

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



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

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

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

THÈME :

**LE LUPUS ERYTHEMATEUX  
DISSEMINÉ**

Présenté par :

- MADOURI Djawida
- MANSOURI Rania
- BENHABIB Ibtissem
- YAMANI Sarra

**ENCADREUR:** DR.BESTAOUI Mohammed Hadi : Assistant en médecine  
interne CHU Tlemcen

**CO-ENCADREUR:** DR BENSAOULA Zakarya

Année Universitaire : 2018-2019

*« On ne peut jamais tourner une page de sa vie sans que s'y accroche  
une certaine nostalgie. »*

*Eve Belisle*

## REMERCIEMENTS

**Après avoir rendu grâce à Dieu le Tout Puissant et le Miséricordieux,**

**Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document, et particulièrement :**

- **Notre directeur de mémoire DR BESTAOUI Mohammed Hadi, Assistant en Médecine interne CHU TLEMEN, pour sa patience, sa disponibilité et ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.**
- **Notre co-encadreur, Dr BENSOUOLA Zakarya pour ses précieuses aides informations.**
- **Pr LOUNICI Ali, Chef de service de médecine interne CHU TLEMEN, de nous avoir accueilli au sein de son service, et d'avoir mis notre disposition les documents nécessaires pour la réalisation de ce modeste travail.**
- **Pr M.BENMANSOUR, chef de service de néphrologie CHU TLEMEN de nous avoir efficacement aidés à l'élaboration de notre mémoire de fin d'étude.**
- **Le personnel administratif de la faculté de médecine université Abou Bekr belkaid Tlemcen pour son amabilité.**

# Sommaire

Liste des figures et tableaux .....	6
Liste des abréviations .....	9
Introduction .....	11

## PARTIE THEORIQUE

### Chapitre I : Présentation de Lupus

I.1 Définition .....	16
I.2 Historique.....	16
I.3 Epidémiologie .....	17
I.4 Physiopathologie.....	21
I.4.1 Immunopathologie.....	21
I.4.2 Principaux facteurs cellulaires du lupus systémique .....	23
I.4.3 Facteurs étiologiques .....	26
I.5 Classification.....	30

### Chapitre II : Diagnostic et manifestations cliniques

II.1 Définition .....	35
II.2 Examen clinique .....	35
II.2.1 L'interrogatoire.....	35
II.2.2 Examen physique.....	35
II.3 Signes clinique.....	36
II.3.1 Signes généraux .....	36
II.3.2 Manifestations dermatologiques .....	37
II.3.3 Principales lésions cutanées du LE .....	44
II.3.3.1 Lésions spécifiques du LE.....	45
II.3.3.2 Lésions non spécifiques du LE .....	45
II.4 Grossesse et contraception chez les lupiques .....	81
II.4.1 Risque maternel .....	81
II.4.2 Risque fœtal .....	82
II.4.3 Contraception.....	82
II.5 Complications du lupus erythemateux dissémine .....	83
II.6 Examens paracliniques .....	83
II.6.1 Examens biologiques .....	83
II.6.2 Examens permettant d'étayer le diagnostic.....	83
II.6.3 Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes.....	91
II.6.4 Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel .....	99
II.7 Evolution et pronostic.....	99

## Chapitre III : Traitement

III.1 Mesures générales .....	102
III.1.1 Mesures hygiéno-diététiques .....	104
III.1.2 Contraception.....	105
III.1.3 Traitement de la ménopause .....	105
III.1.4 Vaccinations .....	105
III.1.5 Traitements locaux.....	105
III.2 Thérapeutiques dermatologiques .....	105
III.2.1 Traitements locaux rhumatologiques.....	106
III.3 Traitements généraux .....	106
III.3.1 Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	106
III.3.2 Glucocorticoïdes .....	107
III.3.3 Immunosuppresseurs.....	108
III.4 Autres traitements immunosuppresseurs.....	109
III.4.1 Traitements immunomodulateurs .....	110
III.4.2 Traitements associés .....	111
III.5 Indications .....	112
III.5.1 Formes bénignes .....	112
III.5.2 Formes graves .....	112
III.6 Cas particuliers .....	113
III.6.1 Lupus induits .....	113
III.6.2 Grossesse .....	113
III.7 Résumé de la thérapeutique.....	115
<b>Conclusion</b> .....	117

## PARTIE PRATIQUE

I. Objectif de l'étude.....	119
II. Matériel et méthode .....	119
II.1 Type d'étude .....	119
II.2 Population de l'étude.....	119
II.3 Critères d'inclusion .....	119
II.4 Critères d'exclusion .....	119
III. Recueil des données .....	119
IV. Calcul .....	120

V. Analyse statistique .....	120
V.1 Résultats .....	120
VI. Discussion .....	138
VI.1 Caractères sociodémographique .....	138
VI.2 Les critères diagnostic ACR 1982 et ACR/EULAR2018 .....	138
Conclusion.....	145
<b>Bibliographie.....</b>	<b>147</b>
<b>Iconographie .....</b>	<b>159</b>
<b>Table des annexes .....</b>	<b>163</b>

# Liste des figures et tableaux

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique dans le monde.....	17
<b>Figure 2</b> : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en Europe.....	18
<b>Figure 3</b> : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en France en 2007.....	19
<b>Figure 4</b> : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus.....	26
<b>Figure 5</b> : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) (d'après l'American College of Rheumatology en 1982 et mis à jour en 1997).....	31
<b>Figure 6</b> : Schéma de la structure de la peau.....	38
<b>Figure 7</b> : Différentes couches de la peau vue au microscope.....	38
<b>Figure 8</b> : Les cinq couches de l'épiderme.....	39
<b>Figure 9</b> : Coupe histologique de l'épiderme montrant les cinq couches.....	41
<b>Figure 10</b> : Schéma de l'organisation du derme.....	43
<b>Figure 11</b> : Erythème malaire en ailes de papillon.....	46
<b>Figure 12</b> : Erosions buccales.....	47
<b>Figure 13</b> : Vitiligo.....	48
<b>Figure 14</b> : Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu.....	49
<b>Figure 15</b> :Lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire.....	50
<b>Figure 16</b> : Photosensibilité.....	50
<b>Figure 17</b> : Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue.....	52
<b>Figure 18</b> : Alopecie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde.....	52
<b>Figure 19</b> : Lésion cutanée d'un lupus érythémateux profundus.....	54
<b>Figure 20</b> : Lésions cutanées du lupus érythémateux tumidus.....	55
<b>Figure 21</b> : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures.....	56
<b>Figure 22</b> : Éruption vasculitique des pulpes des doigts et paumes des mains.....	58
<b>Figure 23</b> : Livedo réticulaire en position de décubitus.....	58
<b>Figure 24</b> : Test de la bande lupique : immunofluorescence directe de peau saine. Dépôts linéaires d'immunoglobulines G (IgG) sur la membrane basale.....	59
<b>Figure 25</b> : Livedo racemeux au niveau des jambes.....	60
<b>Figure 26</b> : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales.....	61
<b>Figure 27</b> : Nécrose cutanée extensive.....	62
<b>Figure 28</b> : Ulcère de la jambe.....	62



<b>Figure 29</b> : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodermie généralisée) .....	63
<b>Figure 30</b> : Polyarthrite déformante non érosive (main de Jaccoud).....	66
<b>Figure 31</b> : .....	67
<b>Figure 32</b> : Arthrites des doigts.....	67
<b>Figure 33</b> : Imagerie par résonance magnétique (IRM) (séquence T1) : infarctus piphysaires multiples des deux genoux.....	69
<b>Figure 34</b> : Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur.....	69
<b>Figure 35</b> : Arthrographie des mains d'un patient atteint d'ostéoporose.....	70
<b>Figure 36</b> : .....	72
<b>Figure 37</b> : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (séquence T2) neuro-lupus : Hyper signaux nombreux dans la substance blanche .....	76
<b>Figure 38</b> : Radiographie d'un épanchement pleural massif.....	78
<b>Figure 39</b> : Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle.....	79
<b>Figure 40</b> : Fond d'œil : nodules dysoriques .....	80
<b>Figure 41</b> : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte .....	84
<b>Figure 42</b> : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique .....	86
<b>Figure 43</b> : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA .....	87
<b>Figure 44</b> : Principe du « Western Blot » .....	89
<b>Figure 45</b> : Principe de la biopsie cutanée .....	92
<b>Figure 46</b> : Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence directe.....	93
<b>Figure 47</b> : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique.....	94
<b>Figure 48</b> : Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies .....	96
<b>Figure 49</b> : Principe de la recherche isotypique des anticorps.....	97
<b>Figure 50</b> : Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps .....	98
<b>Figure 51</b> : Répartition des cas de lupus en fonction de sexe.....	123
<b>Figure 52</b> : Répartition des cas de lupus en fonction de l'âge.....	124
<b>Figure 53</b> : Répartition des cas de lupus en fonction de la race.....	124
<b>Figure 54</b> : Répartition des cas de lupus en fonction de l'état matrimoniale .....	125
<b>Figure 55</b> : Répartition des cas de lupus en fonction de la tranche d'âge.....	126
<b>Figure 56</b> : Le pourcentage des motifs d'hospitalisation dans le LED.....	127

<b>Figure 57</b> : Critères diagnostics du lupus érythémateux systémique: critères de l'ACR 1982 modifiés en 1997. ....	128
<b>Figure 58</b> : Le pourcentage des patients répondants aux critères ACR/EULAR 2018.....	129
<b>Figure 59</b> : Le pourcentage des manifestations cliniques .....	129
<b>Figure 60</b> : Le pourcentage des manifestations générales lors d'un LED. ....	130
<b>Figure 61</b> : Le pourcentage des manifestations cutanées et muqueuses lors d'un LED.....	131
<b>Figure 62</b> : Le pourcentage des manifestations ostéo-articulaires lors d'un LED.....	131
<b>Figure 63</b> : Le pourcentage des manifestations rénales lors d'un LED.....	132
<b>Figure 64</b> : Le pourcentage des manifestations neurologiques lors d'un LED.....	133
<b>Figure 65</b> : Le pourcentage des manifestations psychiatriques lors d'un LED .....	134
<b>Figure 66</b> : Le pourcentage des manifestations cardiaques lors d'un LED .....	134
<b>Figure 67</b> : Le pourcentage des manifestations vasculaires lors d'un LED. ....	135
<b>Figure 68</b> : Le pourcentage des manifestations pleuropulmonaires lors d'un LED. ....	136
<b>Figure 69</b> : Le pourcentage des manifestations oculaires lors d'un LED.....	136
<b>Figure 70</b> : Le pourcentage des manifestations digestives lors d'un LED .....	137
<b>Figure 71</b> : Le pourcentage des manifestations hématologiques lors d'un LED.....	138
<b>Figure 72</b> : Le pourcentage des bilans immunologique lors d'un LED.....	138
<b>Figure 73</b> : Le pourcentage des traitements du LED. ....	139
<b>Figure 74</b> : La pourcentage du traitement prophylactique et adjuvant dans LED .....	139

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 1</b> : Prévalence, Incidence, and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus from 2000 to 2004 Among Children in the US Medicaid Beneficiary Population. ....	20
<b>Tableau 2</b> : Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1000 patients .....	36
<b>Tableau 3</b> : Lésions cutanées au cours du lupus érythémateux selon la couche de la peau atteinte .....	35
<b>Tableau 4</b> : Principales lésions non spécifiques du LE .....	47
<b>Tableau 5</b> : Syndromes neuropsychiatriques observés dans le lupus systémique .....	75
<b>Tableau 6</b> : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003) .....	95
<b>Tableau 07</b> : pourcentage des néphropathies lupiques chez 35 patients qui ont la PBR dans LED. ....	132
<b>Tableau 08</b> : tableau comparatif des résultats des critères diagnostic ACR1997 et ACR/EULAR2018 .....	140
<b>Tableau 09</b> : Tableau comparatif entre les manifestations cliniques des différentes études de LES .....	146

# Liste des abréviations

## Liste des abréviations

<b>AAN</b> : Auto-Anticorps anti-nucléaire	<b>ENA</b> : <i>Extractable Nuclear Antigens</i>
<b>AC</b> : Anticorps	<b>ERG-mf</b> : ElectroRtéinoGramme multifocal
<b>ADCC</b> : <i>Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity</i>	<b>Fab</b> : <i>Fragment Antigen Binding</i>
<b>ADN</b> : Acide Désoxyribo-Nucléique	<b>FC</b> : <i>Fragment Crystallisable</i>
<b>AMM</b> : Autorisation de Mise sur le Marché	<b>FcR</b> : <i>Fragment crystallizable Receptor</i>
<b>Anti-ARP</b> : <i>Anti Actin Related Proteins</i>	<b>FKBP12</b> : <i>FK Binding Protein 12</i>
<b>APL</b> : Anticorps anti-PhosphoLipides	<b>G</b> : Glucocorticoïde
<b>APS</b> : Anti-Paludéens de Synthèse	<b>GM CSF</b> : <i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
<b>ARN</b> : Acide Ribo-Nucléique	<b>GNL</b> : GloméruloNéphrite Lupique
<b>ARNm</b> : Acide Ribo-Nucléique Messenger	<b>GR</b> : <i>Glucocorticoïde Receptor</i>
<b>BAFF</b> : <i>B Cell Activating Factor</i>	<b>GRE</b> : <i>GlucortucoïdesResponsive Elements</i>
<b>BAFF R</b> : <i>B cell Activating Factor Receptor</i>	<b>GWAS</b> : <i>Genome Wide Association Studies</i>
<b>BCG</b> : Bacille de Calmette et Guérin	<b>HAS</b> : Haute Autorité de Santé
<b>BLyS</b> : <i>B Lymphocyte Stimulator</i>	<b>HCG</b> : <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
<b>CCP</b> : <i>Citruline Protein</i>	<b>HCQ</b> : ydroxychloroquine
<b>CD</b> : Cluster de Différenciation	<b>HEP-2</b> : <i>Human Epithelial cell line type 2</i>
<b>CD</b> : Cellule Dendritique	<b>HMG-CoA</b> : <i>HydorxyMethylGlutaryl Coenzyme A</i>
<b>CQ</b> : Chloroquine	<b>HSP</b> : <i>Heat Shock Protein</i>
<b>CRP</b> : <i>C Réactive Protéin</i>	<b>IFN</b> : InterFeroN
<b>DIU</b> : Dispositif Intra-Utérin	<b>Ig G</b> : Immunoglobuline de type G
<b>EBV</b> : Epstein Barr Virus	
<b>ECBU</b> : Examen CytoBactériologique des Urines	
<b>ELISA</b> : <i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>	

**Ig IV** : Immunoglobuline Intraveineuse  
**Ig M**: Immunoglobuline de type M  
**IL** : Interleukine  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IP** : Immunophiline  
**JK** : Jessner and Kanof  
**LE** : Lupus Erythémateux  
**LED** : Lupus Erythémateux Disséminé  
**LES** : Lupus Erythémateux Sytémique  
**Ly B** : Lymphocyte B  
**Ly T**: Lymphocyte T  
**MTX** : Methotrexate  
**NET** : Neutrophile Extracellular Trap  
**NF AT** : Nuclear Factor of Activated cells T  
**NFS** : Numération Formule Sanguine  
**NGRE**: Negative Glucocorticoids  
 Responsive Elements  
**NK** : Natural Killer  
**PGE 2** : ProstaGlandine E 2  
**PN** : PolyNucléaire  
**PNN**: Polynucléaire Neutrophile  
**PVDF** : PolyVinyliDene Fluoride  
**ROR** : Rubéole Oreillon Rougeole  
**RTX** : RiTuXimab  
**SAPL** : Syndrome Anti-Phospholipides  
**SSA**: Sjögren's Syndrome related AntigenA  
**SSB**: Sjögren's Syndrome related  
 AntigenB  
**TACI** : Transmembrane Activator and  
**CAML** interactor  
**TCA** : Temps de Céphaline Activé  
**Th** : lymphocyte T Helper  
**TLR** : Toll Like Receptor  
**TNF** : Tumor Necrosis Factor  
**UV** : UltraViolets  
**VHC** : Virus de l'Hépatite C  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience  
 acquise Humaine

# Introduction

De mode de présentation extrêmement polymorphe, le groupement varié des différents organes atteints rend la définition du lupus érythémateux systémique clinique. Dubois définissait la maladie lupique comme un syndrome clinique de cause inconnu caractérisé par une atteinte disséminée et par une évolution par poussées, attaquant chacune un ou plusieurs appareils entrecoupées de rémissions multiples. Le diagnostic peut être confirmé chez la majorité des malades par la découverte des anticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire. Elevé par Fred Seguié il y'a plus de 50 ans au rang des maladies vedettes, le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe et dont l'évolution est spontanément grave. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 40 par 100 000 habitants selon les ethnies, touchant avec prédilection la femme jeune en âge de procréer.

Le LES pédiatrique est défini par un diagnostic posé avant l'âge de 16 ans.

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 fréquente et grave, caractérisée par la multi-focalité de ses atteintes ainsi que la gravité potentielle de certaines localisations notamment rénale et neurologique. Le LES s'associe parfois au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) défini par l'association de thromboses et/ou d'avortements récidivants et d'anticorps anti-phospholipides (APL).

Le traitement a pour objectif de préserver les fonctions vitales des malades lors des poussées graves ; s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, et contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients. Les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières décennies ont changé considérablement le pronostic du LES.



Le taux de survie à 10 ans dépasse 90% actuellement. Ces progrès thérapeutiques ont été globalement responsables d'une morbi-mortalité iatrogène non négligeable de nature infectieuse mais surtout cardiovasculaire. A travers une étude rétrospective sur dossiers des différents cas de LES pris en charge dans le service de Médecine Interne au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de ces patients ; et de comparer les critères diagnostic ACR et ACR EULAR.

# Partie théorique

# Chapitre I : Présentation du Lupus

## I.1 Définition

« Le Lupus Erythémateux Dissémine (LED) ou Systémique (LES) est une maladie auto-immune inflammatoire protéiforme rare due à un dérèglement du système immunitaire, elle est caractérisée sur le plan biologique par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif ». Cette maladie présente des phases aiguës, appelées poussées lupiques, et chroniques<sup>1</sup>.

## I.2 Historique

Le nom de cette maladie a évolué au cours du temps tout comme les symptômes qui lui sont attribués. Dans un premier temps, le lupus était défini de par ses lésions dermatologiques facilement observables ; de nos jours cette maladie est connue comme un archétype d'une maladie auto-immune pouvant toucher de nombreux organes et présentant un tableau clinique très polymorphe.<sup>2</sup>

A l'origine, le terme de « lupus » vient du mot latin désignant le loup. Ce terme a été choisi en raison des lésions ulcérales apparaissant au niveau du visage et faisant penser à un masque de loup. D'autres auteurs, comme Hebra, associent ce symptôme à l'expression « aile de papillon » en 1845. Quelques années plus tard, en 1851, le terme de « lupus érythémateux » est créé par Cazenave en raison des symptômes cutanés qu'il observe. Il décide d'y associer le terme « disséminé » du fait de l'évolution de ces troubles dermatologiques à travers l'éruption cutanée notamment. Il n'y associe alors pas les atteintes multi-viscérales de la maladie qui ne sont pas encore connues. Ce n'est que plus tard lors du XIXe siècle que Kaposi remarque que le lupus cutané entraîne l'apparition de complications viscérales multiples<sup>3</sup>.

En 1904, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » (bien que les deux termes existent encore à l'heure actuelle) avant de regrouper ces deux

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins

<sup>2</sup>SALINGUE-CANONNE S, BARTHOLOME J, MOONS C et al. Détection des anticorps anti-ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique : Etude comparative de 7 trousse de dosage immuno-enzymatique et d'un test de Farr. Pathologie Biologie (Paris) 2001

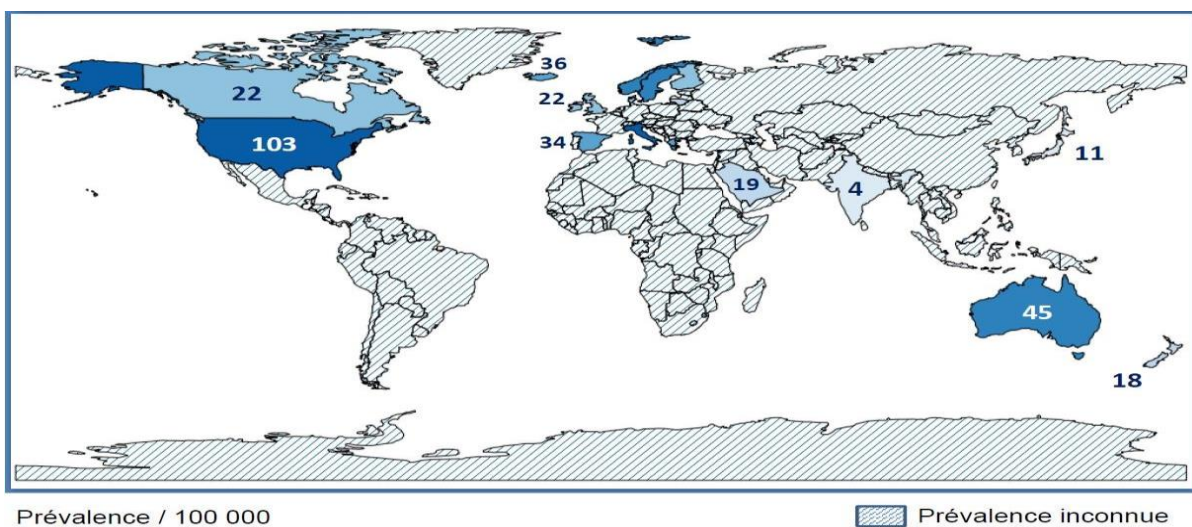
<sup>3</sup> Meme référence que 2

termes sous le terme de « maladie lupique ». En 1945, le premier cas de lupus médicamenteux est observé par Gold<sup>1</sup>.

L'année 1948 voit l'apparition d'une découverte majeure dans le lupus : la cellule LE (Lupus Erythematosus) découverte par une équipe de chercheurs composée d'Hargraves, Richmond et Morton. Cette découverte va permettre de diagnostiquer au niveau biologique le lupus. Ces travaux sont poursuivis deux ans plus tard, en 1950, par la découverte de Haserick qui rajoute l'importance primordiale des facteurs humoraux dans la formation de la cellule LE faisant naître au passage le concept de maladie auto-immune. En 1951, le domaine de l'immunologie fait un grand pas avec l'élaboration de la technique d'immunofluorescence par Coons ; laquelle sera réellement applicable au lupus en 1957 grâce à Friou. Durant cette même année, Cepellini et Seligmann font une nouvelle découverte : les anticorps anti-ADN qui sont hautement spécifiques de la maladie lupique.<sup>2</sup>

### I.3 Epidémiologie

Rappelons que le LED fait partie des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquemment rencontrées après la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot- Sjögren. Ainsi sa prévalence dans une population caucasienne est de l'ordre de 10 à 60 personnes atteintes pour 100 000 habitants.<sup>2</sup>



**Figure 1 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique dans le monde. [4]**

<sup>1</sup> Même référence que 2

<sup>2</sup> COFFER. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes,

On remarque que les deux pays les plus touchés selon cette carte sont l’Australie et les Etats-Unis avec une prévalence bien supérieure à la moyenne mondiale (Fig 1). Il est à noter que sur cette carte la prévalence de la maladie aux Etats-Unis (103 pour 100 000 habitants) est surestimée et s’approcherait plus dans la réalité de 70 cas pour 100000 habitants.<sup>1</sup>

Si on s’intéresse maintenant de plus près à l’Europe, voici la carte que l’on observe (Fig2) :

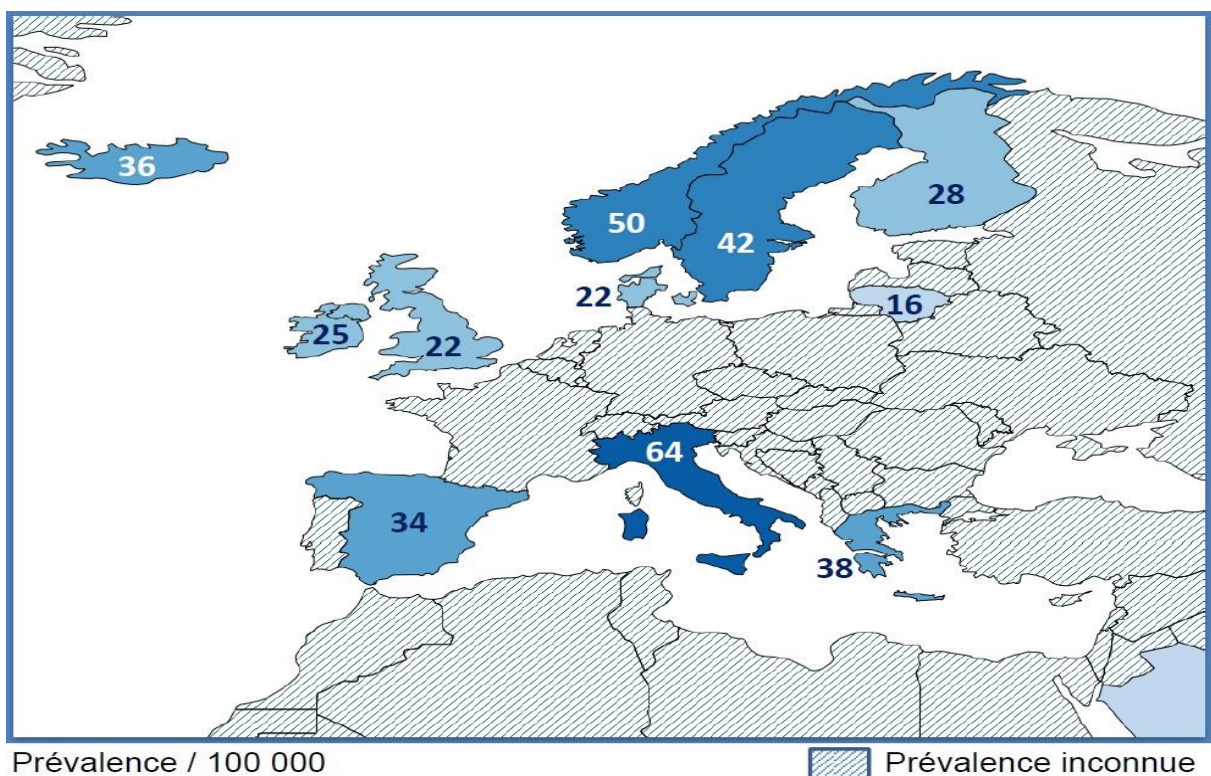


Figure 2 : Prévalence du Lupus Erythémateux Systémique en Europe. [4]

On remarque que les pays les plus touchés en Europe sont l’Italie ainsi que les pays du Nord (Finlande et Suède notamment). Cependant la prévalence observée en Europe reste comprise dans la prévalence moyenne mondiale.

Concernant la France, on estime que cette maladie possède une prévalence égale à 35 personnes pour 100 000 habitants (en absence de données épidémiologiques précises). Une carte basée sur le recueil de données cliniques donne une première impression sur la répartition du LED en France selon les régions (Fig:03).

<sup>1</sup> ARNAUD L. Epidémiologie du lupus systémique. [En Ligne]. In : Centre national de référence du lupus systémique Service de médecine interne 2 (Pr Amoura) Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France





**Tableau 1 : Prévalence, Incidence, and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus from 2000 to 2004 Among Children in the US Medicaid Beneficiary Population.<sup>1</sup>**

Race/ethnicity	No. of subjects†	No. of cases (% of total)	SLE	
			Prevalence	95% CI
African American	8,329,751	1,173 (39.6)	14.08	13.30–14.91
Female	4,165,315	993 (3.4)	23.84	22.40–25.37
Male	4,164,436	180 (6.1)	4.32	3.73–5.00
Hispanic	6,527,326	751 (25.4)	11.51	10.71–12.36
Female	3,257,913	626 (21.2)	19.21	17.77–20.78
Male	3,269,413	125 (42.2)	3.82	3.21–4.56
White	12,505,440	608 (20.6)	4.86	4.49–5.26
Female	6,181,429	511 (17.3)	8.27	7.58–9.02
Male	6,324,011	97 (3.3)	1.53	1.26–1.87
Asian	874,234	208 (7.0)	23.79	20.77–27.26
Female	426,835	175 (5.9)	41.00	35.35–47.55
Male	447,399	33 (1.1)	7.38	5.24–10.38
Native American	455,991	61 (2.1)	13.38	10.41–17.19
Female	NR‡	43 (1.5)	18.99	14.08–25.61
Male	NR‡	18 (0.7)	7.84	4.94–12.44
Other	1,727,855	158 (5.3)	9.14	7.82–10.69
Female	829,097	132 (4.5)	15.92	13.42–18.88
Male	898,758	26 (0.8)	2.89	1.97–4.25

Ce tableau confirme les observations déjà remarquées auparavant, à savoir que le LED touche de manière beaucoup plus importante les personnes d'origine Africaine et Hispanique ce qui explique que les Etats-Unis, en raison de leur diversité ethnique, possède une prévalence bien supérieure à la prévalence moyenne mondiale. De même des pays comme l'Italie dont une partie de la population vient d'Afrique possèdent une prévalence élevée en LED. Il en va de même pour les pays d'Outre-Mer de la France. Enfin, on remarque également que la prévalence dans la population asiatique est très élevée même si le nombre de sujets dans cette étude reste bien moins important.<sup>1</sup>



Cette maladie touche principalement les jeunes femmes en âge de procréer (85% des personnes atteintes de LED) avec un *sex-ratio* de 8 femmes pour 1 homme. A noter que cette maladie survient généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme. L'incidence de cette maladie se trouve à son paroxysme entre quinze et quarante-cinq ans.<sup>1</sup>

Le lupus érythémateux cutané présenterait quant à lui une prévalence dans la population européenne d'environ 50 pour 100 000 habitants et survient chez 70 à 85% des personnes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé.<sup>1</sup>

## I.4 Physiopathologie

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues.

Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation de différents tissus/ organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines.<sup>1</sup> L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre autoantigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme.<sup>2</sup>

### I.4.1 Immunopathologie

#### A. La cellule apoptotique : source d'auto-antigènes

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques.<sup>2</sup>

Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induisent l'accumulation de corps apoptotiques et donc des autoantigènes du lupus systémique. L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux

lymphocytes serait responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs.<sup>1</sup>

Plusieurs travaux récents tendent aussi à impliquer les polynucléaires neutrophiles dans la production des auto-antigènes du lupus systémique. Au cours d'une mort cellulaire qui lui est propre, le neutrophil extracellular trap (NETose), le polynucléaire neutrophile subit un processus actif et rapide de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine sous l'influence de signaux extérieurs. Ce processus aboutit au relargage extracellulaire de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules sous la forme de filets (les neutrophil extracellular trap [NET]) qui ont un pouvoir bactéricide très important.<sup>1</sup>

Au cours du lupus, les NETs seraient produits en excès et fourniraient une source importante d'auto-antigènes nucléaires.<sup>1</sup>

### **B. Anticorps anti-nucléaires et inflammation tissulaire**

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est l'anomalie immunologique quasi-constante du lupus systémique. Ces anticorps peuvent être dirigés contre de nombreux constituants de la chromatine et différents antigènes nucléaires solubles. Cependant, les auto-anticorps anti-nucléaires caractéristiques du lupus systémique sont les anticorps de haute affinité dirigés contre l'ADN double brin, d'isotype G et comportant de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une production par activation lymphocytaire B sous l'influence d'un antigène et de lymphocytes T.<sup>2</sup>

D'autres auto-anticorps peuvent être trouvés chez les patients: antiplaquettes, anti-C1q, antiphospholipides et anti-b2 glycoprotéine 1.<sup>2</sup>

À de rares exceptions près dans lesquels les auto-anticorps peuvent directement causer, par leur simple fixation sur leur cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire (anticorps anti-NMDA, anticorps anti-cellule hématopoïétique, anticorps anti-SSA

<sup>1</sup> MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. La Revue de Médecine Interne, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.

<sup>2</sup> ORPHANET, AMOURA Z. Le lupus érythémateux systémique.

et BAV congénitaux), les auto-anticorps sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns.<sup>2</sup> Ces derniers sont des complexes moléculaires constitués d'auto-anticorps fixés à des auto-antigènes.<sup>2</sup> Les complexes immuns se déposent dans les tissus, activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire avec recrutement in situ de cellules inflammatoires.<sup>2</sup> Ce mécanisme semble particulièrement important dans la genèse de la glomérulopathie lupique.

Les autres acteurs immunitaires directement impliqués dans la génération des lésions tissulaires sont les lymphocytes T CD4 et CD8 et des cytokines, telles que les interférons alpha (IFN $\alpha$ ) et gamma (IFN $\gamma$ ) et le tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ).<sup>2</sup>

## **I.4.2 Principaux facteurs cellulaires du lupus systémique**

### **I.4.2.1 Lymphocytes B :**

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-signaux activateurs (le ligand de CD40, le Blymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-17, IL-21 . . .]).<sup>1</sup>

L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps.

Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies comme le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20

<sup>1</sup> DERNIS E, PUECHAL X. Manifestations articulaires et musculaires du lupus. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 150-54.

qui déplete les lymphocytes B et le belimumab, anticorps monoclonal anti-BLyS qui neutralise le BLyS soluble, cytokine clef dans la physiologie des lymphocytes B.<sup>1</sup>

#### I.4.2.2 Lymphocytes T

Les lymphocytes T des patients lupiques sont anormalement activés et résistants à l'anergie et à l'apoptose. Des altérations du récepteur T, de son activation et des voies de signalisation en aval pourraient être à l'origine de ces anomalies.<sup>1</sup>

Les lymphocytes T infiltrent les tissus et participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation. Les lymphocytes T CD8, par leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques.<sup>1</sup> Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes T CD8 et B et de la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN  $\gamma$  et interleukine17).<sup>1</sup>

D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN  $\gamma$  quand la maladie est active.<sup>2</sup>

La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'autoimmunité en levant un frein à la réponse immune.<sup>3</sup>

#### I.4.2.3 Rôle des cytokines

Plusieurs cytokines sont fortement impliquées dans la physiopathologie du lupus systémique. Il s'agit en particulier des IFN $\alpha$  et  $\gamma$ , de BLyS, du monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) et de l'IL-10.

Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont les cibles de différentes biothérapies en cours de développement.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> BRUNS A, MEYER O. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. Revue du Rhumatisme 2006 ; 73 : 1293-1300.

<sup>2</sup> ADOUE D. Lupus Erythémateux disséminé : Comment faire le diagnostic ?. [En ligne]. In : CHU de Toulouse Purpan.

<sup>3</sup> SIVARAJ RR, DURRANI OM, DENNISTON AK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2007; 46 : 1757-62.

### A. Interféron-alpha

L'IFN-alpha est la cytokine clef de la réaction auto-immune du lupus. Il existe des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN-alpha chez 95 % des enfants et 70% des adultes atteints de lupus systémique.<sup>1</sup> Les causes de la surexpression d'IFNalpha sont partiellement connues :

Anomalies génétiques, infections virales, complexes immuns et acides nucléiques.

L'IFN-alpha active de nombreuses cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B. L'IFN-gamma a un rôle pathogène proche de celui de l'IFN-alpha.<sup>2</sup>

### B. B-lymphocyte stimulator

BLyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes. Les modèles murins transgéniques et les données sur le lupus humain ont clairement montré que BLyS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus murin et humain.<sup>3</sup>

Monocyte chemoattractant protein 1 : MCP-1 est une chimiokine impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes au cours des atteintes rénales et cérébrales du lupus systémique.<sup>4</sup>

**Ainsi la physiopathologie du mécanisme lésionnel peut être résumée dans le schéma suivant :**

---

<sup>1</sup> FOURNEL S, MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. Médecine Thérapeutique Revue Lupus 2000; 6 (7) : 537-46.

<sup>2</sup> GODEAU B. Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. Réanimation 2006 ; 15 : 245-52.

<sup>3</sup> BESSON C. Le lupus erythemateux systémique : actualités sur la physiopathologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Université de Clermont I. 2013.

<sup>4</sup>RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W et al. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010 ; 30 (9751) : 1498-509.

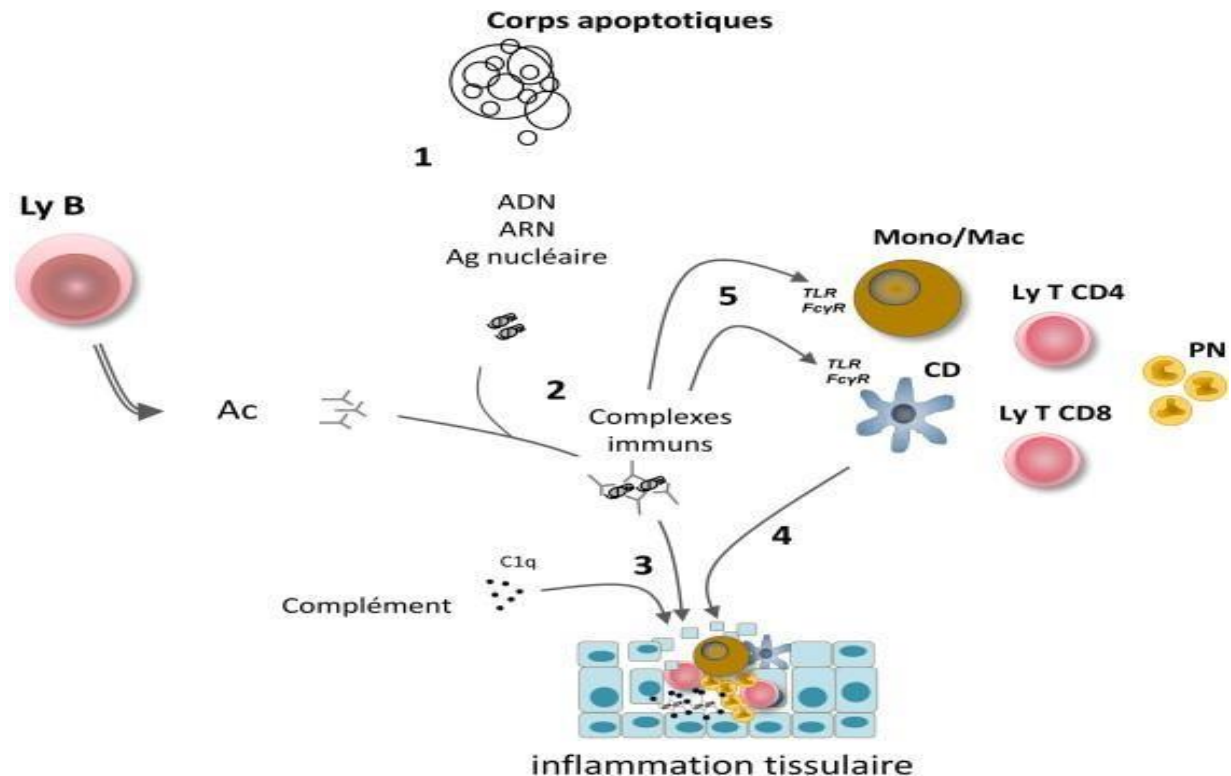


Figure 4 : Résumé du principal mécanisme lésionnel du lupus.<sup>1</sup>

### I.4.3 Facteurs étiologiques :

Le développement du LES est étroitement lié à de nombreux facteurs qui ont pu être identifiés. Parmi eux on retrouve les facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux et endocriniens.

#### I.4.3.1 Facteurs immunologiques

Des facteurs immunologiques peuvent intervenir dans la maladie lupique.

Comme vu précédemment, on peut citer les anomalies de l'apoptose, une diminution de la clairance des corps apoptotiques ou encore des anomalies au niveau des cytokines (surexpression de certains interférons, diminution production IL 2).<sup>2</sup>

Plus récemment, les recherches portent sur un rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN). En effet durant une poussée de lupus, on observe un grand nombre de PNN immatures circulants. Il semblerait que ces cellules puissent induire des lésions tissulaires importantes et être à l'origine d'une production de  $TNF\alpha$ . Des études récentes tendent à démontrer que ces PNN particuliers seraient impliqués

dans la formation des auto-antigènes du LED. Les PNN possèdent leur propre phénomène d'apoptose que l'on appelle la NETose, durant cet évènement on observe une désintégration de la membrane nucléaire ainsi que de la chromatine<sup>2</sup>.

Ce processus a pour finalité la formation de longs filaments de chromatine prenant la forme de filets que l'on appelle les *Neutrophil Extracellular Trap* (NET). Leur principal intérêt est une activité bactéricide très importante. Au cours du Lupus, ces NET seraient produits en très grande quantité et joueraient un rôle d'auto-antigènes nucléaires responsables de la maladie.

Ces NET couplés à divers autres composants induiraient une activation des lymphocytes B avec formation d'auto-anticorps ainsi qu'une augmentation de la production en TNF $\alpha$ . De plus, les NET ont également montré un rôle dans l'activation du complément.<sup>1</sup>

#### I.4.3.2 Facteurs génétiques

Le lupus étant une maladie multifactorielle, il est toujours délicat de déterminer l'implication de la génétique dans ce type de maladie.<sup>2</sup>

Néanmoins, des études comme l'étude *Block et al. Am J Med* de 1975 ou encore l'étude *Deapen et al. Arthritis Rheum* de 1992, ont permis de montrer que dans le cas de jumeaux homozygotes, une concordance était observée dans 14 à 57 % des cas.<sup>1</sup>

De plus, les modèles murins ont permis d'observer le rôle important de la génétique. En effet, un lupus peut être déclenché dans le cas d'une invalidation ou d'une surexpression d'un des gènes suivants :

- gène responsable de la clairance des corps apoptotiques
- gène nécessaire à la cascade de réactions du complément
- gène responsable de l'activation ou de la survie

Chez l'homme, les recherches ont montré l'implication directe de quelques mutations monogéniques à l'origine de lupus. Le plus souvent ces mutations auront des conséquences qui débiteront dans l'enfance mais n'auront de réelles



répercussions que plus tard au cours de la vie.<sup>1</sup> On peut citer par exemple les mutations entraînant un déficit des fractions précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Ainsi le déficit en C1q entraînera une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns formés à partir des auto-antigènes des cellules en apoptose. Plus récemment la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C  $\delta$  a permis de mettre en lumière une cause de lupus systémique monogénique à transmission récessive ayant pour particularité une résistance accrue à l'apoptose associée à une augmentation de la prolifération des lymphocytes B.<sup>1</sup>

Il est commun de retrouver dans la famille d'un patient atteint de lupus d'autres personnes atteintes de maladies auto-immunes comme une polyarthrite rhumatoïde ou encore une thyroïdite, ce qui peut laisser croire qu'il existe des gènes communs entre les maladies auto-immunes.<sup>1</sup>

Cependant les lupus d'origine monogénique sont extrêmement rares. Les anomalies génétiques le plus souvent retrouvées sont polygéniques. Des études d'association cas- témoins comme l'étude de la *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) de 2008 <sup>2</sup>, portant sur le génome entier connu à ce jour ont permis de mettre en lumière plusieurs loci de prédisposition au lupus. Cependant ces loci et gènes identifiés ne représentent actuellement que 15% des facteurs héréditaires qui seraient à l'origine du lupus. Les gènes identifiés ont pour rôle de coder des protéines intervenant dans la réponse immunitaire. Selon cette étude, ces facteurs génétiques peuvent être regroupés en cinq catégories selon les protéines qu'ils codent :

- cellules dendritiques et systèmes des interférons ;
- fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal ;
- transformation des complexes immuns et immunité innée ;
- cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire ;
- régulation de la transcription.



