, S. Kochbati, B. Ben Dhaou, L. Rokbani. Rôle des oestrogènes dans le lupus érythémateux systémique. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 783-790.
- 32 - Bens G. Photosensibilité du l upus érythémateux. Rev Med Interne (2009), doi:10.1016/j.revmed.2009.01.021
- 33- COLLEGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Rhumatologie. Paris : Elsevier Masson, 2008, p. 137-156.
- 34 -WEILL B et BATTEUX F. Le lupus érythémateux systémique. Dans Immunopathologie et réactions inflammatoires. Belgique : De Boeck université, 2003, p. 114-132.
- 35- Pittau E, Tinti A, Martini L, Bogliolo A, Perpignano G. Systemic lupus erythematosus with pitting oedema of the distal lower limbs. *Br J Rheumatol*, 1998
- 36-COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE. Lupus

- érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Dans *Dermatologie*. Lonrai : Elsevier Masson, 2008, p. 158-172.
- 37-Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*, 1999.
- 38-CARMIER D, MARCHAND-ADAM S, DIOT P, et al. Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2008, vol. 25, n° 10, p.1289-1303.
- 39- Dominique Chauveau , Atteinte des reins au cours du Lupus Erythémateux Systémique Centre de Compétences «Maladies auto-immunes » de Midi-Pyrénées
- 40- Grande.JP, Balow.JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 611- 617.
- 41- G. DESCHENES, V. BAUDOIN Néphropathie lupique page323
- 42- ACR ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes0.*Arthritis Rheum*, 1999.
- 43- NeryFG, Borba EF, HatchJP, SoaresJC, BonfaE, NetoFL, Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *compr psychiatry* 2007; 48:149
- 44- SeguiJ, Ramos-Casals M, Garcia Carrasco M, de Flores T, CerveraR, Valdes Metal . psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease.*lupus* 2000,9:584-8
- 45- Lindal E, Thorlacius S, Steinsson K, Stefansson JG. Psychiatric disorders among subjects with systemic lupus erythematosus in an unselected population. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 346-51
- 46- Dennis MS, Byrne EJ, Hopkinson N, Bendall P. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in elderly people : a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1157- 61.
- 47- Pace AV, Erb N, Kitas GD. Sunlight – induced recurrent acute confusion as the initial presentation of systemic lupus erythematosus .*Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 108-9
- 48- Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, De Horatius RJ. Transverse Myelopathy in systemic lupus erythematosus : an analysis of 14 cas and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:120-4
- 49- Eric Hachulla Article commenté : C-reactive protein and systemic lupus erythematosus Date de publication : 09-01-2009
- 50-GOETZ J. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 134-141.
- 51- FOURNEL S et MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine Thérapeutique*, 2000, vol. 6, n° 7, p. 537-546.

