N° d'ordre…

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département Biologie

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

Mme : BELMOKHTAR NAIMA RANIA

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*

Filière : *Biologie*

Spécialité : *Biochimie-Immunologie*

Intitulé

Etude physiopathologique et immunogénétique du Lupus Erythémateux Systémique dans l'Ouest Algérien

Soutenue le : …/…/……

Devant l'honorable jury composé de :

Président de jury :	Pr. DIAF Mustapha **(Professeur, UDL de Sidi Bel-Abbès)**
Examinateur :	Pr. HAOUD Khadidja **(Professeur, UDL de Sidi Bel-Abbès)**
	Dr. ELBADAOUI Naima **(MCA, UDL de Sidi Bel Abbès)**
	Pr. ALLAM Rachida **(Professeur, UHBB de Chlef)**
Promoteur :	Pr. HARIR Noria **(Professeur, UDL de Sidi Bel-Abbès)**
Invité d'honneur :	Dr. DRICI Amine El Mokhtar **(MCB, UDL de Sidi Bel-Abbès)**

Année universitaire 2022 - 2023

Remerciements

Après avoir rendu grâce a Dieu le tout puissant et le miséricordieux nous tenons à remercier vivement tous ceux qui de près ou de loin ont nous aider à faire ce travail.

À l'occasion de la soutenance de ma thèse de doctorat en sciences, il m'est agréable d'exprimer ma gratitude envers tous ceux qui ont contribué à ma formation et qui m'ont aidé à réaliser ce travail.

A mon encadreur

Professeur HARIR Noria

J'ai l'honneur de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements au notre directrice de mémoire Professeur HARIR Noria, enseignante à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Djillali Liabes de Sidi Bel-Abbès et responsable de la formation Doctoral Biochimie-Immunologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse de doctorat et de l'avoir enrichi de votre expérience et de vos compétences.

Je vous remercie également de votre compréhension, les précieuses informations, votre gentillesse et pour votre encouragement continu et aussi d'être toujours là pour m'écouter, m'aider et me guider à retrouver le bon chemin par sa sagesse, ce qui ma donné la force et le courage d'accomplir ce travail.

Aux membres du jury :

Monsieur le président du jury Pr. DIAF. M

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

Mes dames les Membre de jurys : Pr. ALLAM.R, Pr. HAOUD. K et Dr. ELBADAOUI. N

Nous tenons à exprimer notre sincère remerciement aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'être membres de jury et de bien vouloir juger ce travail.. Votre participation à ce jury est un honneur pour moi.

Nous remercions également l'ensemble des personnels de votre service pour leur disponibilité et leur gentillesse.

J'adresse mes vifs remerciements aux membres de la formations doctorale ; ainsi les membres contribué dans la production scientifique de ce travail ; Pr, Moulessehoul Soraya, Pr. Bendahmane Malik, Pr. Meziani Samira, Pr. Haoud Khadidja, Dr. Mehida Hayet et Dr. Zemri khalida

Nous remercions également l'ensemble des personnels du laboratoire de biologie moléculaire, protéomics et santé, Pr. Bouziane Abbouni le directeur de laboratoire, Dr. Zemri Khalida et Pr. Kanoun Khedoudja.

Nous remercions également l'ensemble des personnels du laboratoire GENE LIFE SCIENCES Dr. Drici Amine El-Mokhtar pour leur disponibilité et leur gentillesse. Qu'il trouve ici l'assurance de ma profonde gratitude.

J'adresse aussi mes vifs remerciements aux membres des jurys pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Nos sincères remerciements vont également à tous l'équipe que j'ai contactées durant mon stage au sein du Service Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) S.B.A, et Service Médecine Interne d'Etablissement Hospitalier Universitaire d'ORAN (EHUO) auprès desquelles j'ai trouvé l'accueil chaleureux, l'aide et l'assistance dont j'ai besoin.

Nous remercions chaleureusement tous les médecins spécialistes et les professeurs qui ont contribué à notre formation : Pr. HABRI, Pr. BELHADJE, Pr. NADJI, Dr. BENMANSOURE, et Pr. BOUSAHLA M. BACHAOUI.

Merci notamment a tous ceux que j'ai omis de citer.

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie Ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A Mon père : *Que Dieu ait son âme. Le premier homme de ma vie, mon Père, t'évoquer est un vrai bonheur et dépose sur mes lèvres, un tendre sourire Combien il était facile de te chérir De tant de charmes tu étais le moissonneur, J'aurais aimé que tu sois à mes côtés aujourd'hui, mais le destin a voulu que tu observes mon succès de loin, Merci pour tes conseils et tes encouragements.*

A Ma mère : *L'amour maternel est un autre ange gardien que Dieu mit près de nous. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos veux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur e langue vie.

A Mon Marie : *mon âme sœur, mon miroir, mon bonheur, T'es la meilleure réussite que je n'aurai jamais accomplie, Merci pour tes encouragement et ton disponibilité et merci d'être à côté de moi dans les moments les plus difficiles.*

A Ma Fille Miral Rahma : *Lorsque tu es venue au monde c'était autour de toi un véritable émerveillement et je me demandais comment, et par quel miracle, par quel mystère, ce joli poupon, ma fille, était là, un petit ange nouveau sur cette terre.*

A Mes sœurs : *Vous avez toujours à mes cotés, grande sœur, tu m'as secouru, Alors que je me croyais perdue, Tu as su me tendre la main, Au moment où je n'allais pas bien j'espère pouvoir un jour vous rendre tout ce que je peux.*

A Mon frère : *plus qu'un frère, mon père et mon cher ami et mon référence j'envie de te dire au combien je suis fière d'être tout proche de toi, Merci pour tous.*

A Mes amis : *Vivre sans un ami, c'est mourir sans un témoin, plus que des amis vous êtes mes sœurs. Merci pour votre présence et Merci pour tous les bons moments qu'ont n'a passé ensemble.*

Résumé :

Contexte : Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune à prédominance féminine ; dans laquelle les composants du système immunitaire agissent sur les antigènes propres à notre organisme. La pathogenèse est principalement due à l'hyperactivité des cellules T helper et des lymphocytes B, ainsi qu'à une voie d'apoptose anormale. Le LES a été lié à plusieurs gènes, dont l'interleukine-1 bêta (IL-1β), qui est principalement impliqué dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation des cellules B, ainsi que dans la costimulation de l'activation des cellules T et l'activation des cellules tueuses naturelles (NK).

Objectifs : Cette étude visait à réalisé une enquête rétrospective multicentrique des patients atteints du Lupus Erythémateux Systémique (LES) afin d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique et évolutif du LES dans la population Algérienne durant une période de 16 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2022. De plus nous avons jugé utile d'examiner le modèle de distribution et l'association des polymorphismes simples nucléotidiques (SNP) de l'IL-1β (IL-1β-511 et IL-1β+3954) avec le LES. Pour cela nous avons réalisé une étude comparative dans laquelle nous avons examiné le génotypage des prélèvements sanguins des patients lupiques et d'autres provenant des témoins sains.

Résultats : Pour l'étude épidémiologique, un totale de 194 patients lupiques ont été enregistrés dans deux régions de l'Ouest Algériens (Oran et Sidi Bel Abbés) avec un âge moyen de 42.34≠ 13.85 ans et un sex-ratio de 18.24 :1 et un taux de mortalité de 4,61 %. Notre étude a démontré que la tranche d'âge la plus touché par LES était (16-40 ans). L'infection virale, et l'exposition solaire étaient parmi les principaux facteurs de risques soulignés chez nos patients. Le polymorphisme clinique de la pathologie a été confirmé par notre étude. Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient cutanées, articulaires, hématologiques et rénales. L'analyse immunologique a révélé que les anticorps antinucléaires étaient positive chez nos patients et ils étaient corrélés significativement aux manifestations clinico-biologiques des patients lupiques. Concernant l'étude expérimentale, seulement 21 patients atteints de LES et 19 contrôles sains appariés ont été échantillonnés. L'analyse des SNP de l'IL-1β -511 C/T et +3954 C/T a été effectuée par réaction en chaîne par polymérase et polymorphisme de longueur de fragment de restriction (PCR-RFLP). Une association non significative a été observée entre les polymorphismes IL-1β -511 C/T et les échantillons de SLE Algériens, l'allèle T présentant un risque plus élevé de SLE par rapport à l'allèle C. Les

polymorphismes IL-1β +3954 C/T étaient non significatifs pour le LES, l'allèle C présentant une pénétration relativement plus élevée de la maladie par rapport à l'allèle T.

Conclusion : Notre étude est la première étude rétrospective multicentrique sur le LES en Algérie. Elle confirme le polymorphisme clinique de cette pathologie, sa gravité et sa complexité et même les grandes similitudes avec les différentes sérielles dans la littérature à travers le monde ; ce qui nous incite à poursuivre la recherche pour améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic par une prise en charge précoce et prolonger l'espérance de vie des patients lupiques. L'étude des polymorphismes -511 et +3954 de l'IL-1β soutient l'hypothèse que la variation génétique de l'IL1 est impliquée dans l'étiologie du LES et méritent d'être plus étudiée. En effet, il est possible que ces SNP influencent d'autres aspects du LES tels que l'âge de survenue, la sévérité de la maladie, la réponse au traitement, ainsi que le pronostic de la maladie. De plus d'autres gènes qui sont en déséquilibre de liaison avec le gène IL-1β peuvent également contribuer à la prédisposition au LES. D'autres études cas-témoins de patients atteints de LES et un suivi à long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots Clés : Lupus Erythémateux systémique, épidémiologie, polymorphisme, IL-1β, PCR-RFLP, population Algériennes.

Summary:

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a predominantly female autoimmune disease in which components of the immune system act on our body's own antigens. The pathogenesis is mainly due to hyperactivity of T helper cells and B-lymphocytes, as well as an abnormal apoptosis pathway. SLE has been linked to several genes, including interleukin-1 beta (IL-1β), which is primarily involved in stimulating B cell proliferation and differentiation, as well as costimulating T cell activation and natural killer (NK) cell activation.

Objectives: This study aimed to carry out a multicenter retrospective survey of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in order to study the epidemiological, clinical, biological, immunological and evolutionary profile of SLE in the Algerian population during a 16-year period from January 2006 to December 2022. In addition, we found that it useful to examine the distribution pattern and association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL-1β (IL-1β-511 and IL-1β+3954) with SLE. For this purpose, we performed a comparative study in which we examined by RFLP the genotyping of blood samples from lupus patients and others from healthy controls.

Results: For the epidemiological study, 194 lupus patients were registered in two regions of western Algeria (Oran and Sidi Bel Abbés) with a mean age of 42.34≠ 13.85 years and a sex ratio of 18.24:1 and a mortality rate of 4.61%. Our study demonstrated that the most affected age group by LES was (16-40 years). Viral infection and sun exposure were among the main risk factors reported in our series. The clinical polymorphism of the pathology was confirmed by our study. The most frequent clinical manifestations were cutaneous, articular, hematological and renal. The immunological analysis revealed that antinuclear antibodies are positive in our patients and they are significantly correlated with the clinico-biological manifestations of lupus patients. Regarding the experimental study, only 21 SLE patients and 19 matched healthy controls were sampled. SNP analysis of IL-1β -511 C/T and +3954 (C/T) was performed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). A non-significant association was observed between IL-1β -511 C/T polymorphisms and Algerian SLE samples, with the T allele showing a higher risk of SLE compared with the C allele. The IL-1β +3954 C/T polymorphisms were no significant for SLE, with the C allele showing relatively higher disease penetration compared with the T allele. Both SNPs analyzed were found to be related to Algerian LES samples.

Conclusion: Our study is the first retrospective multicenter study on SLE in Algeria. It confirms the clinical polymorphism of this pathology, its severity and complexity, and even the great similarities with the different serotypes in the literature worldwide; which incites us to pursue research to improve diagnostic and therapeutic strategies in order to improve the prognosis by early management and prolong the life expectancy of lupus patients. The study of the -511 and +3954 polymorphisms of IL-1β supports the hypothesis that IL1 genetic variation is involved in the etiology of SLE and deserves further study. Indeed, it is possible that these SNPs influence other aspects of SLE such as age of onset, disease severity, response to treatment, and disease prognosis. In addition, other genes that are in linkage disequilibrium with the IL-1β gene may also contribute to SLE susceptibility. Further case-control studies of patients with SLE and long-term follow-up are needed to confirm these findings.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, epidemiology, polymorphism, IL-1β, PCR-RFLP, Algerian population.