### I.4.3.3 Facteurs environnementaux :[5]

Il existe des facteurs environnementaux favorisant l'apparition ou le développement du LED : les rayons ultra-violet (UV), certains pathogènes comme notamment les rétrovirus et plus particulièrement le virus d'Epstein-Barr (EBV), certains médicaments ou encore la silice. Le rôle de ces facteurs environnementaux ne suffit pas à déclencher la maladie. En effet il faudra que le système génétique du patient soit prédisposé à déclencher un LED pour que ces facteurs jouent un rôle.<sup>1</sup>

Les mécanismes d'action de ces facteurs environnementaux sont à ce jour partiellement connus :<sup>1</sup>

- les UV de par l'action des UV B vont favoriser l'apoptose des cellules de la peau (kératinocytes) et ainsi augmenter la production de corps apoptotiques.<sup>1</sup>
- en ce qui concerne l'EBV, l'antigène nucléaire 1 de ce rétrovirus semblerait posséder une séquence épitopique avec les auto-antigènes SSA et Sm. Il s'agirait donc d'un phénomène de mimétisme moléculaire entraînant l'initiation de l'auto-immunité via une réaction croisée.<sup>1</sup>
- parmi les médicaments pouvant induire un lupus on retrouve l'hydralazine et le procaïnamide (médicaments retirés du marché), qui favoriseront l'inhibition de la méthylation de l'ADN entraînant une augmentation de l'expression de gènes particuliers au niveau des lymphocytes T. On parle alors de lupus iatrogène. Pour admettre le diagnostic de lupus induit, deux critères sont nécessaires : les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit et les signes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement. L'hydralazine, la dihydralazine et la procaïnamide ne sont pas ou plus commercialisées en France. Les produits les plus fréquemment responsables du lupus induit en France sont : la minocycline [90] l'acébutolol, les dérivés quinidiniques, la D-pénicillamine, la sulfasalazine, et moins fréquemment l'isoniazide. Plus récemment, on a décrit des lupus induits par l'IFNa et surtout les anti-TNFa. Plusieurs facteurs génétiques interviennent dans le déterminisme

du lupus induit médicamenteux : pour certains, le groupe HLA DR4 est augmenté, pour tous les auteurs, il existe un phénotype acétylateur lent. Les lupus induits médicamenteux sont caractérisés par un début souvent tardif dans la sixième décennie, sauf dans les formes induites par les anticonvulsivants et par un sex-ratio de 1.<sup>1</sup>

- le mécanisme de la silice n'est à ce jour pas bien connu mais il semblerait passer par un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire.<sup>1</sup>

#### **I.4.3.4 Facteurs endocriniens**

Il a été démontré que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans la survenue d'un lupus ou dans l'aggravation de ce dernier. Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto-immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur oestrogénique  $\alpha$  présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, lesquelles sont pro-inflammatoires.<sup>2</sup>

Ce rôle des œstrogènes est particulièrement important du fait que le lupus survient durant la période ovarienne comme vu antérieurement ; il en résulte que le recours à la pilule oestro-progestative ou encore l'hormonothérapie substitutive peuvent révéler un LED ou alors déclencher une poussée lupique.<sup>2</sup>

### **I.5 Classification**

On distingue trois types principaux de lupus :

Le lupus cutané isolé ou « pur » qui est une maladie chronique souvent invalidante mais n'engageant pas le pronostic vital

- Le lupus érythémateux disséminé induit par des médicaments
- Le lupus érythémateux disséminé spontané

Afin de déterminer si un patient présente bel et bien un LES et non pas une autre maladie inflammatoire systémique, une classification de référence reconnue au niveau international a été élaborée par l'*American College of Rheumatology* à partir

de patients présentant une maladie à répercussion rhumatologique. Cette classification repose à la fois sur des critères cliniques mais aussi biologiques.<sup>1</sup>

Voici cette classification :

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
  - anémie hémolytique,
  - leucopénie < 4 000/ $\mu$ l constatée à 2 reprises,
  - lymphopénie < 1 500/ $\mu$ l constatée à 2 reprises, ou
  - thrombopénie < 100 000/ $\mu$ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
  - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif,
  - anticorps anti-Sm, ou
  - présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

**Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour classer la maladie comme un lupus systémique**

**Figure 5 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) (d'après l'*American College of Rheumatology* en 1982 et mis à jour en 1997).<sup>1</sup>**

La présence d'au moins quatre des onze critères présentés dans cette classification permet de conclure qu'il existe chez ce patient un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%. Cependant il convient bien évidemment d'examiner le cas de chaque patient ; à titre d'exemple un diagnostic de LES peut être posé devant seulement trois critères de cette classification : polyarthrite, anticorps antinucléaires et anticorps anti Sm.

De même un patient présentant un syndrome aux anti phospholipides (SAPL) aura de fortes chances de présenter un LES et ce même s'il ne satisfait pas aux quatre critères. Il est à noter que cette classification se révèle très efficace chez des patients déclarant leur lupus à des âges normaux (c'est-à-dire autour de 30-40 ans), chez des patients plus jeunes cette classification peut se révéler inefficace du fait que certains symptômes n'apparaîtront que beaucoup plus tard dans la maladie.<sup>1</sup>

Nouveaux critères de classification dans le lupus :

Sous l'impulsion d'un effort conjoint de l'EULAR et l'ACR, le projet de développement de nouveaux critères de classification pour le lupus a été initié. Ce projet partait du postulat que les anciens critères ACR n'étaient pas assez sensibles, les plus récents critères du groupe SLICC n'étaient pas suffisamment spécifiques, en particulier les facteurs anti-nucléaires sans spécificité, mais également que les différents items des critères n'avaient probablement pas la même valeur diagnostique et donc ne devaient pas avoir le même poids dans la classification.<sup>1</sup>

Ainsi sur une méthodologie robuste, proche de celle utilisée pour les autres critères ACR/EULAR, dans la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou le Sjögren, ces nouveaux critères ont été développés. Le travail d'identification des éléments concourant au diagnostic ayant déjà été présenté.

Les résultats présentés au cours de l'EULAR concernaient l'obtention des critères définitifs et leur validation préliminaire. Pour ce faire 23 centres experts ont fourni les données de 100 patients atteints de lupus et 100 patients contrôles ayant d'autres maladies auto-immunes.<sup>1</sup>

Pour l'ensemble des cas, trois lecteurs indépendants confirmaient ou non le diagnostic, cette confirmation était utilisée comme « gold standard ». Une partie des cas servait à pondérer les items et l'autre à valider la classification obtenue. Les critères obtenus ont été les suivants :

Les critères ne s'appliquent qu'aux patients présentant des AAN > 1/80. Pour faire le diagnostic de lupus, 10 points sont nécessaires parmi les suivants :

<b>Renal</b>	Class III/IV nephritis	<b>10</b>	Class II/V nephritis	<b>8</b>	Proteinuria ≥0.5 g/day	<b>4</b>
<b>Specific antibodies</b>	Anti-Sm or Anti-dsDNA	<b>6</b>				
<b>Muco-cutaneous</b>	ACLE	<b>6</b>	SCLE or DLE	<b>4</b>	Alopecia or oral ulcers	<b>2</b>
<b>Serosa</b>	Acute pericarditis	<b>6</b>	Effusion	<b>5</b>		
<b>Musculo-skeletal</b>	Arthritis	<b>6</b>				
<b>CNS</b>	Seizures	<b>5</b>	Psychosis	<b>3</b>	Delirium	<b>2</b>
<b>Blood</b>	Autoimmune hemolysis or thrombocytopenia	<b>4</b>	Leukopenia	<b>3</b>		
<b>Complement</b>	Low C3 and C4	<b>4</b>	Low C3 or C4	<b>3</b>		
<b>Anti-phospholipid</b>	Anti-Cardiolipin or anti-β2-GPI or lupus anticoagulant	<b>2</b>				
<b>Constitutional</b>	Fever	<b>2</b>				

Chapitre II :  
Diagnostic et manifestations cliniques

## **II.1 Définition**

Le diagnostic de LES est une association de faisceaux d'arguments cliniques et biologiques. On commencera toujours par la partie clinique avant de s'intéresser à la partie biologique. Ces deux critères doivent converger ensemble afin de poser le diagnostic de LES.

## **II.2 Examen clinique**

L'examen clinique passe par deux phases essentielles : l'interrogatoire et l'examen physique.

### **II.2.1 L'interrogatoire**

Il s'agit de la toute première étape afin de poser un diagnostic de LES. Il devra être réalisé de manière précise et passera le plus souvent par la réalisation d'un arbre généalogique dans lequel on renseignera<sup>1</sup> :

- antécédents du patient et / ou de sa famille de maladies auto-immunes
- antécédents du patient et / ou de sa famille d'accidents thrombotiques veineux et artériels
- antécédents de photosensibilité
- antécédents obstétricaux : fausses couches précoces spontanées, mort fœtale in utéro.

De plus, il sera important de savoir si les symptômes se sont déclenchés de manière progressive ou brutale. Dans ce dernier cas, il conviendra de savoir si c'est à la suite d'une exposition au soleil, d'une grossesse, d'un épisode infectieux, d'un traumatisme psychique ou encore suite à la prise d'un médicament.<sup>1</sup>

### **II.2.2 Examen physique**

Le LES étant une maladie susceptible de toucher tous les organes, l'examen physique doit être complet.

Le tableau ci-dessous résume la fréquence des manifestations cliniques observées initialement puis pendant le suivi de la maladie :

**Tableau 2 : Fréquence des manifestations lupiques initialement et au cours du suivi sur 1 000 patients (d'après CERVERA R, *Medicine* 1993).**

Manifestations cliniques	Initialement (%)	Pendant le suivi (%)
Éruption malarique	40,1	57,9
Lupus discoïde	6,3	10,4
Lupus subaigu	2,7	5,6
Photosensibilité	29,4	45,3
Ulcération buccales	10,8	23,8
Polyarthrite	68,9	84,3
Sérite	17,2	36,4
Atteinte rénale	15	39,5
Atteinte neurologique	11,7	26,8
Thrombopénie	9,4	22
Anémie hémolytique	3,8	8,2
Atteinte pulmonaire	2,9	7,3

On remarque que ce sont les manifestations dermatologiques et rhumatologiques qui dominent lors du diagnostic initial. Il est donc très important de les rechercher en premier.<sup>1</sup>

## **II.3 Signes clinique**

### **II.3.1 Signes généraux**

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80 % des cas), elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain. Elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. La fatigue, quantifiable par un score (par exemple le *fatigue severity score*) n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus, [175] ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée à des manifestations de fibromyalgie et de dépression.<sup>1</sup>



### **II.3.2 Manifestations dermatologiques**

Il existe de nombreuses manifestations dermatologiques dans le LES. Bien souvent ces lésions sont favorisées ou aggravées par l'exposition solaire justifiant leurs localisations dans les zones fortement photo exposées (visage, décolleté, mains). On distingue deux types de lésions lupiques<sup>1</sup> :

- A. lésion spécifiques du LE
- . B. lésion non spécifiques du LE

Nous rappellerons tout d'abord des généralités sur la structure de la peau, puis nous détaillerons les principales lésions dermatologiques du LES. Seules les lésions les plus courantes seront étudiées en raison du grand nombre de lésions existantes qui peuvent faire l'objet d'une thèse entière de médecine. Ainsi, toutes les formes de lupus érythémateux cutané bulleux ne seront pas décrites ainsi que des formes plus rares comme les infiltrats lymphocytaires de type JK ou encore les mucinoses lupiques.<sup>1</sup>

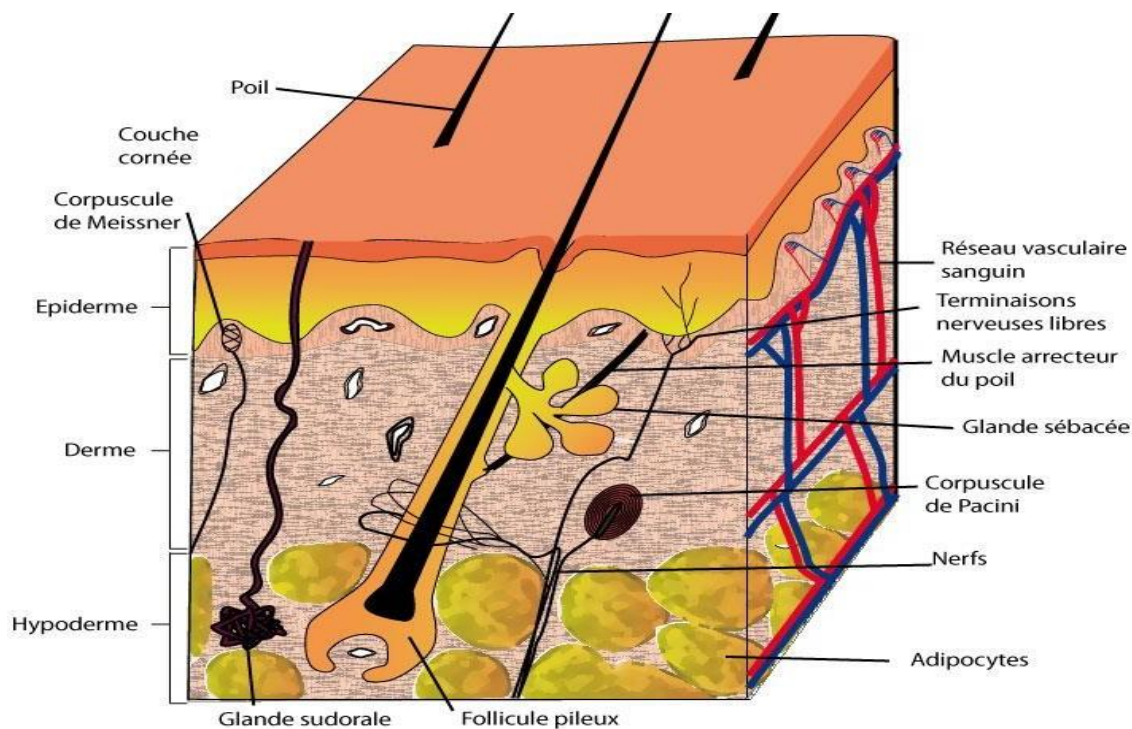
#### **II.3.2.1 Rappels sur la structure de la peau**

La peau est l'organe le plus visible et le plus étendu du corps humain avec une surface estimée de 1.8 m<sup>2</sup> et un poids de 3 kg en moyenne chez un adulte pesant 70 kg. De plus, cet organe est en continuité directe avec les muqueuses tapissant les cavités du corps humain.

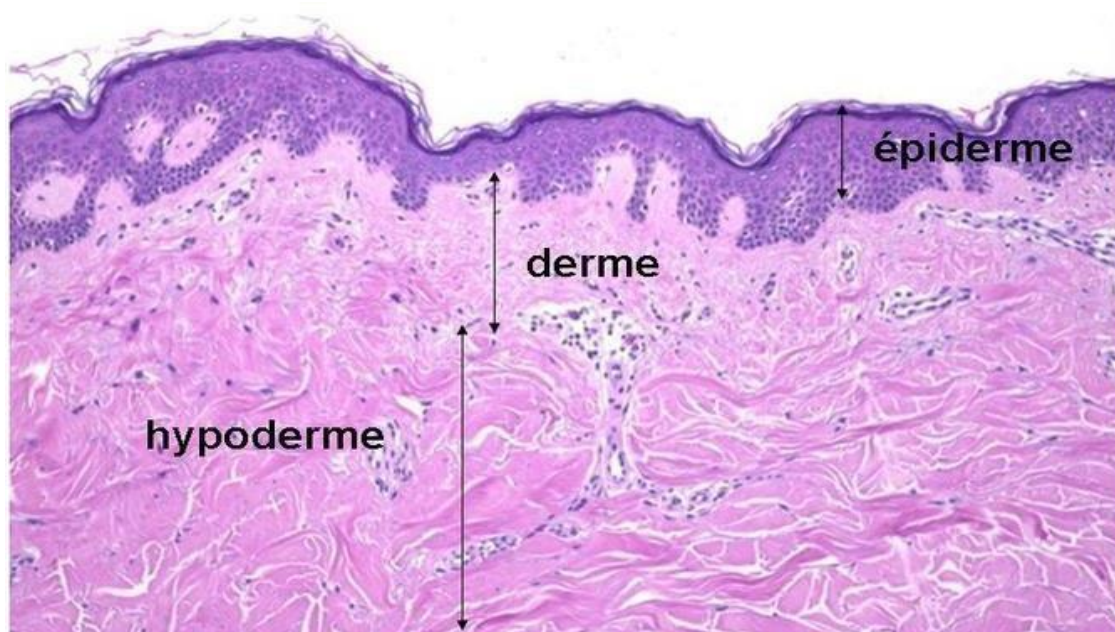
La peau assure plusieurs rôles pour le corps. Parmi ces rôles, on peut citer sa fonction de protection. En effet, la peau étant en contact direct avec l'environnement extérieur, elle doit assurer un rôle de barrière contre les microorganismes ou encore certains agents toxiques comme les UV par exemple.

La peau joue également un rôle de régulation du passage de l'eau, des électrolytes ainsi que de la température. La peau possède également son propre système immunitaire afin de lutter contre les infections pouvant survenir à ce niveau. Enfin, elle intervient dans le système sensoriel via la sensation du toucher, de la douleur ou encore via divers stimuli (démangeaisons ...).

La peau possède une organisation particulière que l'on peut diviser en trois compartiments : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. A ces trois structures, vient s'ajouter la jonction dermo-épidermique. La structure générale de la peau est décrite dans la figure ci-dessous (Fig 6) :



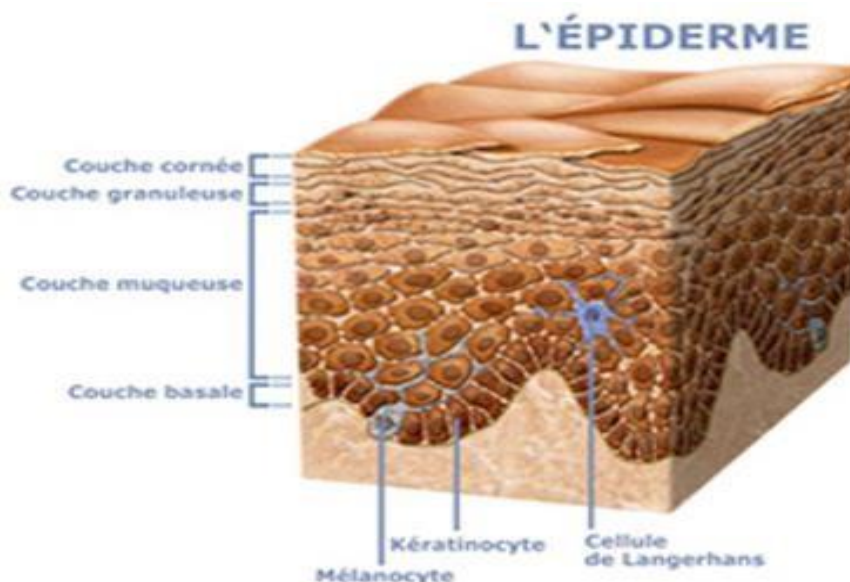
**Figure 6 : Schéma de la structure de la peau. [n] Voici ce que l'on observe au niveau microscopique**



**Figure 7 : Différentes couches de la peau vue au microscope. [o]**

### **II.3.2.2 L'épiderme**

La première structure de la peau est l'épiderme qui se trouve sur la face la plus externe de l'organe. Son rôle sera principalement d'assurer la protection du corps contre les agressions extérieures. Il est constitué d'un épithélium de revêtement dit pavimenteux (c'est-à-dire squameux) et kératinisé (non vascularisé).<sup>1</sup> Cet épithélium est par ailleurs mince et stratifié, c'est-à-dire qu'il est formé de la superposition de diverses cellules plates réparties en diverses couches. Ainsi, on définit cinq couches dans l'épiderme : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et enfin la couche cornée<sup>2</sup>. Cette organisation est représentée dans la figure ci-dessous (Fig 8) :



**Figure 8 : Les cinq couches de l'épiderme. [p]**

L'épiderme est constitué à 80% de cellules particulières appelées kératinocytes. Ces cellules migrent (durée : 21 à 28 jours) de la profondeur (couche basale) jusqu'à la surface (couche cornée) où elles se différencient. Les 20% de cellules restantes sont disposées entre les kératinocytes et sont principalement des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec & doc Lavoisier ; Cachan : Editions médicales internationales, 1998. IX-152 p.

<sup>2</sup> DUBOIS J. La peau De la santé à la beauté. Privat : Toulouse, 2007. 204 p.

### A. La couche basale

Cette couche aussi appelée *stratum basale*, est la couche la plus profonde et présente un contact direct avec la jonction dermo-épidermique. C'est un lieu de prolifération cellulaire intense des kératinocytes (cellules souches) qui auront la faculté de donner naissance à des cellules filles qui migreront dans les couches supérieures de l'épiderme. De plus, on y retrouve des mélanocytes responsables de la coloration de la peau à travers l'accumulation de grains de mélanine. On y rencontre également des cellules de Merkel, très présentes au niveau des structures sensorielles (lèvres, paumes, pulpe des doigts ...) en raison de leur rôle de mécanorécepteur.<sup>1</sup>

### B. Couche épineuse

Cette couche aussi appelée *stratum spinosum*, est constituée de quatre à huit assises de cellules variant selon l'épaisseur de la peau. Les cellules situées dans les couches profondes sont polyédriques (cubiques) alors qu'elles deviennent de plus en plus aplaties en arrivant dans les couches superficielles. C'est également dans cette couche que l'on retrouve le plus grand nombre de cellules de Langerhans intervenant dans le système immunitaire de la peau. On l'appelle couche épineuse en raison du prolongement des cellules qui forment des épines en microscopie.<sup>2</sup>

### C. Couche granuleuse

Cette couche porte également le nom de *stratum granulosum*. On retrouve de deux à quatre strates de cellules selon l'épaisseur de la peau. Ces cellules possèdent un noyau commençant à dégénérer ainsi qu'une diminution du nombre d'organites cytoplasmiques.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> AGACHE P *et al.* Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. Cachan: Editions médicales internationales, 2000. XXIII-706 p.

<sup>2</sup> GROSSHANS E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie. Mise à jour 2002, 98-085-A-10, 16 p.

<sup>3</sup> FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES. « Cours sur la peau ». Cours élèves en Pharmacie P1 2010.



### **D. Couche claire**

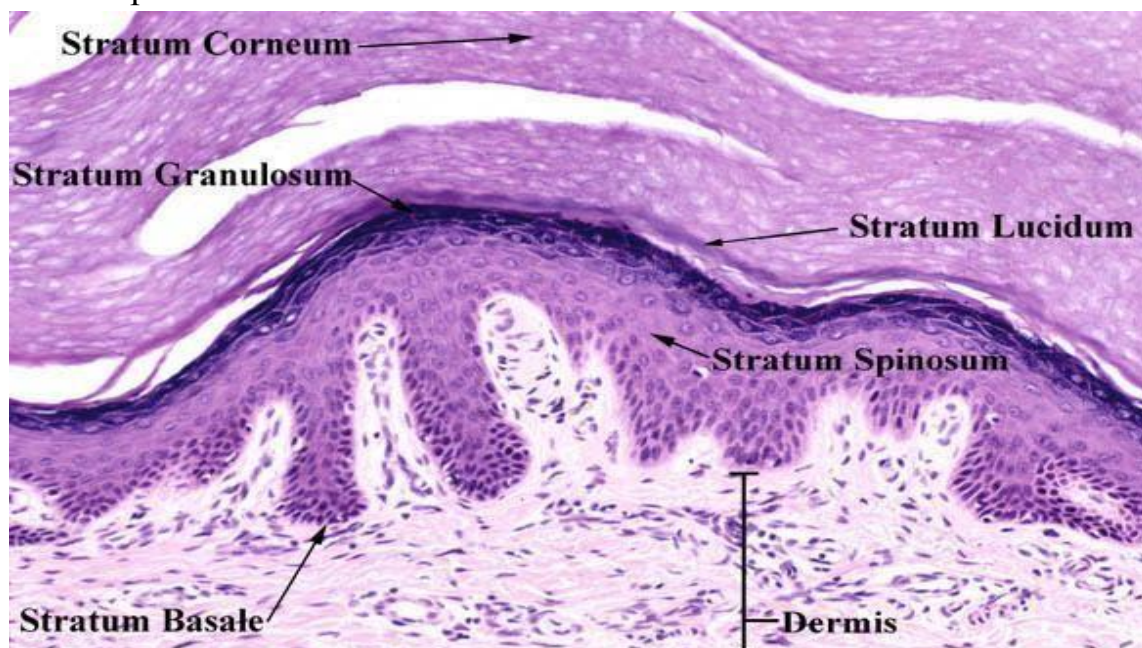
On nomme cette couche également par le nom de *stratum lucidum*. On observe la présence de deux à cinq assises de cellules très aplaties et totalement anucléées. Il s'agit donc de kératinocytes morts. On retrouve cette couche uniquement au niveau de peaux épaisses type plantes des pieds ou paumes.<sup>1</sup>

### **E. Couche cornée**

Le *stratum corneum* est composé du dernier stade de différenciation des kératinocytes. On nomme alors ces cellules cornéocytes. Ces derniers sont totalement aplatissés, dénués de noyaux et totalement kératinisés. Les espaces intracellulaires sont composés d'un ciment intercornéocytaire qui aura pour principal rôle de réduire la perte d'eau mais aussi d'assurer la cohésion et l'hydrophobie de la peau à travers sa composition riche en stérol, acides gras libres et phospholipides.<sup>1</sup>

### **F. Coupe histologique**

Dans la coupe histologique (Fig 9) ci-dessous, on retrouve les différentes couches de l'épiderme :



**Figure 9 : Coupe histologique de l'épiderme montrant les cinq couches. [q]**

<sup>1</sup> RYCAJAL. Chapitre III : le système tégumentaire. [En ligne]. In : Neur-one.fr, Montpellier, France. Site disponible sur : <http://www.neur-one.fr/PHYSIO3.pdf>

### **II.3.2.3 Le derme**

Le derme se trouve dans la partie sous-jacente à l'épiderme. Cette couche est majoritairement constituée de tissu conjonctif dense lui conférant une grande résistance et une importante flexibilité. Contrairement à l'épiderme, le derme sera hautement vascularisé et permettra aux nutriments de diffuser directement des capillaires jusqu'aux cellules de l'épiderme grâce au liquide interstitiel.<sup>1</sup>

Le tissu conjonctif formant le derme est composé des constituants habituels de ce type de tissus, c'est-à-dire de fibroblastes, macro phagocytes et plus rarement de mastocytes ainsi que de globules blancs. De plus la matrice contient d'importante quantité de collagène, d'élastine et de réticuline. Les fibres de collagène jouent un rôle majeur dans la résistance et l'élasticité du derme le protégeant ainsi des piqûres ou encore des éraflures. Par ailleurs, ces fibres ont la faculté de fixer directement l'eau et donc de participer activement à l'hydratation de la peau.<sup>2</sup>

On retrouve également dans le derme de nombreuses fibres nerveuses équipées pour la plupart de récepteurs sensoriels. On observe également de nombreux vaisseaux lymphatiques.<sup>2</sup>

Le derme se présente sous la forme de deux zones bien particulières: la zone papillaire et la zone réticulaire.<sup>2</sup>

#### **A. Zone papillaire**

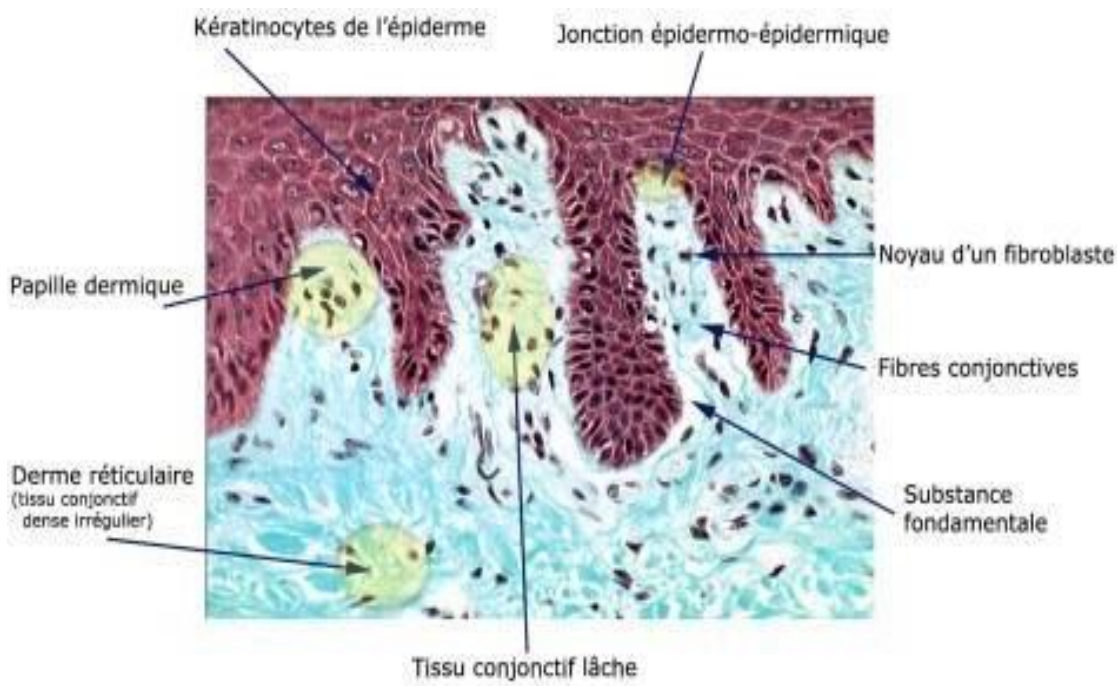
La zone la plus externe du derme est appelée zone papillaire. On y retrouve une couche mince de tissu conjonctif lâche permettant le passage de nombreux vaisseaux sanguins et de neurofibres. La partie la plus proche de l'épiderme a un relief irrégulier dû à la présence de nombreuses papilles dermiques. Au sein de ces dernières on retrouve très souvent des bouquets capillaires mais également des terminaisons nerveuses libres (responsable de la sensation de douleur) ou encore des récepteurs sensoriels particuliers du toucher, appelés corpuscule de Meissner ou corpuscules tactiles encapsulés.<sup>2</sup>

**B. Zone réticulaire :**

Cette zone, plus profonde que la précédente, représente 80% de la superficie du derme. On y retrouve du tissu conjonctif dense irrégulier. La matrice extracellulaire de cette zone est formée de nombreux faisceaux de fibres de collagènes enchevêtrées et orientées dans diverses directions. La plupart du temps, ces fibres sont parallèles à la surface de la peau. On observe également des séparations (régions moins denses présentes entre les divers faisceaux) formant des lignes particulières appelées lignes de tension. Ces lignes sont généralement longitudinales comme c'est le cas au niveau du cuir chevelu ou des membres. Cependant, elles peuvent également prendre un motif particulier, comme dans le cas du tronc ou du cou, où elles sont circulaires. Ces lignes de tension sont extrêmement importantes pour la régénération de la peau après l'apparition d'une plaie.<sup>1</sup>

**C. Coupe histologique :**

Dans ce schéma (Fig 10) on retrouve l'organisation du derme avec ses deux zones : papillaire et réticulaire :



**Figure 10 : Schéma de l'organisation du derme. [r]**

#### **II.3.2.4 L'hypoderme**

La couche la plus profonde de la peau est donc l'hypoderme. Ce dernier est constitué d'un tissu conjonctif lâche presque identique à celui du derme. On retrouve ainsi les fibres de collagènes mais aussi des protéoglycanes. Il est important de rappeler qu'il est également vascularisé et que la limite derme / hypoderme est compliquée à déterminer car il n'existe pas de réelle limite entre ces deux zones.<sup>2</sup>

On retrouve également dans cette couche les adipocytes qui assurent un rôle dans le stockage des lipides. L'épaisseur de l'hypoderme est variable suivant sa localisation : très important au niveau des fesses ou de l'abdomen alors qu'il est inexistant au niveau des paupières par exemple.<sup>2</sup>

C'est également dans cette zone que l'on retrouve une grande partie des follicules pileux ou encore des glandes sudoripares.<sup>2</sup>

Son principal rôle est de relier la partie inférieure du derme aux muscles sous-jacents tout en isolant le derme de ces derniers. Parmi ses autres rôles on peut citer celui de stockage des lipides et donc d'énergie, ou encore, son importance dans l'homéothermie et la protection des chocs.<sup>2</sup>

#### **II.3.3 Principales lésions cutanées du LE**

Les manifestations cutanées du LE sont retrouvées chez environ 80% des patients lupiques. De plus, ces dernières peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie. Ainsi on estime que chez 25% des patients lupiques, ces lésions cutanées représenteront les premières manifestations de la maladie.<sup>1</sup>

Les lésions cutanées du LE touchent toutes les parties de la peau à savoir l'épiderme, le derme et l'hypoderme.<sup>1</sup> On définit deux types principaux de lésions :

- Les lésions spécifiques au LE
- Les lésions non spécifiques au LE

---

<sup>1</sup> KUHN A, STICHERLING M, BONSMANN G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Journal of the Germany Society of Dermatology 2007; 5: 1124-40.



### **II.3.3.1 Lésions spécifiques du LE**

En 1977, Gilliam *et al* ont défini une classification des lésions lupiques spécifiques. On retrouve trois types de lésions principales : lupus érythémateux cutané aigu, lupus érythémateux cutané subaigu et lupus érythémateux cutané chronique.<sup>1</sup>

On peut également classer ces lésions selon la couche de la peau atteinte. Le tableau ci-dessous récapitule les zones touchées par les différents types de lupus érythémateux cutané :

**Tableau 3 : Lésions cutanées au cours du lupus érythémateux selon la couche de la peau atteinte.<sup>1</sup>**

<b>LE dermo-épidermique</b>	<b>LE dermique</b>	<b>LE hypodermique</b>
Aigu : localisée ou diffus Subaigu : annulaire ou papulosquameux Chronique : multiples variétés	Chronique : LE <i>tumidus</i>	Chronique : LE <i>Profundus</i>

#### **II.3.3.1.1 Lupus érythémateux cutané aigu**

Le lupus érythémateux cutané aigu se caractérise par deux formes distinctes : la forme localisée et la forme diffuse.

##### **A. Introduction**

Que ce soit pour la forme localisée ou diffuse, ces lésions apparaissent majoritairement sur des zones fortement photoexposées.

Le plus souvent, ces lésions disparaissent après traitement sans laisser de cicatrices. Une hyperpigmentation peut être observée de manière temporaire après la phase inflammatoire.<sup>1</sup>

Ce type de lésions est fortement associé à une activité accrue de la maladie lupique.

##### **B. Forme localisée :**

La forme localisée est la forme la plus commune de lupus érythémateux cutané aigu. Cette atteinte est caractérisée par l'apparition d'un érythème malaire aussi appelé *vespertilio*. Il s'agit d'un érythème apparaissant, le plus souvent de manière

symétrique, au niveau du pont du nez et des joues. Cette manifestation est l'une des plus vieilles découvertes concernant le LE, puisque les premiers auteurs décrivaient déjà des érythèmes en « papillon » ou en « loup ». Cet érythème est plus ou moins œdémateux, squameux voire papuleux (présence d'éminences cutanées ayant tendance à se dessécher sans laisser de cicatrices).

Cette manifestation peut également se retrouver au niveau du front, des orbites, du cou ainsi qu'au niveau du décolleté. Il est important de noter que cet érythème épargne de manière très typique les sillons nasogéniens (ride verticale partant des ailes du nez et allant jusqu'à la commissure des lèvres).<sup>1</sup>

Le plus souvent, les patients confondent, au début, cette forme localisée avec un simple coup de soleil.<sup>1</sup>

La figure suivante une personne atteinte d'un érythème malaire en ailes de papillon :



**Figure 11 : Erythème malaire en ailes de papillon. [s]**

### **C. Forme diffuse**

Le lupus érythémateux cutané aigu généralisé se traduit par une éruption morbiliforme maculopapulaire (éléments érythémateux arrondis, plus ou moins nombreux et se regroupant souvent en plaques séparées par des intervalles de peau saine), eczématiforme ou bulleuse. Il peut également arriver que cette éruption soit prurigineuse. Ce rash cutané peut toucher toutes les surfaces cutanées aussi bien les surfaces palmo-plantaire que le dos des mains et la surface des doigts. De plus, cette éruption s'étend de manière symétrique sur le corps. Cependant, ces atteintes apparaissent typiquement au niveau des zones interarticulaires. Enfin, il est courant d'observer un érythème péri-ungéal au niveau du repli des ongles associé à des télangiectasies (dilatation importante de petits vaisseaux sanguins situés à la surface de la peau).<sup>1</sup>

Cette forme diffuse touche également très souvent la muqueuse buccale (notamment la voûte palatine, les gencives ou encore les lèvres) et nasale. On observera alors des lésions ulcéreuses ou des érosions superficielles souvent associées à de fortes douleurs. La figure ci-dessous montre des érosions buccales dues au lupus érythémateux cutané aigu <sup>1</sup>:



**Figure 12 : Erosions buccales. [t]**

---

<sup>1</sup> FRANCES C, BARETE S, PIETTE JC. Manifestations dermatologiques du lupus. Revue de Médecine Interne 2008 ; 29 : 701-09.

### **II.3.3.1.2 Lupus érythémateux cutané subaigu**

#### **A. Introduction**

Le lupus érythémateux cutané subaigu se traduit par des lésions maculeuses érythémateuses voire papuleuses. Ces lésions se retrouvent au niveau des zones photoexposées et notamment au niveau des côtes, de l'arrière du cou, du décolleté ou encore des épaules. Ces lésions ont le plus souvent une distribution symétrique. Une extension de la lésion initiale est possible au niveau du tronc mais elle épargnera la face interne des membres supérieurs, des aisselles et des flancs. De plus, ces lésions apparaissent que très rarement au niveau des membres inférieurs et du visage.<sup>1</sup>

La régression de ces manifestations de la maladie est plus ou moins rapide et ne laissera, le plus souvent, aucune cicatrice. Cependant une hypopigmentation ressemblant à un vitiligo (Fig 13) et l'apparition de télangiectasies sont assez fréquentes. Il peut également arriver que des atteintes bulleuses se manifestent au niveau de la marge des lésions de lupus érythémateux cutané subaigu.



**Figure 13: Vitiligo. [u]**

---

<sup>1</sup> CAMPUS CERIMES. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France.

Il existe deux formes principales de lupus érythémateux subaigu : la forme annulaire et la forme papulosquameuse. Ces deux formes particulières peuvent être présentes chez un même malade.

## **B. Formes cliniques**

### **B.1 Forme annulaire :**

La forme annulaire se définit par des lésions présentant un contour polycyclique à bordure érythémato-squameuse ou vésiculocroûteuse. Le centre de la lésion est quant à lui hypo pigmenté et grisâtre. L'apparition de télangiectasies est possible.<sup>1</sup>

La figure (Fig 14) suivante représente des lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu :



**Figure 14 : Lésions annulaires de lupus érythémateux cutané subaigu. [v]**





**Figure 15: Lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire.**



**Figure 16 : Photosensibilité.**

## **B.2 Forme papulosquameuse :**

Dans cette forme particulière, les lésions seront papulosquameuses et ressemblent énormément à des lésions de type psoriasis. Ces lésions pourront confluer jusqu'à la formation d'une forme profuse, voire une érythrodermie exfoliative (apparition de rougeurs s'accompagnant d'une desquamation de la peau).<sup>1</sup>

### **II.3.3.1.3 Lupus érythémateux cutané chronique**

On définit le lupus érythémateux chronique par quatre sous types particuliers de lupus : le lupus discoïde, le lupus érythémateux *profundus*, le lupus érythémateux *tumidus* et enfin le lupus érythémateux à engelures.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> FRANCES C. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques. [En ligne]. In : Fondation René Touraine, France.

### **A. Lupus érythémateux discoïde :**

Il s'agit de la forme la plus commune de lupus érythémateux chronique.

Les lésions observées sont le plus souvent isolées et sans atteintes viscérales. Il s'agit principalement de plaques bien délimitées et composées de trois lésions élémentaires<sup>1</sup> :

- Un érythème très net, surtout au niveau des bordures, associé à de fines télangiectasies.
- Présence de squames plus ou moins épaisses ayant tendance à s'enfoncer dans les orifices folliculaires et prenant la forme de clou. Les lésions présentent donc un aspect très râpeux au toucher.
- Atrophie cicatricielle de la peau accompagnée d'une dépigmentation centrale de la lésion. Au niveau de la périphérie, on retrouve une hyperpigmentation pouvant être accompagnée de télangiectasies.