- 52- ohanet C, André C, Sibia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M, Humbel RL, Taillefer MF, Chrétien P, Escande A, Cohen J, Chevailler A, Monier JC, Goetz J. Signification clinique des anticorps antiribosomes. *Rev Méd Interne* 2000;21:510-516
- 53-ALD 21 - Guide « Lupus érythémateux systémique » HAS / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades Janvier 2010
- 54-J. Sibia. Le traitement du lupus érythémateux systémique en 2006. *Revue du rhumatisme* 73 (2006) 977-984.
- 55- Pr Pierre Miossec Département d'immunologie et de rhumatologie , Hopital Edouard Herriot , 69437 Lyon cedex 03
- 56-Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 849-57.
- 57-Pétri M. Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001;10: 222-6.
- 58-Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr. TA, Jansen- McWilliams L, et al. Agespecific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-15.
- 59-Isley WL. Low-density lipoprotein cholesterol lowering in the prevention of CHD: how low should we go? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8: 289-97.
- 60- Houssiau F.A. Traitement de la néphropathie lupique. Service de rhumatologie, Département de médecine interne, Cliniques Universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. Flammarion Médecine-Sciences Actualités Néphrologiques 2005.
- 61-Pr Pierre Kaminsky Service de médecine interne - Maladies Orphelines et Systémiques. Lupus érythémateux systémique cas clinique.
- 62- Pierre Beaulieu et Chantal Lambert -Précis de pharmacologie -Du fondement de la clinique pages 524-525
- 63- KuZNiK A, BeNCiNa M, SVAJGER U et al. MechanismofEndosomalTLRInhibitionby Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. *J Immunol*, 2011 ; 186 : 4 794-4 804.
- 64-TSAKONAS E, JOSEPH L, ESDAILE JM et al. A long term study of the hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1998, 7 : 80-85.
- 65-MONOGRAPHE DE PRODUIT ^{Pr} PLAQUENIL® sanofi-aventis Canada Inc. Publié le 16 octobre 2012
- 66- Kasitanon N, Fine DM, M Haas, Magder LS, M Petri utilisation hydroxychloroquine prédit rémission complète rénale dans les 12 mois chez les patients traités avec la thérapie mycophénolate mofétil pour le lupus néphrite lupique membraneuse 2006; 15: 366-370

- 67- BJ Fessler, Alarcon GS, McGwin G, et al lupus érythémateux systémique dans trois groupes ethniques: XVI. Association de l'utilisation d'hydroxychloroquine à un risque réduit d'accumulation des dommages arthrite Rheum 2005; 52: 1473-1480
- 68-Marmor MF et al. Ophthalmology 2011;118:415-22
- 69- Yvon Lebranchu , Frédéric Bérard ,Gilles Kaplanski ,Pierre Miossec.Cibles immunologiques et mécanismes d'action des glucocorticoïdes. p2
- 70- J.Y. JOUZEAU, D. LOEUILLE, B. TERLAIN, P. NETTER, P. GILLET. 3èmes Journées Nationales de la Société Française de Rhumatologie, Toulouse, 21-23 mai 1998. Tillemin JP eds. Thérapeutique générale. Paris : Masson, 2002 : 77-84.
- 71-Talbert-Willoquet-Gervais ; preface de JeanCALOP guide pharmaco clinique 2011 chapitre 09 :immunoallergologie (corticoïdes p 861)
- 72 - Bernard Weill , Frédéric Batteux Préface de : Jean-François Dhainaut immunopathologie et réactions inflammatoires Chapitre 04 : le lupus érythémateux systémique (P99)
- 73-Bertrand Wechsler, Olivier Chosidow. Corticoïdes et corticothérapie John Libbey Eurotext, 1997 :58-75
- 74-Y. RESNIK, J. MAHOUDEAU. La Revue du Praticien Médecine Générale 2000 ; 14 (490) : 389-92.
- 75- Dr Sacha Bernatsky et Dr Jean-Luc Senécal, Key Porter Books (2004) ISBN 1-55263-603-8• Lupus :The Disease with a Thousand Faces•
- 76- L Sailler .Corticoïdes Immunomodulateurs Immunosuppresseurs page13
- 77- Pr. Philippe Lechat -Pharmacologie- Niveau DCEM1 2006 - 2007 Faculté de médecine Pierre et Marie Curie
- 78- DEREURE O. Thérapeutique dermatologique, un manuel de référence en dermatologie. 17 avril 2012
- 79-Pierre Beaulieu et Chantal Lambert -Précis de pharmacologie -Du fondement de la clinique page 528.
- 80-Pr J.F. HERON -Chapitre Chimiothérapie des cancers- 2010
- 81-Ortmann RA , Klippel JH . le cyclophosphamide pour un lupus érythémateux systémique. mai 2000, 26 (2) :363-75, vii.
- 82-Guy Gorochov,Thomas Papo Immunologie page 323
- 83- Le Dictionnaire VIDAL 2010 .La référence en matière d'information sur le médicament
- 84- Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière • Service de Médecine interne 2 paris-Centre National de Référence du Lupus et Syndrome des Antiphospholipides
- 85-Pierre Beaulieu et Chantal Lambert -Précis de pharmacologie -Du fondement de la clinique page 526.
- 86-Xavier Treton, Yoram Bouhnik-Place des thiopurines dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)- Hépatogastro. Volume 17, Numéro 6, 533-9, novembre-décembre 2010, Mini-revue.