ملخص:

الخلفية: الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي في الغالب. حيث تعمل مكونات الجهاز المناعي على المستضدات الخاصة بكائننا. يرجع التسبب في المرض بشكل رئيسي إلى فرط نشاط الخلايا المساعدة T والخلايا B ، بالإضافة إلى مسار موت الخلايا المبرمج غير الطبيعي. تم ربط الذئبة الحمامية الجهازية بالعديد من الجينات ، بما في ذلك (IL-1β) ، والتي تشارك بشكل رئيسي في تحفيز تكاثر وتمايز الخلايا B, وكذلك في التوقيت المتقاطع لتنشيط الخلايا التائية وتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية .

الأهداف: تهدف هذه الدراسة إلى إجراء مسح بأثر رجعي متعدد المراكز للمرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية من أجل دراسة الوضع الوبائي والسريري والبيولوجي ,المناعية والتقدمية في السكان الجزائريين خلال فترة 16 سنة من يناير 2006 إلى ديسمبر 2022. بالإضافة إلى ذلك ، اعتبرنا أنه من المفيد فحص نموذج التوزيع وربط تعدد الأشكال النوكليوتيدات البسيط من IL-1β-511 / IL-1β + 3954 مع .الذئبة الحمامية الجهازية. للقيام بذلك ، أجرينا دراسة مقارنة فحصنا فيها عينات الدم من مرضى الذئبة وغيرهم من الضوابط الصحية .

النتائج: للدراسة الوبائية, تم تسجيل ما مجموعه 194 مريضًا مصابًا بمرض الذئبة في منطقتين من غرب الجزائر (وهران وسيدي بلعباس) بمتوسط عمر 42.34 ≠ 13.85 سنة ونسبة جنس 18.24 :1 ومعدل وفيات 4.61 %. أظهرت دراستنا مرة أخرى أن الفئة العمرية الأكثر تأثرًا بمرض الذئبة هي (16-40 سنة). كانت العدوى الفيروسية والتعرض للشمس من بين عوامل الخطر الرئيسية التي تم تسليط الضوء عليها في مرضانا. تم تأكيد تعدد الأشكال السريري لعلم الأمراض من خلال دراستنا. كانت المظاهر السريرية الأكثر شيوعًا هي الجلد والمفاصل وأمراض الدم والكلى. كشف التحليل المناعي أن الأجسام المضادة النووية إيجابية في مرضانا وترتبط بشكل كبير بالمظاهر السريرية والبيولوجية مرضى الذئبة. فيما يتعلق بالدراسة التجريبية ، تم أخذ عينات فقط من 21 مريضًا يعانون من LES و 19 من عناصر التحكم المتطابقة الصحية. تم تحليل SNP لـ IL-1β-511 C / T و 3954 C / T+عن طريق التفاعل المتسلسل بواسطة البوليميراز والتعدد في طول جزء التقييد .(PCR-RFLP) .ولوحظ وجود ارتباط غير ذي أهمية بين تعدد الأشكال IL-1β-511 C / T وعينات SLE الجزائرية, أليل T الذي يمثل خطرًا أعلى لـ SLE مقارنة بالأليل C. لم تكن تعدد الأشكال IL-1β + 3954 C / T مهمة بالنسبة لـ LES, الأليل C مع اختراق أعلى نسبيًا للمرض مقارنة بالأليل T .

الخاتمة: دراستنا هي أول دراسة بأثر رجعي متعددة المراكز حول الذئبة الحمامية الجهازية في الجزائر. يؤكد تعدد الأشكال السريري لهذا المرض ، وجاذبيته وتعقيده وحتى أوجه التشابه الكبيرة مع الدراسات المختلفة حول العالم ; مما يدفعنا إلى مواصلة البحث لتحسين الاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية من أجل تحسين التشخيص من خلال الإدارة المبكرة وإطالة العمر المتوقع لمرضى الذئبة. تدعم دراسة تعدد الأشكال 511- و + 3954+ من IL-1β الفرضية القائلة بأن الاختلاف الجيني لـ IL1 متورط في مسببات LES ويستحق الدراسة أكثر. في الواقع ، من الممكن أن تؤثر هذه SNPs على جوانب أخرى من الذئبة الحمامية الجهازية مثل عمر الحدوث ، وشدة المرض ، والاستجابة للعلاج, وكذلك تشخيص المرض. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن تساهم الجينات الأخرى التي تعاني من اختلال التوازن فيما يتعلق بجين IL-1β في الاستعداد للذئبة الحمامية الجهازية.

دراسات أخرى للتحكم في الحالات للمرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية والمتابعة طويلة المدى ضرورية لتأكيد هذه النتائج..

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية ، علم الأوبئة ، تعدد الأشكال ، IL-1β، PCR-RFLP، السكان الجزائريون.

Table des Matières

Table des matières :

Remerciements

Résumé

Abstract (Anglais)

Résumé en arabe

Table des matières

Listes des tableaux et figures

Liste des Abréviations et Acronymes

Introduction P02

Partie bibliographie

Chapitre1 : Contexte du Lupus Erythémateux Systémique (LES) P05

Lupus Érythémateux Systémique : Généralité P06

1. Historique P08
2. Epidémiologie du LES P09
3. Manifestations clinique du LES P12

3.1 Critères de classification et de diagnostic du LES P13

3.2 Signes généraux P16

3.3 Manifestations cutanées P16

3.4 Manifestations articulaire et péri-articulaires dans le LED P25

3.5 Anomalies hématologiques P27

3.6 Manifestations pleuro-pulmonaire P34

3.7 Manifestations gastro-intestinale et hépatiques P38

3.7.a. Manifestations gastro-intestinales P38

3.7.b. Atteinte hépatique P41

3.8. L'atteinte cardiaque dans le LES P41

3.9. Une atteinte psychiatrique et neurologique P42

3.10. Une atteinte ophtalmologique P43

4- Manifestations biologique P44

5- Lupus et Grossesse P44

6- Lupus néonatal P45

7- Critères de classification et du diagnostic P46

7.1. Critères cliniques P47

7.2. Critères immunologiques P47

Chapitre 2 : La physiopathologie de LES P50

1.1. Facteurs génétiques P51
1.2. Facteurs environnementaux P57
1.2.1. Les rayons ultra-violets P57
1.2.2. L'infection P57
1.2.3. Les médicaments P61
1.2.4. Le tabac P62
1.3. Facteurs endocriniens (Hormonal) P63
1.4. Facteurs immunologiques P63
1.4.1. Défauts quantitatifs et qualitatifs de l'apoptose au cours du lupus P65
1.4.2. Rôle des cellules de l'immunité innée dans la boucle d'amplification P65
1.4.3. Rôle de l'immunité adaptative P66
1.5. Les molécules du système HLA impliquées P67
1.6. Les marqueurs spécifiques de LES P68
1.6.1. Les anticorps antinucléaires P68
1.6.2. Le complément P71
1.7. Rôle des cytokines dans LES P74
1.7.1. Interleukines impliquées dans le lupus érythémateux systémique P75
1.7.2. Famille des interleukines 1 P75
1.7.2.a. Description des prototypes de la famille IL-1a, IL-1b, IL-1Ra P78
1.7.2.b. Fonctions biologiques d'IL-1 P81
1.7.2.c. Les polymorphismes de l'interleukine 1 et la susceptibilité au lupus érythémateux systémique. P83

Chapitre 3 : Moyens de traitement P86

1. Moyens de traitement P87
1.1. Principe de traitement P87

1.2. Bilan initial et recommandation P88
1.3. Stratégie médicamenteuses P89
1.4. Biothérapie dans le Lupus systémique P94

Partie Expérimentale

Chapitre 4 : Etude épidémiologique et expérimentale P100

4.1. Objectif du travail P101

4.2. Patients et méthodes P102

4.2.1. Etude épidémiologique P102

4.2.1.1. Analyse statistique P103

4.2.2. Etude expérimentale P103

4.2.2.1. Sujets e méthodes P103

4.2.2.2. Echantillonnage P104

4.2.2.3. Extraction d'ADN du sang total P105

4.2.2.4. Réaction en chaine par polymérase – Polymorphismes de longueur de fragment de restriction (PCR-RFLP) P106

4.2.2.4.1. La réaction en chaine par polymérase (PCR) P106

4.2.2.4.2. Etapes de la PCR P107

4.2.2.4.3. Préparation du Mix PCR P108

4.2.2.4.4. L'étude des polymorphismes IL-1β -511 et +3954. P108

4.2.2.5. Visualisation par Electrophorèse p110

4.2.2.5.1. Révélation des bandes d'ADN P111

4.2.2.6. Analyses statistiques p112

Chapitre 5 : Résultats P113

5.1. Etude épidémiologique P114

5.1.1. Présentation de l'article 1 P114

5.1.2. Présentation de l'article 2 P122

5.1.3. Présentation de l'article 3 P132

5.1.4. Présentation de l'article 4 P146

5.2. Etude expérimentale P154

Discussion P169

1. Etude épidémiologique P170
2. Etude Expérimentale P174

Conclusion P187

Références bibliographiques P182

Annexes

Liste des tableaux et figures

I. Liste des tableaux :

Tableau 01 : critères de diagnostic au fil des ans.

Tableau 02 : Maladie cutanée spécifique au LE - sous-types de lupus érythémateux cutané (LEC).

Tableau 03 : manifestations cutanées non spécifiques du LE, particulièrement associées au lupus érythémateux.

Tableau 04 : Lupus érythémateux cutané aigu (LECA).

Tableau 05 : Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE)

Tableau 06 : Lupus érythémateux discoïde (LED).

Tableau 07 : Lupus érythémateux profonds (LEP)

Tableau 08 : Lupus érythémateux chilblain (LEC).

Tableau 09 : Lupus érythémateux tumidus (LET).

Tableau 10 : Lupus érythémateux bulleux (LEB).

Tableau 11 : Lupus érythémateux néonatal (LNE)

Tableau 12 : Manifestations pulmonaires les plus courantes du LES.

Tableau 13 : Critères de l'ACR (1997) pour le diagnostic de lupus.

Tableau 14 : tests de laboratoire pour le diagnostic de LES.

Tableau 15 : Principaux gènes associés au lupus.

Tableau 16 : Gènes de susceptibilité associés aux manifestations cliniques du LES.

Tableau 17 : Médicaments inducteurs de lupus.

Tableau 18 : Les anticorps pathogènes impliqués dans LES.

Tableau 19 : Nomenclature et Fonction biologique des membres de la famille des interleukines 1.

Tableau 20 : Effets bénéfiques des antipaludéens de synthèse en fonction du niveau de preuve.

Tableau 21 : Les amorces et condition PCR de l'analyse des polymorphismes de l'IL-1β -511 et +3954 :

Tableau 22 : Répartition des groupes d'études selon le sexe.

Tableau 23 : Caractéristiques cliniques, anomalies hématologiques, biologiques et immunologiques des patients lupiques.

Tableau 24 : les antécédents familiaux chez les patients lupiques.

Tableau 25 : Types de traitements administrés aux patients lupiques.

Tableau 26 : Distribution des génotypes et des fréquences alléliques de IL-1β -511 et IL-1β +3954 chez les témoins sains et les patients atteints de LES.

II. Liste des figures :

Figure 01 : Symptômes du lupus érythémateux systémique (LES).

Figure 02 : ACLE : Éruption malaire/papillon dans le LED (a) ; exanthème confluent, maculo-papulaire dans le LED (dos) (b) ; ulcération aphtoïde avec érythème périphérique sur le palais dur dans le LES (c).

Figure 03 : SCLE : Sous-type annulaire avec confluence polycyclique dans les zones exposées au soleil (a) ; sous-type annulaire avec plaques actives et hypopigmentation de type vitiligo après résolution (b).

Figure 04 : DLE : érythème, hyperkératose et alopécie cicatricielle (a) ; érythème périphérique, hyperkératose centrale et cicatrice (bras supérieur) (b).

Figure 05 : LEP : Lipatrophie après résolution (menton, cou, haut de la poitrine.

Figure 06 : CHLE : infiltration vive avec croûte central.

Figure 07 : LET : papules et plaques succulentes et érythémateuses en distribution semilunaire et annulaire.

Figure 08 : BLE : vésicules groupées tendues sur une peau livide, partiellement disposées en anneau, dans le cas du LES.

Figure 09 : NLE : Érythème annulaire avec desquamation centrale (bras supérieur) comme dans le cas du SCLE.

Figure 10 : Radiographie de la déviation articulaire caractéristique avec subluxation métacarpophalangienne (MCP), déviation ulnaire, déformation en col de cygne des doigts sans érosion dans l'arthropathie de Jaccoud des mains (main lupique).

Figure 11 : A. Images des mains d'une patiente de 42 ans atteinte d'un lupus érythémateux systémique (LES) depuis 12 ans (main de rhupus). B. Déformation caractéristique des pieds chez le même patient : hallux valgus et orteils en marteau.

Figure 12 : Causes de l'anémie dans le LES.

Figure 13 : Radiographie du thorax montrant un épanchement pleural gauche chez un homme de 50 ans souffrant d'arthrite, de fièvre et d'un titre élevé d'anticorps anti-ADN.