Le lupus érythémateux discoïde présente, comme pour le lupus érythémateux cutané aigu, une forme localisée et une forme généralisée. La forme localisée reste la forme la plus courante.<sup>1</sup>

### **B. Forme localisée :**

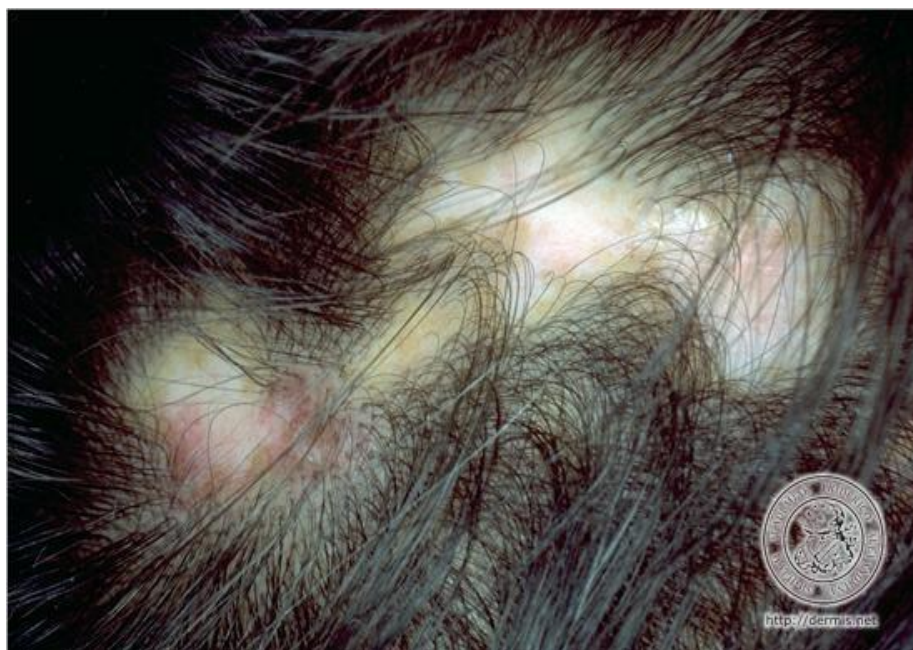
Les lésions de la forme localisée ont tendance à apparaître au niveau du visage (front, arêtes du nez) mais aussi au niveau des oreilles, des sourcils ou encore du cuir chevelu. Les lésions sont le plus souvent multiples et symétriques. De plus, contrairement aux formes citées précédemment, les lésions laissent des cicatrices définitives et souvent très inesthétiques d'où l'importance d'effectuer une prise en charge rapide et efficace.<sup>1</sup>

La figure ci-dessous (Fig 17) représente une personne atteinte de lupus érythémateux discoïde au niveau d'une joue :



**Figure 17 : Lupus érythémateux discoïde au niveau de la joue. [w]**

Au niveau du cuir chevelu, les cicatrices sont définitives et laissent une alopécie cicatricielle. L'image ci-dessous (Fig 18) montre une alopécie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde :



**Figure 18 : Alopécie cicatricielle définitive due au lupus érythémateux discoïde. [x]**



### **C. Forme généralisée**

Cette forme de lupus érythémateux discoïde est beaucoup plus rare. Elle touche le plus souvent le tronc et les membres supérieurs ou inférieurs avec une prédominance des extrémités des membres et des coudes. L'atteinte de la région palmo-plantaire est souvent érosive et résistante aux divers traitements. On note également d'importantes douleurs souvent invalidantes notamment sur le plan fonctionnel : gêne de la marche ou impossibilité d'effectuer une activité manuelle.<sup>1</sup>

### **D. Lupus érythémateux *profundus***

Cette forme de lupus est aussi appelé maladie de Kaposi-Irgang. Les lésions sont caractérisées par des nodules ou des plaques présentes au niveau du derme exclusivement et adhérant le plus souvent à la peau sous-jacente. L'aspect de la peau est alors soit normal soit érythémateux. Le principal risque de ces lésions est l'évolution vers une forme ulcéreuse qui lorsqu'elles cicatriseront, laisseront, le plus souvent, de profondes cicatrices inesthétiques. Par ailleurs, une calcification de la lésion peut apparaître, notamment pour les lésions très anciennes. La plupart du temps, l'évolution tendra vers une lipoatrophie cicatricielle de la peau, la fragilisant définitivement.<sup>1</sup>

Ces lésions sont principalement retrouvées au niveau du tiers supérieur des bras à la face postéro-interne, les joues et les cuisses. Cependant, une atteinte du visage, du crâne ou de la poitrine est possible. Enfin, il a été décrit dans de rares cas, l'apparition d'un œdème péri-orbital précédant l'atteinte cutanée décrite précédemment.<sup>1</sup>

La figure ci-dessous (Fig 19) représente une lésion cutanée de lupus érythémateux *profundus* typique :



Figure 19 : Lésion cutanée d'un lupus érythémateux *profundus*. [y]

### E. Lupus érythémateux *tumidus*

Le lupus érythémateux *tumidus* se caractérise par l'apparition de placards érythémateux infiltrés ayant la particularité de présenter des bords nets, comme tracés au compas. La consistance de la lésion est souvent oedémateuse et ne présente pas d'hyperkératose folliculaire visible, ni d'aspect squameux. Ces lésions sont souvent confondues avec une urticaire particulière à lésions fixes.<sup>1</sup>

Les zones de prédominance d'apparition de ces placards sont le visage, la partie supérieure du torse et les membres supérieurs. La forme des lésions peut être annulaire, centrifuge ou en croissant. Cette forme de lupus cutané guérit la plupart du temps sans laisser de cicatrices visibles. On note cependant l'apparition d'une hypo ou d'une hyperpigmentation.<sup>1</sup>

La figure ci-dessous (Fig 20) représente des lésions cutanées de lupus érythémateux *tumidus* au niveau de la joue :



**Figure 20 : Lésions cutanées du lupus érythémateux *tumidus*. [z]**

### **F. Lupus érythémateux à engelures**

Cette forme de lupus érythémateux chronique cutané, aussi appelé « *chilblain lupus* », se caractérise par sa localisation précise des zones exposées au froid : extrémités des doigts et des orteils, mollets, talons, coudes, genoux, oreilles et nez.<sup>1</sup>

Au niveau de l'aspect des lésions, elles sont papuleuses violacées et ressemblent très fortement à des engelures. On note également la présence de nodules. La peau œdémateuse, ainsi que les nodules, peuvent évoluer vers une forme ulcéreuse et/ou une érosion centrale de la lésion.<sup>1</sup>

Ces lésions sont très souvent douloureuses et prurigineuses, comme son nom l'indique, ce lupus apparaît presque exclusivement pendant des périodes de grands froids ou humides. Une baisse importante de la température peut également favoriser son apparition. Il est extrêmement difficile de discerner cette forme de lupus avec les engelures classiques liées au froid, tant sur le plan clinique qu'histologique.

<sup>1</sup> GEORGES-TARRAGANO C., FARDET L., BOURGARIT A. et al. Lupus-engelure : une forme rare et douloureuse de lupus. La Revue des Médecine Interne 2008 ; 29 : 363.

La photo ci-dessous (Fig 21) représente des lésions de lupus érythémateux à engelure au niveau des mains :



**Figure 21 : Lésions cutanées du lupus érythémateux à engelures. [a']**

#### **II.3.3.1.4 Synthèse**

Il est important de noter que plusieurs de ces différents lupus érythémateux cutanés peuvent coexister chez un même patient même si, pour la description de cette thèse nous les avons dissociés les uns des autres.<sup>1</sup>

Ainsi, les associations les plus fréquentes sont : lupus subaigu / lupus discoïde et lupus discoïde / lupus *profundus*. Cependant, presque toutes les combinaisons sont possibles.

De la même façon, tous les lupus érythémateux cutanés peuvent être associés à un lupus érythémateux disséminé systémique. Il existe cependant divers degrés selon le type de lupus cutané : 50% des patients présentant un lupus érythémateux cutané subaigu ont développé ou développeront des poussées lupiques systémiques contre uniquement 10 à 20% chez des patients ayant un lupus érythémateux cutané chronique. Par ailleurs, il semblerait que les patients développant des formes diffuses auraient plus de chances de voir apparaître des poussées lupiques systémiques que des patients ayant des formes localisées.

### **II.3.3.2 Lésions non spécifiques du LE**

Le LE se caractérise également par l'apparition d'atteintes cutanées que l'on retrouve également dans d'autres maladies.<sup>1</sup>

On peut classer ses atteintes selon trois critères : lésions vasculaires, lésions non vasculaires et lésions bulleuses.<sup>1</sup>

Le tableau ci-dessous présente les principales lésions non spécifiques rencontrées :

**Tableau 4 : Principales lésions non spécifiques du LE.<sup>1</sup>**

<b>Lésions vasculaires</b>	<b>Lésion non vasculaire</b>	<b>Lésions bulleuses</b>
Livédo racémeux Hémorragies en flammèches Nécroses cutanées extensives Ulcère de la jambe Urticaire Syndrome de Raynaud	Alopécie	Non développées ici

#### **II.3.3.2.1 Lésions vasculaires**

Elles sont un indice précieux d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents : érythème et œdème périunguéal, sertissure des ongles, à la pulpe des doigts (Fig. 4), aux éminences thénar et hypothénar. Il peut s'agir également de purpura ou de pétéchies, de télangiectasies, d'un livedo réticulaire (Fig. 5), d'urticaire, plus rarement de nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde, voire d'ulcération de jambe ou de gangrène distale.<sup>1</sup>

L'histologie optique conventionnelle des lésions lupiques est évocatrice, mais non spécifique du diagnostic, avec un épiderme hyperkératosique, une atrophie du corps muqueux de Malpighi, une vacuolisation plus ou moins importante entre les cellules de la couche basale et, dans le derme superficiel, un infiltrat lymphocytaire entourant les annexes (follicules pileux). Les lésions d'angéite cutanée n'ont rien de spécifique, avec habituellement une vascularite leucocytoclasique.



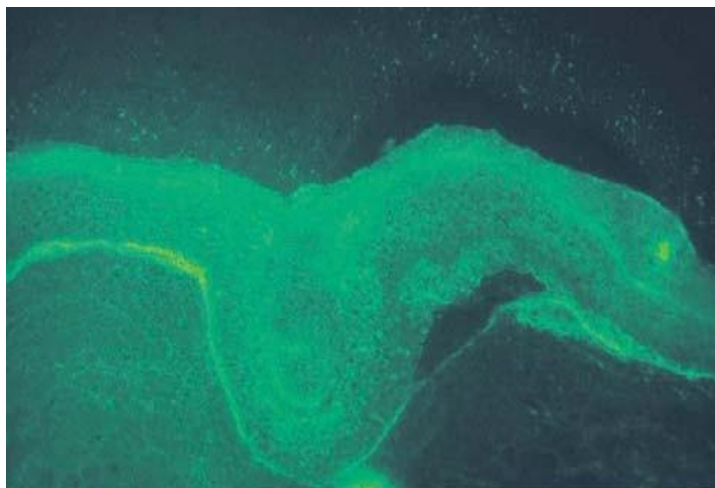
Plus intéressante est l'immunofluorescence directe ou test de la bande lupique (*lupus band test* : LBT).<sup>1</sup> Effectuée en peau saine découverte, elle montre typiquement une fluorescence linéaire de la membrane basale de l'épiderme liée à des dépôts d'immunoglobulines et de complément (Fig. 6). Cet examen est positif une fois sur deux. Il a été proposé comme test diagnostique, en particulier dans les formes paucisymptomatiques de la maladie lupique. Sa valeur pronostique est plus contestable.<sup>1</sup>



**Figure 22 : Éruption vasculitique des pulpes des doigts et paumes des mains.<sup>1</sup>**



**Figure 23 : Livedo réticulaire en position de décubitus.<sup>1</sup>**



**Figure 24 :** *Test de la bande lupique : immunofluorescence directe de peau saine. Dé- pôts linéaires d'immunoglobulines G (IgG) sur la membrane basale.<sup>1</sup>*

### **A. Livédo racémeux**

Cette lésion particulière est fortement liée à la présence d'APL et tire donc son origine d'une atteinte vasculaire thrombotique. Très souvent, il sera également associé à des troubles cardiaques et / ou aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales.<sup>1</sup>

Le terme livedo désigne l'apparition d'un érythème souvent violacé qui dessine un réseau en maille. La peau prend alors un aspect marbré constitué de mailles violacées qui délimitent des zones de peau à coloration normale.

Le livédo que l'on observe au cours du LE est un livedo racémeux (ou ramifié), c'est-à-dire qu'il sera constitué de grandes mailles irrégulières, ouvertes formant des cercles incomplets, asymétriques et diffus. On retrouve cette lésion principalement sur les membres et le tronc.<sup>1</sup>

Ce livedo ne nécessite pas l'instauration d'un traitement particulier mais il peut aider à poser un diagnostic et donc à instaurer un traitement vis-à-vis du LE.<sup>1</sup>

L'image ci-dessous (Fig 25) représente un livedo racémeux au niveau des jambes :

---

<sup>1</sup> FRANCES C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides. Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie 2013 ; 225 : 15-20.



**Figure 25 : Livedo raceméus au niveau des jambes. [b']**

### **B. Hémorragies en flammèches :**

Il existe plusieurs hémorragies en flammèches. Cependant, au cours du LE, il s'agira quasiment exclusivement d'hémorragies en flammèches multiples sous unguéales.<sup>1</sup>

Le terme d'hémorragie est ici impropre car il s'agit en réalité de microthromboses ou de manifestations emboliques.

Ces hémorragies forment des lésions purpuriques, linéaires qui sont situées principalement au niveau du tiers externe de l'ongle et dans l'axe des rainures du lit unguéal. Il est important de noter que ces lésions ne régressent pas suite à l'application d'une pression. Cette atteinte de l'ongle est fortement liée à la présence d'APL. Ainsi, l'apparition brutale de plusieurs de ces hémorragies en flammèche sur de multiples doigts est très souvent le signe d'un événement systémique grave tel qu'une thrombose veineuse profonde ou une importante poussée lupique.<sup>1</sup>



L'image ci-dessous (Fig 26) illustre ces hémorragies en flammèches multiples de l'ongle :



**Figure 26 : Hémorragies en flammèches multiples sous unguéales. [c']**

### **C. Nécroses cutanées extensives**

Ces nécroses cutanées extensives sont le plus souvent superficielles et débutent de manière brutale. Dans un premier temps, un purpura nécrotique apparaît avant de laisser rapidement sa place à une plaque escarotique noirâtre et présentant à sa périphérie un liseré purpurique.

Si l'on pratique une biopsie de la bordure purpurique, on retrouve alors de multiples thromboses des vaisseaux du derme et de l'hypoderme. Ces lésions sont le plus souvent localisées au niveau du visage (nez, joues, oreilles), des membres ou encore des fesses. Ce phénomène est une fois encore très lié à la présence d'APL.<sup>1</sup>

L'image ci-dessous (Fig 27) nous montre une telle lésion au niveau d'un bras :



**Figure 27 : Nécrose cutanée extensive.<sup>1</sup>**

#### **D. Ulcère de la jambe**

L'apparition d'un ulcère de la jambe est fortement liée à la présence d'APL et notamment via les anticorps anticardiolipine. Il existe deux mécanismes principaux à l'origine de cet ulcère : la vascularite ou la présence d'une thrombose profonde et/ou superficielle. Afin d'en déterminer l'origine, il est recommandé d'effectuer un doppler artériel et veineux des membres inférieurs mais aussi une biopsie du bord de la lésion. D'autres ulcérations cutanées sont également possibles.<sup>1</sup>

L'image ci-dessous (Fig 28) montre un ulcère de la jambe :



**Figure 28 : Ulcère de la jambe. [d']**

### **E. Urticaire**

L'apparition de lésions d'urticaire est estimée à environ 10% chez les patients lupiques. Histologiquement, ces lésions sont la conséquence d'une vascularite leucocytoplastique des vaisseaux superficiels du derme. Ces lésions sont associées à un complément bas et à la présence d'anticorps anti-C1q. Plus rarement, l'apparition d'un œdème de Quincke est possible.<sup>1</sup>

### **F. Syndrome de Raynaud**

Le syndrome de Raynaud (Fig 29) est retrouvé chez environ 20% des patients lupiques. Ce phénomène est un trouble de l'irrigation des extrémités qui se manifeste par des crises de pâleur, une sensation importante de froid, des douleurs et des troubles à la cicatrisation.

Ces symptômes sont en réalité la conséquence d'un resserrement brutal des artérioles distales diminuant ainsi l'irrigation sanguine des extrémités des membres.<sup>1</sup>



**Figure 29 : Syndrome de Raynaud (Patiente atteinte d'une sclérodermie généralisée).  
[e']**

Il est important de noter que ce syndrome de Raynaud peut précéder de longue

date l'apparition des autres atteintes cutanées. Pour cette raison, une personne développant un syndrome de Raynaud tardif (> 30 ans) doit nécessiter une attention particulière du médecin.<sup>1</sup>

L'apparition d'une nécrose digitale des extrémités doit faire suspecter une thrombose ou une vascularite associée au syndrome de Raynaud.<sup>1</sup>

### **II.3.3.2 Lésions non vasculaires**

#### **A. Alopécie**

La principale lésion non vasculaire du LE est une alopécie correspondant à une chute diffuse des cheveux appelée effluvium télogène. Cette chute des cheveux survient généralement pendant ou trois mois après une importante poussée lupique. Le cuir chevelu est alors clairsemé ; il est très rare d'aller jusqu'à une alopécie totale. Il est important de noter que contrairement à l'alopécie cicatricielle du lupus érythémateux discoïde, cette effluvium télogène est résolutif après traitement de la poussée.<sup>1</sup>

En dehors de la zone d'alopécie, les cheveux seront fins et fragiles avec une tendance importante à se casser. De plus, une bande de cheveux particulière peut apparaître à la périphérie du cuir chevelu appelée cheveux lupiques qui mesureront environ un demi-centimètre.<sup>1</sup>

#### **B. Manifestations rhumatologiques**

Les manifestations rhumatologiques du lupus systémique sont souvent utilisées dans un but diagnostique car elles ont une chronologie d'apparition très précoce.<sup>2</sup>

En effet, plus de 80 % des patients atteints de lupus systémique développeront des manifestations articulaires. Ces manifestations commencent le plus souvent par des douleurs articulaires diffuses (arthralgies) accompagnées généralement d'une inflammation de certaines articulations (doigts, poignets, genoux, chevilles). Ces arthralgies s'accompagnent d'un déverrouillage matinal mais qui, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, sera de courte durée. Ces douleurs sont fréquemment fugaces et peuvent facilement être confondues avec un rhumatisme articulaire aigu.

Enfin elles sont souvent migrantes, c'est-à-dire que la douleur se déplacera d'une articulation à une autre.<sup>1</sup>

Dans la plupart des cas, un phénomène d'arthrite (inflammation des articulations) se développe à hauteur de 75% des patients. Ces arthrites sont principalement aiguës mais on en dénombre un certain nombre qui deviendront chroniques (polyarthrites principalement). De plus elles sont généralement symétriques : l'inflammation apparaît des deux côtés de l'articulation touchée.

Il est à noter que ces arthrites n'entraînent presque jamais de destruction articulaire.<sup>1</sup>

### **C. Arthralgies et arthrites**

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, et résistent volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent de myalgies.

Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 80 % des malades au moment du diagnostic. Leur évolution est soit aiguë, volontiers fluxionnaire, soit subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires, rappelant des nodules rhumatoïdes. Elles sont parfois chroniques, réalisant trois aspects principaux : soit une synovite non destructrice et non déformante (5 % des malades vus en rhumatologie), soit une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5 % des cas) , sans destruction radiologique, soit plus rarement forme déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde (appelées parfois « rhupus »). On définit également des formes chroniques avec œdèmes volumineux des extrémités réalisant un tableau analogue à celui du rhumatisme œdémateux du sujet âgé ou RS3PE.

Dans la forme la plus fréquente de polyarthrite non érosive (50 % des malades vus en rhumatologie), l'examen du liquide synovial montre un liquide souvent peu cellulaire, deux à 5 000 éléments par mm<sup>3</sup>, où dominant des lymphocytes. Le complément synovial total est abaissé. L'image histologique de la synoviale est celle d'une inflammation subaiguë non spécifique, avec dépôts de fibrine à la



surface des franges, et hypertrophie des axes vasculaires.<sup>1</sup>

#### **D. Ténosynovites et ruptures tendineuses**

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% de nos patients. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une fois sur deux. Elles s'accompagnent une fois sur trois d'une arthropathie déformante de Jaccoud. Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés : corticothérapie prolongée, prise de quinolones, hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale. L'étude histologique ne montre pas de lésions de vascularite.<sup>1</sup>



**Figure 30 :Polyarthrite déformante non érosive (main de Jaccoud).**



Figure 31 :



Figure 32 : Arthrites des doigts. [a]

### E. Manifestations osseuses

Ces manifestations surviennent généralement plus tard que les manifestations dermatologiques et cutanées.<sup>1</sup> On dénombre deux types d'atteintes osseuses distinctes :

- C.1 l'ostéonécrose aseptique
- C.2 l'ostéopathie fragilisante.

### **E.1 L'ostéonécrose aseptique**

Leur fréquence clinique moyenne est de 10 à 15 %, [66] mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'imageries par résonance magnétique (IRM) systématiques a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux (44 %) survenant dès le premier mois de corticothérapie (Fig. 9).<sup>1</sup> Leur date de découverte clinique est variable, en moyenne 2 ans après le début reconnu du lupus. Les os les plus souvent touchés sont par ordre de fréquence décroissante : l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale, mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe. La bilatéralité est fréquente, ainsi que les atteintes multiples. La symptomatologie est identique à celle des formes idiopathiques.

Le rôle favorisant des fortes doses de corticoïdes est souligné par tous les auteurs (40 mg de prednisone par jour chez 93 % des malades de Zizic et al.). Pour certains auteurs, intervient également la dose cumulative des six premiers mois de traitement. D'exceptionnelles ostéonécroses ont été rapportées chez des lupiques n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes.<sup>1</sup> On a incriminé sans preuve l'existence d'une vascularite des vaisseaux épiphysaires.. Une thrombose pourrait être favorisée par la présence d'anticorps anti phospholipides.<sup>1</sup>

Leur caractère multiple et souvent massif, en particulier au genou, peut rendre compte de leur mauvaise tolérance fonctionnelle, conduisant à une arthroplastie dont les résultats mécaniques sont, en règle, bons.<sup>1</sup>

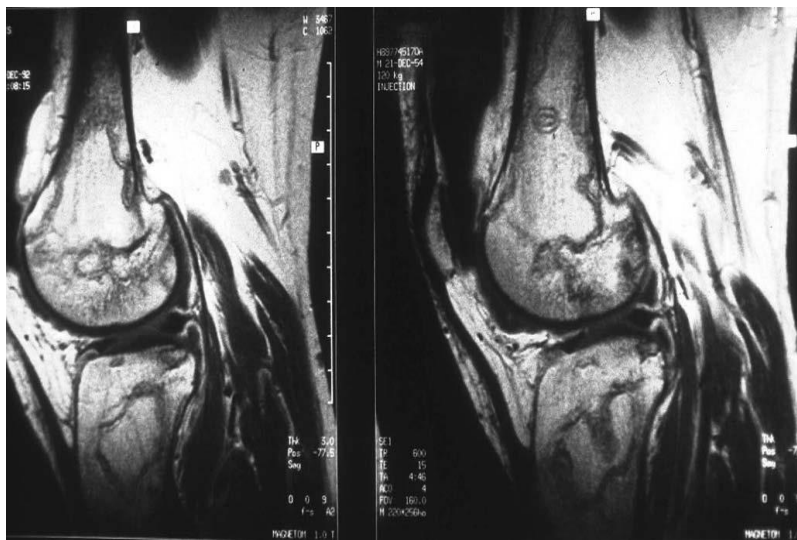
### **E.2 Osteopathie fragilisante**

L'ostéopathie fragilisante aussi appelée ostéoporose peut induire d'éventuelles fractures. Elle est le plus souvent consécutive à la prise de corticoïdes de manière chronique mais aussi à une carence en vitamine D, en calcium, à la ménopause ou encore à une réduction de l'activité physique.<sup>1</sup>



## F. Manifestations musculaires

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites de signes généraux et de manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est plus rare, mais dans ce cas, l'évolution peut être indiscernable d'une myosite primitive. Elle est habituellement modérée. L'histologie est celle d'une myosite interstitielle, très rarement il s'agit d'une myopathie vacuolaire, en l'absence de prise d'anti malariques de synthèse.<sup>1</sup>



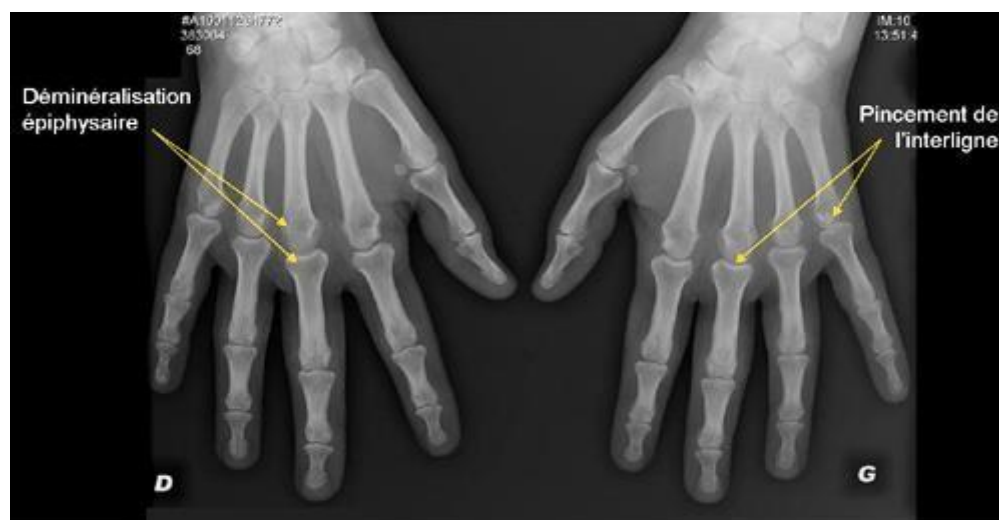
**Figure 33 :** Imagerie par résonance magnétique (IRM) (séquence T1) : infarctus épiphysaires multiples des deux genoux.

### F.1 Fibro-myalgie :

Une symptomatologie douloureuse répondant aux critères de fibro-myalgie est observée chez 5 à 12 % des lupus, plus souvent chez les sujets blancs que dans les populations noires américaines ou d'origine mexicaine.<sup>1</sup>



**Figure 34 :** Imagerie d'une ostéonécrose aseptique de la tête du fémur. [b]



**Figure 35 : Arthrographie des mains d'un patient atteint d'ostéoporose. [c]**

### **G. Manifestations rénales**

Les manifestations rénales ne sont que très rarement présentes lors de la découverte d'un lupus (15%). Cependant, lors de l'évolution de la maladie on les retrouve à hauteur de 40% des patients.<sup>1</sup>

L'atteinte rénale survient, dans la majorité des cas, au cours de la première année de la maladie, mais peut se manifester cliniquement plus tardivement à l'occasion d'une poussée.<sup>1</sup>

Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique impose une surveillance étroite des patients exposés à ce risque. Surveillance tous les 3 à 6 mois de la pression artérielle, de la créatininémie (ou de la clairance de la créatinine) et de la bandelette urinaire. Lorsqu'il apparaît une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale), une protéinurie significative ou une hématurie, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être envisagée.<sup>1</sup>

La symptomatologie de cette atteinte est celle d'une néphropathie glomérulaire ; La protéinurie est souvent massive, permanente au cours du nyctémère, avec le risque d'installer un syndrome néphrotique, notamment dans les formes sévères, accompagné d'œdèmes périphériques. Elle s'accompagne d'une hématurie souvent microscopique, parfois macroscopique et d'une leucocyturie. La

présence de cylindres (hématies altérées) est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire de l'hématurie. Une insuffisance rénale peut être présente initialement et avoir un caractère rapidement progressif.<sup>1</sup>

Les autres modes de présentation possibles de la néphropathie lupiques sont à prendre en considération lors de son diagnostic, comme ; la micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie),

- l'association au SAPL (HTA, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie),
- le syndrome pneumo rénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire),
- les formes inaugurales (telle la GN extra-membraneuse isolée, précèdent de quelques années l'apparition d'un véritable lupus extrarénal).

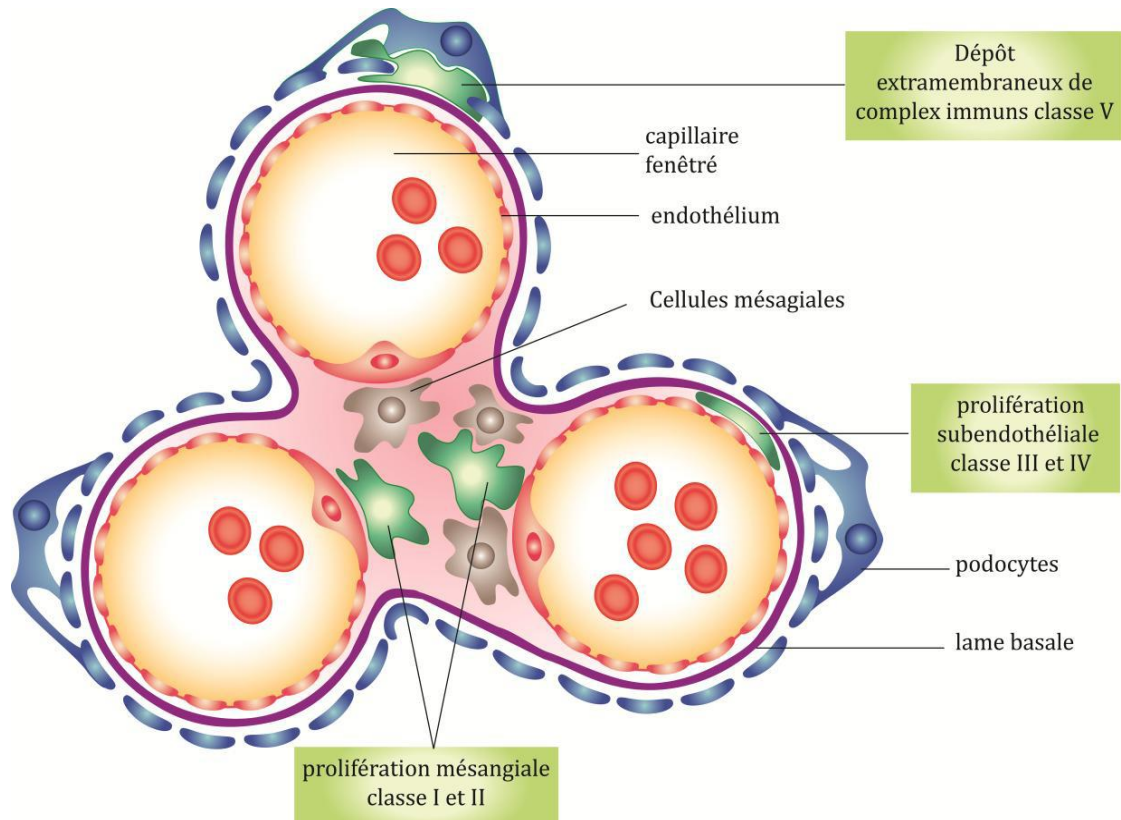
Dans ces cas où l'atteinte rénale peut être initialement la seule manifestation de la maladie, ce sont les examens biologiques plus spécifiques et la biopsie rénale qui permettront de rattacher l'atteinte glomérulaire au LED.<sup>1</sup>

Le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR, voire même selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux. En outre, l'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique, entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une PBR chez toute patiente atteinte de LED. En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère. La PBR demeure donc indispensable pour caractériser le type de néphropathie et guider le traitement.<sup>1</sup>

### **G.1 Classification histologique**

Les résultats des biopsies rénales systémiques réalisées chez des patients lupiques ont mis en évidence des atteintes du rein dans plus de 90% des cas. Cette atteinte rénale n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50% des cas. L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie.<sup>2</sup>

La biopsie rénale va permettre de classer histologiquement l'atteinte rénale et en particulier les lésions du glomérule. L'atteinte peut être restreinte aux cellules mésangiales (hypercellularité et dépôts immuns), affecter les cellules endothéliales (lésions glomérulaires) ou s'étendre aux cellules épithéliales ou podocytaires (lésions extra membraneuses).<sup>2</sup>



**Figure 36**

Plusieurs classifications ont été utilisées pour rapporter les atteintes glomérulaires du LED; qu'on abordera dans la partie suivante des examens biologiques.<sup>2</sup>

### **H. Manifestations neurologiques**

Il existe de nombreuses atteintes neurologiques répertoriées comme ayant un lien avec le LES. *L'American College of Rheumatology* a ainsi défini que l'on pouvait recenser 19 syndromes neurologiques pouvant être retrouvés au cours de la maladie. Parmi eux on retrouve 12 syndromes neurologiques centraux et 7 périphériques. (Voir ANNEXE 1).<sup>1</sup>

Les principaux syndromes décrits sont :

- des maux de têtes importants (céphalées)
- des convulsions, mouvements anormaux
- une dépression, confusion, problèmes de mémoire

### **I. Manifestations psychiatriques**

Elles posent le problème de leur origine proprement lupique. Leur fréquence varie entre 40 et 50 %. Elles peuvent être classées en trois catégories<sup>1</sup> :

Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique, et volontiers associées à une atteinte paroxystique ou déficitaire neurologique ;

Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire à une toxicité médicamenteuse (corticothérapie)<sup>1</sup>;

Les manifestations fonctionnelles, névrotiques, en rapport avec la personnalité du patient.<sup>1</sup>

Un comité « ad hoc » de l'ACR a proposé une nomenclature avec une définition de 19 manifestations neurologiques ou psychiatriques observées au cours du lupus (Tableau 2). Certaines de ces manifestations n'ont sans doute rien de spécifique pour le lupus systémique. Ainsi en proposant de supprimer les manifestations 4, 9 et 11 et en limitant les troubles cognitifs (n° 10) aux formes modérées et sévères et les polynévrites (n° 19) aux formes confirmées par un électromyogramme, une équipe finlandaise a ramené la sensibilité de ces critères de 91 à 46 % en augmentant leur spécificité de 46 à 96 %.<sup>1</sup>

Les examens complémentaires sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations à la maladie lupique elle-même. Le fond d'œil peut montrer des exsudats cotonneux ou des nodules dysoriques (Fig. 36) associés constamment à un lupus cliniquement actif.<sup>1</sup> Le liquide céphalorachidien (LCR) est anormal dans un tiers des cas environ avec une hyperprotéinorachie modérée, une pléiocytose beaucoup plus rarement.<sup>1</sup> La baisse du C4 ou la présence du complexe d'activation

terminale SC5b-9 dans le LCR témoignerait d'une atteinte du système nerveux central. Plus simplement, une augmentation des IgG témoignerait également d'une synthèse locale.<sup>1</sup> L'électroencéphalogramme et la tomодensitométrie sont de peu de secours. La scintigraphie cérébrale au technétium est sans intérêt. On insiste en revanche plus récemment sur les techniques d'études du flux sanguin cérébral régional par scintigraphie d'émission photonique, avec coupe tomographique assistée par ordinateur (single photon emission tomography [SPECT]) ou encore le PETscan ou tomoscintigraphie avec émission de positons.<sup>1</sup> Plus accessible est l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (Fig. 37).

Cependant toutes ces techniques ne sont pas discriminantes entre un lupus cérébral actif et inactif, et détectent même des signaux anormaux chez des lupiques indemnes de toute manifestation cérébrale clinique.

Parmi les marqueurs immunologiques on insiste sur les anticorps anti ribosomes de type P qui, pour certains auteurs, seraient un marqueur des atteintes psychiatriques en particulier dépressives du lupus et sur les anticorps anti phospholipides (anticoagulant circulant et anticardiolipide) associés aux accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires (AVC/AIT), à la chorée, aux myélites transverses et, pour certains, aux migraines sévères et aux troubles cognitifs caractérisés et certaines démences vasculaires.<sup>1</sup>

Quelles que soient les imperfections des examens complémentaires, ils doivent permettre de dépister précocement les complications infectieuses à expression neurologique dont on sait le pronostic défavorable chez les lupiques.

D'une manière générale, une grande partie des syndromes neurologiques observés peuvent être reliés à l'apparition d'un stress suite à l'annonce du diagnostic.<sup>1</sup>

Enfin dans de très rares cas, le patient peut développer une psychose qui se traduit par une déstabilisation mentale importante accompagnée d'une altération des sentiments et de la pensée.<sup>1</sup>



**Tableau 5. – Syndromes neuropsychiatriques observés dans le lupus systémique.<sup>1</sup>**

---

*Système nerveux central*

**Méningite aseptique**

**Maladie cérébrovasculaire**

**Syndrome démyélinisant**

**Céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne)**

**Mouvements anormaux (chorée)**

**Myélite transverse**

**Convulsions**

**État confusionnel aigu**

**État anxieux**

**Atteinte des fonctions cognitives**

**Troubles de l'humeur**

**Psychose**

*Système nerveux périphérique*

**Polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré)**

**Atteinte du système nerveux autonome**

**Mononévrite/multinévrite**

**Myasthénie**

**Atteinte des nerfs crâniens**

**Plexopathie**

**Polynévrite**





**Figure 37 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (séquence T2) : neuro-lupus : Hyper signaux nombreux dans la substance blanche.**

## **J. Manifestations hématologiques**

### **J.1 Modification des organes lymphoïdes**

Des adénopathies sont présentes chez 20 à 60 % des patients. Elles témoignent de l'évolutivité de la maladie. Il s'agit de ganglions inflammatoires bénins, superficiels et plus rarement profonds. Une nécrose fibrinoïde est propre aux lupus aigus, mais doit faire évoquer l'association à un syndrome de Kikuchi. Une splénomégalie modérée est présente chez 10 à 20 % des patients, en dehors de toute hémolyse. La rupture spontanée est exceptionnelle.

L'infarctus splénique peut aboutir à un hyposplénisme, avec, à l'hémogramme, des corps de Jolly et des sphérocytes. Cette asplénie expose au risque infectieux pneumococcique, à prévenir par une vaccination préventive.<sup>2</sup>

**J.2 Modification de l'hémogramme :**

L'anémie est notée chez 25 à 50 % des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément est rare (5 %), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40 %). Le taux de récurrence est faible (4 pour 100 personnes-1 année-1). Elle s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps anti phospholipides. Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégalo-blastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.<sup>2</sup>

La leucopénie est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80 % des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40 % des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle. Une thrombopénie inférieure à 100 000 mm<sup>-3</sup> s'observe chez 10 à 50 % des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique, avec test de Dixon positif, elle est rarement très profonde, exposant à des accidents hémorragiques. La thrombopénie est plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 mm<sup>-3</sup>, volontiers associée à un syndrome des anticorps anti phospholipides, , avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques.<sup>2</sup>

**J.3 Troubles de l'hémostase**

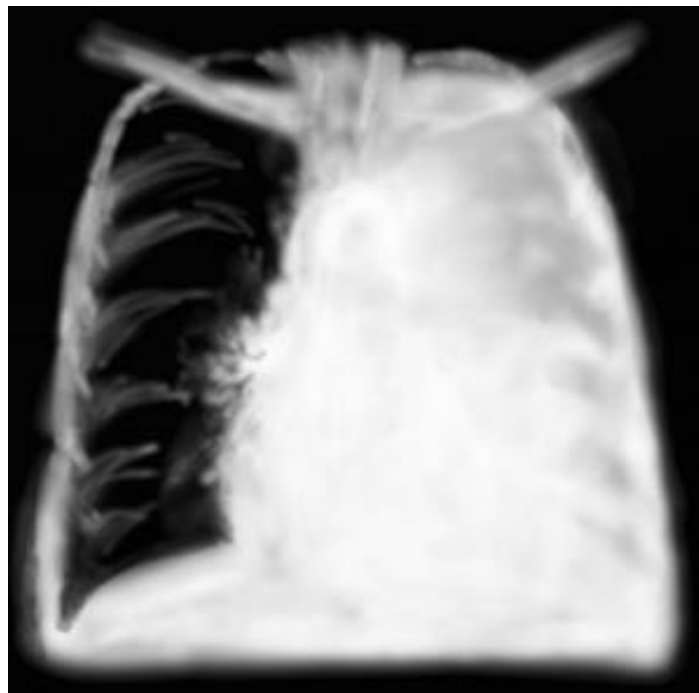
Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ 20 % et se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin (TCK) ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) non corrigé par l'addition volume à volume d'un plasma témoin que l'on peut sensibiliser par une incubation préalable à 37 °C.

L'antithrombinase est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides, et en particulier les thromboses veineuses.<sup>2</sup>

### **K. Manifestations respiratoires**

Le LES peut atteindre toutes les couches du système respiratoire : plèvre, parenchyme, voies aériennes, circulation et muscles pulmonaires. Cependant la grande majorité des atteintes respiratoires sont situées au niveau de la plèvre.<sup>2</sup>

Parmi les atteintes pleurales, on retrouve la pleurésie qui se caractérise par une inflammation du tissu. Le patient présentera alors très souvent une toux sèche ou une difficulté à respirer (dyspnée). Cette pleurésie est à l'origine d'une apparition de liquide autour du poumon (phénomène appelé épanchement pleural), lequel peut induire de forte douleur au niveau thoracique.<sup>2</sup>



**Figure 38 : Radiographie d'un épanchement pleural massif. [d]**

Plus rarement, une atteinte de la tension pulmonaire peut survenir entraînant une hypertension artérielle pulmonaire qui constitue une complication grave du LES. Sa survenue est étroitement liée à la prise de certains médicaments (oestroprogestatifs) mais également à la grossesse.<sup>2</sup>

### **L. Autres manifestations**

Diverses autres atteintes peuvent être retrouvées au cours de la maladie lupique : cardiovasculaires, digestives et hépatiques, ophtalmologiques ou encore musculaires.<sup>3</sup>

Au niveau cardiaque, les trois feuillets du cœur peuvent être touchés. Ainsi, le développement d'une péricardite (inflammation de la paroi externe du cœur) est relativement courant chez environ 30% des patients. Le patient se plaindra alors de fortes douleurs thoraciques pouvant être récidivantes.<sup>3</sup>

On retrouve ensuite la myocardite (inflammation du muscle cardiaque) à hauteur de 15% des malades. On observe alors à l'électrocardiogramme des troubles du rythme et/ou de conduction des signaux électriques. Le patient présentera des essoufflements accompagnés d'une sensation d'oppression thoracique. Il peut arriver que cette myocardite évolue vers une insuffisance cardiaque dans moins de 10% des cas.<sup>3</sup>

Enfin les endocardites sont possibles (inflammation des valves cardiaques). Toutes les valves peuvent être atteintes mais le plus souvent ce sera la valve mitrale puis la valve aortique. Les complications sont rares mais peuvent mener à des embolies.<sup>3</sup>



**Figure 39 :** *Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle.*

Au niveau vasculaire, on observe souvent une hypertension artérielle pouvant être soit primitive soit consécutive à une atteinte rénale, à la corticothérapie ou encore au SAPL. De même, les accidents thrombotiques sont très fréquents chez des patients lupiques présentant un SAPL. Enfin, les patients lupiques ont un risque accru d'athérosclérose accélérée qui constitue la première cause de décès tardif de la maladie. Les principales causes avancées seraient l'inflammation persistante des vaisseaux, le dépôt des complexes immuns et le SAPL.<sup>1</sup>

Au niveau digestif et hépatique, on retrouve de nombreuses manifestations qui sont le plus souvent hétérogènes et non spécifiques du LES. Ainsi, on peut citer les hépatites, les pancréatites ou encore les péritonites. De plus, il arrive que l'on observe une splénomégalie et / ou une hépatomégalie.<sup>1</sup>

Au niveau ophtalmologique, toutes les structures de l'œil peuvent être atteintes ainsi que les voies optiques. La rétine représente la structure optique la plus atteinte avec environ 10% des patients lupiques. Dans de rares cas (1%) une atteinte du nerf optique est retrouvée amenant une névrite optique. Une diplopie peut se développer en raison d'une atteinte du nerf oculomoteur.<sup>3</sup>



**Figure 40 : Fond d'œil : nodules dysoriques.**

Au niveau musculaire, on retrouve chez 70% des patients lupiques, une faiblesse musculaire accompagnée d'une myalgie observée lors d'examens de palpation.<sup>3</sup>

### II.4 Grossesse et contraception chez les lupiques

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus et inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse.<sup>1</sup>

#### II.4.1 Risque maternel

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. <sup>1</sup>La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post-partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre.