87-William N. Kelley , Frederick M. Rosenbloom , et J. Edwin Seegmiller. The Effects of Azathioprine (Imuran) on Purine Synthesis in Clinical Disorders of Purine Metabolism. *J Clin Invest.* 1967 September; 46(9): 1518–1529.

88-une étude européenne (Etude MAINTAIN) Azathioprine ou mycophénolate mofetil en traitement d'entretien des néphropathies lupiques ? (American College of Rheumatology) :2010 .

89-HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 6, p. 563-571.

90-AMOURA Z et PIETTE JC. Traitement du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 2007, vol. 28, Supplément 4, p. S306-S309.

91-Dr C. Loichot-Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2008/2009« Les immunosuppresseurs» page12.

92-BÉDANE Ch-MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL. *Revue.*14 septembre 2005,

93-Le Centre National de Référence du Lupus et Syndrome des Antiphospholipides_groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière • Service de Médecine interne 2 .

94-Dr C. Loichot-Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2008/2009« Les immunosuppresseurs» pages 13,14

95-Pierre Beaulieu et Chantal Lambert -Précis de pharmacologie -Du fondement de la clinique pages 532.

96-Eric Hachulla, Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides Centre de Référence des Maladies Auto- Immunes et Maladies Systémiques Rares

97-haute autorité de santé- SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE – 2004-CELLCEPT@mycophénolate mofétile page3.

98- Pr Jean Sibilia et Dr Christelle Sordet .Les nouveaux traitements du lupus systémique : juillet 2004 .

99- Z. Amoura, J. Haroche, J.-C. Piette. *La Revue de médecine interne* : le numéro 9 du volume 29 de 2008. résumé de l'article sur les thérapeutiques : Lupus systémique : les traitements du futur / (pp. 718 – 724).

100-Laurent Arnaud, Julien Haroche, Jean-Charles Piette, Zahir Amoura , Service de médecine interne 2, Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares. Biothérapies des maladies auto-immunes : quelles perspectives ? *Médecine thérapeutique.* Volume 15, Numéro 2, 75-86, avril-mai-juin 2009, Dossier.

101- Karim_ My,_ Pisoni _ CN,_ Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus-what's hot and what's not ! *Rheumatology*, 2009 ; 48 : 332-341.

102- Cartron G et al. Développement clinique des anticorps anti-CD20 hématologie et biothérapie Montpellier France 2004.