Figure 14 : Pneumonie interstitielle chronique chez une femme de 35 ans atteinte de LES. HRCT scan : opacités étendues en verre dépoli mélangées à des bandes linéaires grossières et à des kystes en nid d'abeille.

Figure 15 : (A) Pneumonie lupique aiguë chez un homme de 45 ans. Il a été traité avec des corticostéroïdes et une radiographie pulmonaire de suivi (B) après quatre semaines a révélé une amélioration considérable.

Figure 16 : Hémorragie alvéolaire aiguë. Radiographie du thorax montrant des infiltrats alvéolaires bilatéraux extensifs chez une femme de 22 ans présentant un LES, une hémoptysie et une anémie.

Figure 17 : Radiographie du thorax d'une femme souffrant d'hypertension pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire 120/60).

Figure 18 : Physiopathologie du lupus systémique.

Figure 19 : Cercle vicieux responsable de l'activation inappropriée du système immunitaire au cours du lupus.

Figure 20 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires

Figure 21 : Voie de signalisation déclenchée par l'interleukine-1.

Figure 22 : Schéma des principales voies empruntées par IL-1α et IL-1β

Figure 23 : Action systémique d'IL-1β.

Figure 24 : Cibles thérapeutiques potentielles dans le LES.

Figure 25 : Répartition de groupe des patients lupique selon les tranches d'âge.

Figure 26 : Répartition des patients lupique selon l'âge d'atteinte.

Figure 27 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR de la région de Promoteur de l'IL-1β (-511).

Figure 28 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR- RFLP de la région de promoteur de l'IL-1β (-511) après digestion par *Eco88I*.

Figure 29 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR de la région de l'exon 5 de l'IL-1β (+3954).

Figure 30 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR- RFLP de la région de l'exon 5 de l'IL-1β (+3954) après digestion par *TaqI*.

.

Liste des Abréviations et Acronymes

AAN: Anticorps Antinucléaire

Ac anti-AND natif: Anticorps anti-acide désoxyribonucléique natif

AC anti-APL: Anticorps antiphospholipide

AC anti-PCNA: Anticorps anti-proliferating cell nuclear antigen

AC anti-RNP: Anticorps anti-Ribonucléoprotéine

AC anti-Sm: Small nuclear ribonucleoprotein (monsieur Smith)

AC anti-snRNP: Anticorps anti-small nuclear ribonucleoproteins

AC Anti-β2-GP1: Anticorps anti-béta2-glycoprotéine 1

AC: Anticorps

ACAN: AC antinucléaire

ACD : Anemia of Chronic Disease **(**anémie de la maladie chronique)

ACLE : Acute cutaneous lupus erythematosus

Acm: Anticorps monoclonale

ACPA : Anticorps antipeptides citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

AD : Arthropathie déformante

ADAR1: Adenosine Deaminase, RNA specific1

ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxycity

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag: Antigène

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

AIHA : Autoimmune Hemolytic Anemia

AINS : Anti-inflammatoires non stéroidiens

AJ : Arthropathie de Jaccoud

APRIL: A proliferation-inducing ligand

APS : Antipaludéens de synthèse

ARA: American Rheumatism Association

ARH : Syndrome d'hypoxémie aigue réversible

ARN : Acide ribonucléique

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing CARD

ATCF : Antécédents familiaux

ATCM : antécédent médicaux

ATG5 : Autophagy related genes 5

AVC: Accident vasculaire cérébrale

BAFF: B-cell activating factor of TNF family

BAFF-R: BAFF receptor

BANK: B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1

BCMA: B-cell maturation antigen

BCR: B-cell receptor

BLE : Bullous lupus erythematosus

BLK: BLK Proto-Oncogene, Src Family Tyrosine Kinase

BlyS: B lymphocyte stimulator

C3/C4 : C3 Complément / C4 Complément

CAD: Coronary artery disease

CAPS: Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes

CCLE : Chronic cutaneous lupus erythematosus

CD : Cellule dendritique

CDC: Complement-dependent cytotoxycity

CDm : Cellules dendritiques myéloïdes

CDp : Cellules dendritiques plasmacytoides

CHLE : Chilblain lupus erythematosus

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Cellule immunitaire

CIC : Complexe immuns circulants

CLE : Cutaneous lupus erythematosus

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C Réactive

CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

DID : Diabète insulino-dépendant

DLE : Lupus érythémateux discoïde

DNase : Désoxyribonucléase

DPM : Dermatopolymyosite

DT2 : Diabète type 2

EAU : Émirats arabes unis

EBV: Epstein - Barr virus

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ECG: Électrocardiogramme

ECLAM : Consensus Activity Measurement

EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid

EE: Ethinyl-œstradiol

EHUO : Etablissement hospitalier universitaire Oran

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ENA: Extractable Nuclear Antigens

ETS1: ETS proto-oncogene 1, transcription factor

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

FAN: Facteur antinucléaire

FcGR: Fc Fragment Of IgG Receptor

FDA: Food and drug administration

FM : Fièvre méditerranéenne familiale

FNS : Formule et numération sanguine

FR : Facteurs Rhumatoïdes

GI: Gastro-intestinale

GWAS: Genome-Wide Association Studies

H2A: Histone 2A

HA : Hémorragie alvéolaire

HELLP: Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet syndrome

Hep2: Human Epithelioma cell type 2

HIC2: Hypermethylated in cancer 2

HLA: Human leukocyte antigen

HMGB1: High–mobility group box 1

HPV: Human papillomavirus

HRCT: High-resolution computed tomography

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1

ICLE : Intermittent cutaneous lupus erythematosus

IDA: Iron deficiency anemia **(**Anémie ferriprive)

IFI: Immunofluorescence indirect

IFNα: Interféron α

Ig: Immunoglobuline

IKZF1: IKAROS Zinc finger protein 1

IL: Interleukin

IL-1 : Interleukine 1

INFαR : Interféron α recepror

IRAK1: Interleukin-1 receptor-associated kinase 1

IRF: Interferon Regulatory Factor

ITGAM: Integrin Subunit Alpha M

ITGAX : Integrin Subunit Alpha X

ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura

JAZF1: Juxtaposed with another zinc finger protein 1

KCS : kératoconjonctivite sicca

LB : Lymphocyte B

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LE : lupus erythematosus

LEB : Lupus érythémateux bulleux

LEC : Lupus érythémateux chilblain

LEC : Lupus érythémateux cutané

LECA : Lupus érythémateux cutané aigu

LECC : Lupus érythémateux cutané chronique

LECI : Lupus érythémateux cutané intermittent

LECS : Lupus érythémateux cutané subaigu

LEP : Lupus érythémateux profond

LES : Lupus érythémateux systémique

LET : Lupus érythémateux tumidus

LIP : Pneumopathie interstitielle lymphoïde

LL37: The cathelicidin anti-microbial peptide

LN : néphropathie lupique

LPS: Lipopolysaccharide

LRRC18: Leucine Rich Repeat Containing 18

LS : Lupus systémique

LT : Lymphocyte T

LTreg : Lymphocyte T régulateurs

LYN: Proto-Oncogene, Src Family Tyrosine Kinase

MAHA : Microangiopathic hemolytic anemia (Anémie hémolytique microangiopathique)

MAI : Maladie auto-immune

MBL: Mannose-binding lectin

MC: Maladie coronarienne

MCP : Métacarpophalangiennes

MDA5: Melanoma Differentiation-Associated protein 5

MECP2: Methyl CpG binding protein 2

MMF: Mphénolate moétil

MTX : Métotrexate

NETs: Neutrophil extracellular trap

NLE : Neonatal lupus erythematosus

NLRP3: Nod-like receptor pyrin domain containing protein 3

NMNAT2: Nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase 2

NOD: Nucleotide-binding Oligomerization Domain

NOSLE: The neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus

NPSLE : Lupus érythémateux systémique neuropsychiatrique

PA : Pernicious Anemia (Anémie pernicieuse)

PCR : Polymerase chain reaction

PCR-RFLP: Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism

PDCD1 : Programmed Cell Death 1

PE : Pré-éclampsie

PHRF1: PHD and ring finger domains 1

PIC : Pneumonie interstitielle chronique

PIP : Pphalango-interphalangiennes

PK : Protéinase K

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PP2CA: Protein phosphatase 2CA

PPT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

PR : polyarthrite rhumatoïde

PRCA: Pure Red Cell Aplasia (Aplasie érythrocytaire pure)

PRDM1: Positive regulatory domain containing 1

PTI : Purpura thrombocytopénique idiopathique

PTPN22 : Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22

PXK: Pleomorphic Xanthoastrocytoma

RASGRP3: RAS Guanyl Releasing Protein 1

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RFLP: Restriction fragment length polymorphism

RIA: Radio immuno assay (Farr)

RIG: Retinoic acid-Inducible Gene

RNase: Ribonucléase

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

SAMDH1: Sterile alpha motif domain- and HD domain-containing protein 1

SAP : SLAM-Associated Protein

SAPL : Syndrome des anti-phospholipides

SCLE : Subacute cutaneous lupus erythematosus

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

SLAM: Signaling lymphocyte activation molecule

SLC15A4: Solute carrier family 15 member 4

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLS: Shrinking lung syndrome

SNC : systéme nerveux central

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie

SNP : polymorphismes nucléotidiques simples

SNP : Système nerveux périphérique

SPENCD : Spondylenchondrodysplasie

STAT: Signal Transducer and Activators of Transcription

TACI: transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

TBC: Tuberculose

TLR: Toll-like receptor

TNFAIP1: Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 1

TNFAIP3: Tumor necrosis factor alpha induced protein-3

TNFSF4: Tumor necrosis factor (TNF) superfamily member 4

TNIP1: TNFAIP3-interacting protein 1

Toll: Récepteur Toll-like (TLR)

TRAP: Tartrate Resistant Acid Phosphatase

TREX1: Three Prime Repair Exonuclease **1**

TVP: Thrombose vineuse profond

UBE2L3: Ubiquitin conjugating enzyme E2 L3

UHRF1BP1: Ubiquitin like with PHD and ring finger domains 1 (UHRF1) binding protein 1

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1

VIH : Immunodéficience humaine

VNTR: Variable number of tandem repeats

VS : Vitesse de sédimentation

WDFY4: WDFY family member 4

XKR6: XK related 6

Introduction

Introduction :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune prototypique qui favorise l'inflammation chronique, caractérisée par la dérégulation immunitaire, la perte de la tolérance immunitaire, la production d'auto-anticorps et le dépôt de complexes immuns ; qui favorisent l'inflammation systémique et des lésions organiques multiples, avec des périodes d'activation et de rémission (Jeltsch-David et al., 2014).

Le LES touche les femmes en âge de procréer, en particulier celles qui ont des antécédents familiaux sous-jacents (Hochberg., 1997 ; Danchenko e al., 2006). Les données épidémiologiques antérieures sur le LES ont révélé qu'il existe des variations de la prévalence du LES selon le sexe, l'âge et la race. En ce qui concerne l'origine ethnique, le LES est plus répandu chez les Afro-Américains (56-283 pour 100 000) que chez les Caucasiens (17,5 %). En Malaisie, le taux de prévalence le plus élevé du LES a été signalé chez les Chinois (57/100000), suivis des Malais (33/100000) et des Indiens (14/100000) (Wang et al., 1997). Des études connexes ont également montré que le taux de mortalité du LES est d'environ 20,2 %.(Yeap et al., 2001).

En Algérie la prévalence du LES est estimée à 15 à 50/100 000 habitants avec un sex ratio de 8 à 9 femmes pour 1 homme. L'âge de survenue se situe entre 20 et 30 ans. 5 à 10% des formes sont familiales avec une concordance chez les sujets monozygotes de 20 à 55%, et 5 à 10% chez les sujets dizygotes. (N.BRAHIMI., 2011).

L'incidence de cette pathologie dans le monde diffère selon les populations, allant de 1 à 10 pour 100 000 personnes par année et la prévalence de 10 à 100 000 pour 100 00 habitants (Danchenko et al., 2006).

L'étiopathogénie du LES, bien qu'elle ne soit pas encore totalement comprise, est sans aucun doute un événement multifactoriel. Des facteurs environnementaux, y compris des virus et d'autres agents infectieux, des médicaments, des produits chimiques ainsi que l'exposition professionnelle et l'alimentation (Love LA., 1994) associés à un bagage génétique défini (Hartung et al., 1992), peuvent entraîner de profondes altérations du système immunitaire. Les modifications du système immunitaire comprennent l'apparition de différents auto-anticorps de spécificité différente, une altération de la fonction des lymphocytes T, ainsi qu'une phagocytose défectueuse et des modifications des proto-oncogènes (Kalden et al., 1991). D'après les recherches intensives menées au cours des

dernières décennies, trois mécanismes principaux pourraient contribuer au développement du LES : (1) l'augmentation de la quantité et la présentation anormale d'auto-antigènes potentiels, y compris d'antigènes nucléaires ; (2) la stimulation des lymphocytes B par les cellules T pour la production d'anticorps antinucléaires, et (3) les dommages causés aux organes par les anticorps anti-ADNd et les complexes immunitaires.