Cependant, il s'agit souvent de poussées peu sévères et nombre d'entre elles se manifestent soit par une thrombopénie modérée, soit par une hypertension artérielle avec protéinurie ou insuffisance rénale évoquant plutôt une maladie fœtoplacentaire qu'une véritable poussée lupique. Les études contrôlées récentes montrent une fréquence accrue de poussée à l'occasion d'une grossesse chez une lupique stabilisé. Il s'agit souvent de poussées peu sévères.

Le risque d'exacerbation est en revanche certain si la grossesse survient au cours d'un lupus non stabilisé par le traitement depuis au moins 6 mois, a fortiori s'il existe une atteinte rénale.<sup>1</sup> Il en est de même en cas de tentative de fécondation in vitro (FIVE) par les gonadotrophines ou le GnRHR effectuée alors que la maladie lupique a été dissimulée par la candidate à la FIVE.

---

<sup>1</sup> MATHIAN A., AMOURA Z. Quelle contraception pour une femme lupique ? Lupus érythémateux. Elsevier Masson 2013 ; 167-71.



Quoi qu'il en soit, rappelons qu'il est exceptionnel de proposer une interruption thérapeutique de grossesse pour le seul fait que la patiente est atteinte d'une maladie lupique.<sup>1</sup>

### II.4.2 Risque fœtal

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 % environ ; la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale.

Les morts fœtales non liées à une néphropathie lupique hypertensive sont habituellement associées à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardioline. Ces anticorps prédisposent à des avortements répétés, ceux-ci, dans des études rétrospectives, étant d'autant plus fréquents que le titre des anticorps antiphospholipides est augmenté. La chance de mener une grossesse à terme est d'autant plus élevée qu'il n'existe pas d'antécédent d'avortement lors des grossesses précédentes.<sup>1</sup>

Beaucoup plus rare est le risque de développer un bloc auriculoventriculaire congénital, conséquence d'une myocardite fœtale. Ces blocs surviennent exclusivement chez les enfants de mères porteuses d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou SS-B (La). La fréquence de cet accident est estimée à 1/60 au cours du lupus tout venant, à 1/20 si la mère est porteuse d'anti-SS-A (Ro), et à 1/6-1/3 si une grossesse précédente s'est déjà compliquée d'un bloc auriculoventriculaire congénital. Le lupus cutané néonatal est une éventualité plus rare. Il se développe également sur le même terrain immunologique.<sup>1</sup>

### II.4.3 Contraception :

Le risque de retentissement maternel de la grossesse chez une lupique non stabilisée impose une contraception efficace. Celle-ci fait appel en priorité aux progestatifs de synthèse, notamment minidosés, voire aux anti androgènes. En aucun cas, on n'utilisera de composés œstrogéniques, à plus forte raison s'il existe un syndrome des anti phospholipides.<sup>1</sup> Les méthodes physiques restent une



solution pour les intolérances ou contre-indications aux progestatifs.<sup>1</sup>

## **II.5 Complications du lupus erythemateux dissemine**

Par leur fréquence et leur gravité, elles tiennent une place importante dans la surveillance régulière des lupiques. Les infections sont la première cause d'admission des lupus en unités de soins intensifs. [83] Elles doivent être systématiquement évoquées devant toute fièvre, signes généraux ou localisation viscérale, avant d'envisager une manifestation proprement lupique. Elles sont à l'origine de 50 % de la morbidité. Un tiers des décès est imputable à une infection comme cause principale, contre 15 % pour les atteintes rénales ou les complications neurologiques. Une forte élévation de la protéine C réactive (CRP) chez un lupique fébrile doit systématiquement faire évoquer une surinfection. La moitié des germes responsables de la mortalité infectieuse sont des germes opportunistes, souvent de découverte anatomique.

Une fois sur cinq, plusieurs micro-organismes coexistent simultanément. Les germes en cause sont les bactéries surtout, plus rarement les mycoses, le *Pneumocystis carinii*, le cytomégalovirus, le virus herpétique.<sup>2</sup>

## **II.6 Examens paracliniques**

### **II.6.1 Examens biologiques**

Une fois la description clinique effectuée, le rôle des examens para cliniques sera d'étayer le diagnostic, de rechercher les atteintes les plus fréquentes et d'établir un diagnostic différentiel.

### **II.6.2 Examens permettant d'étayer le diagnostic**

#### **A. Anticorps anti-nucléaires**

Rappelons que les auto-anticorps du LES sont principalement dirigés contre les éléments nucléaires, d'où la formation d'auto-anticorps anti-nucléaire (AAN). La recherche de ces derniers est donc primordiale afin de poser un diagnostic : 98% des patients atteints de LES présenteront ces AAN. Cependant si l'absence de ces derniers rend improbable le diagnostic de LES, leur présence n'est pas pour autant

caractéristique de la maladie. On peut ainsi les retrouver dans d'autres maladies systémiques, viroses (cytomégalovirus par exemple), prise de certains médicaments (hydralazine, isoniazide, procaïnamide ...).<sup>1</sup>

La recherche de ces AAN se fait généralement par la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellule Hep-2 (*Human Epithelial cell line type 2*). Cette technique consiste à déposer le sérum du patient sur une lame contenant l'antigène des auto-anticorps recherchés. Après incubation et lavage de la lame, on ajoute des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par un fluorochrome. Ces anticorps iront alors se coupler avec les auto-anticorps nucléaires provenant du sérum du patient. Après un second lavage, la lecture est réalisée à l'aide d'un microscope à fluorescence qui captera l'émission de fluorescence du fluorochrome qui ne sera présente que s'il y a les auto-anticorps (Fig 41).<sup>1</sup>

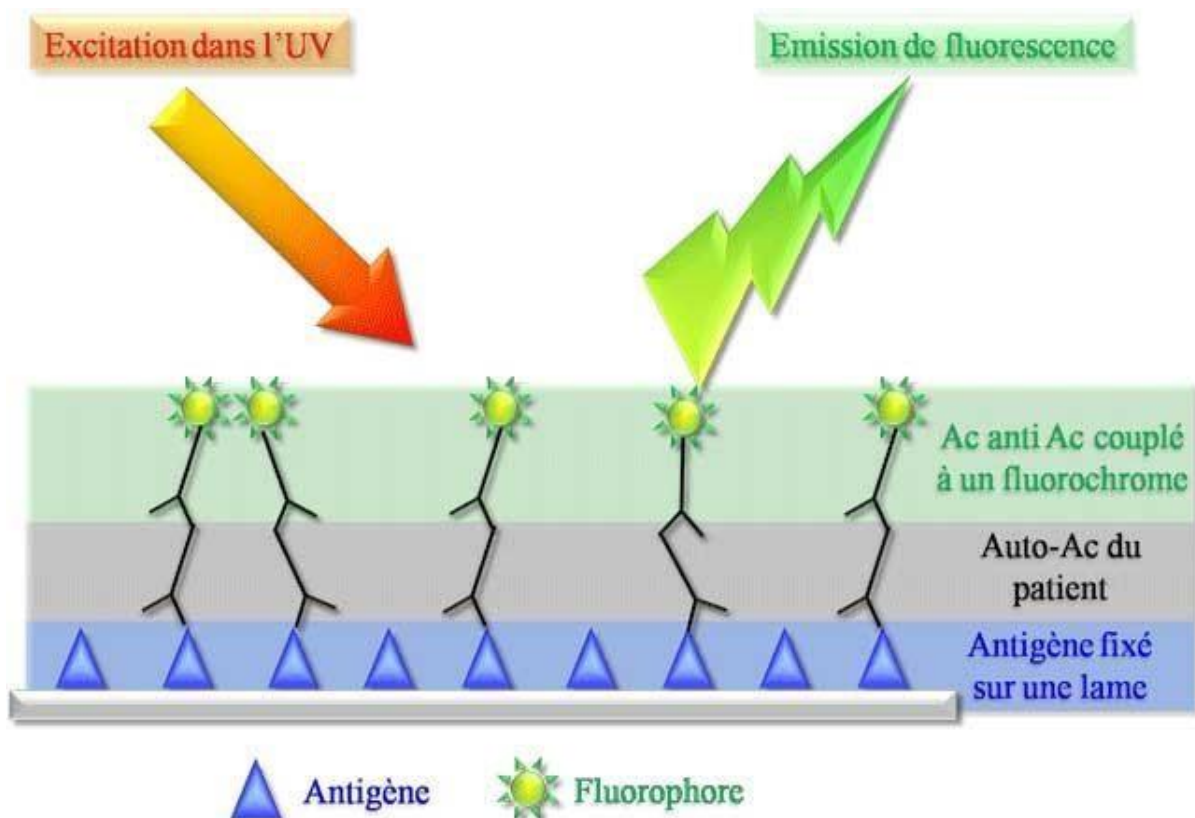


Figure 41 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte. [e]

Ce test se révèle positif dans le cas où le titre (inverse de la dernière dilution positive) sera supérieur au 1/80<sup>ème</sup>.

La spécificité des AAN doit alors être précisée. Le laboratoire d'analyse peut alors procéder à la recherche d'anticorps anti-ADN natif et ce même si la prescription d'examen biologiques ne le prévoit pas.<sup>1</sup>

### **B. Anticorps anti-ADN natif**

Bien que leur recherche soit plus souvent négatif que les précédents, en cas de positivité ils sont beaucoup plus significatifs.<sup>2</sup>

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

Test de Farr ou test radio-immunologique constitue le test de référence à l'heure actuelle de par sa forte spécificité.<sup>2</sup> Cette technique va utiliser de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope.

Dans une première étape le sérum du patient sera mis à incuber avec cet ADN double brin marqué.<sup>2</sup> Si le sérum contient des anticorps anti-ADN natif il se formera alors des complexes immuns.

La seconde étape consiste à ajouter un réactif capable de précipiter les complexes immuns qui sont alors récupérés après centrifugation, cette étape servant à éliminer le surnageant contenant de l'ADN double brin marqué, non lié à un anticorps.<sup>2</sup>

La dernière étape consiste à effectuer la lecture par mesure de la radioactivité du précipité, laquelle présente une proportionnalité entre la mesure observée et le taux d'anticorps anti-ADN natif.<sup>2</sup> Il est à noter que bien que cette méthode soit la méthode de référence, ce test présente des inconvénients liés à l'emploi des radioéléments et reste donc réservé à certains laboratoires spécialisés.<sup>2</sup>

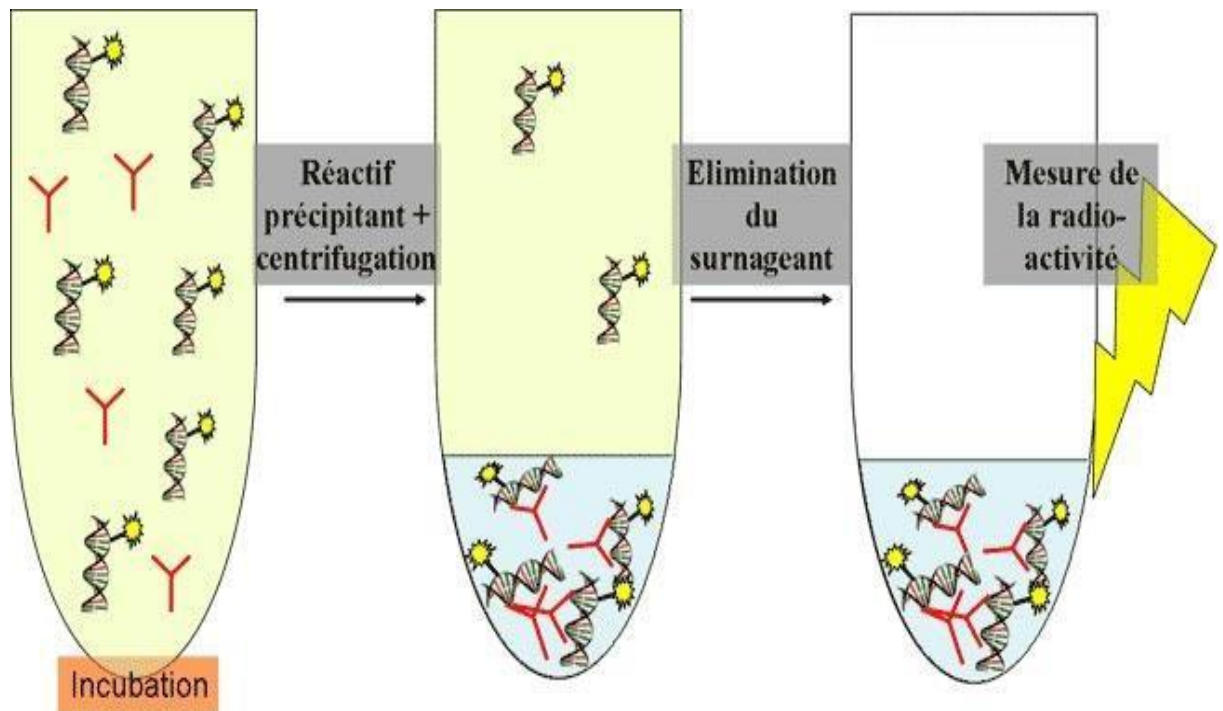


Figure 42 : Principe du test de Farr ou test radio-immunologique. [f]

Le test d'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* est un test souvent utilisé par les laboratoires n'ayant pas l'agrément pour l'utilisation des radioéléments.<sup>2</sup> Ce test présente une bonne spécificité ainsi qu'un coût très faible. Le principe est le même que le test utilisé pour la recherche des AAN.<sup>2</sup> On utilisera comme substrat initial un protozoaire flagellé : *Crithidia luciliae*.

Ce parasite a la particularité de posséder un kinétoplaste riche en ADN bicaténaire qui peut être comparé à une mitochondrie. Les anticorps anti-ADN natif viendront alors se fixer sur cet ADN bicaténaire. Cette technique permet un dosage semi-quantitatif des anticorps.

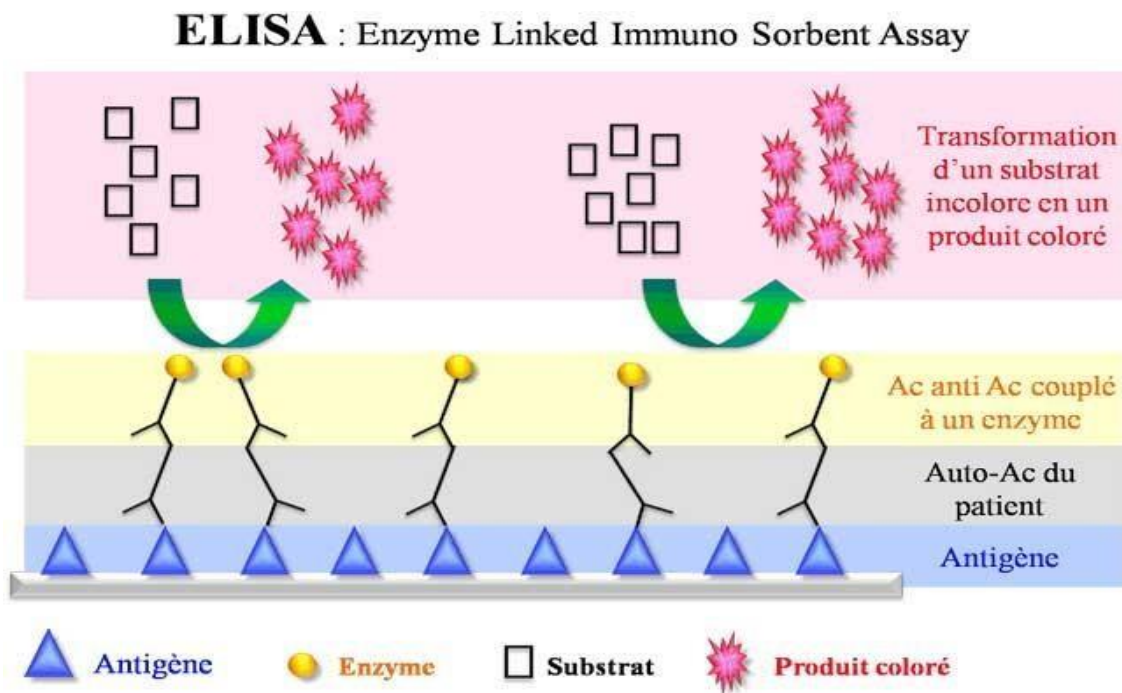
Cependant des inconvénients ont pu être décrits comme : la présence de faux positifs liés à la présence d'anticorps anti-histones, la spécificité inférieure à celle du test de farr, la difficulté de lecture de la fluorescence entre noyau, base du flagelle et kinétoplaste pouvant générer de faux positifs.<sup>2</sup>

Le test ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) est un test immunoenzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité

rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LES. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient. Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'ADN bicaténaire.

On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incuber. Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme.

Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui générera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Fig 43).<sup>2</sup>



**Figure 43 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA. [g]**

Ainsi devant un examen clinique faisant penser à un LES, la présence d'un titre d'AAN positif associée à la positivité de l'un des tests des anticorps anti-ADN natif permet de poser le diagnostic de LES. Cependant l'absence de ces anticorps n'exclut pas pour autant le diagnostic.<sup>2</sup>

### **C. Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles :**

Aussi appelé Anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens), ces anticorps sont le plus souvent dirigés contre certains éléments particuliers du noyau : les ribonucléoprotéines nucléocytoplasmiques. Il en existe trois types principaux : les anti-Sm, anti-Ro/SSA et anti- La/SSB.<sup>2</sup>

Les anti-Sm font référence à l'antigène Smith baptisé ainsi car il fut découvert chez une patiente présentant un LES en 1959, Stéphanie Smith. Cet antigène est en fait un complexe d'acide ribonucléique (ARN) associé à de nombreuses protéines. Chez les patients atteints de LES, 30% d'entre eux développeront ces anticorps-anti-Sm, hautement spécifiques du LES.<sup>1</sup>

Les anti-Ro/SSA et anti-La/SSB font référence à deux protéines particulières : la protéine SSA mesurant 60kDa et la protéine phosphorylée SSB de 48 kDa. Ces deux protéines sont associées au complexe ribonucléoprotéique et jouent un rôle dans la transcription et l'élongation des ARNm. Les anti-SSA seront présents dans 30 à 50% des cas de LES. Ils sont que très peu spécifiques de la maladie car on peut également les retrouver dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans le syndrome de Gougerot-Sjogren. Il en va de même pour les anti- La/SSB que l'on retrouvera à hauteur de 18 à 28% au cours d'un LES. Il est important de noter que ces deux types d'anticorps sont souvent retrouvés chez les patients atteints de LES qui présentent des lésions cutanées.<sup>1</sup>

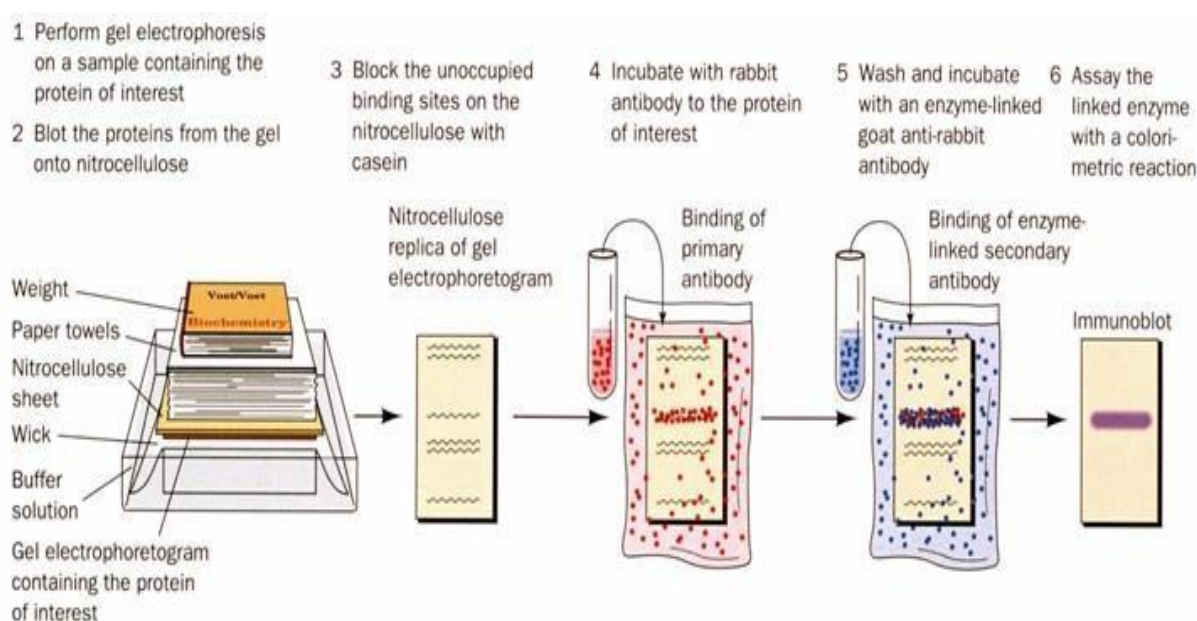
La technique pour détecter ces anticorps sera l'immuno-empreinte aussi couramment appelé « Western Blot ». Cette technique présente l'avantage d'associer deux méthodes : le pouvoir de séparation de l'électrophorèse et la sensibilité de l'immunodétection.<sup>1</sup>

Dans un premier temps différentes protéines jouant le rôle d'antigène sont mises sur un gel d'électrophorèse. Après application d'un courant électrique les divers éléments seront séparés selon leur poids moléculaire. Plus un élément sera lourd, plus sa vitesse de migration sera faible. Une fois cette étape réalisée les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose ou de PVDF



(Polyvinylidene fluoride). Par la suite, on réalise le blocage de la membrane afin de limiter les interactions non spécifiques entre anticorps et membrane. Ce blocage se réalise dans une solution de protéines concentrées.

On ajoute alors le sérum du patient sur la membrane puis on laisse incuber. Il se crée alors des liaisons entre les protéines jouant le rôle d'antigène et les anticorps éventuels présents dans le sérum du patient. Enfin dans une dernière étape, des anticorps secondaires marqués dirigés contre les anticorps que l'on souhaite observés sont ajoutés afin de révéler leur position sur le gel.<sup>1</sup>



**Figure 44 : Principe du « Western Blot » [11]**

L'absence d'anticorps-antigènes nucléaires solubles n'exclut pas le diagnostic de LES. Leur présence peut soit le confirmer soit l'assurer avec les anticorps anti-Sm.<sup>1</sup>

#### **D. Anticorps anti-phospholipides :**

Environ 30% des patients lupiques présentent un type particulier d'anticorps : les anticorps anti-phospholipides (AAP). Pour rappel, les phospholipides sont des composants normaux des membranes cellulaires de l'organisme. Le développement de ces anticorps induit la survenue de thromboses artérielles et veineuses, d'avortements répétés ainsi que de thrombopénies.

Tous les phénomènes cliniques ou biologiques induits par ces anticorps sont regroupés sous un terme défini par Harris en 1987 : le syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Il est important de souligner que ce SAPL n'est pas retrouvé que dans le LES mais peut également survenir de manière autonome : on parle alors de syndrome primaire des antiphospholipides par opposition avec le syndrome secondaire des antiphospholipides retrouvé lors d'un LES.<sup>2</sup>

Le groupe des AAP est composé d'un groupe large et multiple d'immunoglobulines directement dirigées contre des structures phospholipidiques et/ou contre des protéines associées aux phospholipides. Il existe trois types principaux d'anticorps retrouvés dans le SAPL associé à un lupus :

- anticoagulant circulant de type lupique : dans la population générale cette anomalie est retrouvée à hauteur de 2%. La présence de ces anticorps est détectée par allongement du temps de céphaline activé (TCA), c'est-à-dire, par un allongement du temps de saignement. Cette anomalie n'est alors pas corrigée par un excès de plasma normal mais par un excès de phospholipides. Paradoxalement, ces personnes auront un risque accru de thromboses.<sup>2</sup>
- anticorps anticardioline d'isotype IgG et IgM : ces anticorps portent le nom d'« anti-cardiolipine » car on utilise un antigène particulier pour les détecter durant les tests ELISA : la cardiolipine. Ces anticorps, tout comme les suivants, sont potentiellement thrombogènes..<sup>2</sup>
- anticorps anti-b2glycoprotéine 1 d'isotype IgG et IgM : ces anticorps sont eux aussi détectés par le test ELISA et peuvent être à l'origine de thromboses.<sup>2</sup>

### **E. Dosage du complément CH50 et fractions C3 et C4 :**

Le système du complément est un ensemble composé d'au moins 20 protéines, impliqué dans la réponse immunitaire non spécifique.

Dans la maladie lupique on recherchera une hypocomplémentarité qui aura pour conséquence principale, une diminution de la clairance des complexes immuns, lesquels se déposeront directement dans les tissus. Elle est retrouvée fréquemment et

peut être due à deux mécanismes principaux :

- un déficit constitutionnel primaire, le plus souvent familial, de l'une des fractions du complément : ce déficit prédispose le patient à développer un lupus.
- un déficit secondairement acquis : ce déficit sera dû à une consommation élevée du complément qui sera fixé puis activé par les complexes immuns du LES. On observera donc une chute du complément hémolytique total associé ou non à une chute des fractions C3 et C4 notamment lors des poussées lupiques.<sup>1</sup>

*Rq : Ce dosage du complément et de ses fractions évolue au cours de la maladie, il peut donc être utilisé comme marqueur évolutif à l'exception des patients porteur d'un allèle dit « nul » du facteur C4 ; en effet la concentration en C4 sera alors fortement abaissée en permanence même hors contexte de maladie.<sup>1</sup>*

### **F. Autres examens biologiques :**

La réalisation de divers autres examens biologiques est courante afin de rechercher un syndrome inflammatoire :

- *C Réactive Protéin* (CRP).
- Vitesse de sédimentation.
- Hyperfibrinémie.
- Hyper alpha-2 globulinémie.

De même on effectue une électrophorèse des protéines afin de rechercher une hypergammaglobulinémie polyclonale.<sup>1</sup>

### **II.6.3 Examens permettant de rechercher les atteintes les plus fréquentes**

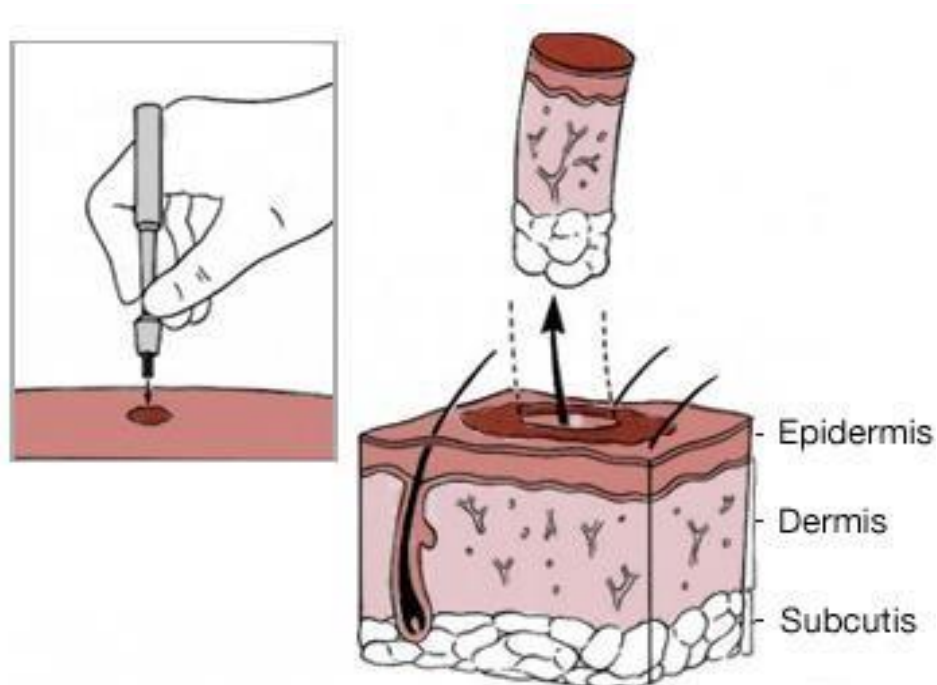
Tous ces examens ne seront réalisés qu'en présence de lésions de l'organe pouvant faire suspecter un LES. Les principaux examens réalisés porteront sur les atteintes cutanées, ostéo-articulaires, rénales, neuropsychiatriques, cardiaques, respiratoires et hématologiques.

#### **II.6.3.1 Atteintes cutanées**

En cas d'atteintes cutanées, l'examen de référence sera la biopsie cutanée.

Cet examen est fortement recommandé dans les cas suivants : purpura vasculaire, ulcération, lésions atrophiques.

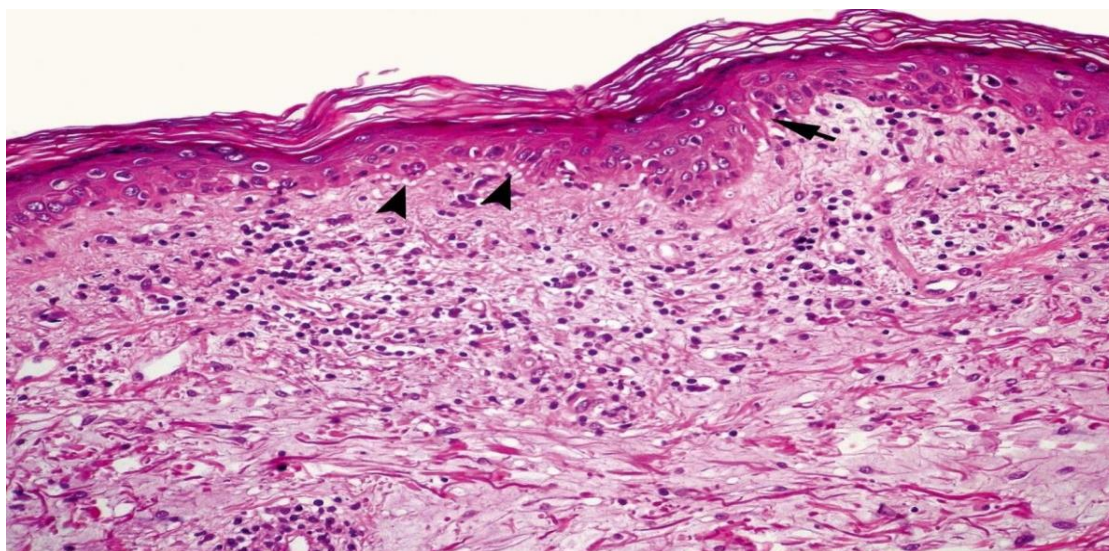
Cette biopsie cutanée consiste à récupérer une « carotte » transversale de la peau contenant l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Fig 45). Il existe plusieurs techniques pour réaliser cette biopsie.<sup>1</sup>



**Figure 45 : Principe de la biopsie cutanée. [h]**

Par la suite, on utilisera une méthode immunologique : l'immunofluorescence cutanée directe. Son objectif sera de rechercher l'éventuelle présence d'auto-anticorps et/ou du complément présent au niveau cutané. En cas de présence de ces éléments, cette technique permettra de confirmer ou d'infirmer la nature lupique de la lésion.<sup>1</sup>

Une observation d'une coupe histologique de la peau (Fig 46) peut également aider à déterminer la nature lupique de la lésion :



**Figure 46 : Observation microscopique d'une coupe de peau après la technique d'immunofluorescence directe. [i]**

*Rq : La flèche montre l'infiltrat lymphocytaire responsable de la mort par apoptose des kératinocytes de la couche basale. La pointe la flèche montre quant à elle le phénomène de vacuolisation de la jonction dermo-épidermique.*

### **II.6.3.2 Atteintes ostéo-articulaires :**

Au niveau des atteintes articulaires, la radiographie ne présente que très peu d'intérêt du fait que le LES n'induit pas de destruction ou de déformations de l'articulation.<sup>1</sup>

Au niveau osseux, la recherche d'une ostéonécrose de la tête fémorale peut être réalisée avec différentes techniques : radiographie de la hanche, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM.<sup>1</sup>

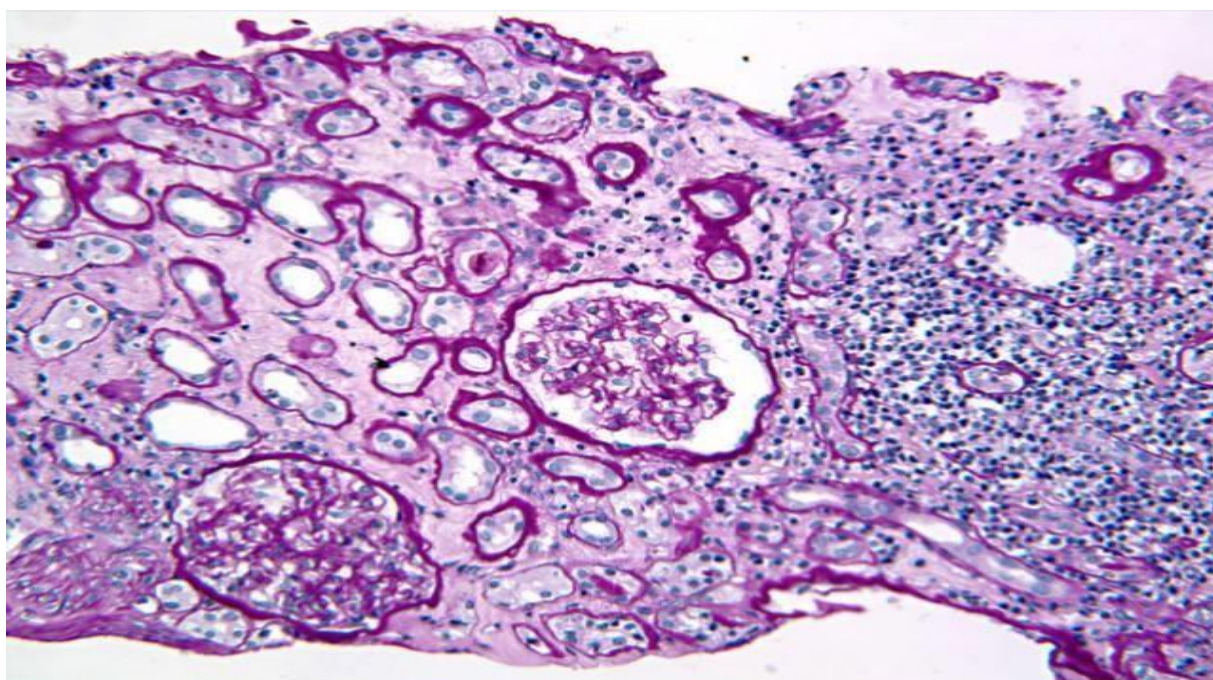
### **II.6.3.3 Atteintes rénales**

Comme vue précédemment, la surveillance des urines est la première étape dans le diagnostic de l'atteinte rénale. Les facteurs de suivi seront donc la créatininurie ainsi que la protéinurie. On définira alors un ratio protéinurie/créatininurie ainsi que la protéinurie des 24 heures. En pratique, la protéinurie des 24 heures est beaucoup plus utilisée. En parallèle, une étude du sédiment urinaire via ECBU (Examen CytoBactériologique des Urines) permettra de



mettre en évidence une éventuelle hématurie, leucocyturie et de cylindres urinaires.<sup>1</sup>

Dans le cas où une protéinurie des 24 heures serait supérieure à 0,5 g/jour et que le contexte infectieux a été écarté, il est alors recommandé d'effectuer une biopsie rénale. Cette biopsie rénale est un examen difficile à réaliser et demande donc du personnel compétent pour pouvoir l'effectuer. Le plus souvent elle sera réalisée par voie percutanée mais si le patient montre des troubles de l'hémostase alors la voie utilisée sera la voie transjugulaire. Une fois le prélèvement récupéré, la biopsie rénale devra comporter un examen en microscopie optique (Fig 47) et un en immunofluorescence. L'étude histologique montre principalement des atteintes glomérulaires même si toutes les parties du rein peuvent être touché par le LES.<sup>1</sup>



**Figure 47 : « Carotte » d'une biopsie rénale vue au microscope optique. [j]**

Depuis 2003, la *Society of Nephrology/ Renal Pathology Society* (ISN/RPS) a élaboré une classification des glomérulonéphrites lupiques (GNL) présentant 6 classes principales. Ces six classes sont définies selon les observations en microscopie optique et/ou en immunofluorescence. Voici cette classification :



**Tableau 6 : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003).**

Classe	Nom	Description
<b>I</b>	GNL mésangiale minime	Glomérule normal en microscopie optique Dépôts immuns dans le mésangium en IF
<b>II</b>	GNL mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale pure en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
<b>III</b>	GNL focale	Prolifération endo et extracapillaire touchant moins de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
	GNL diffuse	Prolifération endo et extracapillaire touchant plus de 50% des glomérules en MO Dépôts immuns mésangiaux en IF
<b>IV</b>	GNL extramembraneuse	Dépôts immuns sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires en MO ou en IF. Doit toucher plus de 50% des glomérules et plus de 50% de la surface glomérulaire
<b>VI</b>	GNL scléreuse avancée	Plus de 90% des glomérules sont complètement sclérosés, sans activité résiduelle

D'une manière schématique, les classes I et II ne toucheront que le mésangium avec une hypercellularité et la présence de dépôts immuns. Dans les classes III et IV, c'est les cellules endothéliales qui seront touchées à travers une destruction de ces cellules mais aussi de la barrière capillaire qui pourra alors permettre l'infiltration de cellules inflammatoires. La classe V quant à elle sera secondaire à une atteinte des cellules endothéliales. Enfin la classe VI verra une sclérose presque complète des glomérules qui ne pourront donc plus assurer leur rôle de filtration.<sup>1</sup>

*Rq : la classification distingue les lésions actives des lésions chroniques dans les classes III et IV. L'association des deux est également possible.<sup>1</sup>*

#### **II.6.3.4 Atteinte neuropsychiatrique**

Il n'existe pas de réels examens biologiques permettant de confirmer un neurolupus en raison de l'absence d'auto-anticorps spécifiques de ces atteintes. Certaines études tendent à montrer l'implication des anticorps *Anti-Actin-Related Proteins* (Anti-ARP) en cas de troubles cognitifs et psychiatriques mais leur valeur

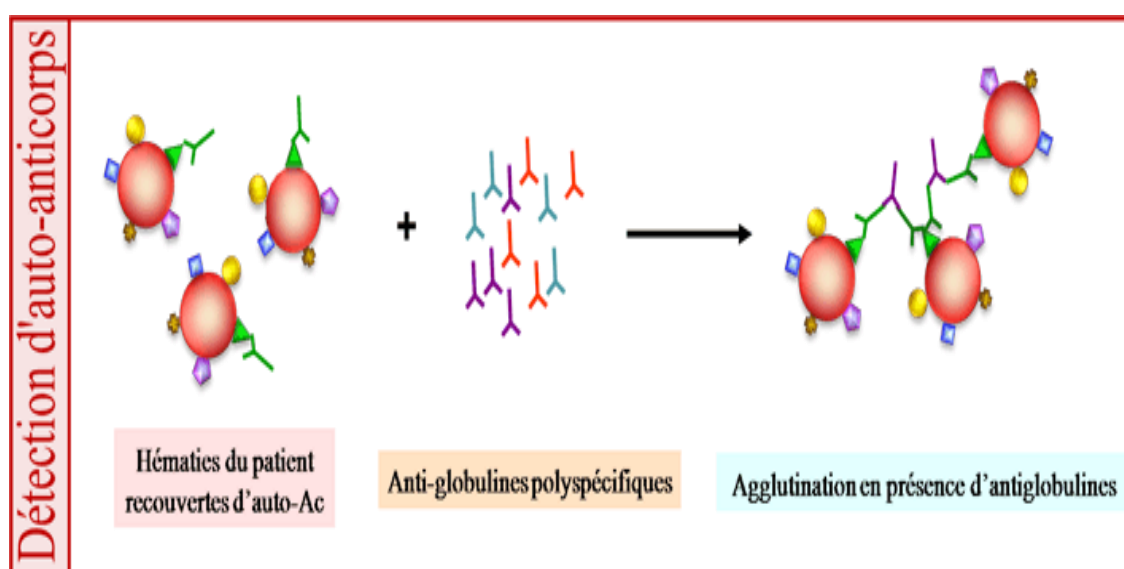
diagnostic doit encore être étudiée. Le diagnostic repose donc essentiellement sur l'aspect clinique.<sup>1</sup>

Cependant il est important d'exclure une éventuelle infection en réalisant le plus souvent une ponction lombaire avec étude du liquide céphalo rachidien. De même en cas d'atteinte centrale du système nerveux, une IRM ou un scanner cérébral seront réalisés dans le but de rechercher d'éventuelles atteintes de la substance blanche. Un électroencéphalogramme peut également aider à confirmer le diagnostic mais les altérations du tracé ne seront que peu spécifiques.<sup>1</sup>

### **II.6.3.5 Atteinte hématologique**

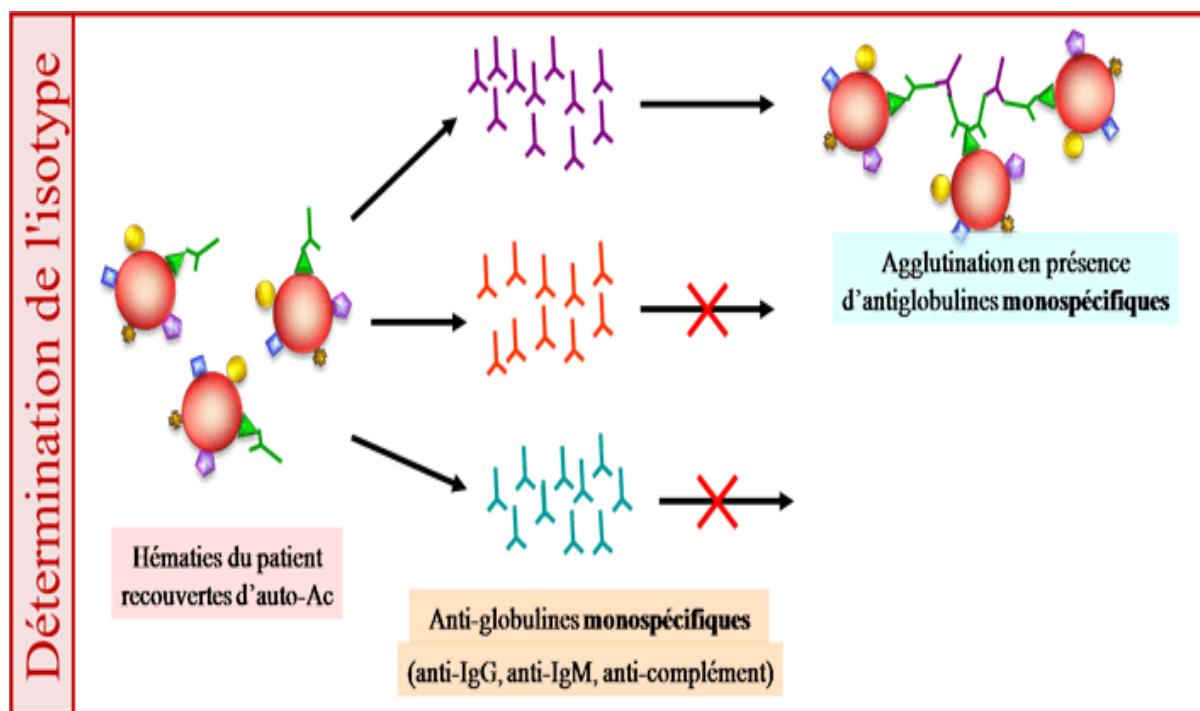
Dans le cas d'une anémie, on réalisera un hémogramme avec numération des réticulocytes afin de définir le type d'anémie observée.