- 103- Pr Jean Sibia et Cristelle Sordet :Le rituximab une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes Avril 2004.
- 104-Kahn A, Gisselbrecht S. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Paris : Éditions John Libbey Eurotext, 2007 : 118-135 .
- 105- Cragg, M.S., et al. 2003. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood*. 101:1045-1052.
- 106- Sibia, C. Sordet .Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunesRituximab: a original biotherapy in auto-immune disorders *La Revue de Médecine Interne*, Volume 26, Issue 6, June 2005, Pages 485–500.
- 107- Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas N, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood*. 2002;99:1038–1043.
- 108-BUSSONE G, HACHULLA E, SIBILIA J, et al. Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *La Presse Médicale*, 2009, vol. 38, n° 5, p. 808-823.
- 109- Patrick Chérin. Actualités thérapeutiques dans le lupus érythémateux systémique : l'ère des biothérapies .Comptes rendus de congrès - ACR 2007 22-12-2007 ACR 2007 - Boston, 7-11 novembre 2007.
- 110- WALLACE DJ, STOHL W, FURIE RA et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2009 ; 61 : 1 168-1 178.
- 111- Pr L Sailler. Le belimumab (BENLYSTA®) : un nouveau médicament du lupus? *Médecine interne Salle Le Tallec, CHU Purpan*.
- 112- Eric Hachulla (CHRU de Lille):Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity acrossmultiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from twophase III trials.Manzi S et coll. *Ann Rheum Dis*. 2012 May 11.
- 113- Natali Filippi, williamStohl .*Arthritis et rheumatism*, juillet 2012.
- 114- Dall'EraM ,Chakravarty E , W allace D et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after ataccept treatment in patients with systemic lupus erythematosus.Results of a multicenter, phase 1b, double-blind, placebo-controlled, doseescalating trial.*Arthritis Rheum*, 2007 ; 56 : 4 142-4 150.
- 115- Otipoby KL, Andersson KB, Draves KE, KlausSJ, Farr AG, Kerner JD et al. Cd22 regulatesthymus-independent responses and the lifespanof b cells. *Nature* 1996;384:634-7.
- 116-Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F,Radbruch A, Burmester GR, Dorner T. Differentialeffects of epratuzumab on peripheralblood b cells of patients with systemic lupuserythematosus versus normal controls. *AnnRheum Dis* 2008;67:450-7.

- 117- Trauzens-Kip, Rudnik L. Treatment of systemic lupus erythematosus with epratuzumab. *Br J Clin Pharmacol*, 2011 ; 71 : 175-182.
- 118- Jones DS, Barstad PA, Feild MJ, Hachmann JP, Hayag MS, Hill KW, et al immunospecific reduction of anti-oligonucleotide anti-body forming cells with tetrakis-oligonucleotide conjugate (LJP 394), a therapeutic candidate for the treatment of lupus nephritis. *J Med chem* 1995, 38 : 2138 -2144.
- 119- Yvon LEBRANCHU Tours Michel Abbal, Toulouse; Jean Claude Bensa, Grenoble; Lionel Prin, Lille TRANSPLANTATION D'ORGANES.
- 120- Grammer A.C Lipsky P.E CD154-CD40 interactions mediated differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus. *Arthritis Rheum* 2002, 46 : 1417-1429.
- 121- Higuchi T, Aiba Y, Nomura T, Matsuda J, Mochida K, Suzuki M et al. Cutting edge ; Ectopic expression of CD40 ligand on B cells induces lupus-like auto-immune disease *J Immunol* 2002 ; 168 : 9-12.
- 122- Yellin MJ, D'Agati V, Parkinson G, et al. Immunohistologic analysis of renal cd40 and cd40l expression in lupus nephritis and other glomerulonephritides. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 124-134.
- 123- Mohan C; Shi Y, Laman J.D, Datta S.K. interaction between CD40 and its ligand gp 39 in the development of lupus nephritis. *J Immunol* 1995 , 154:1470-1480.
- 124- Wang X, Huang W, Mihara M, Sinha, J Davidson A. Mechanism of action of combined short term CTLA-4-Ig and anti-CD40 ligand in murin systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2002. 168 ; 2046-2053.
- 125- Brams P, Black A, Padlan EA, Hariharan k, Leonard J, Chambers -Slater K et al A humanized anti-human CD154 monoclonal antibody blocks CD154-CD40 mediated human B cell activation. *Immunopharmacol* 2001, 1:277-294.
- 126- Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Cosimi AB. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against cd40 ligand. *Nat Med* 2000 ; 6 : 114.
- 127- Jean Dudler, Berengère Aubry-Rozier *Rhumatologie*. Polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante *Rev Med Suisse* 2008; 4:67-71
- 128- T. Lequerré, X. Le Loët, O. Vittecoq. Une nouvelle arme thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : l'abatacept ! – A new treatment in rheumatoid arthritis: abatacept!
- 129- Séverine Beaudreuil, Antoine Durrbach, Faycal Kriaa, Bernard Charpentier. Belatacept une nouvelle molécule originale, immunosuppressive, en transplantation d'organe. *M/S* n°4, vol. 22, avril 2006.
- 130- Harper JM Cook A beneficial effects of non-depleting anti-CD4 in MRL/MP-lpr/lpr mice with active systemic lupus erythematosus and microscopic angiitis. *autoimmunity* 2001, 33:245-251.