Une agrégation familiale significative et des preuves convaincantes de liens génétiques multiples démontrent que l'étiologie du LES est de nature génétique (Lee YH et al., 2005). La détection précoce des gènes de susceptibilité potentiels peut aider à prévenir son apparition ou sa progression.

La composition génétique est un facteur déterminant dans le contrôle de la production des interleukines. De plus, il a été démontré que la présence de certains polymorphismes peut augmenter ou diminuer l'expression des interleukines ou diminuer l'expression des gènes des interleukines et, par conséquent, augmenter la susceptibilité à la maladie (Tahmasebi e al., 2013). Différentes études ont trouvé des différences significatives dans le niveau d'expression de la famille d'IL-1 chez les patients atteints de LES et les sujets sains (Mohammadoo-Khorasani et al., 2016).

L'interleukine 1 (IL1) déclenche le recrutement des cellules immunitaires et l'inflammation (Dinarello., 2002). L'interleukine 1A (IL1A) et l'interleukine 1B (IL1B) sont des cytokines pro-inflammatoires qui se lient au récepteur de l'IL-1, entraînant une transduction du signal. L'IL1RN est un inhibiteur compétitif qui ne déclenche pas de signalisation intracellulaire lorsqu'il est lié au même récepteur (Stylianou et al., 1998). IL1A, IL1B et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1RN) sont trois gènes distincts et étroitement liés situés dans la région 2q13 (Nicklin et al., 2002). Les polymorphismes IL1A -889 C/T (rs1800587), IL1A +4845 G/T (rs17561), IL1B -511 C/T (rs16944), IL1B +3953 C/T (rs1143634) ont été associés à des maladies auto-immunes.

Les taux d'IL-1 sont significativement élevés dans le LES et sont en corrélation avec l'activité de la maladie (Grondal et al., 2000). Un certain nombre d'études ont examiné l'association entre les polymorphismes de l'IL-1 et le LES (Tahmasebi et al., 2013 ; Kobayashi et al., 2007) mais les résultats rapportés sont contradictoires, probablement en raison de la faible puissance statistique des études individuelles.

Dans une étude menée par Parks et ses collaborateurs sur une population caucasienne du sud-est des États-Unis, il a été révélé que le génotype -511 C/T était significativement associé au LES. Il a également été rapporté que la présence combinée des génotypes IL-1α -889 C/C et IL-1β -511 T/T contribuait à un risque accru de développer un LES chez les Afro-Américains, mais pas chez les Blancs (Parks et al., 2004).

À Taïwan, Huang et son groupe ont signalé qu'il n'y avait pas d'association entre les polymorphismes IL-1β -511 et la susceptibilité au LES (Huang et al., 2002).

Kek-Heng Chua et al, ont montré que les polymorphismes IL-1β -511 et +3954 étaient significativement associés aux patients malaisiens atteints de LES (Kek-Heng et al., 2009). Similairement avec les résultats rapportés par Camargo et al, où il y avait une association significative entre ce SNP et les patients colombiens atteints de LES (Camargo et al., 2004).

Une meilleur connaissance de la physiopathologie du Lupus Erythémateux Systémique (LES) contribuera probablement à un meilleur diagnostic, une meilleur mise en point des facteurs de risques et une élaboration d'une thérapie ciblés afin d'assurer une meilleur prise en charge et prolonger l'espérance de vie des patients lupique.

Pour cette fin nous avons décidé d'étudier en premier temps : le profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique et évolutif du lupus érythémateux systémique dans la population algérienne et en deuxième temps d'évaluer les associations entre les polymorphismes simples nucléotidiques (SNP) dans le gène de l'interleukine-1 bêta (IL-1β), situés dans la région du promoteur -511 et dans l'exon 5 +3954 et la susceptibilité au LES dans la population Algérienne.

CHAPITRE 1 :
Contexte du Lupus Erythémateux Systémique (LES)

Lupus érythémateux systémique (LES) : Généralité

Les maladies auto-immunes sont des affections chroniques courantes qui impliquent une attaque immunitaire d'un ou plusieurs systèmes organiques et touchent près de 5 % de la population. Le lupus érythémateux systémique (LES) est considéré comme le prototype des maladies auto-immunes systémiques humaines. Il s'agit d'un trouble de l'auto-immunité généralisé avec une prédominance féminine. (Block et al., 1975 ; Deapen et al., 1992). Il est caractérisé par l'activation des lymphocytes T et B polyclonaux, la production d'auto-anticorps et la formation de complexes immuns provoquant des lésions tissulaires et organiques (Amital et al., 1999). Notamment les reins, les articulations, la peau, les poumons, le système nerveux central et le système hématopoïétique (Figure 01) (Block *et al*., 1975 ; Deapen et al., 1992).
L'étiopathogénie du LES, bien qu'elle ne soit pas encore totalement comprise, est sans aucun doute un événement multifactoriel, de nombreuses variations existent concernant l'histoire naturelle du LES dans différentes origines ethniques (Reveille et al., 1998 ; Alarcon et al., 1998). Les différences entre chaque pays pourraient être liées à des facteurs génétiques (Manger et al., 1998), environnementaux (Hahn., 1997 ; Petri., 1998), y compris les virus et autres agents infectieux, les médicaments, les produits chimiques ainsi que l'exposition professionnelle et l'alimentation (Love., 1994), hormonales (Snaith et al., 1996) et autres (Ward et al., 1990 ; Cancy et al., 1998). Cependant, un lien génétique fort a été identifié par l'application d'études d'association pangénomique (GWAS) familiales et à grande échelle. Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (24 %) est environ 10 fois supérieur à celui des jumeaux dizygotes (2 %) (Block et al., 1975 ; Deafen et al., 1992 ; Delgado-Vega et al., 2010).
Un rapport récent a également mis en évidence des différences de méthylation de l'ADN entre des jumeaux discordants pour le lupus (Kalden et al., 1991).
Les modifications du système immunitaire comprennent l'apparition de différents auto-anticorps de spécificité différente, une altération de la fonction des lymphocytes T, ainsi qu'une phagocytose défectueuse et des modifications des oncogènes (Kalden et al., 1991). D'après les recherches intensives menées au cours des dernières décennies, trois mécanismes principaux pourraient contribuer au développement du LES :

- Des quantités accrues et une présentation anormale d'auto-antigènes potentiels, y compris d'antigènes nucléaires ;

- Une stimulation des lymphocytes B dépendante des cellules T pour la production d'anticorps antinucléaires,
- Des lésions organiques médiées par des complexes immunitaires et des anticorps anti-dsDNA.

Le LES persiste toute la vie et se caractérise par des poussées soudaines et des infections répétées menaçant le pronostic vital, une insuffisance rénale légère à grave, des fausses couches répétées, des accidents vasculaires cérébraux et parfois une invalidité permanente et la mort. L'incidence du LES varie selon les régions du monde et varie souvent en fonction de l'âge, du sexe et de la race. Le LES touche principalement les jeunes femmes. Dans certaines populations, environ neuf patients sur dix atteints de LES sont des femmes âgées de 15 à 45 ans (Petri 1998 ; Bongu et al., 2002). L'incidence du LES est environ trois fois plus élevée chez les femmes noires africaines que chez les femmes blanches (Walsh et al., 1995). Un dépistage/diagnostic précoce du LES et l'utilisation de méthodes avancées de traitement et de soins de soutien peuvent améliorer la survie et la qualité de vie (Uramoto et al., 1999).

Les maladies infectieuses sont devenues l'une des principales causes de morbidité et de mortalité, représentant 20 à 55 % de tous les décès chez les patients atteints de LES (Ginzler et al., 1998 ; Fessler., 2002).

Les patients atteints de LES semblent présenter un risque intrinsèquement accru d'infection qui peut représenter 11 à 23 % de tous les cas d'hospitalisation liés au LES (Nived et al., 1985 ; Petri et al., 1992), et jusqu'à la moitié de tous les patients atteints de LES développent des infections majeures au cours de leur maladie (Petri., 1998). Le facteur de risque prédisposant et la nature des complications chez les patients atteints de LES varient considérablement entre les différents groupes ethniques et géographiques.

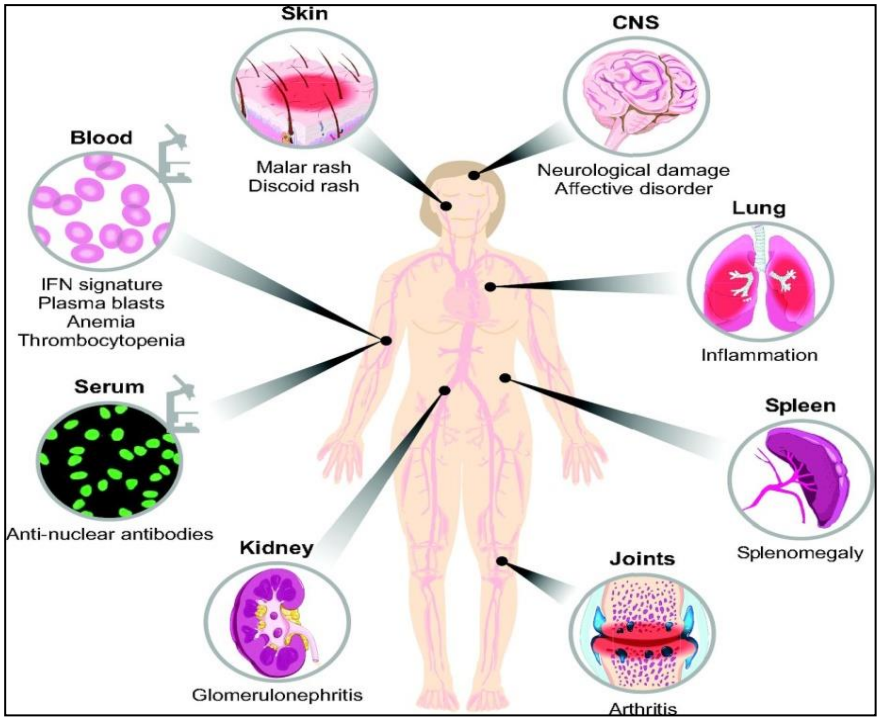


Figure 01 : Symptômes du lupus érythémateux systémique (LES) (Steve et al., 2014).

1- Historique :

A l'origine le terme « lupus » vient du mot latin « loup » désignant des ulcérations cutanées. Les causes pouvaient être multiples. Diverses variétés de lupus cutanés ont été décrites par les dermatologues. A la fin du XIX siècle, Kaposi à vienne s'aperçoit que certains lupus pouvaient se compliquer de manifestations viscérales diffuses et parfois mortelles. En 1904, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » avant de regrouper ces deux termes sous le terme de « maladie lupique ». Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932. La description des formes systémiques ou « lupo-viscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre. En 1945, le premier cas de lupus médicamenteux est observé par Gold. 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. Pendant cette même période, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection (Meyer et al., 2000).

2- Epidémiologie du LES:

L'incidence du LES varie en fonction des caractéristiques de chaque population, telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique des patients et la période étudiée. Les études épidémiologiques suggèrent que la fréquence du LES diffère selon les pays, et même selon les régions d'un même pays (Hart et al., 1983 ; Manzi., 2001).

Ces différences sont également observées parmi les groupes de population de même race vivant dans différentes parties du monde, ce qui suggère qu'outre la susceptibilité génétique, des facteurs géographiques et environnementaux sont impliqués dans le développement de cette maladie du tissu conjonctif (Danchenko., 2006 ; Hart et al., 1983 ; Hopkinson., 1992 ; Manzi., 2001).

Le lupus dans le monde : En utilisant pour la plupart les critères de l'ACR (1982 ou 1997), les taux d'incidence globale du LES ont varié d'environ 0,3 à 23,7 pour 100 000 personnes-années (Nasonov et al., 2011 ; Feldman et al., 2013) tandis que les taux de prévalence ont varié de 6,5 à 178,0 pour 100 000.

En Algérie : la prévalence du LES est estimée à 15 à 50/100 000 habitants avec un sex ratio de 8 à 9 femmes pour 1 homme. L'âge de survenue se situe entre 20 et 30 ans. 5 à 10% des formes sont familiales avec une concordance chez les sujets monozygotes de 20 à 55%, et 5 à 10% chez les sujets dizygotes. (BRAHIMI N., 2011).