Si l'on suspecte une anémie hémolytique d'origine immunologique, on pourra réaliser un test de Coombs direct aussi appelé test direct à l'antiglobuline humaine. Ce test a pour but de mettre en évidence la présence d'anticorps fixés à la surface des hématies du patient. Pour ce faire, on réalise trois étapes distinctes. La première consiste à détecter la présence d'anticorps à la surface des hématies, on amène donc des antiglobulines polyspécifiques sur le sérum du patient.<sup>1</sup> Si une agglutination est observée alors le test est positif (Fig 48).



**Figure 48 : Principe de la détection des auto-anticorps sur les hématies. [k]**

La deuxième étape consiste à déterminer le type d'anticorps fixés sur les hématies. Pour ce faire, des anti-globulines monospécifiques (anti-IgG, anti-IgM, anti-Complément) sont ajoutées au sérum du patient. De la même façon que précédemment si on observe une agglutination le test se révèle positif et on connaîtra alors la spécificité isotypique des anticorps<sup>1</sup> (Fig 49).



**Figure 49 : Principe de la recherche isotypique des anticorps. [1]**

La dernière étape aura pour but de déterminer la spécificité antigénique des anticorps, c'est-à-dire sur quel antigène se fixent-ils. Cette fois ci, on réalisera une élution des anticorps présents sur les hématies du patient que l'on mettra en contact directement avec des hématies présentant un phénotype connu. En cas d'agglutination, on saura alors à quel antigène les anticorps se fixent (Fig 50).

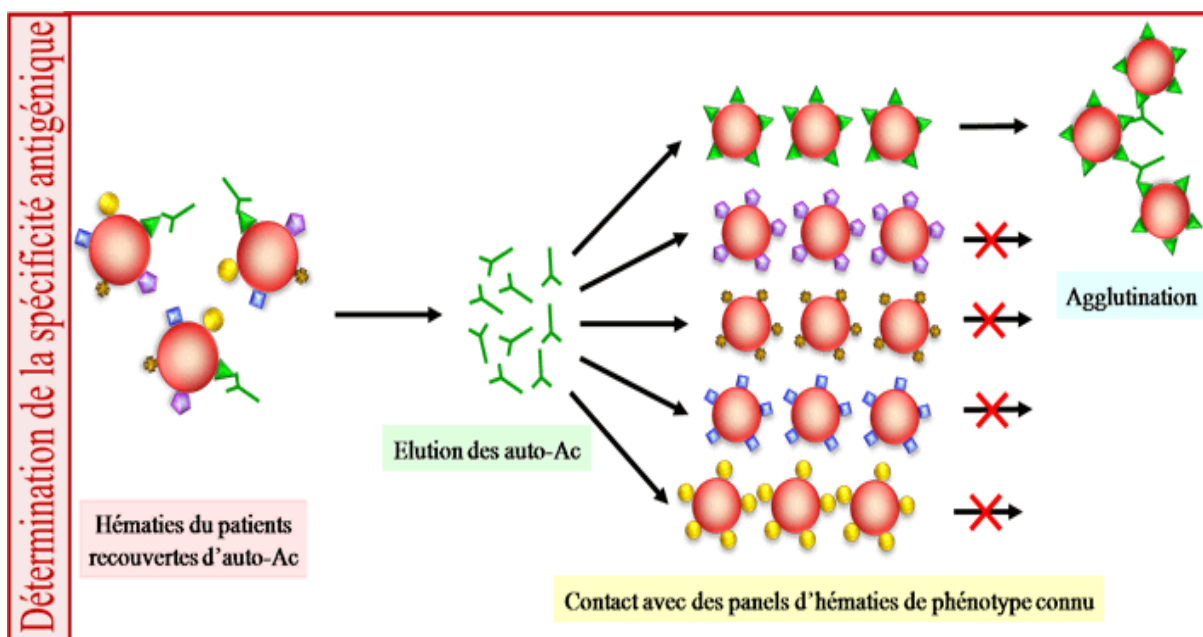


Figure 50 : Principe de la recherche de la spécificité antigénique des anticorps. [m]

*Rq : Le test de Coombs direct peut être réalisé à différentes températures car il existe des anticorps actifs uniquement à chaud ou à froid.*

Un myélogramme peut être réalisé en cas de cytopénie c'est-à-dire si on observe une anémie arégénérative (réticulocytes < 100 G/l) non expliquée, une thrombopénie ou encore une neutropénie.<sup>1</sup>

### II.6.3.6 Atteinte respiratoire

Nous avons vu précédemment que l'atteinte respiratoire principale était une pleurésie. On effectuera dans ce cas une radiographie du thorax de face/profil accompagné le plus souvent d'un scanner thoracique. Il faut noter que l'on effectue que très rarement une ponction pleurale du fait de la résolution du problème par les corticoïdes.<sup>1</sup>

Dans le cas d'une suspicion d'hypertension pulmonaire, on pratiquera une échocardiographie laquelle devra forcément être couplée à un cathétérisme cardiaque droit. Cet examen consiste à introduire un cathéter jusqu'à l'artère pulmonaire droite afin d'y mesurer les pressions de l'oreillette droite, du ventricule droit, de l'artère pulmonaire ainsi que des capillaires pulmonaires. Enfin un test de marche sur 6 minutes peut être réalisé afin d'aider à poser le diagnostic.<sup>1</sup>

## **II.6.4 Examens permettant d'établir un diagnostic différentiel**

Un LES peut être confondu avec d'autres maladies et/ou infections, il est donc important d'effectuer des examens aidant à exclure ces différents diagnostics différentiels.<sup>2</sup>

### **II.6.4.1 Infections**

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

### **II.6.4.2 Polyarthrite rhumatoïde**

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

### **II.6.4.3 Syndrome de Gougerot-Sjögren**

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

## **II.7 Evolution et pronostic**

Une évaluation médico-économique des coûts directs (1/3) et indirects (2/3) du lupus systémique chiffre le coût annuel en Angleterre à 11 500 par patient.<sup>2</sup>

La maladie lupique évolue spontanément par poussées successives, entrecoupées de rémissions de durée et de qualité variées. Les rémissions spontanées surviennent habituellement dans les formes cutanées ou articulaires, beaucoup plus rarement en cas d'atteinte rénale, cardiaque ou neurologique. À l'origine des poussées ultérieures, on recherche un épisode infectieux, une prise médicamenteuse (par exemple œstroprogestatifs, antibiotiques comportant un cycle aromatique), une exposition aux rayonnements ultraviolets, plus rarement

une grossesse ou une tentative de FIVE survenant sur un lupus non stabilisé. Divers index d'évolutivité ont été proposés afin de chiffrer le degré d'évolutivité à un instant donné et d'aider au suivi et à la décision thérapeutique. Ces index sont donc utiles pour la pratique quotidienne car ils sont reproductibles et permettent de schématiser le profil évolutif d'un patient.<sup>1</sup>

Il est possible d'isoler deux types de formes cliniques de pronostic différent : les formes bénignes, cutanées ou articulaires, et les formes graves du fait d'une atteinte irréversible ou incontrôlable d'un organe vital. Les formes graves se révèlent habituellement précocement, durant les cinq premières années d'évolution, voire les deux premières années. L'évolution de ces formes graves peut être schématisée de la façon suivante :

- 30 % gardent une maladie grave,
- 45 % voient leur maladie stabilisée,
- 10 % sont dans un état de guérison apparente,
- et 15 % environ vont décéder après un délai moyen de 6 ans.

Les formes bénignes correspondent environ à 50 % des patients vus en rhumatologie, avec un recul moyen supérieur à 7 ans, 60 % sont dans un état considéré comme proche de la guérison ou stabilisés par une petite corticothérapie, environ 10 % des patients considérés initialement comme bénins, sont cependant décédés 8 ans après le début de la maladie. Il s'agit dans la plupart des cas d'un décès sans rapport direct avec le lupus.

Il est en fait impossible de schématiser le devenir de la maladie puisque 20 % des formes jugées bénignes initialement vont brutalement évoluer vers une forme grave, et 50 % des formes initialement graves vont évoluer favorablement. La ménopause semble être un événement favorable dans l'évolutivité d'un lupus. De fait, l'activité de la maladie est souvent modeste dès la pré ménopause et ne diffère pas de celle observée après.



plus de 10 ans d'évolution, la maladie lupique reste souvent active avec 2 à 11 % de poussées sévères et des périodes de fatigue (42- 60 %), polyarthrite (20-25 %), éruption cutanée (32-40 %), migraine (15-20 %), anémie (15 %), leucopénie (17-19 %). Un index lésionnel séquellaire, prenant en compte les altérations viscérales et générales irréversibles a été proposé par le SLICC (Systemic Lupus International Collaboratory Clinics) (Tableau 7). Il permet un suivi du patient. Cet index de morbidité est corrélé à la survie des patients.<sup>3</sup>

Le pronostic de la maladie lupique évalué en termes de taux de survie à 5 ou 10 ans laisse espérer, toutes formes confondues, un taux de survie à 5 ans de 85 à 95 %, à 10 ans de 80 à 85 % et à 20 ans de 70 %. Le lupus est responsable d'environ 1 150 décès par an aux États-Unis (moyenne sur 20 ans), passant de 39 à 52/10<sup>6</sup> habitants entre 1979 et 1998.

Parmi les facteurs épidémiologiques intervenant dans le pronostic, les formes à début infantile ou chez l'adulte jeune seraient pour certains auteurs plus graves. Il en serait de même des lupus ayant débuté après 50 ans. Les études sont en fait tout à fait contradictoires. Sont également contradictoires les études portant sur le pronostic en fonction du groupe ethnique ou en fonction des conditions socioéconomiques. Cependant, les analyses les plus récentes insistent sur le pronostic plus défavorable de lupus.<sup>3</sup>

Survenant chez les sujets d'origine hispanique ou noire vivant souvent dans des conditions économiques défavorisées par rapport aux sujets blancs de la même région des États-Unis.

Beaucoup moins contestable est l'influence du type d'atteinte viscérale sur le pronostic. Ainsi les taux de survie diffèrent selon qu'il existe ou non une atteinte rénale sévère : la survie à 10 ans est de 90 % en cas de lésions mésangiales, 70 % en cas de glomérulonéphrite segmentaire et focale, et 55 à 70 % en cas de glomérulonéphrite proliférative diffuse.

L'hypertension artérielle est de pronostic très défavorable. Les atteintes du système nerveux central viennent également diminuer les taux de survie, qui chutent de 83 à 50 % dans l'expérience de certains auteurs.<sup>3</sup>

D'une manière générale, le taux de survie à 10 ans est d'autant plus bas que le nombre de critères de l'ACR présents au moment du diagnostic est plus élevé.<sup>3</sup>

Parmi les paramètres biologiques de pronostic défavorable, citons l'existence d'une créatininémie supérieure à 30 mg l<sup>-1</sup>, une protéinurie abondante, un hémocrite inférieur à 30%.

Les paramètres immunologiques tels que la persistance de taux élevés d'anticorps anti-ADN natif ou une chute persistante du complément ont peu d'influence sur le taux de survie.<sup>3</sup>

Le score de l'index lésionnel séquellaire SLICC [64] s'est avéré un bon facteur prédictif d'une évolution fatale lorsqu'il atteint deux unités ou plus 5 ans après le diagnostic.<sup>3</sup>

La mortalité, analysée à partir de 222 patients lupiques nord-américains décédés, fait ressortir en premier les complications infectieuses, (33 %), l'insuffisance rénale chronique, (18 %), les complications cérébrales et cérébrovasculaires, (10 %) puis les autres localisations lupiques, (7 %). 3 % des patients décèdent d'un infarctus du myocarde.

La cohorte Eurolupus de 1 000 patients suivis 10 ans a permis l'analyse de 68 décès qui se décomposent en décès liés à l'évolutivité du lupus (26 %), infection (25 %), thromboses (26,5 %) et cancers (6 %).<sup>3</sup> Les courbes de mortalité ont souvent un caractère bimodal, avec un pic précoce dans les premières années du diagnostic du fait de complications directement liées au lupus, et un pic plus tardif lié aux complications iatrogènes, septiques et surtout ischémiques, néoplasiques (risque relatif de cancer solide multiplié par 2,24 et de lymphome non hodgkinien de 11,6).<sup>3</sup>

# Chapitre III : Traitement

## III.1 Mesures générales

### III.1.1 Mesures hygiéno-diététiques

Lors d'une poussée avec signes généraux, et asthénie chiffrée par une échelle visuelle analogique (EVA), elles se résument au repos physique et moral, associé au régime hypocalorique en cas de corticothérapie prolongée à fortes doses, au régime désodé à réserver aux patients présentant un facteur de risque telle une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique, enfin en cas de corticothérapie supérieure à  $15 \text{ mg j}^{-1}$  de prednisone.

On prévient le risque d'ostéoporose cortisonique par un apport vitaminocalcique et l'emploi d'un bisphosphonate. Tous les facteurs de risque d'athérosclérose doivent faire l'objet d'un traitement spécifique (contrôle de poids, des apports lipidiques et glucidiques, traitements médicamenteux visant à normaliser le *low density lipoprotein* (LDL) cholestérol et la glycémie, arrêt complet du tabac, correction d'une hyperhomocystéinémie par l'acide folique per os, éventuellement associée à une thérapeutique anti radicalaire (supplémentation en acide ascorbique et vitamine E), diminution du risque thrombotique par les anti malariques.

On limitera l'emploi de la corticothérapie au strict nécessaire. Cependant, le lupus lui-même est un facteur de risque d'athérome coronarien par l'inflammation chronique qu'il entretient et qui doit être combattue.<sup>1</sup>

### III.1.2 Contraception

La mise en place d'une politique de contraception efficace et bien tolérée fait partie des priorités dans la prise en charge d'une patiente lupique. [95] Cette contraception est doublement nécessaire, d'une part en période évolutive, d'autre part du fait de certaines thérapeutiques tératogènes (cyclophosphamide,

---

<sup>1</sup>MINAMI Y, HIRABAYASHI Y, NAGATA C, et al. Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus : a prospective study of Japanese female patients. Journal of Epidemiology 2011 ; 21 (4) : 246-54.

méthotrexate, rétinoïdes, thalidomide). Rappelons que les pilules contenant un œstrogène sont contre-indiquées.<sup>1</sup>

### III.1.3 Traitement de la ménopause

Le traitement hormonal substitutif (THS) ; actuellement quasi condamné hormis troubles climatériques très gênants, il semblait relativement bien toléré chez la patiente lupique, à l'origine de rares manifestations d'évolutivité peu graves.<sup>1</sup>

### III.1.4 Vaccinations

Les observations de poussées lupiques induites par une vaccination, notamment contre l'hépatite B, sont contestables et démenties par des études épidémiologiques à grande échelle.

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 antipneumococcique s'il existe une asplénie.<sup>1</sup>

### III.1.5 Traitements locaux

Il s'agit des thérapeutiques locales dermatologiques et rhumatologiques.

## III.2 Thérapeutiques dermatologiques

*La photo protection* concerne les patients présentant une photosensibilité ou des lésions de lupus chronique dont l'exacerbation après exposition solaire est notée chez 70 % environ d'entre eux.<sup>2</sup>

La première règle est d'éviter toute exposition solaire excessive. Lorsque cette éviction solaire est impossible, une photo protection sur les zones exposées est indispensable. Une liste de produits et médicaments photo sensibilisants doit pouvoir être remise au patient.

Les *dermocorticoïdes* sont surtout indiqués lorsqu'il s'agit de plaques discoïdes peu nombreuses, de préférence non cicatricielles. Le plus souvent il s'agit d'un traitement d'appoint en association avec les traitements généraux (anti

<sup>1</sup> MATHIAN A., AMOURA Z. Traitement du lupus érythémateux systémique. Lupus érythémateux. Elsevier Masson 2013 ; 73-89.

<sup>2</sup> LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-900-A-10, 2011.

malariaires de synthèse).<sup>2</sup>

### III.2.1 Traitements locaux rhumatologiques

*Les infiltrations articulaires* sont à réserver aux échecs du traitement général par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes, en particulier devant une monoarthrite chronique après s'être assuré de l'absence d'étiologie infectieuse.<sup>1</sup>

*Les synoviorthèses isotopiques* constituent un traitement local de deuxième intention, applicables aux grosses et petites articulations chez des femmes ménopausées.<sup>1</sup>

*La chirurgie orthopédique* s'adresse essentiellement aux ostéonécroses aseptiques : la chirurgie prothétique par prothèse conventionnelle donne des résultats satisfaisants. La chirurgie correctrice de la main de Jaccoud est décevante (récidive).<sup>1</sup>

## III.3 Traitements généraux

### III.3.1 Salicylés et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'acide acétylsalicylique, par son action anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, s'adresse aux formes mineures de la maladie lupique. Les propriétés antiagrégantes de l'aspirine à faible dose (100 à 500 mg par jour) sont utilisées également en traitement préventif des accidents thrombotiques et obstétricaux du syndrome des anticorps anti phospholipides.<sup>1</sup>

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont préférés en France à l'acide acétylsalicylique pour traiter les manifestations articulaires en association habituellement avec des anti malariaires de synthèse.<sup>1</sup>

#### 11.3.2 Anti malariaires de synthèse :

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profond, aux signes généraux, fièvre, amaigrissement, asthénie et aux manifestations articulaires.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (1): 20-



Un travail prospectif contrôlé sur 24 semaines du groupe canadien de Esdaile et al.

En 1991 a conclu définitivement à l'efficacité de l'hydrox chloroquine qui diminue significativement les épisodes évolutifs et la sévérité de ces poussées dans le groupe de malades traités. L'amélioration des signes cutanés est en général significative après 4 semaines avec régression complète en 8 à 12 semaines. Ce traitement a un effet préventif sur la survenue de nouvelles lésions, mais son action est purement suspensive d'où la nécessité d'un traitement à long terme.

Seules deux amino-4-quinoléines sont disponibles en France : l'hydroxychloroquine (Plaquénil<sup>®</sup> comprimé à 200 mg) et la chloroquine (Nivaquine<sup>®</sup> comprimé à 100 mg). Les posologies maximales journalières sont respectivement de  $3,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$  pour la chloroquine et  $7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$  pour l'hydroxychloroquine.

Certains auteurs préfèrent encore arrêter les antimalariques durant la grossesse, mais plusieurs séries publiées montrent une excellente efficacité et l'absence de complication chez l'enfant et la règle est donc plutôt à les poursuivre durant toute la grossesse. Les antimalariques ont des propriétés antithrombotiques et sont un appoint intéressant en cas de syndrome des antiphospholipides ou d'athérome accéléré. La surveillance ophtalmologique comporte un bilan initial complet avec électrorétinogramme (ERG) puis une vision des couleurs et un test d'Amsler tous les ans ou tous les deux ans.<sup>1</sup>

### III.3.2 Glucocorticoïdes

Le principe général est de n'utiliser la corticothérapie dans les formes bénignes qu'en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antimalariques de synthèse en évitant de dépasser  $15 \text{ à } 20 \text{ mg j}^{-1}$  de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, avec un sevrage progressif. Les prises fractionnées deux fois par jour sont mieux adaptées aux manifestations articulaires. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée,  $1 \text{ à } 2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ 24 h}^{-1}$  de prednisone,

parfois précédée d'une utilisation parentérale, sous la forme d'assauts de méthylprednisolone.<sup>1</sup>

### III.3.3 Immunosuppresseurs

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif : obtenir un meilleur contrôle de la maladie lupique résistant aux glucocorticoïdes seuls, et permettre une épargne stéroïdienne chez les patients corticodépendants ou cortico-intolérants. Les menaces infectieuses à court terme et oncogènes à long terme, ainsi que le risque de stérilité les font limiter aux atteintes viscérales graves, en particulier rénales et neurologiques centrales.

Le cyclophosphamide ou Endoxan Astat a été utilisé per os à des doses variant entre 1 et 4 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>. Depuis 1986, on préfère utiliser des assauts mensuels par voie intraveineuse. La posologie mensuelle du cyclophosphamide par voie veineuse varie selon les auteurs de 0,6 à 1 g m<sup>-2</sup> de surface corporelle ou 15 mg kg<sup>-1</sup> de poids. À la suite de l'étude randomisée de Boumpas du National Institute of Health (NIH), portant sur des atteintes rénales graves du lupus, le schéma prévu est mensuel durant 6 mois, puis trimestriel durant 2 ans, associé initialement à une corticothérapie par la prednisone à la posologie de 0,5 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> pendant 4 semaines, avec initialement des bolus de 1 g de méthylprednisolone IV les trois premiers jours s'il s'agit d'une atteinte rénale sévère. Toutes formes confondues, un tel protocole thérapeutique permet d'obtenir 50 à 60 % de résultats favorables sans perdre de vue deux limites de la méthode : les rechutes à l'arrêt et les effets secondaires.

Parmi les effets secondaires, citons les risques infectieux et de stérilité. Celle-ci est habituellement transitoire, du moins chez la femme jeune, la fertilité redevenant normale après l'arrêt des assauts intraveineux de cyclophosphamide. Le risque de stérilité croît avec l'âge, devient très important au-delà de 32 ans et le nombre de cycles de cyclophosphamide supérieur à 12, voire 6. Pour diminuer ces effets secondaires, un protocole plus court et à posologie moindre a été testé

chez 90 lupus ayant une glomérulonéphrite proliférative diffuse, comparant six bolus mensuels plus deux quadrimestriels, versus six bolus en 3 mois à demi-doses avec relais à 3 mois par l'azathioprine. Les résultats ont été jugés équivalents en termes de rémission rénale et de rechute rénale après un suivi moyen de 41 mois. [106] De même, pour les manifestations neurologiques, des doses modérées de 200 à 400 mg mois<sup>-1</sup> en IV sembleraient apporter un bénéfice équivalent à ce qui est observé avec des doses plus fortes.<sup>1</sup>

### III.4 Autres traitements immunosuppresseurs

*Mofétil* (Cellcept<sup>®</sup>) : le mycophénolate s'utilise per os à la posologie de 2 g j<sup>-1</sup> (à atteindre progressivement). Comparé au cyclophosphamide oral, le mofétil en première intention, associé aux corticoïdes, permet d'obtenir le même taux de rémission complète en cas de glomérulonéphrite proliférative sans insuffisance rénale : 81 versus 76 %) après 1 an de traitement au prix de moins de complications infectieuses. Le taux de rechutes est comparable dans les deux groupes à 12 mois, mais à plus long terme le groupe mofétil rechute dans 50 % des cas contrairement au groupe cyclophosphamide avec relais par azathioprine (11 % de rechutes).

La meilleure tolérance du mycophénolate plaide pour une utilisation de ce produit en première intention à la place du cyclophosphamide ou du moins à un relais précoce du cyclophosphamide par le mycophénolate qui servira ensuite de traitement d'entretien au-delà de la première année de traitement.<sup>1</sup>

*L'azathioprine* (Imurel<sup>®</sup>) est certainement moins efficace sur les manifestations rénales glomérulaires que le cyclophosphamide. Il s'utilise per os à la dose initiale de 2 à 4 mg kg<sup>-1</sup> 24 h<sup>-1</sup> en relais du cyclophosphamide. Il semblerait également utile en cas de corticodépendance ou de cortico-intolérance pour contrôler les manifestations extrarénales du lupus.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 563-71.

Le *méthotrexate* a fait l'objet de plusieurs études. La dose initiale préconisée est de 7,5 à 10 mg une fois par semaine selon le même schéma thérapeutique que celui proposé dans la polyarthrite rhumatoïde. Les quelques études publiées font état de résultats satisfaisants dans les manifestations myositiques ou articulaires lupiques avec souvent un échappement ou une rechute à l'arrêt. À 15-20 mg semaine<sup>-1</sup>, le méthotrexate est également actif sur les signes cutanés.<sup>1</sup>

Le *leflunomide* est inconstamment et partiellement efficace.

La *ciclosporine A* est parfois efficace à la posologie de 5 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> sur les manifestations rénales du lupus au prix d'une fréquente hypertension artérielle, et surtout d'une rechute à l'arrêt du traitement.<sup>1</sup>

Sont en cours d'évaluation :

- l'*hormonomodulation*, soit par des inhibiteurs de la prolactine (bromocriptine), soit par des androgènes faibles (déshydroépiandrosterone [DHEA]) ;
- l'*immunosuppression biologique* par les anticorps monoclonaux antilymphocytes B, anti-CD20 (rituximab), anti-BLys, anti-IL10, anti-CD40L, le CTLA4 Ig, ainsi que l'autogreffe de cellules souches CD35 circulantes après très forte dose de cyclophosphamide.

#### III.4.1 Traitements immunomodulateurs

Les *échanges plasmatiques* : il n'y a pas d'indications aux échanges plasmatiques au cours du lupus en dehors d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides.<sup>1</sup>

Les *veinoglobulines* : les immunoglobulines intraveineuses à hautes doses (2 g kg<sup>-1</sup> cure<sup>-1</sup>) sur 2 à 4 jours de suite ont été proposées pour traiter certaines thrombopénies rebelles aux corticoïdes, voire aux immunosuppresseurs, ainsi que certains avortements ou morts fœtales in utero répétés, liés à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipine après échec de l'Aspirine à faible dose et de l'héparine à dose anticoagulante.<sup>1</sup>

### III.4.2 Traitements associés

La *thalidomide* a une activité exclusivement limitée aux lésions cutanées ayant résisté aux antimalariques de synthèse.

La *dapsone* (Disulone<sup>®</sup>) est efficace lorsque les lésions cutanées ont un aspect urticarien, et surtout dans les formes cutanées bulleuses ou associées à des ulcérations buccales.

Les *réтиноïdes* (étrétinate, isotrétinoïde, acitrétine) semblent particulièrement intéressants dans les formes cutanées résistant aux traitements classiques, sur les variétés hyperkératosiques, verruqueuses ou hypertrophiques, ou en cas d'atteinte palmoplantaire.

*Antiagrégants, anticoagulants et thrombolytiques.* L'aspirine à faible dose (100 à 500 mg j<sup>-1</sup>) est utilisée pour ses propriétés antiagrégantes plaquettaires chez les sujets lupiques ayant un anticoagulant circulant ou des anticorps antiphospholipides de façon préventive en cas de grossesse. Les héparines de bas poids moléculaire sont utilisées à la phase aiguë des accidents thrombotiques, veineux ou artériels, y compris en cas d'accidents vasculaires cérébraux non hémorragiques, à dose curative. Elles doivent être suivies d'un relais par les antivitamines K (AVK).

La prévention des récurrences passe par un traitement définitif par les AVK avec un *international normalized ratio* (INR) qui pourrait être situé entre 2,5 et 3. L'héparine au long cours a été également proposée dans le traitement des avortements répétés associés aux antiphospholipides n'ayant pas répondu à l'aspirine à dose antiagrégante.

La posologie préconisée est de 5 à 18 000 unités en sous-cutané deux fois par jour. Elle est actuellement souvent remplacée par une héparine de bas poids moléculaire à dose préventive forte s'il n'y a pas d'antécédent thrombotique, sinon à dose curative.<sup>1</sup>

### III.5 Indications

Face à la complexité des situations cliniques, les indications thérapeutiques sont volontiers schématiques et adaptées à chaque cas particulier. Il importe d'établir une hiérarchie dans le maniement des différents médicaments selon la gravité de la maladie (Tableau 9). Les modifications biologiques des paramètres immunologiques (anti-ADN natif, taux du C3, du C4, du CH50...) lorsqu'elles sont sans traduction clinique, ne doivent pas faire l'objet d'un renforcement thérapeutique préventif bien que cela ait été suggéré par des auteurs néerlandais. En revanche, le rythme de la surveillance clinique est renforcé. Par ailleurs, aucun travail comparatif n'a jusqu'à maintenant montré qu'un traitement initial agressif des formes bénignes permettait d'éviter l'évolution ultérieure vers une atteinte viscérale grave. Devant ce constat de carence, nous diviserons les indications thérapeutiques selon qu'il s'agit d'un lupus bénin ou d'un lupus grave, en sachant que les formes cliniquement asymptomatiques réduites à des manifestations biologiques et immunologiques ne relèvent d'aucun traitement.<sup>1</sup>

#### III.5.1 Formes bénignes

Les formes cutanées ou articulaires seront traitées en première intention par les anti-inflammatoires non stéroïdiens associés aux antimalariques de synthèse. Il est parfois nécessaire d'utiliser une corticothérapie générale à faible dose (15 à 20 mg j<sup>-1</sup> de prednisone en deux ou trois prises) avec un sevrage rapide en l'espace de 1 mois. Les signes généraux sont également très sensibles à une corticothérapie brève inférieure à 0,5 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> de prednisone. Les pleurésies et péricardites de faible abondance sont traitées par une corticothérapie à 0,5 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> de prednisone.<sup>1</sup>

#### III.5.2 Formes graves

Les formes graves de maladie lupique sont l'indication d'une corticothérapie précoce à forte dose durant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. La posologie de prednisone préconisée varie d'un auteur à l'autre, entre 0,5 mg kg<sup>-1</sup>



1 j<sup>-1</sup> et 1,5 voire 2 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup> durant le premier mois, précédée d'assauts cortisoniques intraveineux par la méthylprednisolone à la dose de 1 g 24 h<sup>-1</sup> pendant trois jours. Actuellement beaucoup d'auteurs, en cas d'atteinte rénale proliférative active, ont recours d'emblée aux immunosuppresseurs, soit par le mofétil per os associé à la corticothérapie à forte dose, soit sous la forme d'assauts mensuels de cyclophosphamide intraveineux durant les six premiers mois. Les assauts de cyclophosphamide sont ensuite espacés tous les deux ou trois mois, durant 2 ans, en cas d'atteinte rénale glomérulaire proliférative. Un relais par le mofétil est aussi envisageable pour diminuer la toxicité du cyclophosphamide.<sup>1</sup>

### III.6 Cas particuliers

#### III.6.1 Lupus induits

L'éviction du produit inducteur est une priorité. S'il s'agit d'un médicament, il est arrêté. S'il s'agit d'un facteur d'environnement professionnel, un reclassement est parfois nécessaire. Les sérites et des manifestations pulmonaires nécessitent souvent un traitement complémentaire par des corticoïdes.<sup>1</sup>

#### III.6.2 Grossesse

En cas de lupus stabilisé depuis 6 mois et en l'absence de contre-indication générale ou liée au lupus (hypertension sévère, hypertension artérielle pulmonaire, antécédent d'accident vasculaire cérébral, etc.), nous n'instaurons pas (ou nous ne majorons pas) de traitement corticoïde systématique même en fin de grossesse ou durant le post-partum. Les variations immunologiques isolées amènent à renforcer la surveillance clinique.

*En cas de grossesse pathologique chez une lupique ayant des anticorps anti-Ro (SSA) et/ou La (SS-B) : la dexaméthasone à 6 mg j<sup>-1</sup> est susceptible de traiter une défaillance myocardique fœtale, mais ne peut faire régresser un bloc auriculoventriculaire complet. D'autres utilisent la bêtaméthasone.<sup>1</sup>*

Pour les grossesses avec anticorps antiphospholipides, en cas d'avortements répétés: le schéma thérapeutique comportera d'abord une tentative de traitement par

l'aspirine. En cas d'échec, l'héparine, ou mieux une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive forte ou plus rarement à dose curative, trouve là une indication de choix en dehors des accidents thrombotiques au prix d'une perte osseuse moins importante avec les héparines de bas poids moléculaire.

Dans les rares échecs de l'héparine, les veinoglobulines ont pu amener des grossesses à terme avec cependant une fréquence élevée de prématurité.<sup>2</sup>

### III.7 Résumé de la thérapeutique

L'ensemble de ces mesures thérapeutiques, symptomatiques, ou à visée pathogénique comme les immunosuppresseurs, permet actuellement d'espérer un taux de survie des patients à 10 ans dépassant 90 %. Cette amélioration du pronostic se fait au prix d'une morbidité et d'une mortalité iatrogène non négligeable, qu'il s'agisse des complications infectieuses ou cardiovasculaires. Un certain nombre de malades réfractaires à toutes les tentatives thérapeutiques pourraient bénéficier d'un essai de rituximab (anti-CD20), [129] soit d'une autre biothérapie, voire de tentatives de myéloablation par le cyclophosphamide à très forte dose ( $50 \text{ mg kg}^{-1}$  4 jours consécutifs) suivi de facteur de croissance (G-CSF), et éventuellement d'autogreffe de cellules souches circulantes.



**Conclusion**

## **Conclusion**

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie inflammatoire chronique rattachée au groupe des maladies auto-immunes.

Les manifestations cliniques de cette maladie sont extrêmement variées et peuvent se présenter sous forme d'atteintes de la peau, des reins, des articulations, des poumons voire du système nerveux. La prévalence du L.E.D. dans le monde est très difficile à évaluer, il touche principalement les femmes âgées de 15 à 45 ans. C'est une affection encore difficile à diagnostiquer car les premiers symptômes sont très peu spécifiques (fatigue, douleur articulaire et fièvre modérée).

Le pronostic de la maladie varie énormément d'un patient à l'autre et est fortement dépendant de la prise en charge thérapeutique.

Au final, le décès résulte moins de la maladie en elle-même que de ses complications. Ainsi, un patient atteint de L.E.D. peut aussi bien décéder d'insuffisance rénale, d'infections, d'atteinte du système nerveux central, que d'embolies ou d'autres complications cardiovasculaires. Parmi toutes ces complications, l'atteinte rénale reste la plus fréquente et est malheureusement aussi l'une des plus sévères avec un taux de survie encore faible chez le patient atteint. Les traitements actuellement disponibles contre la néphropathie lupique se limitent aux glucocorticoïdes et aux immunosuppresseurs.



# Partie pratique



## I. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail était de :

- déterminer le profil clinique, biologique et immunologique au cours du lupus systémique.
- de comparer entre les anciens critères ACR et les nouveaux critères ACR/EULAR pour la classification.

## II. Matériel et méthode

### II.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle ; transversale des patients atteints de lupus érythémateux disséminé

### II.2 Population de l'étude

L'étude a concerné 143 patients ayant un lupus érythémateux disséminé diagnostiqué au niveau du service de médecine interne CHU de Tlemcen

### II.3 Critères d'inclusion

- \*Age supérieur ou égale à 15ans.
- \* Patients diagnostiqués pour Lupus systémique
- \* Patients ayant autres maladies auto-immunes.

### II.4 Critères d'exclusion

- \*Age moins de 15 ans

## III. Recueil des données :

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers des patients lupiques  
Pour chaque patient une fiche d'exploitation a été établie comportant différents paramètres :

- état civil du patient
- L'âge au moment du diagnostic
- Motif d'hospitalisation
- Les critères diagnostics du LED critères d'ACR 1982 modifiés en 1997
- Les critères pondérées ACR/EULAR 2018.
- Les ATCD et pathologie associées

-Les manifestations cliniques (générales, cutanées, rénales, ostéo-articulaires, neurologiques, psychiatriques, cardiaque, vasculaires, pleuropulmonaires, oculaires, digestives et hématologique), biologiques (biochimie et immunologique) et thérapeutiques. **Annexe n°01**

#### **IV. Calcul**

Les résultats que nous avons obtenus sont présentés par rapport aux nombres totaux de patients qui ont fait l'examen en question, nous avons symbolisé par « N » le nombre total des patients lupiques

#### **V. Analyse statistique :**

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel « IBM SPSS statistics 21 ».

Les variables qualitatives sont exprimées en moyenne et ont été comparées à l'aide du test « Khi 2 », et les variables quantitatives sont exprimées en rang moyen et ont été comparées à l'aide du test de Mann et Witney.

La représentation graphique est faite par logiciels « MS EXCEL 2013 ».

#### **V.1 Résultats**

##### **V.1.1 Caractères sociodémographiques**

Le nombre des patients est de 143.

##### **A. Sexe :**

Notre série comprend 131 femme (92%) et 12 homme (8%) donc sexe – ratio : homme/femme est de  $2/23 = 0.086$

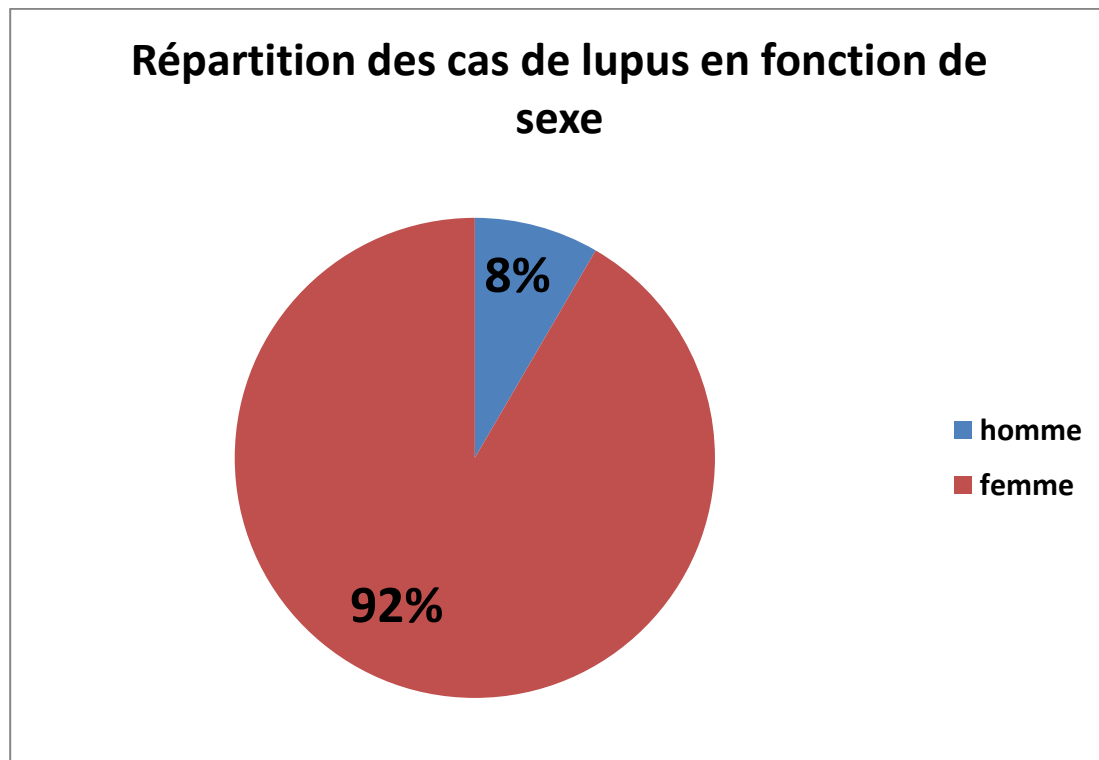


Figure 51 : Répartition des cas de lupus en fonction de sexe.

### B. Age :

-La moyenne d'âge de notre série est de 32.37 ans avec des extrêmes de 15 ans à 60ans

-19 patients qui ont moins de 20ans (13.29%)

-44 patients qui ont entre 20et 29ans (30.77%)

-42patients qui ont entre 30 et 39ans (29.37%)

-28patients qui ont entre 40 et 49ans (19.58%)

-Que 10patients qui ont plus que 50 ans (7%).