- 131- Brink I, Thiel B, Burmester G.R, Trebeljahr G, Emmerich F, Hiepe F. Effects of anti-CD4 antibodies on the release of IL-6 and TNF-alpha in whole blood samples from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999, 8 : 723-730.
- 132- Stafford F.J, Fleisher T A, Lee G, Brown M, Strand V, Austin HA et al A pilot study of anti-CD5 ricin A chain immunoconjugate in systemic lupus erythematosus. *J rheumatol* 1994, 21:2068-2070.
- 133- Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian Ruiz E, Taylor I, Donaldson D et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002, 346: 1692-1698.
- 134- Strand V. Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus* 2001 ;10 : 216-21.
- 135- Frinck BK, Chan B, Wofsy D, interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mince. *Gclin invest* 1994;94:585/91.
- 136- F. Russo-Marie, André-Paul Peltier, Barbara S.. Polla L'inflammation page 405.
- 137- Bernard Klein et Jean François Rousi. Les cibles membranaires de la cellule tumorale: 2e partie page 31.
- 138- Ito H. Treatment of crohn's disease with anti-il-6 receptor antibody. *J Gastroenterol* 2005 ; 40 (Suppl 16) : 32-4.
- 139- Liang, B.; Gardner, DB; Griswold, DE; Bugelski, PJ; chanson, XY anti-interleukine-6 Anticorps monoclonal inhibe les réponses auto-immunes dans un modèle murin de lupus systémique érythémateux disséminé. *Immunology* 2006, 119, 296-305..
- 140- Garcia-Padilla C, Llorente L, Richaud-Patin Y, , et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1790-800.
- 141- Schwarting et Al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3264-72.
- 142- Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis - a salvage immunomodulation. *Lupus* 2001 ; 10 : 209-13.
- 143- Menno T Pruijm, Anne Cherpillod, Bruno Vogt, Michel Burnier La plasmaphérèse : technique, complications et indications *Rev Med Suisse* N° 147 2008;4:581-588
- 144- Olivier Boyer et François Tron Physiopathologie et biothérapies des maladies inflammatoires et autoimmunes
- 145- J.Sibilla Immunothérapies du lupus systémique innovations et perspectives *La Lettre du Rhumatologue* N° 293 page 28
- 146- Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronisation of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:1784-94

- 147-Snyder HW J., Cochran SK, Balint JP Jr, Bertram JH, Mittelman A, Guthrie TH Jr et al Experience with protein A-immunoabsorption in treatment – resistance adult immune thrombocytopenic purpura . *Blood* 1992,79: 2237-2245
- 148-Kunkel JF, Sarode R, Verba M, Yomtovian R. Heparin-induced coagulopathy associated with staphylococcal protein A immune-absorption treatment columns: an in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 2000;40:697-701.
- 149-Samuels G Extracorporeal immune-absorption with protein A: technical aspects and clinical results. *A Clin apheresis* 2001,16:49-52
- 150-Kutsuki H, Takata S, Yamamoto K, Tani N. therapeutic selection absorption of anti DNA antibody using dextran sulfate cellulose column(celesorb) for the treatment of systemic lupus erythematosus ther apheresis 1998,2:18-24.
- 151-Pincus SE, Lukacher N, Mohamed N, Sesity M, Zabinski R, Ebelle R et al. Evaluation of antigen-based heteropolymer for treatment of systemic lupus erythematosus in a non human primate model. *Clin Immunol* 2002;105:141-154.
- 152-Iking-Konert C, Stocks S, Fisher R, Bleck E, Engelbrecht R, Rincus S et al. Evaluation of safety and efficiency of lowering antibodies to dsDNA following a single intravenous administration of the novel monoclonal antibody (ETI104) in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002,46(suppl), abst 728, S282.
- 153-Gaynor B, Butterman C, Valadon P, peptide inhibition of glomerular deposition of an anti DNA antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1955-1960.
- 154-Bfueller B, Wolbart K, Bruns A, Burmester GR, Hiepe F. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: a pilot study. *Arthritis rheum* 2001;44:1962-1963.
- 155-Eilat et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1148-53
- 156-Muller et al. *Arthritis Rheum.* 2008
- 157- Haute Autorité De Santé. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins.Nanterre :Haute Autorité de Santé, 2010.
- 158-BOMBARDIER C. and Al. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(6): 630-640.
- 159- J AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* (2008) 17: 62-66.
- 160- B. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 786-774.
- 161-CC Mok, CS Lau. Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* (2003) 12; 717-722.
- 162- H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, A.Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc, 166 observations.