Europe et États-Unis : Des études récentes en Europe et aux États-Unis suggèrent une augmentation de l'incidence et une amélioration des taux de survie dans le cas du LES. Ces observations peuvent expliquer une augmentation de la prévalence du LES (Hopkinson., 1992 ; Uramoto et al., 1999). Cependant, les informations sur l'épidémiologie du LES en Europe du Sud, et plus particulièrement en Espagne, sont limitées. Seules quelques études ont évalué le spectre clinique du LES chez les individus espagnols (Font et al., 2004 ; Gomez et al., 2006 ; Ramal et al., 2004), et les données portant spécifiquement sur l'incidence et la prévalence du LES chez les individus espagnols sont rares.(Lopez et al., 2003). Lopez et al, ont rapporté une prévalence de 34,12/100 000 et une incidence de 2,15/100 000 par an dans la population des Asturies, dans le nord de l'Espagne (Lopez et al., 2003).

Le LES touche beaucoup plus les Afro-américains, les Hispaniques, les Asiatiques et les aborigènes que les Caucasiens (Siegel et al., 1993 ; Somers et al., 2007). En raison de cette disparité ethnique, l'incidence du LES dans le monde diffère selon les populations, allant de 1 à 10 pour 100 000 personnes-années et la prévalence de 10 à 100 000 pour 100 000 habitants (Danchenko et al., 2006 ; Anstey et al., 1993).

En France, Amor et al (1982) ont mené une enquête nationale auprès des rhumatologues membres de la Société française de rhumatologie et ont rapporté une incidence brute globale de 1,0 pour 1 000 000. Sur la base de l'enquête de l'assurance publique nationale (Amor et al., 1983). Piette et al. ont rapporté une incidence nationale globale de 5,0 (Piette et al., 2004).

En Islande, une étude rétrospective menée à l'échelle nationale par Gudmundsson et al a révélé que l'incidence globale ajustée en fonction de l'âge était de 3,3 (Gudmundsson et al., 1990).

En Suède, Nived et al ont mené une étude en milieu hospitalier dans la partie sud du pays en 1981 et 1982 et ont rapporté une incidence globale de 4,8 (Nived et al., 1985). Stahl Hallengren et al ont étudié l'incidence du LES dans la même région entre 1987 et 1991, et ont rapporté une incidence globale ajustée à l'âge de 4,8 et 4,5 en 1986 et 1991, respectivement (Stahl-Hallengren et al., 2000).

Au Danemark, Hermansen et al dans une analyse du registre national danois, ont rapporté un taux d'incidence du LES de 2,35 pour 100 000. Les taux d'incidence sexo-spécifiques du LES et du lupus néphrétique ont atteint leur maximum plus tard dans la vie chez les hommes que chez les femmes (Hermansen et al., 2016).

Autres pays :

En Australie, une étude hospitalière sur les aborigènes australiens a montré une incidence brute globale de 11,0 (Anstey et al., 1993). Au Japon, Iseki et al ont mené une étude dans les hôpitaux et les cliniques de la population d'Okinawa et ont signalé qu'entre 1972 et 1991, l'incidence brute globale est passée de 0,9 à 2,9 (Iseki et al., 1994).

Deligny et al ont mené une vaste étude de population en Martinique et ont rapporté une incidence globale de 4 (Deligny et al., 2002).

Dans une revue systématique de l'incidence et de la prévalence du LES dans le monde, les estimations les plus élevées de l'incidence et de la prévalence du LES se trouvaient en Amérique du Nord (23,2/100 000 et 241/100 000 personnes-années, respectivement). Des incidences plus faibles du LES ont été signalées en Afrique et en Ukraine (0,3/100 000 personnes-années) et la prévalence la plus faible a été observée dans le nord de l'Australie (0 cas dans un échantillon de 847 personnes). Les personnes d'origine africaine présentaient l'incidence et la prévalence les plus élevées du LES, tandis que celles d'origine caucasienne présentaient l'incidence et la prévalence les plus faibles. Il semble y avoir une tendance à l'augmentation de la prévalence du LES avec le temps (Rees et al., 2017).

Dans les **pays arabes**, on connaît peu de choses sur l'épidémiologie du LES, probablement parce que les ressources de santé ont été principalement allouées aux maladies infectieuses, au diabète et aux maladies cardiovasculaires (Al-Maskari et al., 2010 ; Hajat et al., 2012). Une étude réalisée aux États-Unis a révélé une fréquence relativement plus élevée du LES chez les citoyens américains d'origine arabe que chez ceux d'origine européenne (Housey et al., 2015). La disparité dans l'épidémiologie du LES semble être présente même dans les pays du Moyen-Orient ayant un contexte ethnique et socio-économique similaire (Alonso et al., 2011). En Émirats arabes unis (EAU), Al Dhanhani AM et al ont trouvé une prévalence plus élevée du LES (103 pour 100 000 habitants) (Al Dhanhani et al., 2017), par rapport à une étude réalisée en Arabie Saoudite, qui a rapporté une prévalence de 19 pour 100 000 habitants. Bien que la population soit similaire, la méthodologie était entièrement différente puisqu'elle a utilisé la surveillance d'une grande population (10 000 personnes) par le biais d'un entretien avec une infirmière. Les participants dont le diagnostic de LES était suspecté ont ensuite été interrogés par des médecins pour confirmer le diagnostic (Al-Arfaj et al., 2002).

Dans une autre étude récente menée chez des Arabes vivant dans le Michigan, la prévalence ajustée en fonction de l'âge était de 62,6 (pour 100 000 habitants) ; la prévalence du LES était plus élevée chez les Arabes et les Chaldéens que chez les Blancs vivant dans la même région (Housey et al., 2015).

Tendances mondiales :

Les taux d'incidence globale récents du LES varient entre 3,7 pour 100 000 personnes-années (Ungprasert et al., 2017), 49,0 pour 100 000 dans la population US Medicare (Li et al., 2020), en Amérique du Nord, 1,5 et 7,4 pour 100 000 personnes-années en Europe (Gergianaki et al., 2017 ; Magro & Borg., 2018), 1,4 et 6,3 pour 100 000 personnes-années en Amérique du Sud (Gonzalez Lucero et al., 2020 ; Scolnik et al., 2014), 2,5 et 8,6 pour 100 000 personnes-années en Asie (Shim., 2014 ; Al Dhanhani., 2017). Les estimations de l'incidence actuelle du LES en Australasie ou en Afrique ne sont pas disponibles. La prévalence du LES varie entre 48 et 366,6 pour 100 000 en Amérique du Nord (Li et al. 2020 ; Fatoye et al., 2018 ; Simard et al., 2014) ; et 210 en Europe (Simard et al., 2014 ; Magro & Borg., 2018 ; Cortes Verdu et al., 2020) et 126,3 en Amérique du Sud (Gonzalez Lucero et al., 2020 ; Fernandez- Avila., 2019 ; Yen & Singh., 2018 ; Gomez- Puerta et al., 2015) et 103 en Asie (Shim., 2014 ; Al Dhanhani., 2017), 13 et 52 en Australasie (Segasothy & Phillips., 2001) et 601,3 et 7 713,5 en Afrique (Bija et al., 2014 ; Kane et al., 2018 ; Barber et al., 2021).

Les causes fréquentes de mortalité comprennent les infections, les maladies cardiovasculaires, les tumeurs malignes, ainsi que les séquelles de la maladie active telles que l'insuffisance rénale. Une méta-analyse internationale complète de la mortalité liée au LES, toutes causes confondues et par cause spécifique, a été publiée en 2016 (Lee et al., 2016 ; Barber et al., 2021). Dans cette étude, les chercheurs ont analysé les données de 15 études, incluant les données de >26 000 patients et >4 640 décès, et représentant des données d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord de 1999 à 2010 (Barber et al., 2021).

Une revue systématique et une méta-analyse des études de survie entre 1950 et 2016 ont montré une augmentation de la survie dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible ou moyen jusqu'au milieu des années 1990, suivie d'un plateau persistant. Chez les adultes, les estimations de la probabilité de survie regroupée sur 10 ans étaient de 0,89 dans les pays à revenu élevé et de 0,85 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire106. Les infections étaient la principale cause de décès tant dans les pays à revenu élevé (15,1 %) que dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (37,5 %), tandis que les maladies cardiovasculaires étaient responsables de 11,3 % et 10,6 % des décès, respectivement. Cette connaissance est cruciale, car l'infection pourrait être une cause modifiable de décès chez les patients atteints de LES (Barber et al., 2021).

3- Les manifestations cliniques du LES :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune touchant plusieurs systèmes organiques et présentant une hétérogénéité clinique et sérologique. La formulation des critères initiaux du LES a été proposée pour la première fois par l'American College of Rheumatology (ACR) et est apparue en 1971. Bien que l'objectif initial des critères était de classer la maladie, ils ont été largement utilisés comme critères de diagnostic dans des situations cliniques. Depuis lors, les critères de l'ACR ont subi au moins deux modifications (en 1982 et 1997). Les manifestations cliniques qui peuvent différencier les patients atteints de LES des personnes en bonne santé, telles que les lésions cutanées, l'arthrite, les troubles rénaux, les troubles neurologiques, les modifications hématologiques et autres, sont incluses dans ces critères. Les anticorps sériques anti-nucléaires, les anticorps anti-ds-ADN et les anticorps anti-Sm sont des biomarqueurs importants des patients atteints de LES (tableau 01). En 2012, les Systemic Lupus Collaborating Clinics ont proposé les critères SLICC pour le LES au vu des nouvelles connaissances sur les auto-anticorps et de l'importance d'un complément faible (Tableau 01) (Yu et al., 2014)..

- **3-1 Critères de classification et de diagnostic du LES**

Tableau 1 : critères de diagnostic au fil des ans (Yu et al., 2014)

	1971 ACR	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC
Manifestations cutanées	**6 items** • Érythème facial (éruption en forme de papillon) • Éruption discoïde • Phénomène de Raynaud • Alopécie • Photosensibilité • Ulcération orale ou nasopharyngée	**4 items** • Éruption malaire • Lésion de DLE • Photosensibilité • Ulcères buccaux	**4 items** • Éruption malaire • Éruption discoïde • Photosensibilité • Ulcères buccaux	**4 items** • ACLE/ SCLE • CCLE • Ulcères buccaux • Alopécie non cicatricielle
Articulations	**1 item** Arthrite sans déformation ≥ une articulation périphérique, caractérisée par une douleur, une sensibilité ou un gonflement.	**1 item** Arthrite non érosive ≥ 2 articulations périphériques, caractérisée par une douleur, une sensibilité ou un gonflement.	**1 item** Arthrite non érosive ≥ 2 articulations périphériques, caractérisée par une douleur, une sensibilité ou un gonflement.	**1 item** Synovite ≥ 2 articulations périphériques, caractérisée par une douleur, une sensibilité, un gonflement ou une raideur matinale ≥ 30min.
Sérositis	**1 item** Sérosité (l'un des éléments suivants) : pleurite, frottement, antécédents, preuve à la fois d'un épaississement pleural et de liquide, péricardite, ECG	**1 item** Sérosité (l'un des éléments suivants) : pleurite, péricardite	**1 item** Sérosité (l'un des éléments suivants) : pleurite rub, preuve d'épanchement pleural, péricardite, ECG	**1 item** Sérosité (l'un des éléments suivants) : pleurite, pleurésie typique > 1 jour, signes de fusion péricardique à l'ECG.
Troubles rénaux	**2 items** • Protéinurie ≥ 3,5 g/jour • Plaques cellulaires	**1 item** Trouble rénal (l'un des éléments suivants) : protéinurie > 0,5 g/jour, présence de cellules.	**1 item** Trouble rénal (l'un des éléments suivants) : protéinurie > 0,5 g/jour, présence de cellules.	**1 item** Trouble rénal (l'un des éléments suivants) : rapport protéines/créatinine dans l'urine ou concentration de protéines dans l'urine de 0,5 g de protéines/24 h, présence de globules rouges.

Troubles hématologiques	**1 item** Trouble hématologique (l'un des éléments suivants) : anémie hémolytique, leucopénie (<4000/mm³) ≥ 2 fois, thrombocytopénie (<100.000/mm³).	**1 item** Trouble hématologique (l'un des éléments suivants) : anémie hémolytique, leucopénie (<4000/mm³), thrombocytopénie (<100.000/mm³).	**1 item** Trouble hématologique (l'un des éléments suivants) : anémie hémolytique avec réticulocytes élevés, leucopénie <4000/mm³ à ≥ 2 occasions, lymphopénie <1500/mm³ ou ≥ 2 occasions, thrombocytopénie <100.000/mm³.	**3 items** • Anémie hémolytique • Leucopénie ou lymphopénie (<4000/mm³, <1000/mm³ séparément au moins une fois) • Thrombocytopénie (<100.000/mm³) au moins une fois
Anomalies immunologiques	**2 items** • Cellules LE • Test sérologique faux-positif chronique pour la syphilis	**2 items** • Préparation positive au lupus érythémateux, ADN anti-ds et anti-Sm et faux positif ou test sérologique de la syphilis • ANA positive	**2 items** • Anticorps anti-ds-DNA, anti-Sm ou antiphospholipides positifs • ANA positif (par immunofluorescence ou un test équivalent)	**6 items** • ANA positif • Anti-ADNdN positif (sauf ELISA) à ≥ 2 occasions • Anti-Sm • Anticorps antiphospholipides (y compris lupus anticoagulant, RPR faussement positif, anticardiolipine, anti-ß2 glycoprotéine 1). • Complément faible (C3, C4 ou CH50) • Test de Coombs direct en l'absence d'anémie hémolytique
Diagnostic	**Satisfaire à 4 items ou plus**	**Satisfaire à 4 items ou plus**	**Satisfaire à 4 items ou plus**	(dont l'un doit être un élément clinique et l'autre un élément immunologique), par exemple un lupus néphrétique, en présence d'au moins une des variables immunologiques.