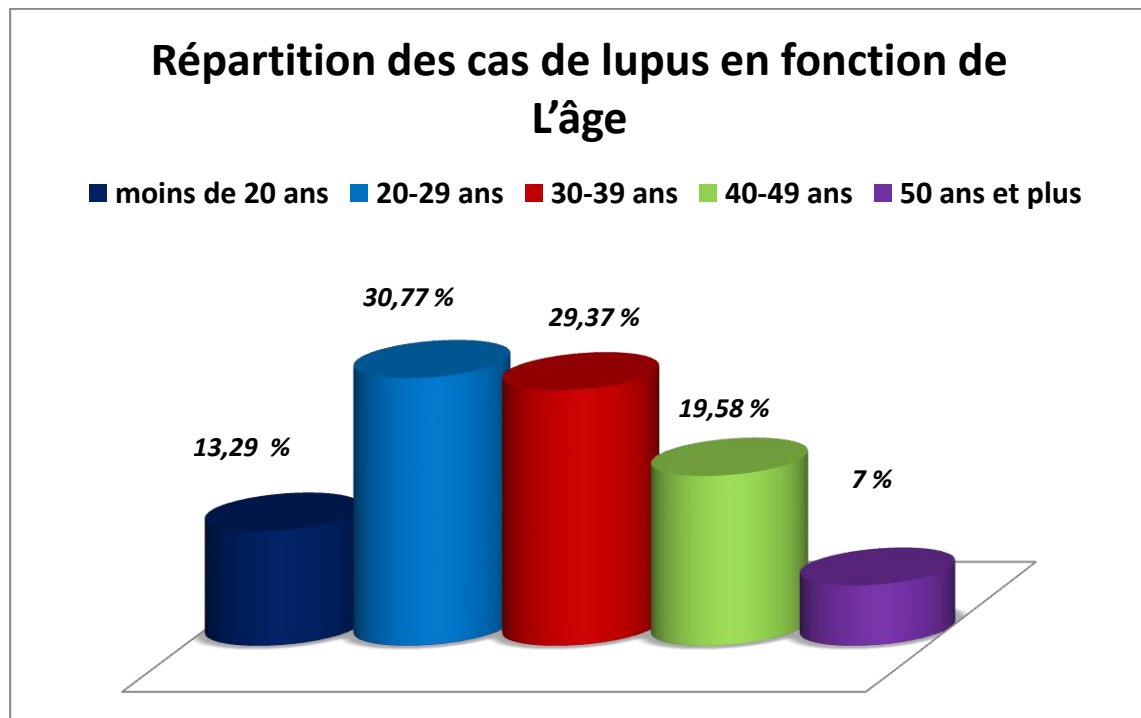


Figure 52 : Répartition des cas de lupus en fonction de l'âge.

### C. Race :

Sur 143 dossiers de notre série seulement 90 ont des informations sur la race  
Donc  $n = 90$  représente 100%

- 77 patients sont de race blanche (86%)

- 13 patients sont de race noire (14%)

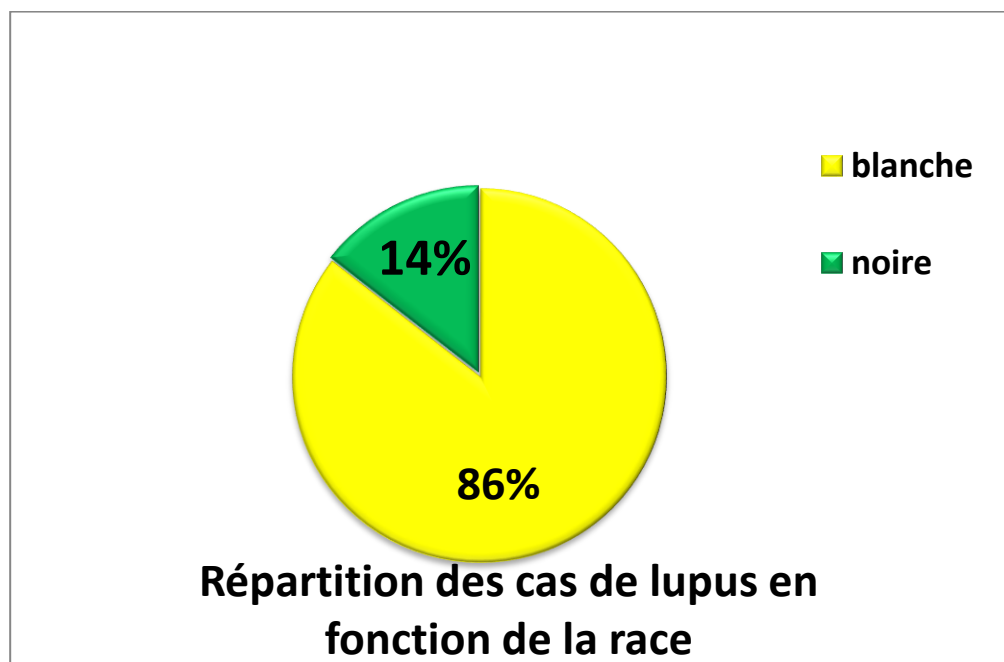


Figure 53 : Répartition des cas de lupus en fonction de la race

### D. Etat matrimoniale

Sur les 143 dossiers il y a 109 qui sont documenté sur l'état matrimonial

Alors n= 109 est considéré comme 100% parmi ces patients il y a :

- 47 sont des célibataires (43.12%)

-54 de mariés (52.29%)

-5 de divorcés (4.54%)

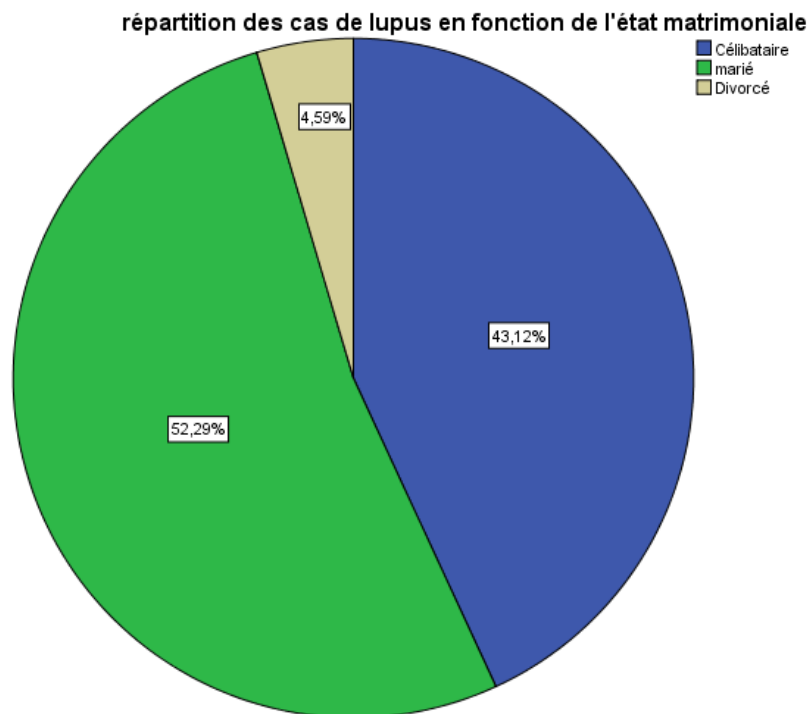


Figure 54 : Répartition des cas de lupus en fonction de l'état matrimoniale

### E. Age au moment de diagnostic

Dans notre série il y a :

-19 patients qui présentent le LES avant l'âge de 20ans (13.3%)

- 44 patients entre 20-29ans (30.8%)

- 42 patients entre 30-39 ans (29.4%)

-28 Patients entre 40-49ans (19.6%)

- 10 patients plus de 50ans (7%)

Avec une moyenne d'âge au diagnostic du LES de 32ans

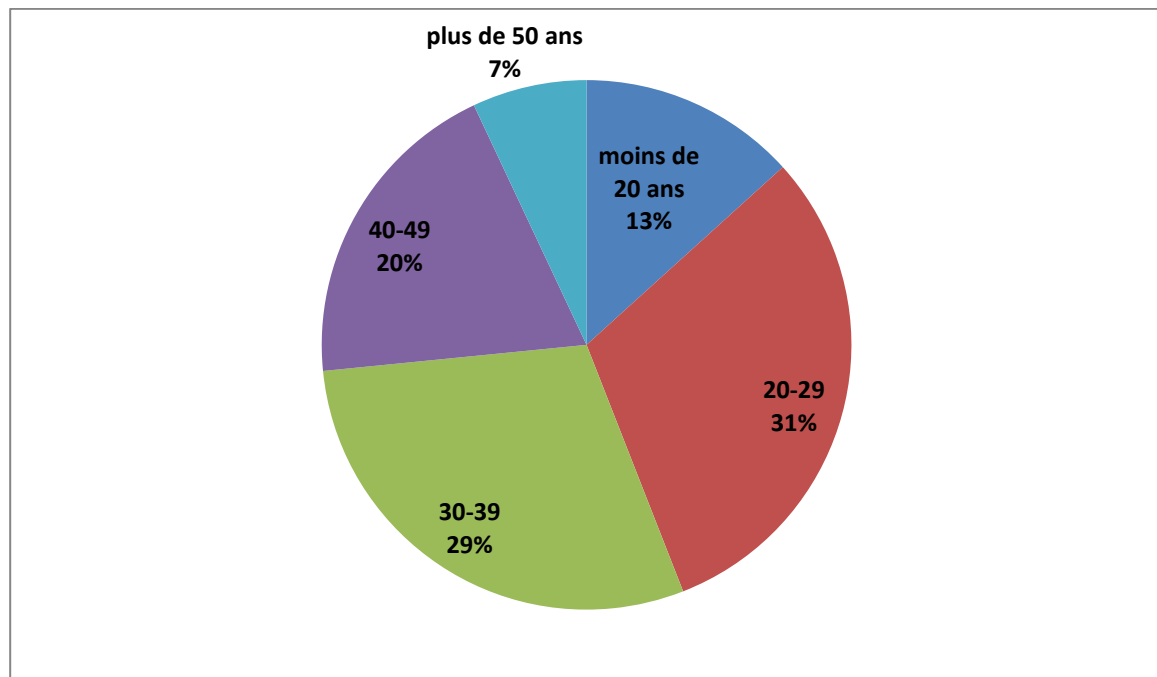


Figure 55 : Répartition des cas de lupus en fonction de la tranche d'âge.

#### F. Motif d'hospitalisation

Parmi les motifs d'hospitalisation de nos patients, il y a ceux qui présentent :

- \*des atteintes cutanées 13.71%
- \*des atteints articulaire 48.67%
- \*altération de l'état général : 18.58%
- \*manifestations neuropsychiatrique 3.09%
- \*manifestations rénales : 7.07%
- \*Manifestation hématologique 5.75%
- \*Manifestation cardiaque : 1.76%
- Diagnostique fortuit : 2.21%

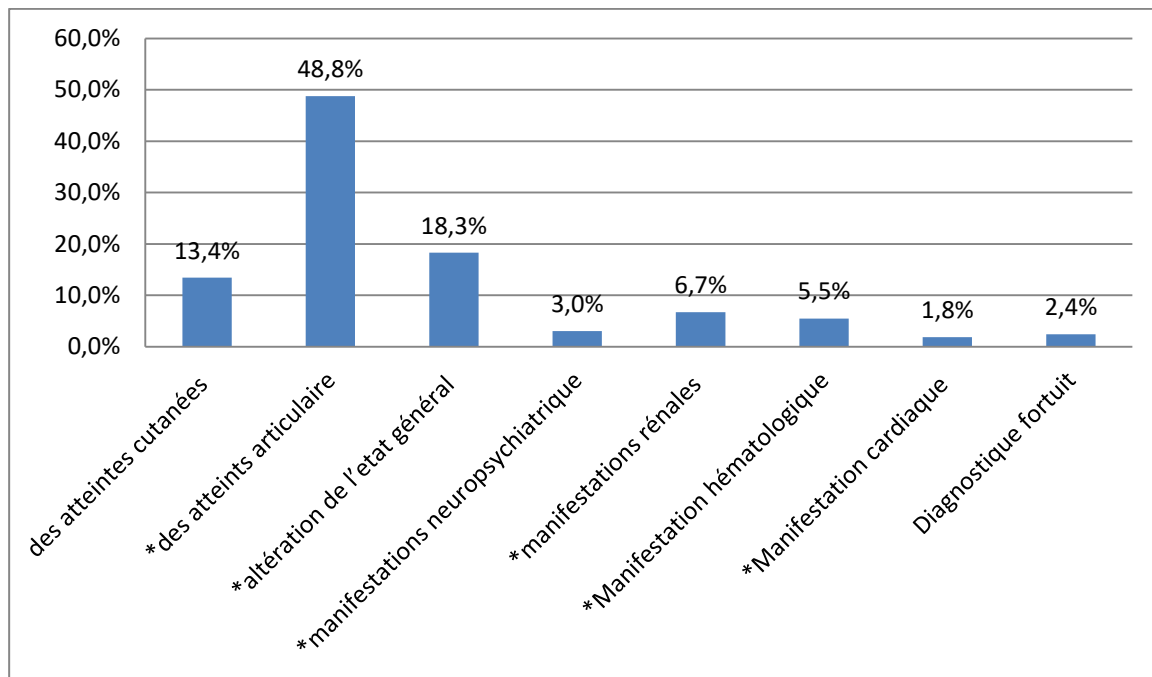


Figure 56 : Le pourcentage des motifs d'hospitalisation dans le LED

### G. Critères diagnostics du lupus érythémateux systémique: critères de l'ACR 1982 modifiés en 1997

-Le nombre de critère ACR nécessaire pour poser un diagnostic est égal ou supérieur à 04.

- Pour notre série les patients qui ont un diagnostic positif selon les critères ACR 1982 représentent 81.1% (116patients) du nombre total des patients (143patients).

-Alors que 27 patients (18.9%) des patients ont un diagnostic négatif selon critères ACR1982.

Les critères ACR sont présentés par :

\*Eruption malaire : 55.5%

\*lupus discoïde : 6.7%

\*photosensibilité : 46.6%

\*ulcération buccale : 20.4%

\*arthrites non érosives de deux articulations : 8.9%

\*pleurésie ou péricardite : 21%%



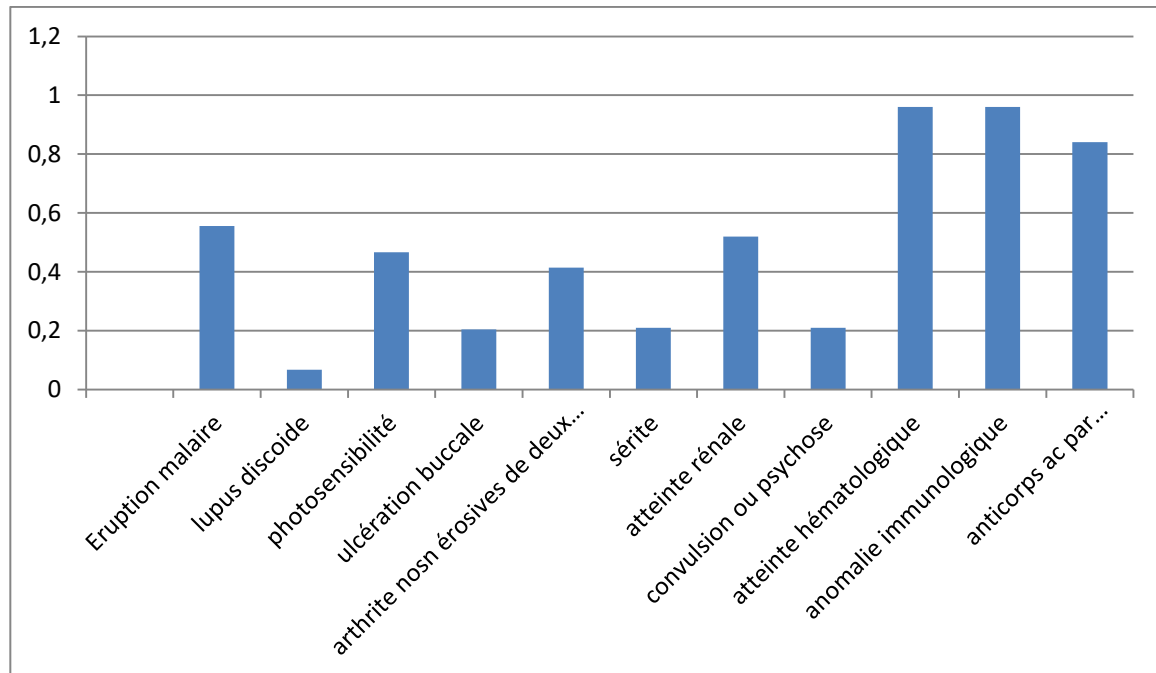
\*Atteinte rénale : 52%

\*Convulsion ou psychose : 21%

\*Atteinte hématologique : 94%

\*Anomalie immunologique : 96%

\* Anticorps antinucléaires par immunofluorescence : 84%



**Figure 57 : Critères diagnostics du lupus érythémateux systémique: critères de l'ACR 1982 modifiés en 1997.**

## H. Le score de critères pondérées ACR/EULAR2018

Parmi 139 patients il y a :

128 ont plus de 10 points qui font le diagnostic d'un LES et 11 patients ont moins de 10 points.

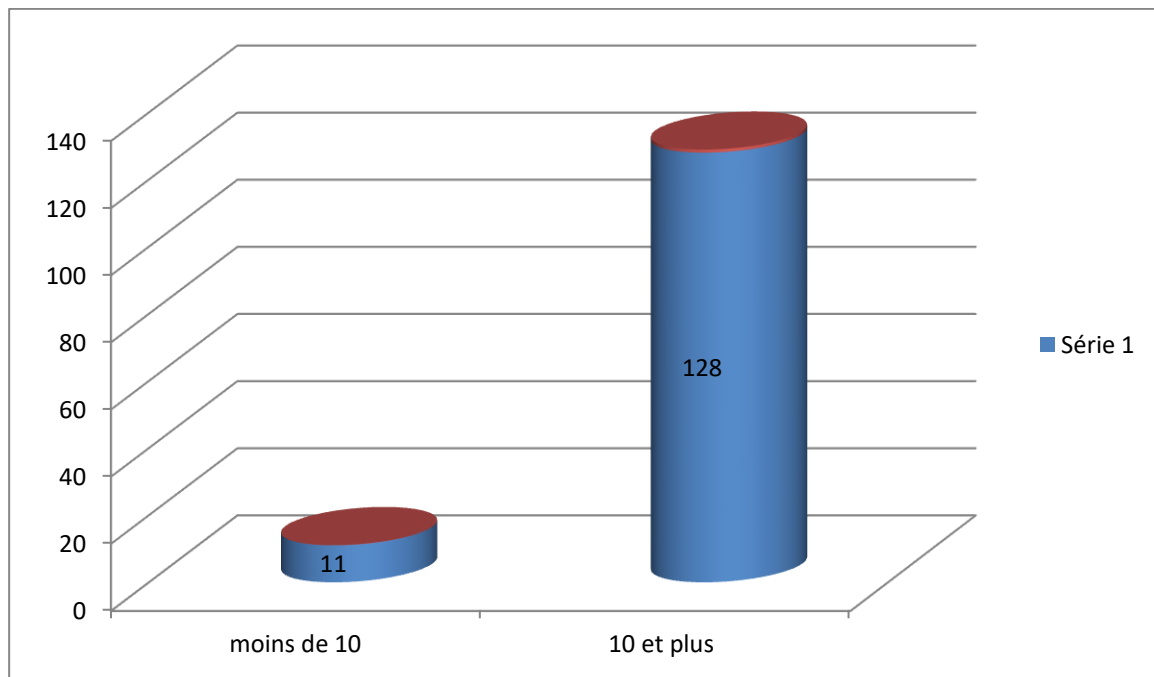


Figure 58 : Le pourcentage des patients répondants aux critères ACR/EULAR 2018

### I. Les manifestations cliniques

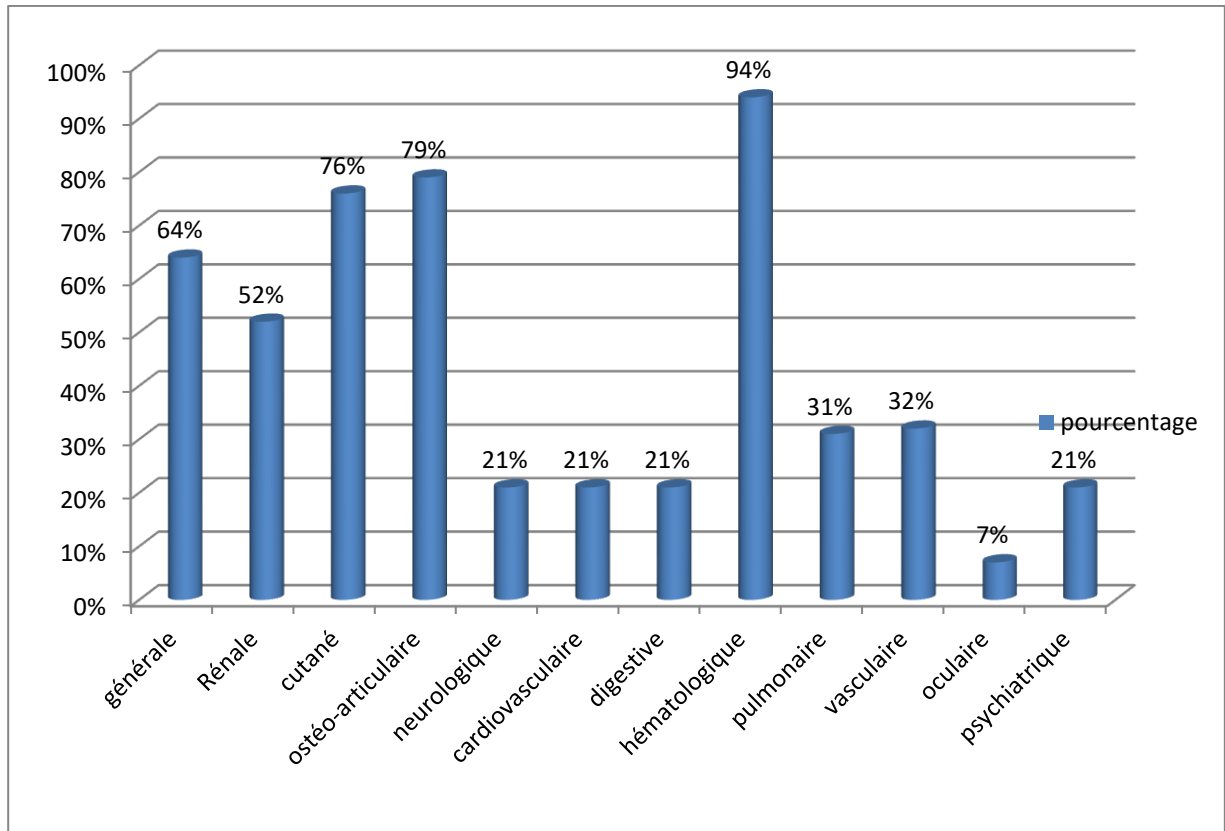
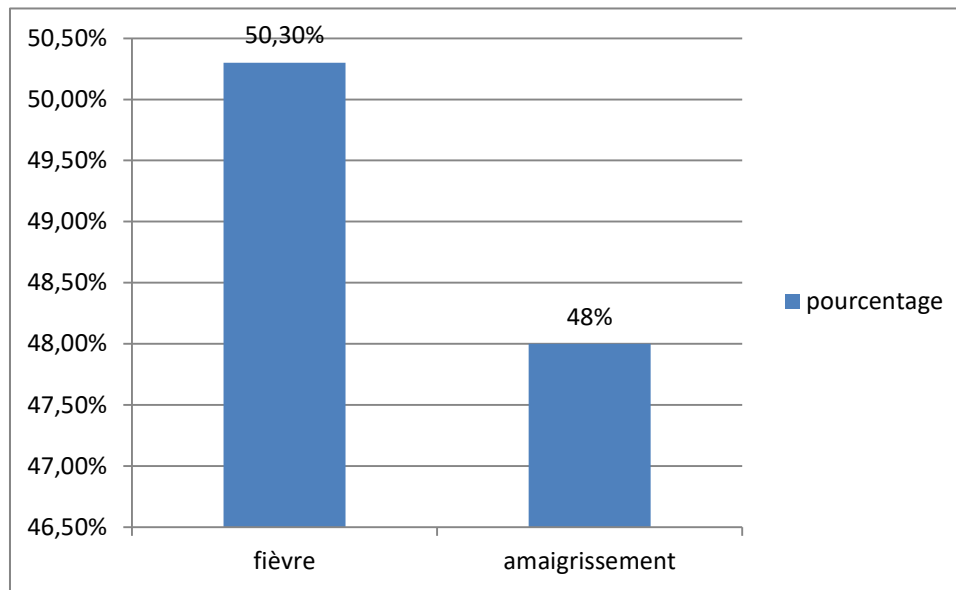


Figure 59 : Le pourcentage des manifestations cliniques.

Nos patients présentent 64% des manifestations générales, 94% hématologiques, 79% ostéo-articulaires, 76% cutanées, 52% rénales, 21% neurologiques et cardiovasculaires et digestives, 21% psychiatriques et 32% vasculaires.

**\* Atteinte générale :**

Elle se manifeste par 50.3% de fièvre et 48% d'amaigrissement.



**Figure 60 : Le pourcentage des manifestations générales lors d'un LED.**

**\* Atteinte cutanée et muqueuse :**

Elle se manifeste chez nos patients par : éruption malaire(55.5%), éruption cutanéomuqueuse(6.1%), lupus discoïde(5.9%),alopécie(28.3%), photosensibilité(40.6%), ulcération(20.4%), nodule ou nodosité sous cutanée (2.8%), livédo(11.2%),purpura(7.5%), urticaire (6.6%), doigts boudinée(1.3%), sclérodactylie(1.2%), télangiectasie(3.4%)et panniculite, angioedème et calcinose de 0%.

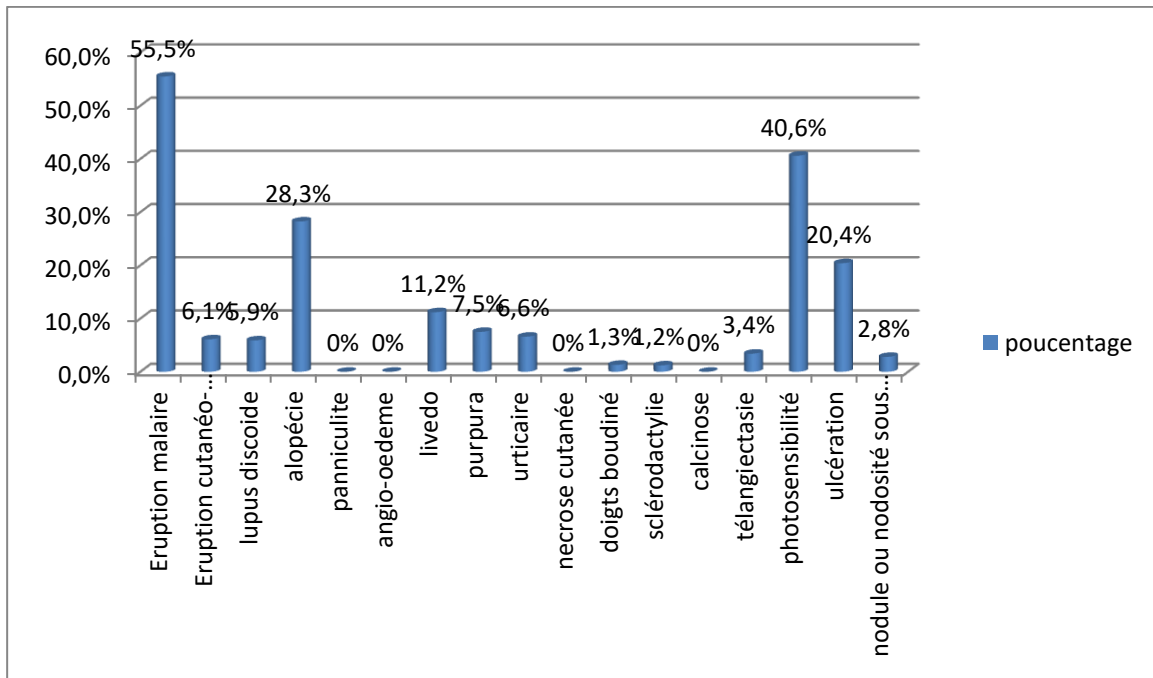


Figure 61 : Le pourcentage des manifestations cutanées et muqueuses lors d'un LED.

**\* Atteinte ostéo-articulaires :**

Qui se manifeste par des arthralgies (76.7%), arthrite(41.4%), myalgie(19.8%), myosite(5.3%), nécrose aseptique(2.9%), ostéoporose(5.5%) et déformation osseuse, tendinite de 0%.

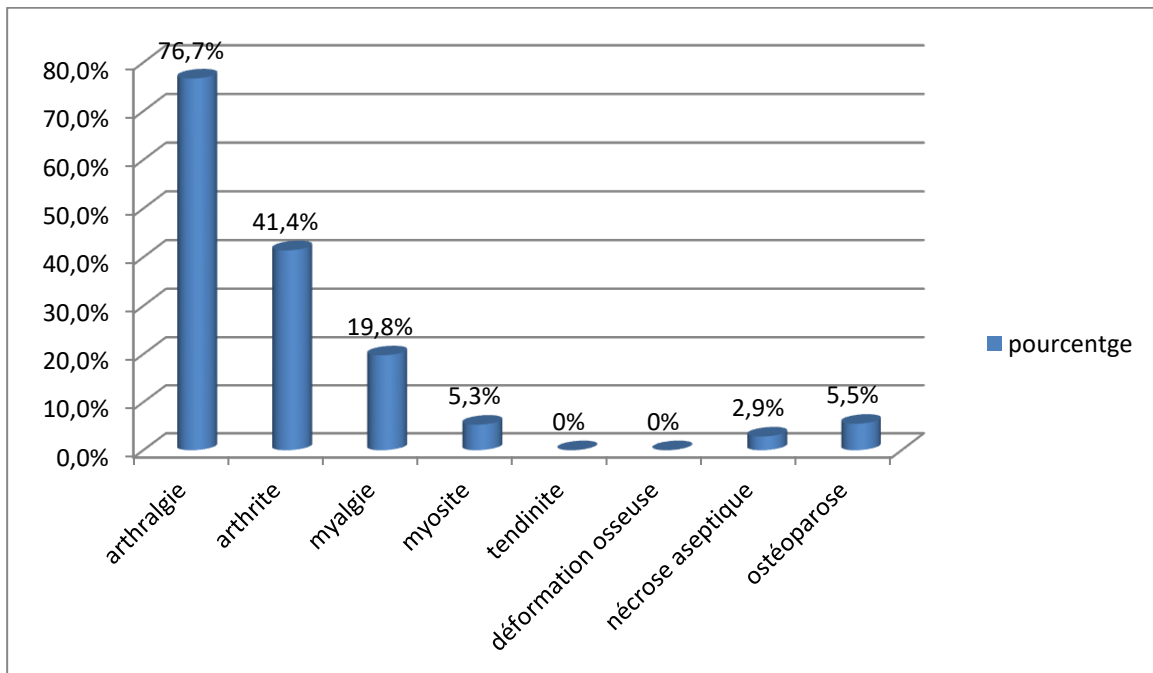


Figure 62 : le pourcentage des manifestations ostéo-articulaires lors d'un LED.

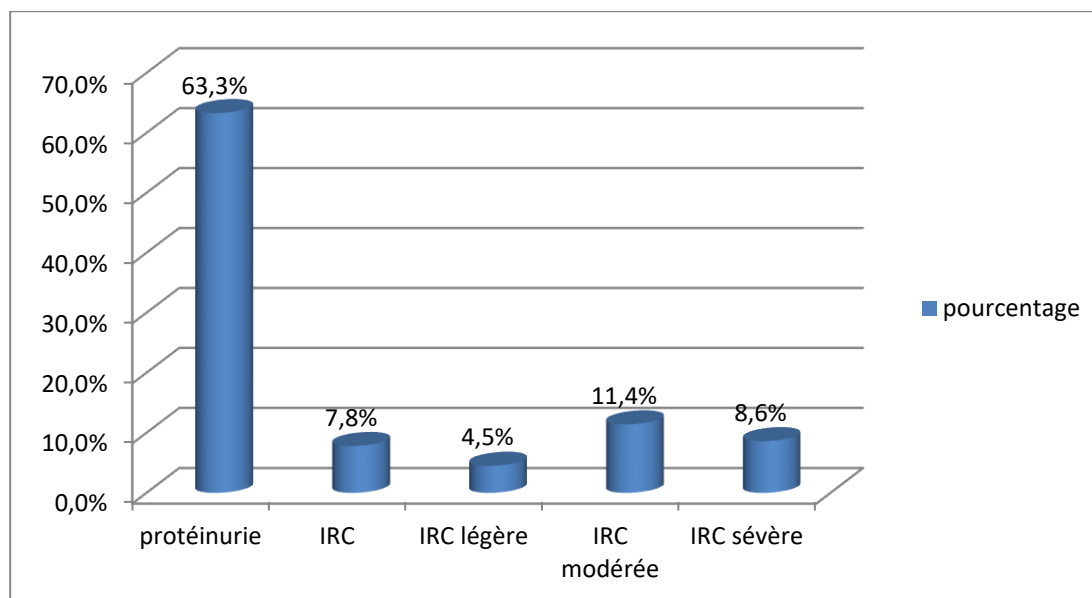
**\* Atteinte rénale :**

Se manifeste par protéinurie (63.3%), insuffisance rénale ( 7.8%) dont 4.5% insuffisance rénale légère, 11.4% modérée et 8.6% sévère.

Parmi 143 patients que 35 cas qui ont une BPR dont (2.5%) NL stade 01 ; (35.4%) des NL stade 02 ; (39.5%) des NL stade 03 ; (22.6%) des NL stade 04 et (0%) des NL stade 05 et 06.

Néphropathie lupique	pourcentage
NL stade 01	2.5%
NL stade 02	35.4%
NL stade 03	39.5%
NL stade 04	22.63%
NL stade 05	0%
NL stade 06	0%

**Tableau 07 : pourcentage des néphropathies lupiques chez 35 patients qui ont la PBR dans LED.**



**Figure 63 : Le pourcentage des manifestations rénales lors d'un LED.**

### \* Atteinte neurologique :

Elle se manifeste par : céphalée 9.6%, convulsions 9.2%, Maladie cérébro-vasculaire 3.5%, polyneuropathie 2.9%. le Syndrome démyélinisant, Mouvement anormaux chorée, myélite, Ataxie cérébelleuse, PRNA, Méningite aseptique, Dysautonomie, mononévrite, myasthénie, Atteinte des nerfs crâniens, Plexopathie, Pseudo-tumeur cérébrale sont absentes dans notre série.

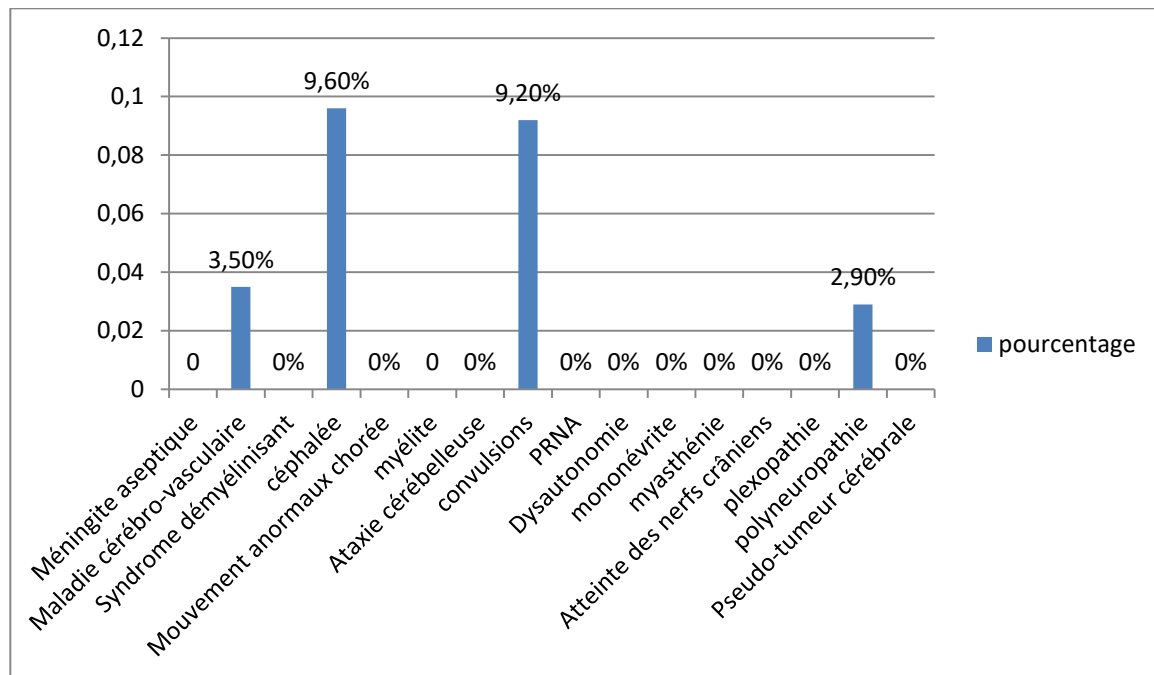


Figure 64: Le pourcentage des manifestations neurologiques lors d'un LED

### \* Atteinte psychiatrique :

Elle se manifeste par des confusions aiguës (3.5%), anxiété (7.6%), dysfonctionnement cognitifs (1.3%), trouble de l'humeur (7.4%) et psychose (9.6%).

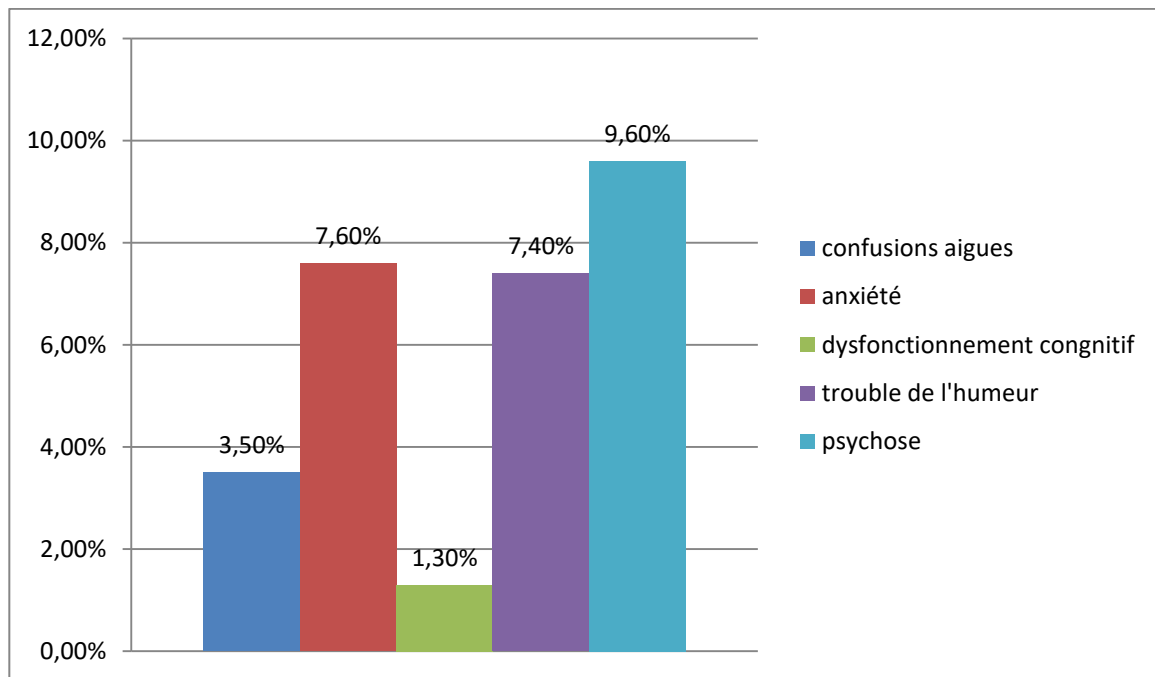


Figure 65: Le pourcentage des manifestations psychiatriques lors d'un LED

**\*Atteinte cardiaque:**

Qui se manifeste par : 20% de péricardite ,10% des cas d'HTA, 5.7% de douleur thoracique,4.9% des valvulopathies,1.4% des tachycardie, 0.8% des coronaropathies,0.6% des cardiomyopathie, 1.4% d'insuffisance cardiaque, 0% de trouble de rythme et des endocardite.

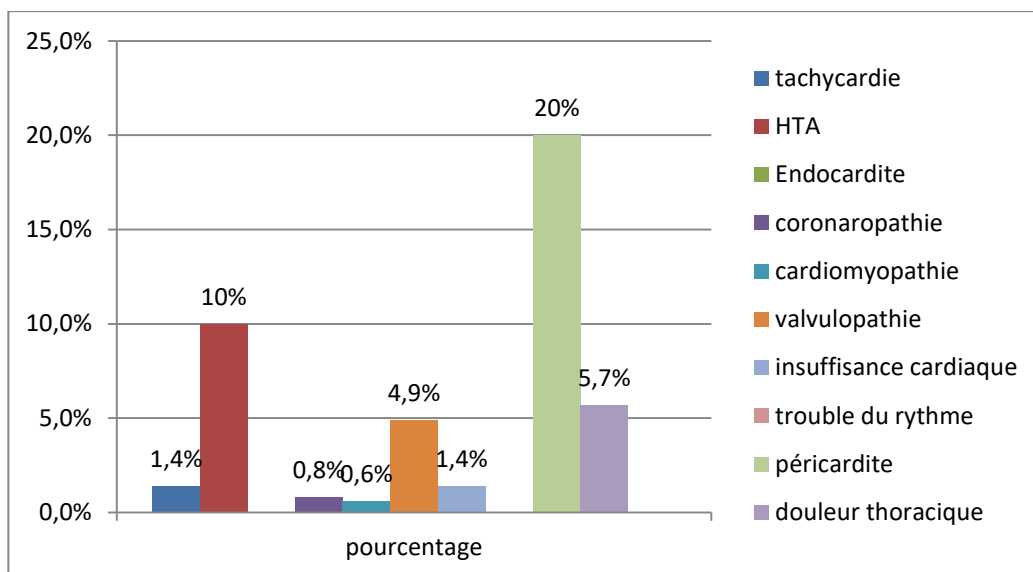
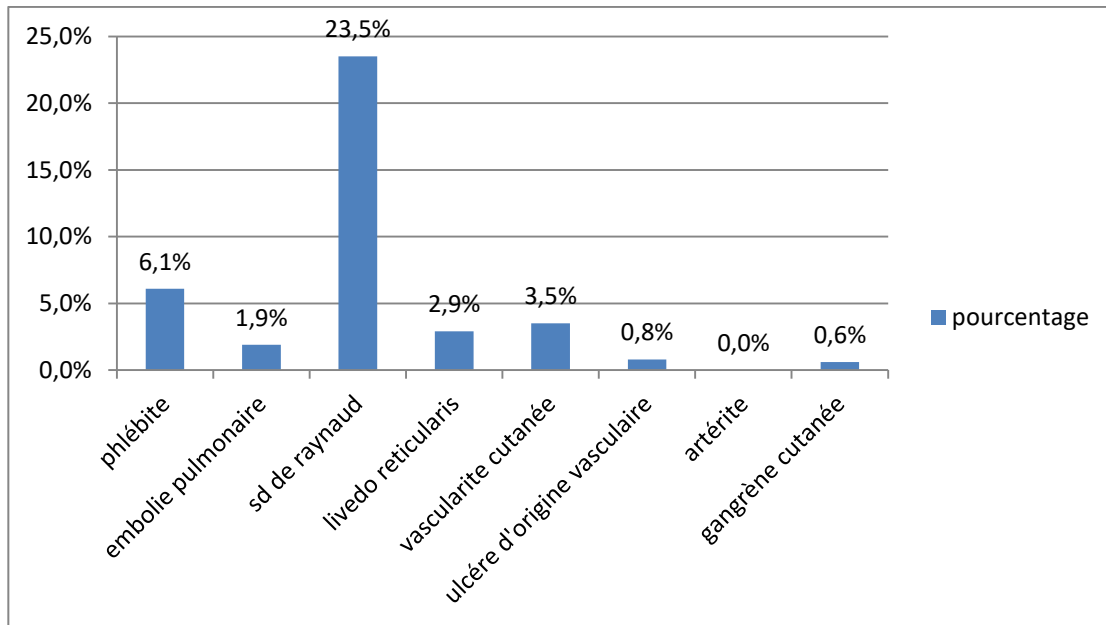


Figure 66 : le pourcentage des manifestations cardiaques lors d'un LED



**\* Atteinte vasculaire :**

Elle se manifeste par 6.1% des cas de phlébite, 1.9% d'embolie pulmonaire, 23.5% Syndrome de Raynaud, 2.9% de Livedo reticularis, 3.5% de Vascularite cutanée, 0.8% d'Ulcère d'origine vasculaire, 0.6% de gangrène cutanée et 0% d'artérite.