- 163- Imad Uthman, Fuad Nasr, Kassem Kassak and Abdul-Fattah Masri. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus* (1999) 8; 713-715.
- 164-MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* (2008) 17; 221-227.
- 165- MA Rabbani, HB Habib, M. Islam, B. Ahmad, S. Majid, W. Saeed, SMA Shah, A. Ahmad. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus* (2009) 18; 848-855.
- 166- Mohammed Tikly. Lupus in the developing world – is it any different? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (2008) 22: 643-655.
- 167- Mlle Besri Sophia. Le lupus érythémateux systémique. Expérience du service de médecine interne CHU Hassane II FES.
- 168- GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AABartolucci, JM Roseman, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups:III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*(1999) 8, 197-209.
- 169- Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D et al. Lesson from ‘Euro-Lupus Cohort’. *Ann Med Interne* 2002; 153: 530–536.
- 170- LB Tucker, AG Uribe, M Fernández, LM Vilá, G McGwin, M Apte, BJ Fessler, HMBastian,JD Reveille, GS Alarcón. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case–control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* (2008) 17: 314-322.
- 171-Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, Inês LP, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:103-7.
- 172-T Heller, M Ahmed, A Siddiqi, C Wallrauch, S Bahlas. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus* (2007) 16: 908-914.
- 173- GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8, 197-209.
- 174- MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio,D Alarcon-Segovia. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938–946 .
- 175-LM Vila, AM Mayor, AH Valentin, M Garcia-Soberal, S Vila. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (1999) 8; 279-286 .
- 176-GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, JD Reveille, R Ramsey-Goldman⁵, RP Kimberly. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* (2002) 11; 95-101.

- 177- S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Auto-anticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311–317.
- 178-S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, USAarialho-Kere. Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337-347.
- 179- S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, H. Hedri, F. ElYounsi, T. Ben Abdallah, A. Kheder, H. Ben Maiz. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8–12
- 180- MH Houman, M Smiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* (2004) 13, 204–211 .
- 181-Cervera Ricard. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium:Lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180–186.
- 182-A. Chibane, S. Benkhedda, K. Merad. Les manifestations cardiaques du Lupus érythémateux systémique. *Rev Méd Interne* 2003 ; 24 Suppl 1 p :68s.
- 183-M. M. Ka, B. Diouf, M. Mbengue, A. Kane, B. Wade, S. Diallo, T. M. Diop. Evolutive aspects of systemic lupus erythematosus in Dakar. Apropos of 30 cases. *Bull Soc Pathol Exot.* 1998;91 (4): 306-8
- 184- Vaidya S, Nadkar MY, samant RS, Biniyala R, Borges NE. Systemic lupus erythematosus in males. *J Assoc Physicians India* 1995, 43: 764-6.
- 185- Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al. The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001; 44:618–25.
- 186-Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques. Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009).
- 187-Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Klineberg JR. Lupus in the 1980s: Influence of clinical Gariables, biopsy, and traitement on the out come in 150 patients with lupus nephritis seen at singlecenter. *Semin arthritis rheum* 1995; 25: 47-55.
- 188-Shayakul C, Ong- AJ- Yoothl, Chirawong P, Malassit P. Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 596 patients. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 300-7.
- 189-B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi & M. Zeher. Retrospective Analysis of Patients with Lupus Nephritis: Data from a Large Clinical Immunological Center in Hungary. *Journal compilation* (2006) Blackwell Publishing Ltd. *Scandinavian Journal of Immunology* 64, 433–437.
- 190-Constans J, Combe C, Volfard S, Postec E, Apparicio M. Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalisés en néphrologie. *Sem Hop Paris* 1992 ; 68 :1217-22.