- **3-2 Signes généraux:**

Fièvre, perte de poids, anorexie, troubles cognitifs, dépression ou anxiété, asthénie parfois associée à des marqueurs d'inflammation élevés.

- **3-3 manifestations cutanées:**

Les manifestations cutanées sont observées chez 72 à 85 % des patients atteints de LE, peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie, indépendamment de l'activité de la maladie, et constituent même le premier signe de la maladie chez 23 à 28 % d'entre eux. Les différentes manifestations cutanées du LES sont divisées par un système de classification proposé par James N. Gilliam (1936-1984), qui a distingué les manifestations cutanées spécifiques et non spécifiques du LE sur la base de critères histologiques (Tableau 02) (Kuhn et al., 2007).

Les maladies cutanées non spécifiques du LE, qui sont souvent associées au LES, comprennent par exemple des modifications vasculaires de la peau telles que les télangiectasies périunguéales, le livedo racemosa, la thrombophlébite, le syndrome de Raynaud et la vasculopathie occlusive acrale. La vascularite leucocytoclasique peut se manifester par un purpura palpable ou une vascularite urticarienne (en particulier la vascularite urticarienne hypocomplémentémique). La mucinose papuleuse, la calcination cutanée, l'alopécie non cicatrisante et l'érythème polymorphe sont également des manifestations non spécifiques du LE (Kuhn et al., 2007).

La maladie cutanée spécifique du LE comprend les différents sous-types de CLE et a été divisée en quatre sous-types sur la base des résultats génétiques, cliniques, histologiques et immunosérologiques (tableaux 02, 03) **:** LE cutané aigu (ACLE) (figure 2), LE cutané subaigu (SCLE), LE cutané chronique (CCLE) et LE curtané intermittent (ICLE). Sur la base de cette classification révisée, la CCLE inclut les variantes du LE discoïde (DLE), du LE profundus (LEP) et du LE chilblain (CHLE). Le LE tumidus (LET) est répertorié comme une entité distincte (ICLE) sur la base de nouveaux résultats cliniques, histologiques et photobiologiques ainsi que de son évolution bénigne et intermittente. D'autres formes morphologiques ou localisées rares, notamment dans les DLE, comme le LE labialis et le LE vermiculatus, sont mentionnées dans la littérature, mais ne sont plus décrites comme des entités distinctes. (Kuhn et al., 2007).

Tableau 2 : Maladie cutanée spécifique au LE - sous-types de lupus érythémateux cutané (LEC). (Kuhn et al., 2007).

Lupus érythémateux cutané aigu (LECA) (Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE))
Forme localisée
Forme généralisée
Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) (Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE))
Forme annulaire
Forme papulo-squameuse
Lupus érythémateux cutané chronique (LECC) (Chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE))
Lupus érythémateux discoïde (LED)
Forme localisée
Forme disséminée
Lupus érythémateux profond (LEP ; Synonyme : panniculite LE))
Lupus érythémateux chilblain (LEC) (Chilblain lupus erythematosus (CHLE))
Lupus érythémateux cutané intermittent (LECI) (Intermittent cutaneous lupus erythematosus (ICLE))
Lupus érythémateux tumidus (LET)

Tableau 3 : manifestations cutanées non spécifiques du LE, particulièrement associées au lupus érythémateux systémique. (Kuhn et al., 2007).

Vascularite leucocytoclasique
- Purpura palpable
- Vascularite urticarienne
Livedo racemosa
Thrombophlébite
Vasculopathie occlusive
Syndrome de Raynaud
Télangiectasies périunguéales
Alopécie diffuse sans cicatrice ("cheveux lupiques")
Calcinosis cutis
Mucinose papuleuse
Érythème polymorphe

Les différents sous-types de CLE peuvent être distingués par des caractéristiques génétiques, cliniques, histologiques et immunosérologiques (Tableau 4-9).

3-3-a. Lupus érythémateux cutané aigu (LECA) (tableau 4) (Acute cutaneous lupus erythematosus (ACLE)) :

Tableau 4 : Lupus érythémateux cutané aigu (LECA) (Kuhn et al., 2007)..

Signes cliniques	*Forme généralisée*	Caractéristiques spécifiques	Diagnostic différentiel
Forme localisée - " Érythème papillon " : érythème à bords nets et réguliers, généralement symétrique sur les joues et l'arête du nez, épargnant les plis nasogéniens. - Dans 20-60 % des cas de LED, dans 15 % des cas de SCLE	***Exanthème :*** morbilliforme ou maculopapulaire affectant la peau de tout le corps, les paumes/semelles et les aspects extenseurs interphalangiens des doigts, érythème du pli de l'ongle et télangiectasies, lunule rouge ; rarement transformation en TEN. - ***Énanthème :*** - Érythème, érosions, ulcérations superficielles dans 7 à 45 % des cas de poussée aiguë. - Localisation : palais dur > gencive et muqueuse buccale - Histologie : Spécifique au LE ("mucosite d'interface") ou non spécifique au LE. - ***Chéilite érosive/croûteuse***	Photosensibilité élevée - Cicatrisation sans cicatrice - Hyperpigmentation postinflammatoire temporaire - Amincissement diffus des cheveux le long de la ligne des cheveux ("cheveux lupiques") - Associé à un niveau élevé d'activité de la maladie dans le LES - Dans 40-90 % des cas, anticorps contre l'ADNds et dans 10-30 % des cas, anticorps anti-Sm	Forme localisée : rosacée, eczéma séborrhéique, dermatite périorale, tinea faciei, érysipèle. - Forme généralisée : dermatomyosite, éruption virale et médicamenteuse, érythème polymorphe, TEN.

Modifier aprer Kuhn et al. 2006

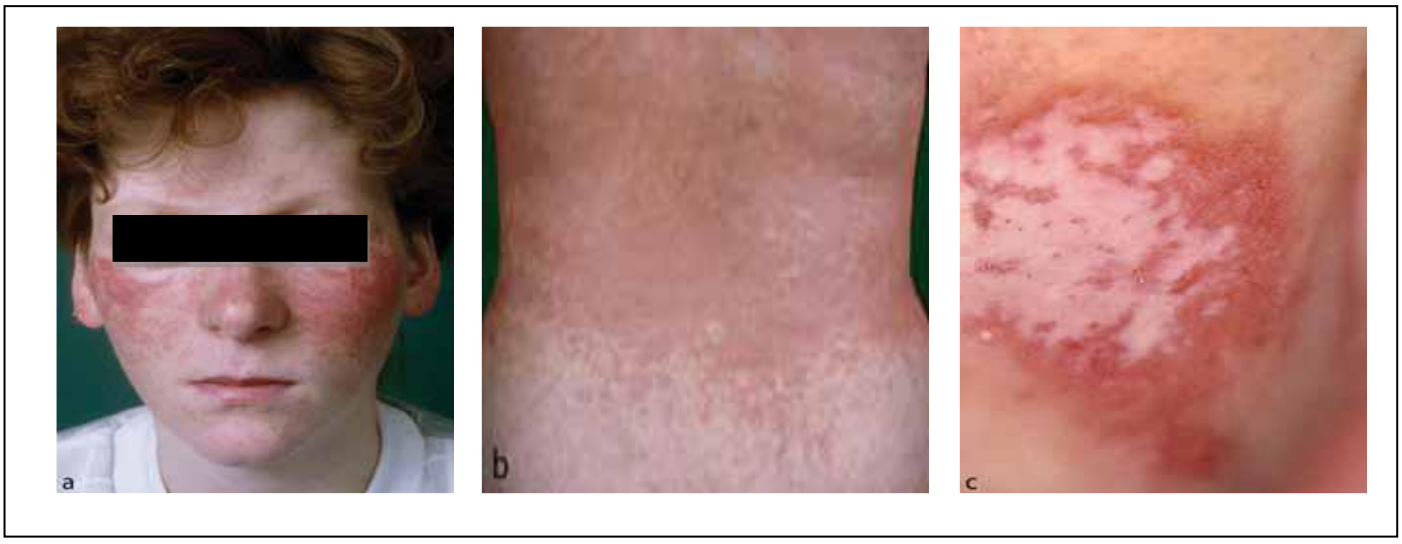


Figure 2 : ACLE : Éruption malaire/papillon dans le LES (a) ; exanthème confluent, maculo-papulaire dans le LED (dos) (b) ; ulcération aphtoïde avec érythème périphérique sur le palais dur dans le LES (c) (Kuhn et al., 2007).

3-3-b. Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) (Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)). (Tableau 5)

Tableau 5 : Lupus érythémateux cutané subaigu (SCLE) (Kuhn et al., 2007).

Signes cliniques	Caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
Forme annulaire - Plaques érythémateuses annulaires ou ovales, avec écailles de formation et clairière centrale ***Forme papulosquameuse*** - Plaques papulosquameuses, pouvant se transformer en un tableau clinique ressemblant au psoriasis Une combinaison des deux formes est possible	***Photosensibilité élevée*** - Confluence polycyclique de lésions solitaires - Sites de prédilection : atteinte symétrique des zones exposées au soleil (zone en forme de V de la partie supérieure de la poitrine, du dos, des surfaces d'extension des bras, de la partie latérale et postérieure du cou, du visage moins souvent affecté). et postérieure du cou, le visage est moins souvent touché - Pas de cicatrices ; possibilité d'hyperpigmentation ou - plus souvent - de dépigmentation de type vitiligo. dépigmentation de type vitiligo - Symptômes systémiques légers (arthralgie, myalgie) Transformation en LES avec activité modérée de la maladie dans 10-15 % des cas. (critères ACR formellement remplis dans 50 % des cas) - ANA dans 60-80 % des cas - Anticorps anti-Ro/SSA 70-90 % ; anticorps anti-La/SSB 30-50 %. - Facteur rhumatoïde positif (> 30 %) - Disposition immunogénétique : HLA-A1, -B8, -DR3 - Troubles associés : Syndrome de Sjögren, thyroïdite auto-immune	Psoriasis vulgaire, tinea corporis, mycosis fongoïde, érythème annulaire centrifuge, dermatomyosite, pityriasis rubra pilaire, etc. annulare centrifugum, dermatomyosite, pityriasis rubra pilaris, eczéma nummulaire, éruption cutanée induite par les médicaments, eczéma séborrhéique, érythème polymorphe /TEN, érythème gyratum repens

Modified after Kuhn et al. 2006



Figure 3 : SCLE : Sous-type annulaire avec confluence polycyclique dans les zones exposées au soleil (a) ; sous-type annulaire avec plaques actives et hypopigmentation de type vitiligo après résolution (b). (Kuhn et al., 2007).

3-3-c. Lupus érythémateux cutané chronique (LECC) (Chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE))

La CCLE comprend trois formes différentes de la maladie : le LE discoïde (DLE), le LE profundus (LEP) et le LE chilblain (CHLE).

Tableau 6 : Lupus érythémateux discoïde (LED) (Kuhn et al., 2007).

Signes cliniques	Caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
Forme localisée (environ 80 %) - Visage et cuir chevelu ***Forme disséminée (environ 20 %)*** - Egalement partie supérieure du tronc et bras ***DLE de la muqueuse buccale*** - Muqueuse buccale > palais	***Forme la plus courante de CCLE*** - Plaques érythémateuses discoïdes avec hyperkératoses folliculaires fermement adhérentes et hyperkératoses et hyperesthésie folliculaires fermement adhérentes - Bordure active avec érythème et hyperpigmentation - Cicatrice avec atrophie centrale et hypopigmentation, alopécie cicatricielle dans les zones pileuses - Lésions discoïdes autour de la bordure vermillon > muqueuse buccale - Mutilation autour du nez et de la bouche, cicatrices périorales en forme de cuvette - Possibilité de provocation par des stimuli irritatifs (phénomène de Köbner) - Taux élevé d'anticorps ANA dans environ 5 % des cas, généralement pas d'anticorps antiADNd, rarement d'anticorps anti-RoN. et rarement des anticorps anti-Ro/SSA ou U1-RNP. - Association possible avec le LES et tous les sous-types de CLE.	Kératose actinique, tinea faciei, sarcoïdose, lupus vulgaire.