**Figure 67 : Le pourcentage des manifestations vasculaires lors d'un LED.**

**\* Atteinte pulmonaire :**

Caractérisée par les manifestations suivantes :

Toux persistante (6.4%), pleurésie (21.8%), pneumonie (4.5%), dyspnée (6.6%), hémoptysie (2.9%), HTAP (4.7%), fibrose pulmonaire (2.5%) et perturbation de l'EFR du (2.9%).

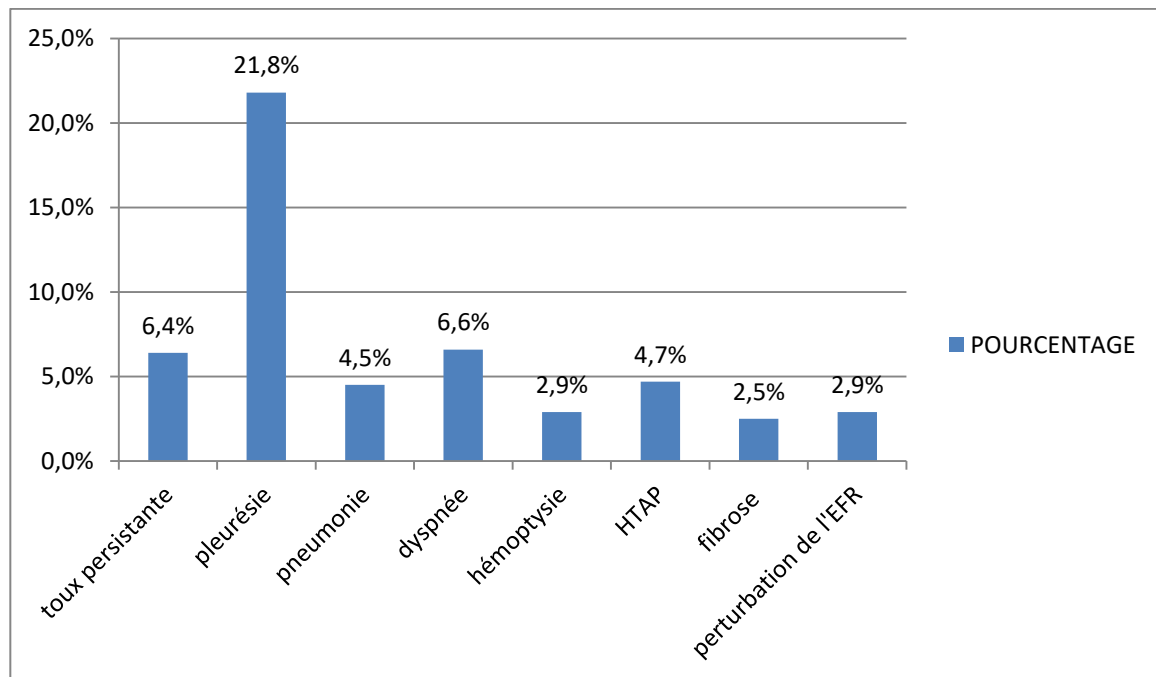


Figure 68 : Le pourcentage des manifestations pleuropulmonaires lors d'un LED.

**\* Atteinte oculaire :**

Qui se manifeste par une vascularite rétinienne et un cataracte de 1.4% et 0% des cas de glaucome.

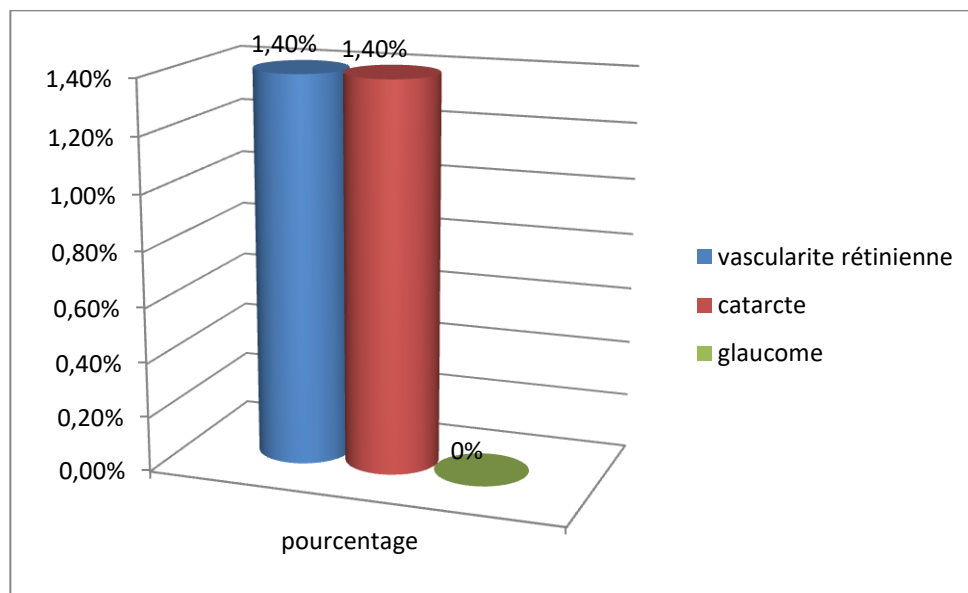
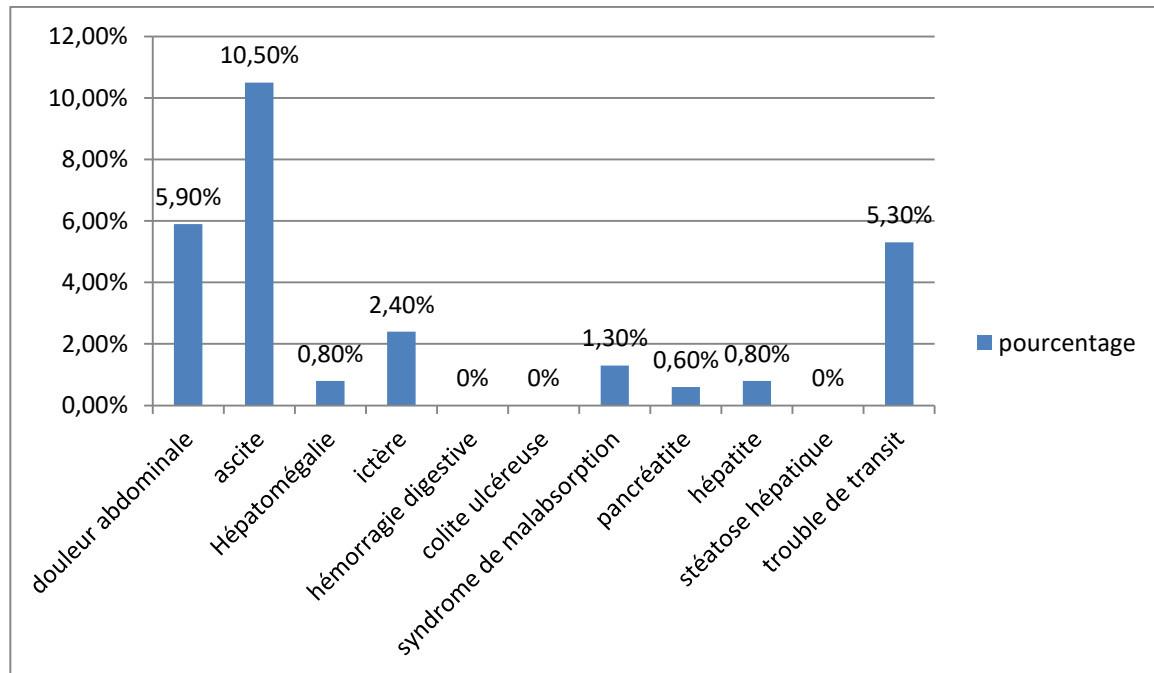


Figure 69 : Le pourcentage des manifestations oculaires lors d'un LED.

**\* Atteinte digestive :**

Elle est manifesté par une douleur abdominale (5.9%), ascite (10.5%), hépatomégalie et hépatite (0.8%), ictère (2.4%), hémorragie digestive, colite ulcéreuse et stéatose hépatique(0%),syndrome de malabsorption( 1.3%), pancréatite et trouble de transit (5.3%).



**Figure 70 : Le pourcentage des manifestations digestives lors d'un LED**

**\* Atteinte hématologique :**

Qui se manifeste par une adénomégalie de 9%, syndrome de KIKUCHI de 0.8%, splénomégalie de 6.5%, un syndrome inflammatoire de 69%, hyperfibrinogénie de 5.5%, hyperferritinémie de 4.3%, anémie de 79.3% dont 35.2%est d'origine inflammatoire et 7.3% hémolytique, un test de coombs positif dans 5.9%, une leucopénie de 55.5%, une lymphopénie de 62.6%, une thrombopénie de 25.2% et un trouble d'hémostase de 5.3%.

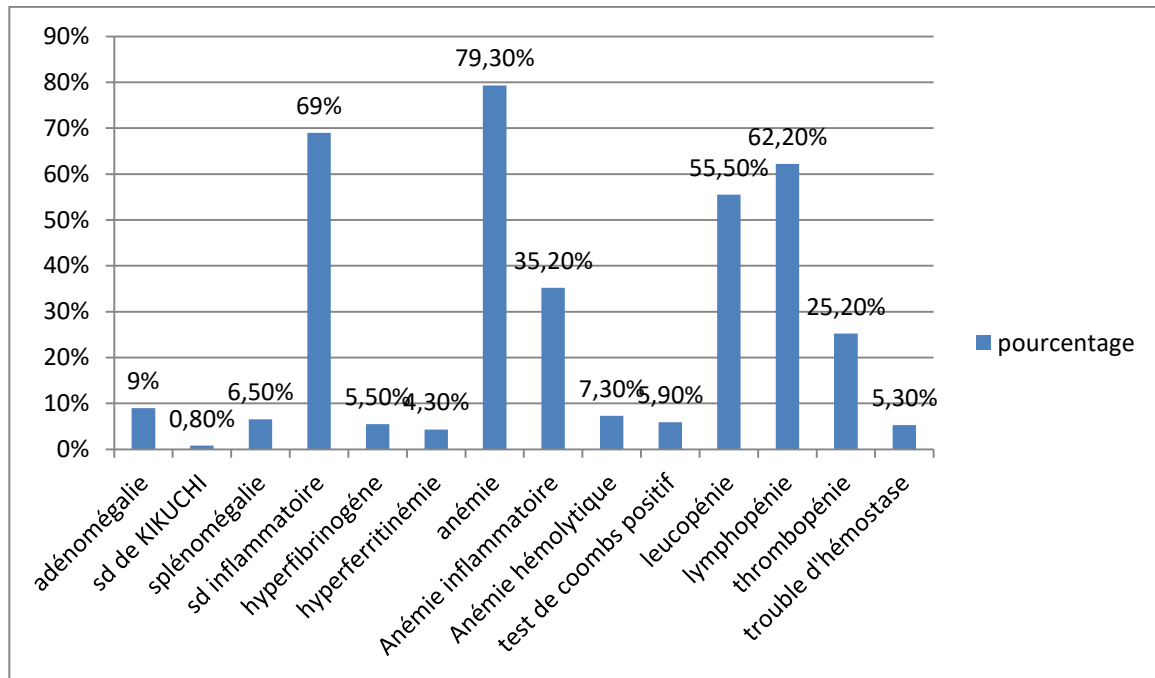


Figure 71 : Le pourcentage des manifestations hématologiques lors d'un LED.

**\* Le bilan immunologique :**

Dans notre série 96% des patients ont un taux des ANN positif, 70% des Ac anti ADN, 17% de SSB, 40% de SAA, 30% de Sm, 72% d'hypocomplémentémie et 33,08% des APL.

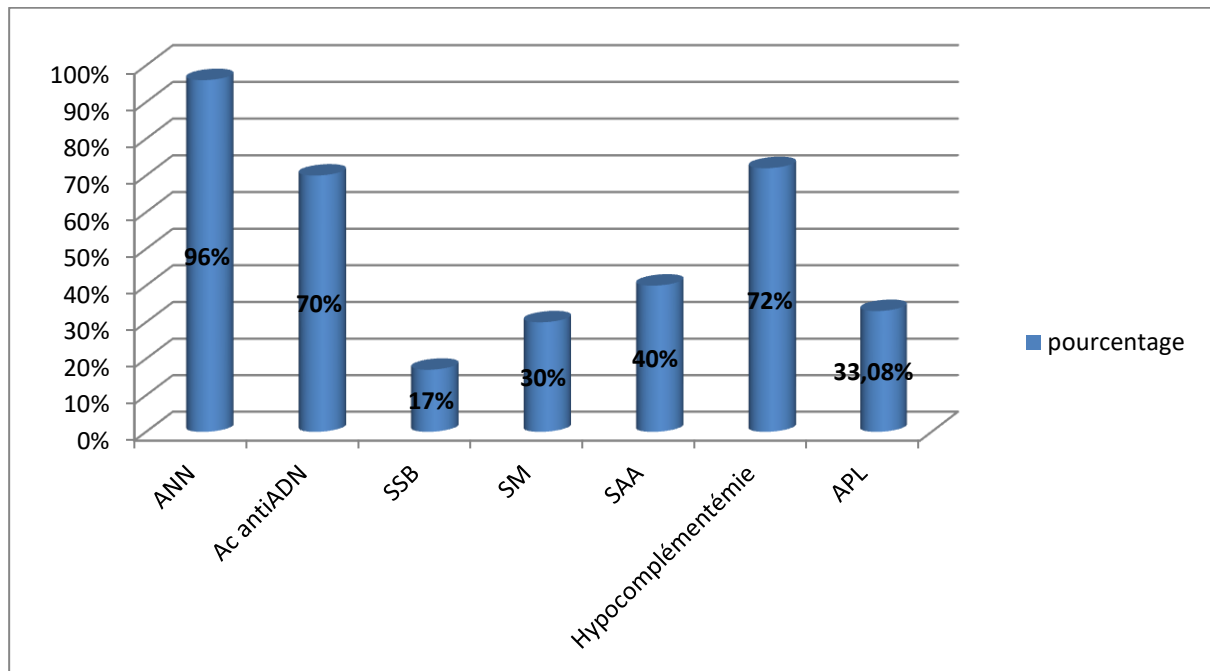


Figure 72 : Le pourcentage des bilans immunologique lors d'un LED.

## \* Le traitement :

77.6% des patients sont traité par les corticoïdes dont 10.5% par bolus, 21% par le cyclophosphamide ; 9.8% par azathioprine ; 14.7% par MMF, 62.9% par hydroxychloroquine et 2.8% par les AINS.

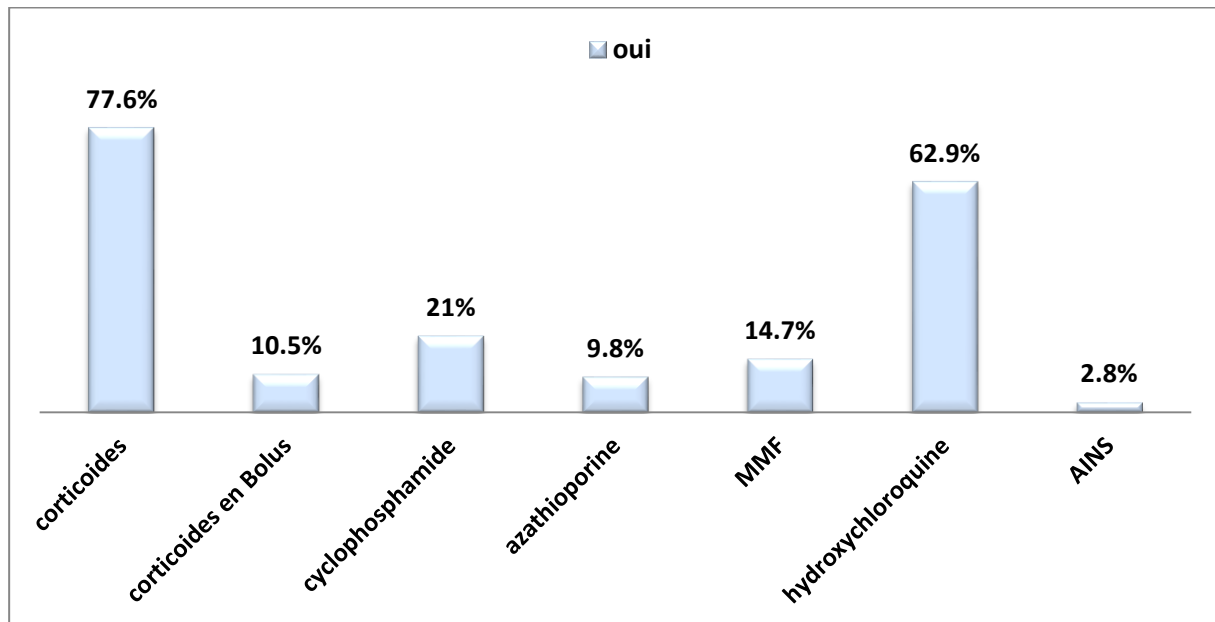


Figure 73 : Le pourcentage des traitements du LED.

## \* Traitement prophylactique et adjuvant :

La prophylaxie par le calcium et vit D représente 63.6%, biphosphonates 2 %, pansement gastrique 41.9%, potassium 48.9%, bactrim 11.9% et acide folique 0.7%.

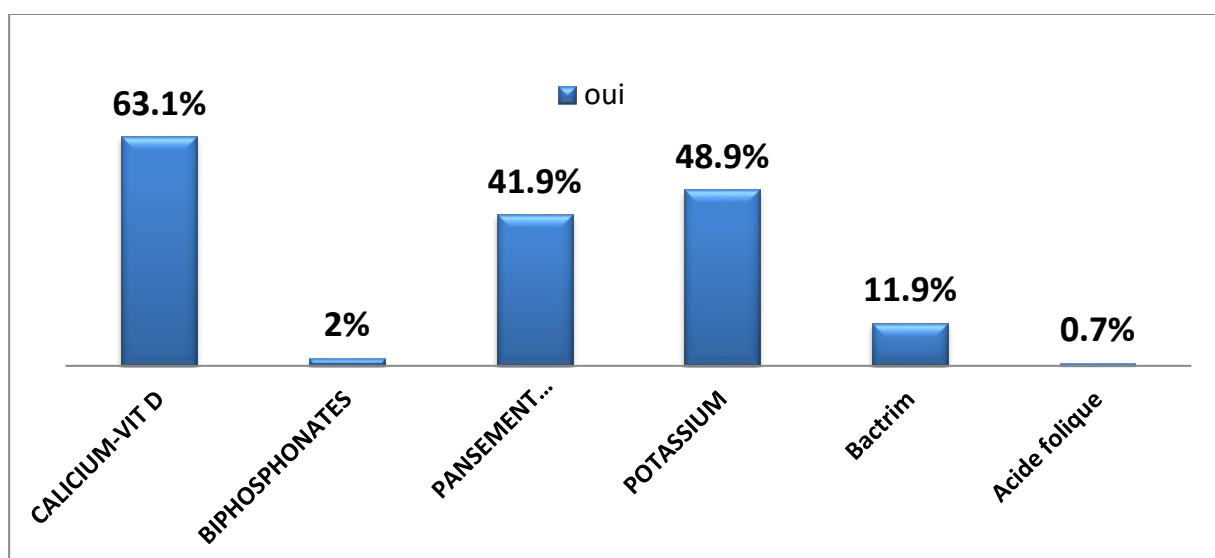


Figure 74 : La pourcentage du traitement prophylactique et adjuvant dans LED.

## VI. Discussion

### VI.1 Caractères sociodémographique

#### A. Sexe et âge

Selon notre série et les différentes études, la prévalence de LES est nettement élevée chez les femmes (92%) cette prédominance peut être due aux plusieurs hypothèses :

- \*le rôle des œstrogènes dans la survenue de LES.
- \* une activité immunitaire différente entre l'homme et la femme lupique, due essentiellement à une expression différente des gènes de l'immunité porté par le chromosome X, et parfois à une surproduction d'INF alpha chez la femme.

L'âge moyen de nos patients 32.37 ans ce qui concorde bien avec la littérature.[p5]et [p2].

#### VI.2 Les critères diagnostic ACR 1982 et ACR/EULAR2018 :

En raison de l'hétérogénéité des manifestations cliniques de LES, Il reste difficile à diagnostiquer en pratique clinique. Afin de créer un groupe de patients plus homogène, l'American College of Rheumatology (ACR) a défini des critères de classification à des fins de recherche en 1972. 1 Ces critères ont été révisés en 1982 et 1997.

En 2018 les cliniciens ont inventé des critères pondérés ACR/EULAR2018 de sensibilité de 92%.

Dans notre série de 143 patients, 81.1% ont répondu aux les critères ACR 1997 dont 92% entre eux répondent aux critères ACR/EULAR2018 et 92.1% ont répondu aux critères ACR/EULAR 2018 dont 88.3% entre eux répondent aux critères ACR1997.

	<b>Critères ACR 1997</b>	<b>Critères ACR EULAR 2018</b>
Répondeurs	81.1 % (92% d'entre eux répondent aux critères ACR EULAR)	92.1% (88.3 % d'entre eux répondent aux critères ACR 1997)
Non répondeurs	18.9% (92.3 % d'entre eux répondent aux critères ACR EULAR)	7.9% (0% d'entre eux répondent aux critères ACR 1997)

**Tableau 08 : tableau comparatif des résultats des critères diagnostic ACR1997 et ACR/EULAR2018**

## VI.2.1 Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques associent en général des atteintes cutanée, articulaires, rénales, cardiovasculaires, pleuropulmonaires et neurologiques avec quelques petites différences selon le pays étudié.

### VI.2.1.1 Les signes généraux

Dans notre étude on a trouvé 50.3% des patient qui ont présenté une fièvre et 48% de fatigue ce qui est semblable à étude de Wang B [P9].

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 81% des cas), elle invite à rechercher une complication infectieuse très fréquente chez les patients lupiques. Elle s'accompagne de fatigue de façon constante

#### **B. Atteinte cutanée :**

L'atteinte dermatologique spécifique est fréquente (80 %), variée et peut précéder l'atteinte des autres organes de plusieurs années [p11] ce qui on a trouvé dans notre cohorte 76% de nos patients présentent une atteinte cutanée-muqueuse.

Dont les éruptions malaires représentent 55.5% qui sont proche à l'étude de Cervera R ; médecine 1993 qui a trouvé entre 40.1% et 57.9% de l'étude multicentrique nationale à propos de 295 observations de lupus érythémateux systémique en Tunisie qui ont trouvé 62%.

Lupus discoïde 6.7% alors que chez la même étude tunisienne a trouvé 9%, ainsi que la photosensibilité de 40.6% qui était concordent au résultat de même études (46%).

#### **C. Atteintes ostéo-articulaires :**

Sont des manifestations fréquentes retrouvés dans 79% dominées par l'arthralgie 76.7% et l'arthrite 41.4%, 19.8% des myalgies (dans notre étude). Ceci est proche des résultats de l'étude tunisienne qui présente 57% des arthralgies, arthrite de 31% et les myalgies de 20%.



**D. Atteinte cardio-pulmonaire :**

La fréquence des sérites (Une pleurésie est fréquente, en règle unilatérale, souvent associée à la péricardite) est variable : 22 % en Inde, 31 % dans l'étude tunisienne, 36 % en Europe, 20.9% dans notre étude sa fréquence est significativement plus importante dans la série de l'ACR : 56 % des cas [P15].

**E. Atteinte neuropsychiatrique :**

Les manifestations neuropsychiatriques, ou « neuro-lupus », se manifeste par des atteintes neurologiques centrales, moins souvent par des atteintes neurologiques périphériques et plus rarement par des atteintes du système nerveux végétatif.

Le lupus est rarement directement en cause et les manifestations directement liées au LES doivent être distinguées notamment des complications infectieuses, des manifestations psychiatriques de la corticothérapie et des états anxio-dépressifs.

Dans notre série les manifestations neuropsychiatrique présente 21% (céphalée 9.6%, convulsions 9.2%, Maladie cérébro-vasculaire 3.5%, polyneuropathie 2.9%) qui sont semblables à une cohorte prospective, multicentrique et internationale comportant plus de 1200 patients pris au début de leur maladie montrent, après 3 ans et demi de suivi, qu'un patient sur deux a eu au moins une manifestation neuropsychiatrique, mais moins d'une fois sur quatre attribuable directement au LES [p10]. Même si les manifestations neurologiques sont fréquentes au cours du LES.

**F. Atteinte rénale :**

La néphropathie lupique est diversement appréciée dans la littérature, elle varie en fait en fonction des paramètres ethniques, raciaux, du mode de recrutement du service, de l'âge et du sexe. Elle est classiquement plus rare chez le sujet âgé [29,30] et plus fréquente chez l'adulte de sexe masculin [14,20–21] et de race noire [22].

Elle est évoquée en présence d'une protéinurie même faible ou d'une insuffisance rénale même minime. La protéinurie et l'hématurie témoignent Souvent de l'atteinte glomérulaire. Elles peuvent s'associer à HTA. Dans notre

étude, une néphropathie lupique est observée dans 52 % des cas.

Cette fréquence est proche de l'étude tunisienne (56%) et nettement plus élevée que dans la série koweïtienne : 37 % [17] mais significativement moins importante que chez les Asiatiques indiens 73 % des cas [12].

### **F.1 la protéinurie :**

La protéinurie physiologique est en moyenne de 30 à 60 mg/jr. Une protéinurie est considérée comme significative au de-là de 0.5g/jr

Dans notre étude nous avons détecté une protéinurie significative de 72% des cas ce qui est concordant à l'étude de Constans [p8] a trouvé une protéinurie positive dans 73.7% des cas.

### **F.2 l'insuffisance rénale :**

L'insuffisance rénale qui est définie par une clairance de créatinine moins de 60ml/min est souvent noté chez les patients dans leur diagnostic initial.

Dans notre série 24% des patients ont une clairance en créatinine inférieure à 60ml/min, et sur le plan histologique il y a une prédominance des néphropathies lupiques stade 3 de fréquence de 39.5% suivie de NL stade 2 (35.4%) puis de stade 4 (22.6%) et plus rarement stade 1 (2.5%).

### **VI.2.1.2 Bilan biologique :**

#### **A. Atteinte Hématologique**

L'atteinte hématologique est fréquemment présente dans LES qui est décrite dans plusieurs études, représentée par une anémie, une thrombopénie et une leucopénie.

#### **A.1 Anémie**

Une anémie à la numération formule sanguine est habituelle : elle est le plus souvent non spécifique : inflammatoire, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale. En revanche, une anémie hémolytique est assez caractéristique du LES .

L'anémie peut être due :

-à une inflammation chronique due au lupus qui contribue à une diminution de l'érythropoïèse.

- à une insuffisance rénale avec une diminution de concentration de l'érythropoïétine.
- secondaire au traitement par des immunosuppresseurs.

Dans notre série 79.3% des patients ont une anémie ce qui est similaire à celui de Haddiya en Maroc [p5] qui a trouvé une anémie chez 91.2% des patients, 7.3% des cas présente une anémie hémolytique ce qui similaire à l'étude tunisienne 6.7%.[19]

### **A.2 Thrombopénie :**

La thrombopénie peut résulter d'un syndrome des anti-phospholipide, une phagocytose plaquettaire par complexes immuns ou une séquestration.

La thrombopénie est retrouvée chez 25.2% de nos patients et la prévalence de la thrombopénie chez les patients ayant le LES est de 25% [p6].

### **A.3 Leucopénie :**

La leucopénie est fréquente au cours d'un LES qui peut être due à l'auto immunité. Elle est notée dans notre travail dans 55.5% des cas, fréquence à peu près similaire à celle observée dans la série de l'ACR [6] et de l'étude tunisienne 45 % des cas, elle est en revanche significativement plus fréquente que dans les études indienne et libanaise où cette cytopénie n'est notée que dans respectivement 14 et 17 % des cas [12,16].

## **B. Données immunologiques**

Le LES est le prototype des maladies auto-immunes. Plusieurs auto-anticorps peuvent être retrouvés au cours du LES. Ils ne sont pas tous pathogènes.

Dans notre étude 96% des patients ont des ANN positifs qui est similaire aux, 99 % chez les Nord-Américains [15], 98 % en Inde et en Arabie Saoudite [12,23], 96 % dans les études européenne et brésilienne [13,18] et dans 92 % dans l'étude tunisienne et 100% dans l'étude d'Eman (Bahreïn)[p1].

### **B.1 Anti ADNn**

La détection des anticorps anti-ADN natifs dans notre étude est de 70 % fréquence à peu près similaire à celle observée en Europe (78%), Tunisie(74%), et en Amérique du Nord (67%) [p6,p19,p12]et Pakistan [p2] de (74%) mais nettement plus élevée que dans l'étude brésilienne [p18] ou malaisienne [p14] où ils n'ont été positifs que dans respectivement 47% et 34 % des cas, ceci pourrait être expliqué par la sensibilité variable des différentes techniques de recherche.

### **B.2 Ac anti-SM**

Nous avons relevé une fréquence élevée de détection des AC anti-Sm dans notre étude(30%) ce qui est similaire à l'étude de l'ACR [15] ( 31 %) et un peu plus loin au résultat de l'étude tunisienne[19] (57%).

### **B.3 Complément**

L'hypocomplémentémie est observée au cours du LES, ceci peut être expliqué par le déficit congénital partiel ou complet en C4 et C2 ou la consommation des fractions du complément par les complexes immuns qui se déposent au niveau rénal.

Dans notre série le dosage du complément est diminué chez 72 % des patients, cela est concordant avec ceux d'étude d'Eman (Bahreïn) [p1].

### **B.4 Syndrome des APL**

De nombreuses manifestations cliniques sont rapportées dans le cadre du SAPL. Les phlébites et les thromboses artérielles sont à la base du potentiel lésionnel du SAPL. Elles peuvent toucher tous les vaisseaux sanguins quels que soit leur type, leur taille et leur topographie générant des tableaux cliniques viscéraux très variés mais aspécifiques et dans notre cohorte 30.08% des patients ont présenté un taux élevé des APL.

	Inde [12] N=136 6	Europe [13] N =10 00	Malaisie [14] N=539	Amérique du Nord [15] N=177	Liban [16] N=100	Koweït [17] N=1 08	Brésil [18] N=6 85	Tunisie N=295 [19]	Notre étude N=143
Rash malaire	58.5	58	60.8	57	52	43	51	62	55.5
Lupus discoïde	7	10	3.1	18	19	10	9	9	6.7
Photosensibilité	48	45	25.9	43	16	48	47	46	46.6
Ulcérations buccales	55	24	23.7	27	40	33	11	15	20.4
Atteinte articulaire	85	84	36	86	95	87	92	90	79
Sérite	22	36	20	56	40	29	-	31	20.9
Atteinte rénale	73	39	49.5	51	50	37	52	56	52
Atteinte neurologique	51	27	23	20	19	23	-	14.5	21
Anémie hémolytique	7	8	14.6	18	10	-	7	6.7	7.3
leucopénie	16	-	24.1	46	17	83	30	45	55.5
lymphopénie	14	-	43.5	-	-	-	-	47	62.6
thrombopénie	11	22	16.2	21	33	26	13	16	25.2
Ac anti-ADN	55	78	34	67	50	58	47	74	70
Ac anti-SM	29	10	-	31	-	13	43	57	30

**Tableau 09 : Tableau comparatif entre les manifestations cliniques des différentes études de LES**

**Conclusion**

Le lupus érythémateux systémique est une maladie du tissu conjonctif hétérogène présentant un large spectre de manifestations cliniques, biologiques et immunologique.

C'est une maladie de la femme jeune et son tableau clinique est dominé par les manifestations ostéo-articulaires et cutanées avec une perturbation du bilan hématologique et immunologique.

Dans notre série les manifestations les plus fréquentes sont ostéo-articulaires de 79% notamment l'arthrite et cutanées de 76% associées à une perturbation des bilans hématologiques et immunologiques

Plus de patients répondent aux critères ACR/EULAR 2018 en comparaison avec les critères ACR1997. Ces nouveaux critères ont permis dans notre série de la détection de 92 % des non réponders aux anciens critères et semblent d'une aide diagnostique importante.

# Bibliographie



- Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins. [En Ligne]. In: France. Site disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald\\_21\\_pnds\\_lupus\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf) (Page consultée le 11/07/2015).
- SALINGUE-CANONNE S, BARTHOLOME J, MOONS C *et al.* Détection des anticorps anti- ADN natif pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique : Etude comparative de 7 trousse de dosage immuno-enzymatique et d'un test de Farr. *Pathologie Biologie (Paris)* 2001 ; 49 (8) :612-9.
- COFFER. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato14/site/html/cours.pdf>. (Page consultée le 06/07/2015).
- ARNAUD L. Epidémiologie du lupus systémique. [En Ligne]. In : Centre national de référence du lupus systémique Service de médecine interne 2 (Pr Amoura) Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. Site disponible sur : <http://www.vascularites.org/enseignement/du-maladies-syst%C3%A9miques-2012-13/lupus-1/> (PDF consultée le 11/07/2015).
- MATHIAN A., ARNAUD L., AMOURA Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 2014 ; 35 (8), Pages 503–11.
- ORPHANET, AMOURA Z. Le lupus érythémateux systémique. [En ligne]. In: France. Site disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124.pdf> (Page consultée le 27/08/2015).
- DERNIS E, PUECHAL X. Manifestations articulaires et musculaires du lupus. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 150-54.

- BRUNS A, MEYER O. Manifestations neuropsychiatriques du lupus érythémateux disséminé. *Revue du Rhumatisme* 2006 ; 73 : 1293-1300.
- ADOUE D. Lupus Erythémateux disséminé : Comment faire le diagnostic ?. [En ligne]. In : CHU de Toulouse Purpan. Site disponible sur : [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/diagnostic\\_du\\_lupus\\_-\\_pr\\_adoue.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/diagnostic_du_lupus_-_pr_adoue.pdf) (Page consultée le 28/08/2015).
- SIVARAJ RR, DURRANI OM, DENNISTON AK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46 : 1757-62.
- FOURNEL S, MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine Thérapeutique Revue Lupus* 2000 ; 6 (7) : 537-46.
- GODEAU B. Lupus et syndrome des antiphospholipides : actualités thérapeutiques. *Réanimation* 2006 ; 15 : 245-52.
- BESSON C. Le lupus erythemateux systémique : actualités sur la physiopathologie et les traitements. Thèse de Pharmacie, Université de Clermont I. 2013.
- RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W *et al.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010 ; 30 (9751) : 1498-509.
- KARRAS A, MARTINEZ F. Rein et Lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72 : 162-67.
- MADRANE S, RIBI C. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique. *Revue Médicale Suisse* 2012 ; 8 : 848-53.
- CAMPUS CERIMES. Le cathétérisme cardiaque droit. [En Ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France.
- Site disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologie-cardiologique/enseignement/catheterismedroit/site/html/cours.pdf> (Page consultée le 09/11/15).

- MELISSOPOULOS A., LEVACHER C. La peau : structure et physiologie. Paris : Tec & doc Lavoisier ; Cachan : Editions médicales internationales, 1998. IX-152 p.
- DUBOIS J. La peau De la santé à la beauté. Privat : Toulouse, 2007. 204 p.
- AGACHE P *et al.* Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. Cachan : Editions médicales internationales, 2000. XXIII-706 p.
- GROSSHANS E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Dermatologie. Mise à jour 2002, 98-085-A-10, 16 p.
- FACULTE DE PHARMACIE DE LIMOGES. « Cours sur la peau ». Cours élèves en Pharmacie P1 2010.
- RYCAJAL. Chapitre III : le système tégumentaire. [En ligne]. In : Neur-one.fr, Montpellier, France. Site disponible sur : <http://www.neur-one.fr/PHYSIO3.pdf> (Page consultée le 09/04/16).
- KUHN A, STICHERLING M, BONSMANN G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Journal of the Germany Society of Dermatology 2007; 5: 1124-40.
- FRANCES C, BARETE S, PIETTE JC. Manifestations dermatologiques du lupus. Revue de Médecine Interne 2008 ; 29 : 701-09.
- CAMPUS CERIMES. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. [En ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone, Nantes, France. Site disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_18/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/1.html) (Page consultée le 17/04/16).
- FRANCES C. Lupus érythémateux cutanés subaigus et chroniques. [En ligne]. In : Fondation René Touraine, France. Site disponible sur : <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1541> (Page consultée le 20/04/16).

- GEORGES-TARRAGANO C., FARDET L., BOURGARIT A. *et al.* Lupus- engelure : une forme rare et douloureuse de lupus. *La Revue des Médecine Interne* 2008 ; 29 : 363.
- FRANCES C. Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides. *Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* 2013 ; 225 : 15-20.
- SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE MEDECINE INTERNE. Lupus systémique. [En ligne]. In : SNFMI, Rouen, France. Site disponible sur : <http://www.snfmi.org/content/lupus-syst%C3%A9mique> (Page consultée le 01/05/16).
- BUXERAUD J. « Cours de Chimie thérapeutique : les glucocorticoïdes ». Cours élèves en Pharmacie P4 2013.
- DICTIONNAIRE VIDAL. 91<sup>e</sup> éd. Paris : Ed. Vidal, 2015, 36.
- KUHN A, RULAND V, BONSMANN G. Cutaneous lupus erythematosus : update of therapeutic options part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011 ; 65 (6) : 179-93.
- ALMAWI W Y, ABOU JAOUDE MM, LI XC. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects. *Hematological Oncology* 2002 ; 20 : 17- 32.
- Service de pharmacologie clinique (Ph LECHAT). Pharmacologie niveau DCEM1. [En ligne]. In : Université Pierre et Marie Curie. Site disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf> (Page consultée le 17/11/15).
- MATHIAN A., AMOURA Z. Traitement du lupus érythémateux systémique. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 73-89.
- LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOW O. Dermocorticoïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-900-A-10, 2011.

- HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* 2005 ; 72: 563-71.
- DOROSZ P. Guide pratique des médicaments. Maloine 2015 34<sup>e</sup> édition.
- BUXERAUD J. « Cours de Chimie Thérapeutique : les immunosuppresseurs ». Cours élèves en Pharmacie P4 2013.
- The Canadian Hydroxychloroquine study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* 1991; 324 (3): 150-4.
- RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P *et al.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (1): 20-8.
- RUIZ-IRASTORZA G, KHAMASHTA MA. Hydroxychloroquine : the cornerstone of lupus therapy. *Lupus* 2008 ; 17 : 271-73
- MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011 ; 118 (2) : 415-22.
- BOEHM IB, BOEHM GA, BAUER R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low dose methotrexate : indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatology International* 1998 ; 18 : 59-62.
- WENZEL J, BRAHLER S, BAUER R *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus : results of a retrospective study in 43 patients. *British Journal of Dermatology* 2005 ; 153 : 157-62.
- FAKHOURI F, GUERRAOUI H, KNEBELMANN B *et al.* Le rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir ? *Flammarion Médecines-Sciences ; Actualités néphrologiques* 2004 ; Volume de Septembre : 90-105.

- SIBILIA J, AMOURA Z. Le lupus en 2012 ... les « petites nouvelles » thérapeutiques. [En ligne]. In : Kobe. Site disponible sur : <http://www.kobe.fr/strategies-pr/telechargement/6-Comment%20traiter%20un%20lupus-J.Sibilia%20et%20Z.Amoura.pdf> (Page consultée le 11/01/2016).
- NAVARRA S, GUZMAN R, GALLACHER A *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.
- FURIE R, PETRI M, ZAMANI O *et al.* A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2011 ; 63 (12): 3918-30.
- GOROCHOV G, GARRAUD O, GENIN C *et al.* Mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes. In : Assim. Site disponible sur : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.11.igiv.pdf> (Page consultée le 17/01/2016).
- BENS G, Photosensibilité du lupus érythémateux. *Revue de Médecine Interne* 2009, 30 : 857-65.
- Centre National de référence du Lupus et Syndrome des antiphospholipides. Vivre avec un lupus. Site disponible sur : <http://www.lupus-reference.info/vivre-avec-un-lupus-23-4.php> (Page consultée le 06/03/16).
- GOMPEL A, PELISSIER C, KUTTENN F *et al.* Hormones and lupus. *La Revue de Médecine Interne* 1985 ; 6 : 543-52.
- AMOURA Z, PIETTE JC. Traitement du lupus systémiques. *Revue de Médecine Interne* 2007 ; 28S : 306-309.
- CHABBERT-BUFFET N AZ, SCARABIN PY, FRANCES C *et al.* Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus : a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011 ; 83 : 229-37.
- MATHIAN A., AMOURA Z. Quelle contraception pour une femme lupique ? *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 167-71.