- 191-Donadio JV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke. Pronostic determinants in lupus nephritis: a long- term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109-15.
- 192- S.Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M, Brouri. Néphropathie lupique: expérience d'un service de médecine. Service de médecine interne, clinique Arezki Kehal El Biar, Alger, Algérie. *Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx* (2008) S1–S125.
- 193-Moutawakil El Ouadghiri. A. Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n° 183. 1997.
- 194- Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A Chauveau, P. Youinou. Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* (2008) 23 ; 137-142.
- 195-L. EL Ouardighi , la néphropathie lupique a propos de 34 cas thèse médecine FES N° 086. 2010.
- 196- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24.
- 197- Piette J C, Amoura Z, Frances C .Lupus érythémateux systémique-Syndrome des anti-phospholipides. *Rev Prat* 2003; 53:2175-2182.
- 198-Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:212-220.
- 199- Mason L J, Iseberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al., eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, England: Oxford University Press, 2005:809-829.
- 200- Boutsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595-9.
- 201-T. Guerrier, S. Jousse, M. Dueymes, P. Youinou, Y. Renaudineau. Anticorps antialpha-actinine et anticorps anti-C1q : deux nouveaux «marqueurs» pour la glomérulonéphrite lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 22 (2007) 195-201.
- 202- F. Cotton, J. Bouffard-Vercelli, M. Hermier, J. Tebib, D.Vital Durand, V.A. Tran Minh, H.Rousset. Apport de l'IRM cérébrale dans une série de 58 cas de malade lupique avec ou sans manifestations neuropsychiatriques. *La revue de Médecine interne* 25 (2004) 8–15.
- 203-Zingale LC et al. *CMAJ* 2006 ;175(9) :1065-1070. 64ème congrès de médecine interne, Paris 14 et 16 décembre 2011/*La revue de médecine interne* 32S (2011) S252-S312.
- 204- A.S. Korganow ; T. Martin ; J.L. Pasquali. *Lupus Erythémateux Systémique*.
- 205-Isshi K, Hirohata S Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Sep;39(9):1483-90.
- 206-L.Darnige.J.Arvioux.E.Hachulla. Syndrome des phospholipides. Article publié à Paris.
- 207- Berden HM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.

- 208- Alexandre Karras, Frank Martinez. Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162–167.
- 209- Fakhouri F, Lesavre PH. Quel traitement pour les néphropathies lupiques en 2008 ? Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris. *Flammarion Médecine Sciences_ Actualités Néphrologiques* 2008.
- 210- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 197-208.
- 211-Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-5.
- 212- Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366–9.
- 213- Haussiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro- Lupus nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2121-2131.
- 214-Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350; 971-980.
- 215- CC Mok. Prognostic factors in lupus nephritis. Department of Medicine, TuenMun Hospital, Tsing Chung Koon Road, New Territories, Hong Kong. . *Lupus* (2005) 14, 39–44.
- 216- Le ThiHuong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999 ; 78 : 148-66.
- 217- Mac Laughlin JR, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E. Survival analysis according to biopsy results. *ArthritisRheum* 1991; 34: 1268-73.
- 218- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al EULAR recommendation of the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations ; report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.