Modified after Kuhn et al. 2006



Figure 4 : DLE : érythème, hyperkératose et alopécie cicatricielle (a) ; érythème périphérique, hyperkératose centrale et cicatrice (bras supérieur) (b). (Kuhn et al., 2007).

Tableau 7 : Lupus érythémateux profonds (LEP) : synonyme : lupus panniculitis (Kuhn et al., 2007).

Signes cliniques et caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
Nodules et plaques sous-cutanés, adhérant ensuite à la peau sus-jacente. - Surface lésionnelle : rougeur avec inflammation, DLE inchangé ou concomitant. - Sites de prédilection : visage, épaules, bras, poitrine, fesses, cuisses, hanches. - Calcification possible - La guérison entraîne une cicatrisation et une lipatrophie des tissus profonds. - ANA positif dans jusqu'à 75 % des cas ; généralement pas d'anticorps anti-dsDNA. - Les critères ACR sont formellement remplis dans 35-50 % des cas, une association avec le LES est moins fréquente..	Diverses formes de panniculite, lymphome malin (notamment lymphome T panniculitique sous-cutané), sarcoïdose sous-cutanée, panartérite noueuse, morphea profunda, granulome annulaire sous-cutané.

Modified after Kuhn et al. 2006



Figure 5 : LEP : Lipatrophie après résolution (menton, cou, haut de la poitrine (Kuhn et al., 2007).

Tableau 8 : Lupus érythémateux chilblain (LEC) (Chilblain lupus erythematosus (CHLE)) (Kuhn et al., 2007).

Signes cliniques et caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
- Nodules tendres, rouge vif, oedémateux et bouffis, parfois avec une érosion et un ulcère centraux. érosion et ulcération centrales - Sites de prédilection : zones acrales exposées au froid (zones dorsales et marginales des doigts, extrémités des orteils, talons, oreilles, nez) - Les ANA, les anticorps anti-Ro/SSA et le facteur rhumatoïde positif sont variables, généralement pas d'anticorps anti-ADNds. - Associé au LES dans environ 20 % des cas	Pernio (engelures), lupus pernio (forme chronique de sarcoïdose cutanée des régions acrales), vasculite/vasculopathie acrale.

Modified after Kuhn et al. 2006



Figure 6 : CHLE : infiltration vive avec croûte central. (Kuhn et al., 2007)

3-3-d. Lupus érythémateux cutané intermittent (LECI) (Intermittent cutaneous lupus erythematosus (ICLE))

Tableau 9 : Lupus érythémateux tumidus (LET). (Kuhn et al., 2007)

En 2004, la LET a été distinguée de la CCLE sur la base de nouvelles découvertes cliniques et scientifiques permettant d'identifier des critères cliniques, histologiques et photobiologiques spécifiques. En raison également de son évolution bénigne et intermittente, la LET a été distinguée de la CCLE et décrite comme une entité distincte, l'ICLE.

Signes cliniques	Caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
-Plaques érythémateuses succulentes, ressemblant à de l'urticaire, à surface lisse et sans atteinte épidermique. - Sites de prédilection : zones exposées au soleil (notamment le visage, la partie supérieure du tronc et les surfaces d'extension des bras) - Les lésions sont souvent disposées en anneau ou parfois en demi-lune. - Cicatrisation sans cicatrice ni modification pigmentaire.	• photosensibilité élevée (test de photo-provocation positif dans > 70 % des cas) - ANA positif dans 10-30 %, anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB dans environ 5 %. - Évolution variable avec un très bon pronostic, possibilité de résolution spontanée.	• Infiltration lymphocytaire Jessner-Kanof ou érythème arciforme et palpabile (voir texte), éruption lumineuse polymorphe, pseudolymphome, lymphome à cellules B, mucinose cutanée en plaques, urticaire solaire.

Modified after Kuhn et al. 2006



Figure 7 : LET : papules et plaques succulentes et érythémateuses en distribution semilunaire et annulaire (Kuhn et al., 2007)

3-3-e. Lupus érythémateux bulleux (LEB) (Bullous lupus erythematosus (BLE))

Tableau 10 : Lupus érythémateux bulleux (LEB) (Kuhn et al., 2007).

Signes cliniques et caractéristiques particulières	Diagnostic différentiel
- Petites vésicules solitaires ou groupes de vésicules, ou cloques sous-épidermiques plus grandes et fermes sur une peau érythémateuse ou normale. - Cicatrisation avec hyperpigmentation, milia, cicatrices possibles. - Dépôts granulaires ou linéaires d'IgG, d'IgM, d'IgA et de complément le long de la zone de la membrane basale. - Les anticorps contre le collagène de type VII sont généralement présents. - Association avec une activité pathologique élevée du LEs	• Epidermolyse bulleuse acquise, dermatite herpétiforme (maladie de Duhring), pemphigoïde bulleuse, dermatose linéaire à IgA, maladie bulleuse médicamenteuse, porphyrie cutanée tardive.



Figure 8 : BLE : vésicules groupées tendues sur une peau livide, partiellement disposées en anneau, dans le cas du LES (Kuhn et al., 2007)

3-3-f. Lupus érythémateux néonatal : (Neonatal lupus erythematosus (NLE)) :

La LE néonatale (NLE) est due à la transmission transplacentaire d'anticorps maternels au fœtus. La présence d'anticorps anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB chez la mère et le fœtus est un élément caractéristique et pertinent pour le diagnostic. Dans de rares cas, on trouve également des anticorps anti-U1-RNP. En outre, des anticorps dirigés contre la calréticuline, l'alphafodrine, les récepteurs muscariniques de type M1, les récepteurs de la sérotonine (sous-type 5-HT4), une protéine de 57 kDa et une phosphoprotéine de 75 kDa ont également été décrits dans la NLE (Kuhn et al., 2007).

La NLE se présente sous la forme de macules et de papules érythémateuses et, comme pour le SCLE, de plaques annulaires avec une écaille de fond, principalement sur les zones exposées au soleil telles que le visage, le cuir chevelu, le tronc et les extrémités. **(Figure 9)** (Kuhn et al., 2007)

Tableau 11 : Lupus érythémateux néonatal (LNE) (Kuhn et al., 2007)

Signes cliniques et caractéristiques particulières
- Transmission au fœtus d'anticorps maternels anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB à travers le placenta - Macules érythémateuses, papules et plaques annulaires comme dans le cas du SCLE. - Modifications cutanées à la naissance ou au cours des premières semaines de vie - Résolution des lésions cutanées du NLE dans les 6 mois parallèlement à la disparition des anticorps - Possibilité de lésions cardiaques irréversibles (bloc AV congénital, létal dans environ 14 % des cas) et d'anomalies hématologiques et hépatiques. - Mères ayant des anticorps anti-Ro/SSA : développement de la NLE dans environ 2 % des cas ; les mères sont asymptomatiques ou ont un SCLE, un syndrome de Sjögren ou une maladie indifférenciée du tissu conjonctif. - 25 % de risque d'avoir un deuxième enfant atteint de NLE, si un enfant est déjà né avec une NLE. - Études échocardiographiques en série pour exclure la bradyarythmie fœtale, en particulier entre la 16e et la 24e semaine de grossesse.



Figure 9 : NLE : Érythème annulaire avec desquamation centrale (bras supérieur) comme dans le cas du SCLE. (Kuhn et al., 2007)

- **3-4. Manifestations articulaires et péri-articulaires dans le LES :**

Les articulations sont touchées chez 90 % des patients atteints de LES (Fernantez et al., 2006). Le degré d'atteinte articulaire peut aller d'une arthralgie mineure sans érosion ni déformation à une arthropathie érosive et un handicap fonctionnel sévère. On estime que 10 à 13 % des patients présentent une ténosynovite, notamment une épicondylite, une tendinite de la coiffe des rotateurs, une tendinite d'Achille, une tendinite du tibia postérieur et une fasciite plantaire (Ostendorf et al., 2003 ; Buyon et al., 1987). Plus rarement, certains patients présentent des arthropathies cristallines infrapatellaires et de rupture (Ostendorf et al., 2003 ; Buyon et al., 1987); arthropathies cristallines, des calcifications sous-cutanées et une myopathie inflammatoire (Cronin et al., 1988). Bien que les patients atteints de LES soient intrinsèquement immunodéprimés, et qu'ils puissent le devenir davantage avec les médicaments, l'arthrite septique est rare. Cependant, des arthrites bactériennes ont été rapportées comme infection secondaire à Salmonella, gonocoques, méningocoques et autres organismes (chenfeld et al., 1981).

LES est transitoire, migratoire et réversible (Vugt et al., 1998). La plupart des patients atteints de LES présentent une polyarthrite non érosive intermittente, caractérisée par un gonflement des tissus mous et une sensibilité des articulations, le plus souvent au niveau des mains [métacarpophalangiennes (MCP), phalango-interphalangiennes (PIP)], des poignets et des genoux (Hahn et al., 2005). Parfois, l'arthrite lupique peut prendre une tournure plus chronique, entraînant des déformations articulaires qui, dans les cas extrêmes, peuvent ressembler à celles de la polyarthrite rhumatoïde (PR).

3-4-a. Classification de l'arthrite déformante dans le LES :

3-4-a-1. L'Arthropathie de Jaccoud: Bywaters a utilisé le terme de syndrome de Jaccoud pour décrire l'arthropathie déformante (AD) du LES en raison de sa similitude avec l'arthropathie qui survient après un rhumatisme articulaire aigu (Ostendorf et al., 2003 ; Bywaters et al., 1975 ; Weissman et al., 1978), "l'arthropathie de Jaccoud" (JA), qui se manifeste chez 10 à 35 % des patients atteints de LES (Ostendorf et al., 2003 ; Pepys et al., 1982), semble être une pathologie capsulaire et périarticulaire généralisée touchant toutes les articulations. Cependant, la plupart des rapports se sont concentrés sur les mains ("mains lupiques"). Elle a été décrite comme une déformation sévère des mains (déviation ulnaire, déformations en col de cygne et déformation en Z du pouce) avec de multiples subluxations non érosives, des douleurs légères et peu ou pas de signes de synovite. La dérive ulnaire avec subluxation des articulations MCP est souvent le premier signe, tandis que les déformations en col de cygne, en boutonnière et la déformation en Z peuvent apparaître à un stade ultérieur. Les déformations des pieds ("pieds lupiques") peuvent se présenter sous forme d'hallux valgus, d'orteils en marteau et/ou de subluxation des articulations métatarsophalangiennes. (Vugt et al., 1998) **(Figure 10).**



Figure 10 : Radiographie de la déviation articulaire caractéristique avec subluxation métacarpophalangienne (MCP), déviation ulnaire, déformation en col de cygne des doigts sans érosion dans l'arthropathie de Jaccoud des mains (main lupique) (Pipili et al., 2008)

3-4-a-2. Arthropathie Rhupique : L'arthrite associée au LES est généralement non érosive, mais chez un petit sous-ensemble de patients, une maladie érosive ressemblant à la polyarthrite rhumatoïde (PR) se développe. En 1971, Schur a inventé le terme "Rhupus" pour

décrire les patients répondant aux critères du LES et de la PR sans établir si cette coexistence était une entité clinique et peut-être immunologique distincte ou seulement la présence coïncidente des deux affections chez le même patient (Fernantez et al., 2006 ; Schur PH., 1971). Le "rhupus" peut être défini comme une polyarthrite érosive et déformante symétrique, accompagnée de signes et de symptômes cliniques de LES et de la présence d'auto-anticorps à haute spécificité (c'est-à-dire natifs pour le LES, anticorps anti-dsDNA ou anti-Sm) (Fernantez et al., 2006; Simon et al., 2002) **(Figure 11).**

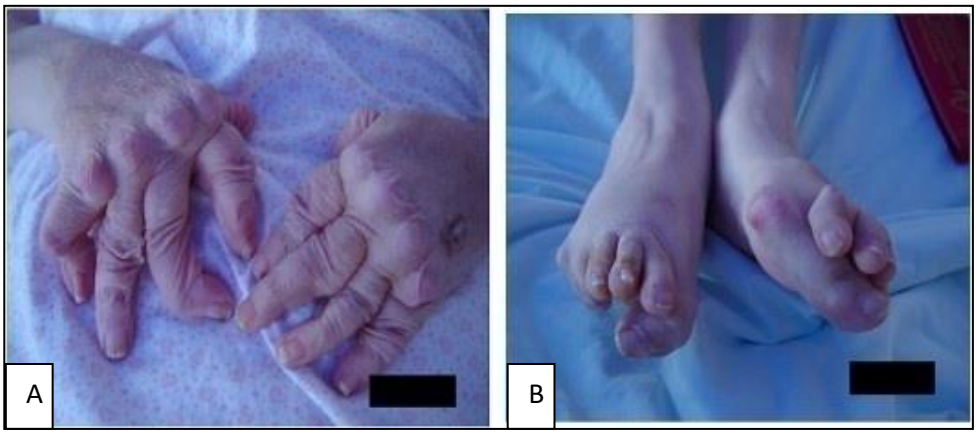


Figure 11 : A. Images des mains d'une patiente de 42 ans atteinte d'un lupus érythémateux systémique (LES) depuis 12 ans (main de rhupus) (Vugt et al., 1998). B. Déformation caractéristique des pieds chez le même patient : hallux valgus et orteils en marteau. (Pipili et al., 2008)

3-4-a-3. Arthropathie déformante légère : les patients atteints d'une arthropathie déformante légère ne semblent différer en rien des patients atteints de LES sans arthropathie. D'après l'étude de Vugt et al., la plupart de ces patients présentaient des caractéristiques cliniques telles qu'une gêne fonctionnelle des mains, des doigts synovites, une déformation en col de cygne et une déviation ulnaire de 1 à 4 doigts. Une minorité d'entre eux présentait une hypermobilité des mains, des douleurs à la pression, une déformation en z d'un ou des deux pouces et des orteils en hallux valgus et en marteau. Aucun des patients ayant participé à l'étude ne présentait de rétrécissement de l'espace articulaire, de déformation en boutonnière des doigts, d'irrégularité osseuse avec érosions évidentes, de changements kystiques dans les mains et d'atteinte des pieds (Vugt et al., 1998).