- CHAIAMNUAY S, BERTOLI AM, FERNANDEZ M *et al.* The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus : data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI). *Journal of Clinical Rheumatology* 2007 ; 13 (3) : 128-33.
- OESER A, CHUNG CP, ASANUMA Y *et al.* Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2005 ; 52 (11) : 3651-9.
- FERNANDES G, YUNIS EJ, GOOD RA. Influence of diet on survival of mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1976 ; 73 (4) : 1279-83.
- MUTHUKUMAR AR, JOLLY CA, ZAMAN K *et al.* Calorie restriction decreases proinflammatory cytokines and polymeric Ig receptor expression in the submandibular glands of autoimmune prone (NZB x NZW) F1 mice. *Journal of Clinical immunology* 2000 ; 20 (5) : 354-61.
- SEIGNALET J. Diet, fasting, and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1992 ; 339 (8784) : 68-9.
- FERNANDES G, YUNIS EJ, SMITH J *et al.* Dietary influence on breeding behavior, hemolytic, anemia and longevity in NZB mice. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1972 ; 139 (4) : 1189-96.
- GODFREY DG, STIMSON WH, WATSON J *et al.* Effects of dietary supplementation on autoimmunity in the MRL/lpr mouse : a preliminary investigation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1986 ; 45 (12) : 1019-24.
- REIFEN R, AMITAL H, BLANK M, *et al.* Linseed oil suppresses the anti-beta-2- glycoprotein-I in experimental antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2000 ; 15 (3) : 381-5.
- WRIGHT SA, O'PREY FM, Mc HENRY MT, *et al.* A randomized interventional trial of omega-3 polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008 ; 67 (6) : 841-8.



- MINAMI Y, HIRABAYASHI Y, NAGATA C, *et al.* Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus : a prospective study of Japanese female patients. *Journal of Epidemiology* 2011 ; 21 (4) : 246-54.
- MATHIAN A., AMOURA Z. Y-a-t-il des régimes alimentaires spécifiques à envisager au cours du lupus érythémateux ? *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson 2013 ; 201-7.
- TERRIER B SY, GERI G, SAADOUM D, *et al.* Restoration of regulatory T cells/Th-17 cells balance in systemic lupus erythematosus through vitamin D supplementation. *Arthritis Research and Therapy* 2012; 14 (5) : R221.
- SHAH M, ADAMS-HUET B, KAVANAUGH A, *et al.* Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program. *Journal of Rheumatology* 2004 ; 31 (1) : 71-5.
- AGHDASI E, MORRISON S, LANDOLT-MARTICORENA C, *et al.* The use of micronutrient supplements is not associated with better quality of life and disease activity in Canadian patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 2010 ; 37 (1) : 87-90.
- AMELI. Lupus érythémateux disséminé. In : AMELI, France. Site disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/lupus-erythemateux-dissemine/la-vie-quotidienne-avec-un-lupus-erythemateux-dissemine.html> (Page consultée le 10/03/16).

- [p1] Eman M. Immunological Aspect of Biopsy-Proven lupus nephritis in Bahraini patients with systemic lupus erythematosus. Saudi J kidney Dis TRanspl 2013 ;24(6) :1271-179
- [p2] Rabbani MA. Renal involvement in systemic lupus erythematosus in Pakistan. J Pak Med Assoc. 2005 aug ;55[8] :328-32
- [p3] CA Hitchon ; CA Peschken . Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. Lupus 2007 ;16:186-194
- [p4] Crevera R, Khmashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P . morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 year period : a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1.000 patients. Medicine 2003 ;82 :299-308
- [p5] Haddiya et Al. Features and outcome of lupus nephritis in Morocco : analysis of 114 patients. International Journal of Nephrology and Renal Disease 2013 ; 6 :249-258
- [p6] Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 :413-24
- [p7] Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2004 ;6(4) :178-80
- [p8] 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
- [p10] HANLY JG, UROWITZ MB, SU L et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 2010, 69(3) : 529-535. Voir sur Pubmed
- [p11] FRANCES C, BARETE S, PIETTE JC. Manifestations dermatologiques du lupus. Rev Med Interne, 2008, 29(9) : 701-709. Voir sur Pubmed
- [p12] Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Sharmar PN. Systemic lupus erythematosus in India. Lupus 1997;6:690-700.

- [p13] Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al., the European working Party on systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993;72:113–24.
- [p14] Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997;6:248–53.
- [p15] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Roth-field NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- [p16] Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus* 1999;8:713–5.
- [p17] Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim J, Shehab D, Umamaheswaran I, et al. Systemic lupus erythematosus in Kowait hospital based study. *Lupus* 1998;7:434–8.
- [p18] Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrade LEC. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus* 1995;4:100–3.
- [p19] B. Louzir \*, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh, Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie 1 Systemic lupus erythematosus in Tunisia. A Multicentric study. About 295 cases. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 768–774
- [p20] Tateno S, Hiki Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Shigematsu H, Koba-yashi Y. Study of lupus nephritis in males. *Q J Med* 1991;91:296.
- [p21] Molina JF, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, et al. Systemic lupus in males. A study of 107 latin American patients. *Medicine* 1996;75:124–31.
- [p22] Paquet-Gioud M, Chamot AM, Bourgeois P, Meyer O, Kahn MF. Différences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus

érythémateux systémique. Étude contrôlée sur 3 populations. Presse Med 1988;17:103–6.

[p23] Al-Balla SR. Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. Clin Rheumatol 1995;14:342–6.

# Iconographie

- [a] Hand Surgery Brussels : [http://www.hand-surgery.eu/sites/hand-surgery.eu/files/styles/pathologie\\_img/public/img\\_pathologie/2\\_3.jpg?itok=42ee5Q7u](http://www.hand-surgery.eu/sites/hand-surgery.eu/files/styles/pathologie_img/public/img_pathologie/2_3.jpg?itok=42ee5Q7u)
- [b] Albi-Chirurgie : <http://www.albi-chirurgie.com/images/osteonecrose-tete-femur.jpg>
- [c] Arthrolink : [http://pro.arthrolink.com/sites/default/files/Caption/PR\\_RAD\\_dl\\_182.jpg](http://pro.arthrolink.com/sites/default/files/Caption/PR_RAD_dl_182.jpg)
- [d] Thoracotomie : <https://thoracotomie.files.wordpress.com/2012/01/rp-c3a9panchement-pleural-massif.jpg?w=547>
- [e] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/ifi.jpg>
- [f] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/farr.jpg>
- [g] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/immu/elisa.jpg>
- [h] LAPVSO : [http://www.lapvso.com/wp-content/uploads/punch\\_schema.jpg](http://www.lapvso.com/wp-content/uploads/punch_schema.jpg)
- [i] Collège Français des Pathologistes : [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_54/site/html/images/fig1.jpg](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_54/site/html/images/fig1.jpg)
- [j] CHR Citadelle Néphrologie : <http://www.nephro-liege.chr.be/img/photos/5ac0d441d34f06e139d028c5dba1579a.jpg>
- [k] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombshai.gif>
- [l] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombsiso.gif>
- [m] Memobio : <http://www.memobio.fr/images/hema/coombspe.gif>
- [n] Biologie de la peau : <http://biologiedelapeau.fr/IMG/jpg/schema-peau1-francais-web.jpg>
- [o] Histoblog : [http://histoblog.viabloga.com/images/Epi\\_derme\\_hypoderme\\_t.800.jpg](http://histoblog.viabloga.com/images/Epi_derme_hypoderme_t.800.jpg)

- [p] Bioderma : [http://www.bioderma.com/fileadmin/user\\_upload/produits/FRANCE/peau\\_epiderme.jpg](http://www.bioderma.com/fileadmin/user_upload/produits/FRANCE/peau_epiderme.jpg)
- [q] Classconnection : [https://classconnection.s3.amazonaws.com/235/flashcards/846235/jpg/s\\_kn\\_05w1329984177757.jpg](https://classconnection.s3.amazonaws.com/235/flashcards/846235/jpg/s_kn_05w1329984177757.jpg)
- [r] Meridiens : [http://www.meridiens.org/acuMoxi/STEPHANMECANOTRANDUC\\_fichiers/ima\\_ge002.jpg](http://www.meridiens.org/acuMoxi/STEPHANMECANOTRANDUC_fichiers/ima_ge002.jpg)
- [s] Santé24 : [http://www.sante24.ma/medecine/media/k2/items/cache/9f9f79e544fb8eb705d18\\_df3c18b9f0a\\_XL.jpg](http://www.sante24.ma/medecine/media/k2/items/cache/9f9f79e544fb8eb705d18_df3c18b9f0a_XL.jpg)
- [t] Cerimes : [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_18/site/html/images/figure3.JPG](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/images/figure3.JPG)
- [u] Wikimedia: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/64/Vitiligo03.jpg/220px-Vitiligo03.jpg>
- [v] Cerimes: [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_18/site/html/images/figure4.JPG](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/images/figure4.JPG)
- [w] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD025/550px/img0031.jpg>
- [x] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD025/550px/img0030.jpg>
- [y] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD064/550px/img0083.jpg>
- [z] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD183/550px/img0043.jpg>
- [a'] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD024/550px/img0049.jpg>
- [b'] Huidziekten : <http://www.huidziekten.nl/afbeeldingen/livedo-racemosa.jpg>
- [c'] Jim : [http://jim3.jim.admin.edition.prod.doloforge.com/admin/gestion\\_doc/editeur/editeur.md/e-docs/00/01/D0/74/media\\_figure2.jpg](http://jim3.jim.admin.edition.prod.doloforge.com/admin/gestion_doc/editeur/editeur.md/e-docs/00/01/D0/74/media_figure2.jpg)
- [d'] Elsevier : [http://processus-cicatriciel.com/sites/processus-cicatriciel.com/files/convatec\\_soins1\\_0.png](http://processus-cicatriciel.com/sites/processus-cicatriciel.com/files/convatec_soins1_0.png)



[e'] Dermis : <http://www.dermis.net/bilder/CD020/550px/img0026.jpg>

[f'] Dailymed: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/image.cfm?archiveid=2419&type=img&name=hydrocortisone-lotion-01.jpg>

[g'] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie: [http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov\\_436.trsp.gif](http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov_436.trsp.gif)

[h'] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie : [http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov\\_437.trsp.gif](http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/gorochov_437.trsp.gif)

[i'] Metamorphia : [http://www.metamorphia.fr/wp-content/uploads/2010/08/iStock\\_000002051602XSmall.jpg](http://www.metamorphia.fr/wp-content/uploads/2010/08/iStock_000002051602XSmall.jpg)

[j'] Wikimedia : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/97/Tacrolimus-2D-skeletal.svg/200px-Tacrolimus-2D-skeletal.svg.png>

[k'] Journals Prous :

[https://journals.prous.com/journals/dot/20023801/html/dt380007/images/Lazarus\\_f2.gif](https://journals.prous.com/journals/dot/20023801/html/dt380007/images/Lazarus_f2.gif)

[l'] Opthalmoarg : <http://ophtalmoarg.free.fr/Photos/scotome1.jpg>

[m'] Wikimedia :

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/35/Thalidomide-2D-skeletal-wavy.svg/250px-Thalidomide-2D-skeletal-wavy.svg.png>

[n'] Study : <http://study.com/cimages/multimages/16/methotrexate.png>

[o'] Medscape : <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/406/941/ajhp5803.02.fig2.gif>

[p'] Slideplayer : <http://player.slideplayer.fr/2/521287/data/images/img7.jpg>

[q'] Lupusadventures : <https://lupusadventurebetweenthelines.files.wordpress.com/2013/08/blys-mech-benlysta.gif>

# Table des annexes

**Annexe 1** : Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES.

**Annexe 2** : Bilan biologique initial de recherche d'un LES chez une patiente.

**Annexe 3** : Examen d'électrophysiologie multifocale d'une patiente traité par APS et présentant un syndrome maculaire.

**Annexe 4** : Typage des anticorps anti ENA

**Annexe 5** : Electrophorèse des protéines (résultat final)

**Annexe 6** : Electrophorèses des protéines sériques

**Annexe 7** : Mail de confirmation des résultats

**Annexe 8** : Examen d'électrophysiologie multifocale

**Annexe 9** : Fiche pratique LED 1

**Annexe 10** : fiche pratique LED 2

**Annexe 11** : Fiche pratique LED 3

**Annexe 12** : Fiche pratique LED 4

**Annexe 13** : Fiche pratique LED 5

**Annexe 14** : Fiche pratique LED 6

## Annexe 1. Classification des atteintes neuropsychiatriques au cours du LES. [1]

**Tableau 2. Classification des atteintes neuro-psychiatriques au cours du LES** d'après le comité *ad hoc* du Collège Américain de Rhumatologie pour la Nomenclature du Lupus neuro-psychiatrique

Système nerveux central	Système nerveux périphérique
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Méningite aseptique</li> <li>2. Atteinte cérébrovasculaire</li> <li>3. Syndrome démyélinisant</li> <li>4. Céphalées</li> <li>5. Convulsions</li> <li>6. État confusionnel aigu</li> <li>7. Myélite transverse</li> <li>8. Mouvements anormaux</li> <li>9. Dysfonctions cognitives</li> <li>10. Troubles de l'humeur</li> <li>11. Troubles anxieux</li> <li>12. Psychose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Syndrome de Guillain-Barré</li> <li>2. Syndrome dysautonomique</li> <li>3. Mononeuropathie</li> <li>4. Myasthénie</li> <li>5. Atteinte des paires crâniennes</li> <li>6. Plexopathie</li> <li>7. Polyneuropathie</li> </ol>

## Annexe 2. Bilan biologique initial de recherche d'un LES chez une patiente.

**Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale  
BIOMED 87**

2 Carrefour Beaupeyrat - 87000 LIMOGES - Tel: 05 55 34 48 22 Fax: 05 55 33 41 73  
Enregistrement 87 - 3

Résultat Final

C 3 FRACTION DU COMPLEMENT - C 4 FRACTION COMPLEMENT - AC ANTI NUCLEAIRES  
AC ANTI DNA - AC ANTI ENA

Compte rendu ci-joint

B. DAVID

Laboratoires de BIOMED 87 SELARL (RCS 425138872) :  
Roussillon (MORELET-NICOT) 1 Rue victor Schoelcher LIMOGES  
Garibaldi (MERVEILLE-AUPETIT) 2 bis Av. Garibaldi LIMOGES  
Beaupeyrat (DAVID) 2 Carrefour Beaupeyrat LIMOGES  
Bellac (MARS-PEROTTO) 15 Bis Av. Libération BELLAC

Laboratoires en contrat de collaboration :  
Filloux Lenoir Bardel (FLB) 25 Bd Louis Blanc LIMOGES  
LaBio 16, 126 Rue de Périgueux 16000 ANGOULEME  
Ma Campagne, Allée Mas Pierre Levée 16000 ANGOULEME  
C.J.BIO, 5 Place Jean Jaures 16200 JARNAC

### Annexe 3. Examen d'électrophysiologie multifocale d'une patiente traité par APS et présentant un syndrome maculaire.



#### PRELEVEMENT SANGUIN

##### ■ C3 fraction du complément

- **1 g/l** Valeurs de référence : 0,90 à 1,80 g/l  
(Immunoturbidimétrie – Cobas Roche)

##### ■ C4 fraction du complément

- **0,30 g/l** Valeurs de référence : 0,10 à 0,40 g/l  
(Immunoturbidimétrie – Cobas Roche)

##### ■ Anticorps anti-nucléaires (IFI-BMD)

- **200**  
Fluorescence de type nucléolaire.

Les résultats sont rendus en inverse de dilution.  
Taux d'anticorps significatif : supérieur ou égal à 100

Conformément à la nomenclature (arrêté paru au JO du 28/04/95), la recherche d'AAN positive ou ( $\geq 100$ ) est systématiquement suivie par une recherche quantitative d'anticorps anti-ADN natif ainsi qu'un dépistage d'anticorps anti-antigène nucléaire soluble (ENA). Si cette seconde recherche est négative, un titrage des anticorps anti-histones est effectué.

##### ■ Anticorps anti-DNA natif (Immunofluométrie en flux-Bioplex 2200/Biorad)

Anticorps anti-Ds DNA **25 UI OMS**

Index < 5 : Négatif  
Index compris entre 5 et 10 : Douteux  
Index > 10 : Positif

Attention, changement de technique et de valeurs de références à compter du 15/06/07.

## Annexe 4. Typage des anticorps anti ENA



Suite des résultats  
Exemplaire destiné au laboratoire

## PRELEVEMENT SANGUIN (suite)

■ **Anticorps anti-ENA typage/titrage (Immunofluométrie en flux-Bioplex 2200/Biorad)**

Anticorps anti-Sm RNP	<	0,9
Anticorps anti-U1 RNP	<	0,9
Anticorps anti-Sm	<	0,9
Anticorps anti-SSA/Ro 52	<	0,9
Anticorps anti-SSA/Ro 60	>	8
Anticorps anti-SSB/La	<	0,9
Anticorps anti-Scl 70	<	0,9
Anticorps anti-Jo 1	<	0,9

Index < 0,9	: Négatif
Index compris 0,9 et 1,2	: Douteux
Index > 1,2	: Positif

Attention, changement de technique et de valeurs de références à compter du 15/06/2007

Dossier complet

LCL - 78 av. de Verdun - BP 110 - 94 208 IVRY /SEINE - Tél.: 01 49 59 16 16 + Fax: 01 49 59 17 98  
Laboratoire agréé : 94 - 3 - 70112 - 8 - A.R.I n° IS 456 L3CE  
SELAFA au capital de 186.000 euros - RCS PARIS D784 650 996



## Annexe 5. Electrophorèse des protéines (résultat final)

**Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale  
BIOMED 87**

2 Carrefour Beaupeyrat - 87000 LIMOGES - Tel: 05 55 34 48 22 Fax: 05 55 33 41 73  
Enregistrement 87 - 3

Résultat Final

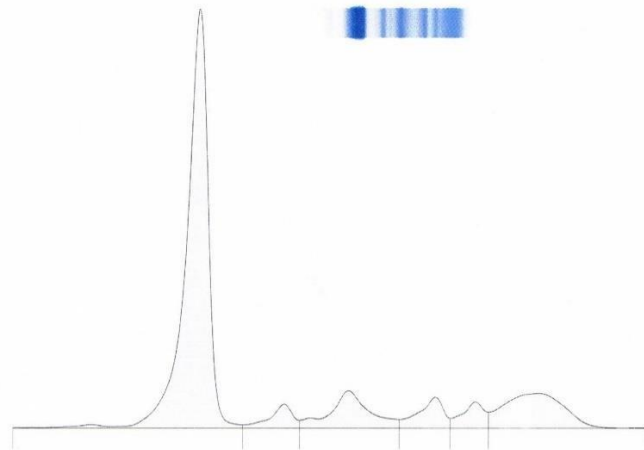
**P R O T E I N E S**

	Résultats	Valeurs de référence	Antécédents
<b>ELECTROPHORESE DES PROTIDES</b>			
(Flux capillaire-Capillarys B1 B2-Capillarys-SEBIA-FLB)			
PROTIDES . . . . .	69 g/l	65 à 80	28/06/07 73
	%	g/l	g/l
Albumine . . . . .	62,8	43,3	40,2 à 47,6
Alpha 1 Globulines . . . . .	3,7	2,6	2,1 à 3,5
Alpha 2 Globulines . . . . .	9,9	6,8	5,1 à 8,5
Beta Globulines 1. . . . .	5,3	3,7	3,4 à 5,2
Beta Globulines 2. . . . .	4,0	2,8	2,3 à 4,7
Gamma Globulines . . . . .	14,3	9,9	8,0 à 13,5

**Laboratoires de BIOMED 87 SELARL (RCS 425138872) :**  
Roussillon (MORELET-NICOT) 1 Rue victor Schoelcher LIMOGES  
Garibaldi (MERVELLE-AUPETIT) 2 bis Av. Garibaldi LIMOGES  
Beaupeyrat (DAVID) 2 Carrefour Beaupeyrat LIMOGES  
Bellac (MARS-PEROTTO) 15 Bis Av. Libération BELLAC

**Laboratoires en contrat de collaboration :**  
Filloux Lenoir Bardel (FLB) 25 Bd Louis Blanc LIMOGES  
LaBio 16, 126 Rue de Périgueux 16000 ANGOULEME  
Ma Campagne, Allée Mas Pierre Levée 16000 ANGOULEME  
C.J.BIO, 5 Place Jean Jaures 16200 JARNAC

## Annexe 6. Electrophorèses des protéines sériques



Ech. No. 21

**Electrophorèse des protéines sériques**

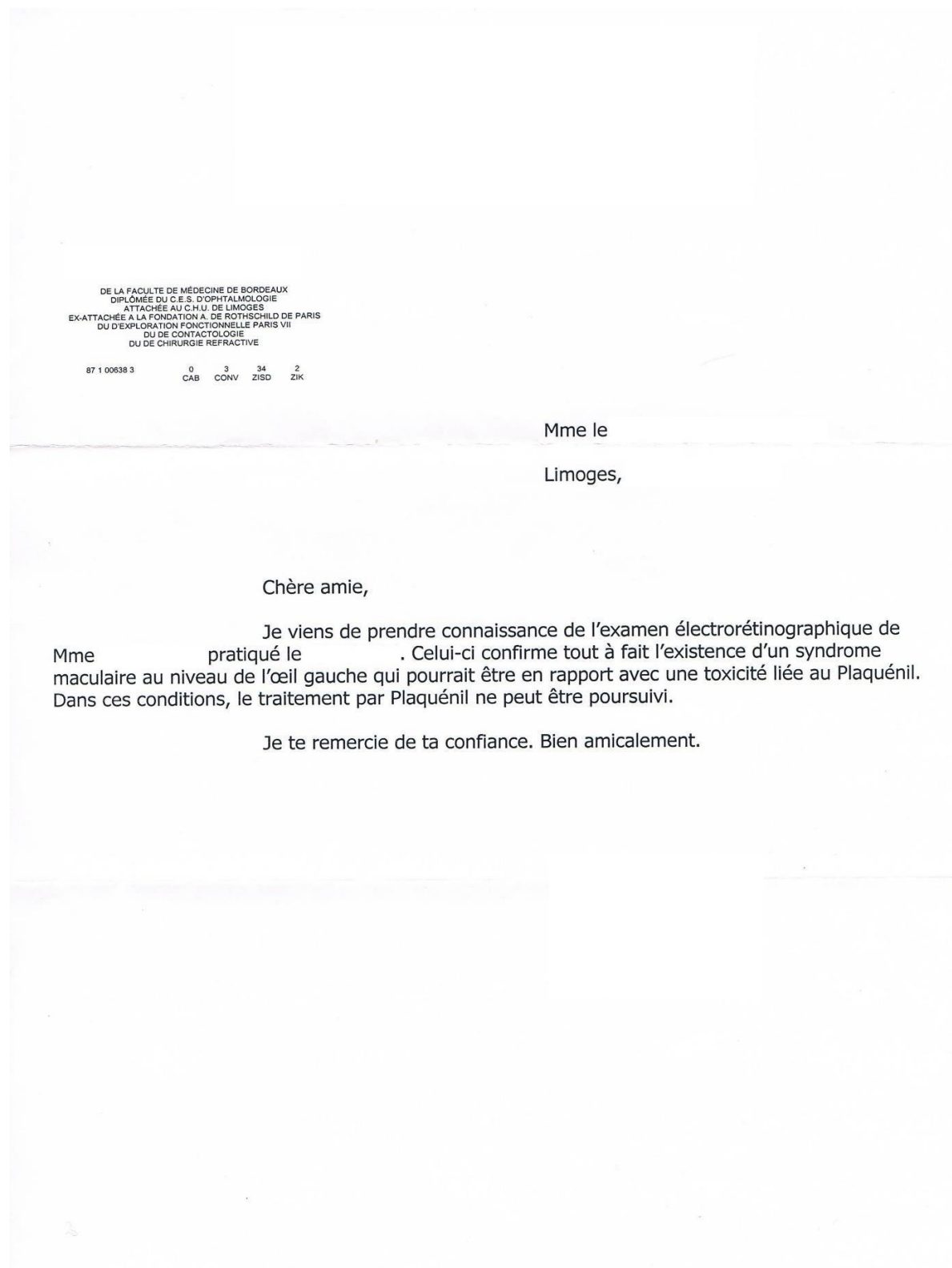
technique : électrophorèse capillaire SEBIA

Protides totaux =69 g/l

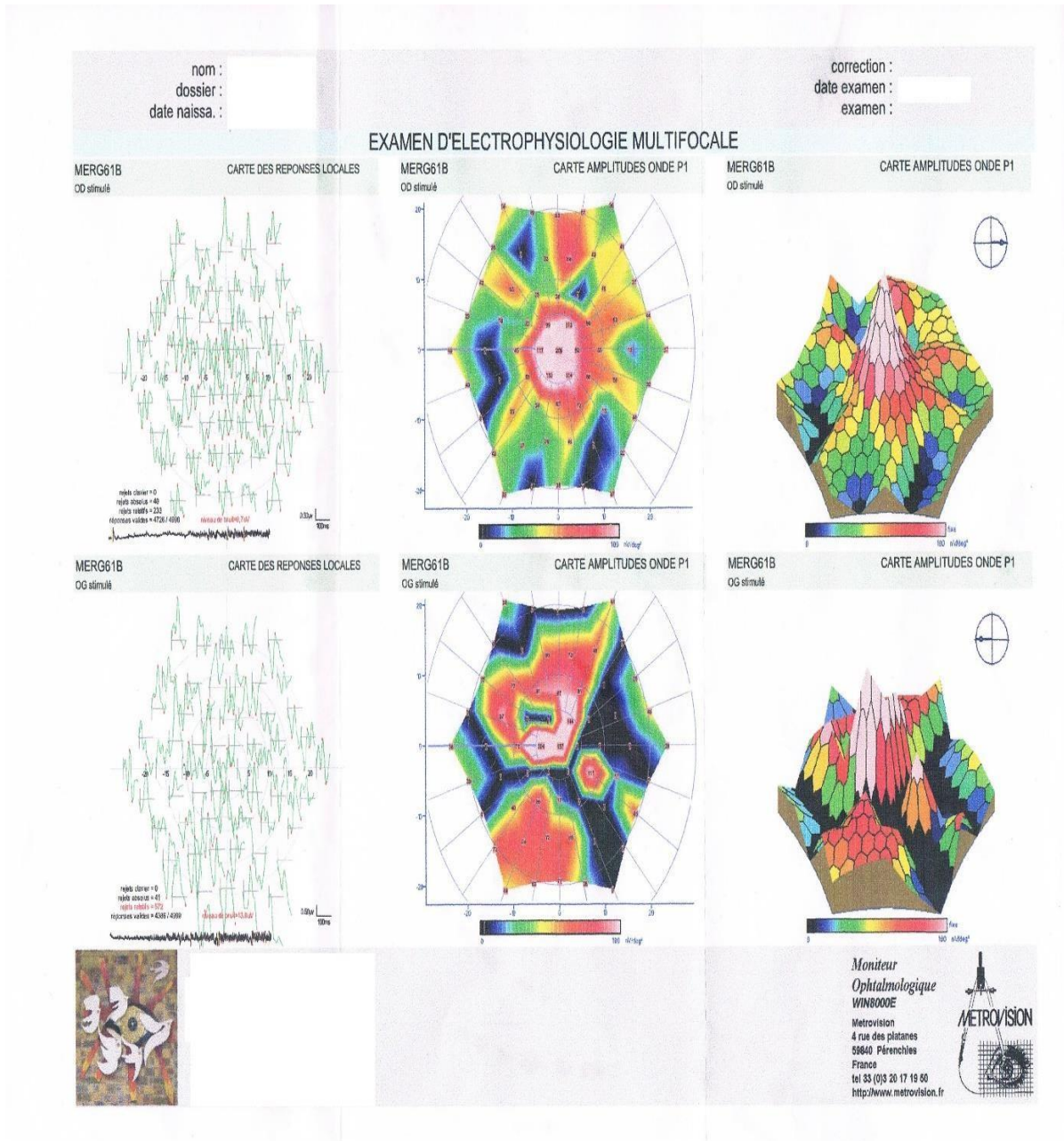
Nom	%	Normales %	g/l	Normales g/l
<b>Albumine</b>	<b>62,8</b>	55,8 - 66,1	<b>43,3</b>	40,2 - 47,6
<b>Alpha 1</b>	<b>3,7</b>	2,9 - 4,9	<b>2,6</b>	2,1 - 3,5
<b>Alpha 2</b>	<b>9,9</b>	7,1 - 11,8	<b>6,8</b>	5,1 - 8,5
<b>Beta 1</b>	<b>5,3</b>	4,7 - 7,2	<b>3,7</b>	3,4 - 5,2
<b>Beta 2</b>	<b>4,0</b>	3,2 - 6,5	<b>2,8</b>	2,3 - 4,7
<b>Gamma</b>	<b>14,3</b>	11,1 - 18,8	<b>9,9</b>	8,0 - 13,5

PROFIL ELECTROPHORETIQUE NORMAL

## Annexe 7. Mail de confirmation des résultats



Annexe 8.Examen d'électrophysiologie multifocale



Annexe 9 : fiche pratique LED 1

INSTITUT AGRICOLE BELGARD BORDJ HÔPITAL 7, Mobile : 0657 111 947		 Y. Boudjou 201720 18
<b>Fiche Lupus systémique</b>		

Date d'évaluation :  
 Médecin traitant :

Date de début de la symptomatologie :  
 Age au moment du diagnostic :  
 Motif d'hospitalisation initial :

Critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique : Critères de l'ACR 1982 modifiés en 1997	
1. éruption malar en aile de papillon	<input type="checkbox"/>
2. Lupus discoïde	<input type="checkbox"/>
3. Photosensibilité	<input type="checkbox"/>
4. Ulcérations buccales (constatées par un médecin)	<input type="checkbox"/>
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques au moins (constatées par un médecin)	<input type="checkbox"/>
6. Névrite ou périovulvite	<input type="checkbox"/>
7. Altération rénale (protéinurie > 0,5 g/ ou > +++ ou cylindres castés)	<input type="checkbox"/>
8. Convulsions ou psychose	<input type="checkbox"/>

9. Anémie hémorragique :	<input type="checkbox"/>
a. anémie hémolytique ou	<input type="checkbox"/>
b. leucopénie (< 4 000/mm <sup>3</sup> à 2 occasions au moins) ou	<input type="checkbox"/>
c. lymphopénie (< 1 500/mm <sup>3</sup> à 2 occasions au moins)	<input type="checkbox"/>
ou	<input type="checkbox"/>
d. thrombopénie (< 100 000/mm <sup>3</sup> ) en l'absence de cause médicamenteuse	<input type="checkbox"/>
10. Anomalie immunologique	<input type="checkbox"/>
a. anticorps anti-ADN natif ou	<input type="checkbox"/>
b. anticorps anti-Sm ou	<input type="checkbox"/>
c. taux sérique élevé d'anti- <u>dsDNA</u> ou <u>anti-cardiolipine</u> ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)	<input type="checkbox"/>
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)	<input type="checkbox"/>
Diagnostic porté devant la présence de <b>4</b> critères. (Sensibilité=82,8%, spécificité=93%)	

Critères pondérées ACR/EULAR 2018

Rénale	Néphropathie classe III/IV	3	Néphropathie classe I/II	1	Protéinurie > 0.5 g/24h	4
Anticorps spécifiques	Anti <u>Sm</u> ou Anti <u>DNAN</u>	6				
Cutanée- muqueuse	Lupus cutané aigu	6	Lupus cutané subaigu ou Lupus discoïde	4	Alopécie ou Ulcères buccaux	2
Séreuses	<u>Péricardite aiguë</u>	6	<u>Épanchement cardiaque ou pleural</u>	5		
Articulaire	Arthrite	6				
SNC	Convulsion	5	Psychose	3	Délire	2
Hématologique	Hémolyse auto-immune ou <u>Thrombopénie</u>	4	Leucopénie	3		
Complément	C3 et C4 bas	4	C3 ou C4 bas	3		
Anti-phospholipides	<u>Anticardiolipine</u> ou anti $\beta$ 2GP1 ou lupus anticoagulant	2				
Généraux	Fièvre	2				

Total de points = . (10 points sont nécessaires pour le diagnostic avec une sensibilité=91.4% et spécificité=93.4%)



## Annexe 10 : fiche pratique LED 2

Antécédents et pathologies associées			
<b>Médicaux :</b> Type : _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Gynéco-obstétricaux :</b> Avortement : nombre : _____ Fausse couche : nombre : _____ Grossesse arrêtée : nombre : _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Chirurgicaux :</b> _____ Contraception : Type _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Tabac : _____ Prise de médicamenteuse (anticoagulants) : Type : _____ Autres : _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Générales		Rénales <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Fièvre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>HTA</u> _____ mm-Hg	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Poids	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Édèmes	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Maigissement	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Protéinurie : - II ; traces I ; + I ; ++ I ; +++ I	I
Fatigue/Malaise/Léthargie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_____ g/24h ; _____ g/l	
Anorexie/nausée/vomissements	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Etat général (OMS) : _____			
Cutanés et muqueux <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Hématurie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Eruption malarale</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Cylindres urinaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Eruption maculo-papuleuse</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Leucocyturie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Lupus discoïde	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Nitrites	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Alopécie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Germe (ECBU) : _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Photosensibilité</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Ulcération muqueuse	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Créatininémie : _____ mg/dl	I
Nodules / nodosités sous cutanés	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Clairance de la créat : _____ ml/min Selon MDRD	I
<u>Panniculite</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Dialyse	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Angio-œdème</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Thrombose de la veine rénale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Livédo</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	PBR (date/ résultat) : _____	I
Purpura	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		

## Annexe 11 :Fiche pratique LED 3

Urticaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Autres : <input type="checkbox"/>	
Nécrose cutanée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>Neurologiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Doigts boudinés	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<u>Sclérodactylie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Méningite aseptique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Calcinose</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Maladie <u>cérébrovasculaire</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Télangiectasie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Syndrome <u>démvélissant</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Biopsie cutanée (résultat) : 		Céphalées	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres : 		Mouvements anormaux Chorée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Ostéo-articulaires</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Myélite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Arthralgies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Ataxie cérébelleuse	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Arthrite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Myalgies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	PRNA (S <sup>t</sup> Guillain-Barré)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Myosite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>Dysautonomie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Tendinite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>Mononévrite</u> : simple <input type="checkbox"/> ; multiple <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Déformations articulaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Myasthénie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nécrose aseptique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Atteinte des nerfs crâniens	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Ostéoporose DMO - avant traitement : <u>...../...../.....</u> T Score = <u>.....</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>Plexopathie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
DMO - après traitement : <u>...../...../.....</u> T Score = <u>.....</u>		<u>Polyneuropathie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Biopsie musculaire : 		<u>Pseudotumeur</u> cérébrale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres : 		Imagerie : <u>TDM</u> <input type="checkbox"/> ; <u>IRM</u> <input type="checkbox"/> ; <u>EEG</u> <input type="checkbox"/> ; <u>EMG</u> <input type="checkbox"/>	
<b>Autres</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<u>LCR</u> :	<input type="checkbox"/>
<u>Caries</u> dentaires	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Biopsie neuromusculaire :	<input type="checkbox"/>
Infections <u>ORL</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Autres : 	<input type="checkbox"/>
Autres : 		<b>Psychiatriques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Cardiaques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Confusion aiguë	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Tachycardie (en dehors d'un épisode fébrile)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Anxiété	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Dysfonction cognitive	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Troubles de l'humeur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Psychose	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		<b>Digestives</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
		Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non



## Annexe 12 :Fiche pratique LED 4

<u>HTA</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Ascite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Douleur thoracique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Hépatomégalie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Péricardite</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Ictère	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Myocardite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Hémorragie digestive	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Endocardite : <u>Ljbmansacks</u> ; infectieuse ;	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Colite ulcéreuse	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Syndrome de <u>malabsorption</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Troubles du rythme/conduction Type :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Pancréatite : auto-immune ; Médicamenteuse ;	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Valvulopathie</u> - Type :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Hépatite : auto-immune ; Médicamenteuse ;	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Cardiomyopathie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Stéatose hépatique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<u>Coronaropathie</u> - coronarite - <u>IDM</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Troubles du transit : Accéléré ; Retardé ;	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Maladie <u>athéromateuse</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Autres	;
Autres	;	<b>Hématologiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Vasculaires</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<u>Adénomécalie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		Syndrome de <u>Kikuchi</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Phlébite : profonde ; ; superficielle ;	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Splénomégalie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Embolie pulmonaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>Syndrome inflammatoire</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Syndrome de Raynaud	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	VS : _____ mmHg	;
<u>Livedo réticularis</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	CRP : _____ mg/l	;
<u>Vascularite cutanée</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Fibrinogène : _____ g/l	;
Ulcère d'origine vasculaire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Ferritinémie : _____ µg/l	;
Artérite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	EPP sériques : _____	;
Gangrène distale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres	;		;
<b>Pleuro-pulmonaires</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Toux persistante	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Pleurésie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<u>Leucopénie</u> - <u>Lymphopénie</u>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Pneumonie : <u>lupique</u> ; infectieuse ;	<input type="checkbox"/> Oui	Leucocytes : _____ x10 <sup>9</sup> /l	;
		Neutrophiles : _____	;

Annexe 13 :Fiche pratique LED 5

Dyspnée	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	x10 <sup>9</sup> /l Lymphocytes : _____ x10 <sup>9</sup> /l	<input type="checkbox"/>
Hémoptysies	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/>
HTAP : primitive <input type="checkbox"/> ; post embolie <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Thrombopénie Plaquettes : _____	<input type="checkbox"/>
Fibrose	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	x10 <sup>9</sup> /l	<input type="checkbox"/>
<u>Perturbation de l'EFR</u> Syndrome restrictif Dl.co : _____ CV : _____	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Syndrome d'Evans  Troubles de l'hémostase TP : _____ % TCK : _____ Témoin	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Poumon rétréci « <u>Shrinking</u> Lung syndrome»	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	SAM	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Autres <input type="checkbox"/>		Autres <input type="checkbox"/>	
<b>Biochimie</b>			
<b>Oculaires</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		ASAT : _____ UI/l <input type="checkbox"/>	ALAT : _____ UI/l <input type="checkbox"/>
<u>Vascularite</u> rétinienne	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	PAL : _____ UI/l <input type="checkbox"/>	Bilirubine : _____ <input type="checkbox"/>
Cataracte	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	LDH : _____ <input type="checkbox"/>	CPK : _____ <input type="checkbox"/>
Glaucome	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Protéine : _____ <input type="checkbox"/>	Alb : _____ <input type="checkbox"/>
Autres <input type="checkbox"/>		Calcémie : _____ <input type="checkbox"/>	Phosph : _____ <input type="checkbox"/>
		Glycémie : _____ <input type="checkbox"/>	TSH : _____ <input type="checkbox"/>
Autres maladies auto-immunes associées	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Cortisol 8h _____ <input type="checkbox"/>	Cortisol stim _____ <input type="checkbox"/>
-		Autres <input type="checkbox"/>	
<b>Immunologie</b>		<b>Traitement</b>	
<u>AAN</u> <input type="checkbox"/>		<u>Corticoides</u> <input type="checkbox"/>	
Aspect : _____ ; Taux : _____ UI/ml		Date de début : ____/____/____ ; Dose, ce jour : _____ mg/j	
<u>Anticorps anti-DNA natif</u> : <input type="checkbox"/>		<u>Corticoides en Bolus</u> : Nb = _____ <input type="checkbox"/>	
Technique : _____ ; Taux : _____ UI/ml		Date du 1 <sup>er</sup> bolus : ____/____/____ ; Dose : _____ mg/j	
<u>Anticorps anti nucléosomes</u> : <input type="checkbox"/>		<u>Cyclophosphamide</u> : Nb = _____ <input type="checkbox"/>	
Technique : _____ ; Taux : _____ UI/ml		Date du 1 <sup>er</sup> bolus : ____/____/____ ; Dose : _____ mg/j	
		<u>Azathioprine</u> <input type="checkbox"/>	
		Date de début : ____/____/____ ; Dose, ce jour : _____ mg/j	
		<u>MMF</u> <input type="checkbox"/>	
		Date de début : ____/____/____ ; Dose, ce jour : _____ mg/j	

## Annexe 14 :Fiche pratique LED 6

Anti- <u>SSA</u>	Taux: _____ U/ml			Date (durée): _____ posologie: _____
Anti- <u>SSB</u>	Taux: _____ U/ml			<u>AINS</u> Posologie: _____
Anti- <u>Sm</u>	Taux: _____ U/ml			Date (durée): _____ Type: _____
Anti- <u>SRP</u>	Taux: _____ U/ml			<u>Autre traitement de fond</u> (Type/date de début/dose ce jour): 
Anti- <u>Scl-70</u>	Taux: _____ U/ml			-
Anti-Jo1	Taux: _____ U/ml			-
Anti-histones	Taux: _____ U/ml			
Anti-ribosomes	Taux: _____ U/ml			<b>En relation avec la maladie</b>
Autre:	Taux: _____ U/ml			
<b>Anticorps antiphospholipides</b>				
Taux: _____ U/ml				
IgG anti-cardiolipines		:	IgM anti-cardiolipines	
IgG anti-β2GP1		:	IgM anti-β2GP1	Anticoagulants Type: _____
IgG anti-prothrombine		:	IgG anti-Apexine V	Indication: _____ ; Durée: _____
IgA anti-cardiolipines		:	Fauste sérologie syphilitique	<u>Antihypertenseur</u>
Anticoagulant circulant				Antalgiques
Complément : 1-normal ; 2-suggéré ; 3-déterminé				Autres :
CH50 _____ /C3 _____ /C4 _____				
ANCA: <u>pANCA</u>    ; <u>cANCA</u>				-
Facteur rhumatoïde				<b>prophylactiques/adjuvants</b>
Anticorps anti CCP				Calcium - Vitamine D
Autres anticorps :				Biphosphonates
-	Taux: _____ U/ml			Pansement gastrique
-	Taux: _____ U/ml			Potassium
-	Taux: _____ U/ml			<u>Bactrim</u> (prophylaxie de la <u>pneumocystose</u> )
<b>SLEDAI</b> initial :				Acide folique
points				<u>Statine</u>
	<b>Après traitement d'attaque ou induction</b>			Autre
	<b>En fin de traitement d'attaque ou d'entretien :</b>			