- **3-5. Anomalies hématologiques :**

Plusieurs études ont montré que les anomalies hématologiques sont parmi les plus fréquentes

chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) (Sasidharan et al.,, 2012 ; Al Arfaj et al., 2009 ; Agrawal et al., 2013 ; Houman et al., 2014). Cela est dû au fait que le sang et les vaisseaux sanguins contiennent un nombre d'antigènes plus diversifié que n'importe quel autre organe de l'organisme et que, dans le cas du LES, des auto-anticorps se développent contre n'importe quel antigène ou tissu. L'anémie hémolytique, la leucopénie, la lymphopénie et la thrombocytopénie font partie des critères de diagnostic du LES selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1997 (Hochberg., 1997), et les critères de classification du lupus systémique validés plus récemment par les cliniques collaboratrices internationales (SLICC) de 2012 pour le lupus érythémateux systémique (Michelle Petri et al., 2012).

Les anomalies hématologiques les plus courantes sont l'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie. Elles sont généralement dues à une défaillance de la moelle osseuse à médiation immunitaire, à une destruction excessive des cellules périphériques ou à certains médicaments et infections (Bashal et al., 2013).

3-5-a. Anémie :

L'anémie est une anomalie hématologique courante dans le LES, définie par un taux d'hémoglobine < 12 g/dL pour les femmes et < 13,5 g/dL pour les hommes. Elle affecte la plupart des patients à un moment donné de l'évolution de leur maladie. Elle est classée dans les catégories suivantes : anémie de la maladie chronique (ACD), qui est la forme la plus courante (60 à 80 %), anémie ferriprive (IDA), anémie hémolytique auto-immune (AIHA) et anémie due à une insuffisance rénale chronique (Voulgarelis et al., 2000).

De multiples mécanismes contribuent au développement de l'anémie hémolytique auto-immune, notamment l'inflammation, l'insuffisance rénale, les pertes sanguines, l'insuffisance alimentaire, les médicaments, l'hémolyse, l'infection, l'hypersplénisme, la myélofibrose, la myélodysplasie et l'aplasie suspectée d'avoir une pathogénie auto-immune **(Figure 12)** (Nossent et al., 1991 ; Keeling et al., 1993 ; Laurence et al., 1992 ; Giannouli et al., 2006).

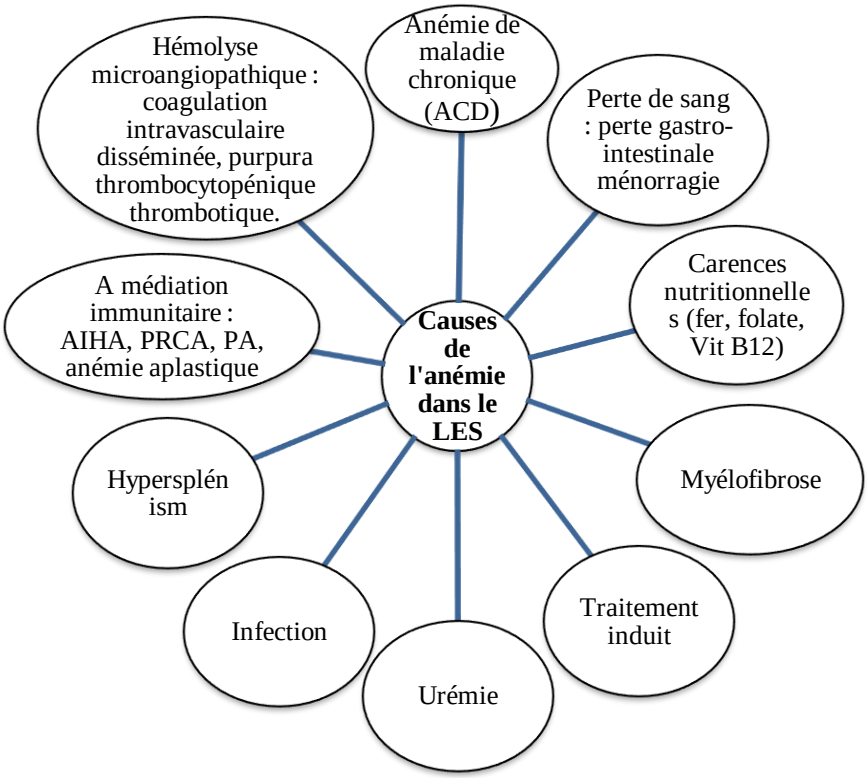


Figure 12 : Causes de l'anémie dans le LES (Bashal., 2013)

3-5-a-1. L'anémie des maladies chroniques (Anemia of Chronic Disease (ACD)) : L'ACD résulte d'une érythropoïèse supprimée secondaire à une inflammation chronique (normocytaire et normochrome, avec un nombre de réticulocytes relativement faible, un taux de fer sérique faible à normal, des réserves de fer suffisantes dans la moelle osseuse et un taux de ferritine sérique élevé) (Schur et al., 2012). Certains patients présentent de faibles taux d'érythropoïétine dus à une inflammation chronique ou à une insuffisance rénale et la présence d'auto-anticorps anti-érythropoïétine associés à un score élevé de l'European Consensus Activity Measurement (ECLAM) (Schett et al., 2001 ; Voulgarelis et al., 2000) **(Figure 12).**

3-5-a-2. Anémie ferriprive (Iron Deficiency Anemia (IDA): L'IDA est définie par une ferritine sérique inférieure à 20ug/dl ; elle est fréquente et peut être le résultat de ménorragies ou d'une augmentation des pertes sanguines gastro-intestinales en raison de l'utilisation à long terme de corticostéroïdes. L'anémie à long terme due à une inflammation chronique peut également entraîner une carence en fer car, l'hepcidine, l'inducteur clé de l'inflammation chronique, inhibe l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal (Schett et al., 2001 ; Voulgarelis et al., 2000) **(Figure 12).**

3-5-a-3. Anémie hémolytique auto-immune (Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA):

L'AIHA a été observé chez 10% des patients atteints de LES (Nossent et al., 1991 ; Keeling et al., 1993 ; Liu et al., 1995). Elle se caractérise par un nombre élevé de réticulocytes, un faible taux d'haptoglobine, une concentration accrue de bilirubine indirecte et un test de Coombs direct positif. La présence d'une hémolytcanémie peut s'associer à des manifestations d'une maladie grave comme une maladie rénale, des convulsions et une srosite (Schur et al., 2012).

La présence d'immunoglobulines et de compléments sur les globules rouges est généralement associée à un certain degré d'hémolyse, tandis que la présence de compléments seuls (C3 et/ou C4) n'est souvent pas associée à une hémolyse (Schur et al., 2012) **(Figure 12).**

Les autres types d'anémie dans le LES sont rares :

3-5-a-4. Aplasie érythrocytaire pure (Pure Red Cell Aplasia (PRCA)): caractérisée par des anticorps dirigés contre l'érythropoïétine ou les érythroblastes de la moelle osseuse, cette forme d'anémie répond généralement aux stéroïdes, bien que le cyclophosphamide et la ciclosporine aient été employés avec succès (Schur et al., 2012 ; Habib et al., 2002 ; Hara et al., 2008) **(Figure 12).**

3-5-a-5. Anémie pernicieuse (AP) (Pernicious Anemia (PA)): L'AP est une maladie d'origine auto-immune dans laquelle l'atrophie de la muqueuse gastrique, qui concerne le corps et le fundus de l'estomac, réduit le nombre de cellules pariétales qui produisent le facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 (Bizzaro et al., 2014).

3-5-a-6. Anémie aplastique (Aplastic anemia): elle est due à des auto-anticorps dirigés contre les précurseurs de la moelle osseuse (Schur et al., 2012 ; Voulgarelis et al., 2000) **(Figure 12).**

3-5-a-7. Anémie hémolytique microangiopathique (Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)) : se manifeste par des schistocytes sur le frottis de sang périphérique, des taux sériques élevés de lactate déshydrogénase et de bilirubine. De nombreux patients atteints présentent également une thrombocytopénie, une atteinte rénale, de la fièvre et des symptômes neurologiques. Ces caractéristiques sont compatibles avec un diagnostic de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Cependant, la pathogénie du PTT chez ces patients est probablement hétérogène, car elle peut aussi bien refléter une vascularite ou un syndrome des antiphospholipide (Voulgarelis et al., 2000 ; Matsuyama et al., 2009 ; George et al., 2007) **(Figure 12).**

La présence d' antiphospholipide (aPL) chez des patients atteints de LES présentant une anémie hémolytique sévère, un dysfonctionnement rénal et une atteinte du système nerveux central a également été signalée (Sultan et al., 2003).

3-5-a-8. Leucopénie : La leucopénie est définie comme une numération des globules blancs (WBC) inférieure à 4 X 10^9/ L. Cependant, chez les Africains, la limite inférieure de la numération normale des globules blancs est inférieure à 2.6 X 10^9/ L (Anyaegbu et al., 1998). C'est une caractéristique typique du LES qui peut survenir à la suite d'une lymphopénie, d'une neutropénie ou d'une combinaison des deux. La prévalence de la lymphopénie dans le LES varie de 20 à 81% et son degré peut être corrélé avec l'activité de la maladie (Shoenfeld et al., 1996).

Les lymphocytes T et B sont réduits, tandis que les cellules tueuses naturelles sont généralement plus nombreuses. Une réduction de l'expression de surface des protéines régulatrices du complément CD55 et CD59 a été constatée chez les patients leucopéniques atteints de LES (Valladares et al., 2006 ; Ruiz-Arguelles et al., 2007).

La déficience de ces protéines peut rendre ces cellules sensibles à la lyse médiée par le complément. Il existe de plus en plus de preuves que la production endogène d'interférons de type 1 (IFNs) est impliquée dans la pathogenèse de la neutropénie et de la lymphopénie dans le LES. Les taux sériques élevés d'IFN-a dans le LES sont inversement proportionnels au nombre de leucocytes (Ronnblom et al., 2010 ; Hepburn et al., 2010).

Les agents immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le cyclophosphamide ont le potentiel d'aggraver la leucopénie par le biais de la suppression de la moelle osseuse, ce qui est moins fréquent (Bashal., 2013).

3-5-a-9. Neutropénie : C'est une caractéristique commune du LES, avec un taux de prévalence de 47%. La neutropénie est définie comme un nombre de neutrophiles inférieur à 2.5 X 10^9/ L chez les Caucasiens et des études ont montré des niveaux plus faibles chez les Noirs 1.3 X 10^9/ L (Anyaegbu et al., 1998). Elle peut être médiée par des anticorps anti-neutrophiles. L'augmentation des niveaux de ligand inducteur d'apoptose lié au TNF (TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)) dans le LES peut contribuer à la neutropénie par une neutropénie excessive médiée par l'apoptose des neutrophiles (Wataru et al., 2004). D'autres causes du développement de la neutropénie dans le LES sont induites par des médicaments tels que les immunosuppresseurs, les édictions concomitantes autres que les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs ou les AINS (Matínez-Baños et al., 2006).

3-5-a-10. Diminution des éosinophiles et des basophiles : La corticothérapie peut entraîner une baisse du nombre absolu d'éosinophiles et de monocytes. Le nombre de basophiles peut également être diminué dans le cadre du LES, en particulier au cours de la maladie active (Schur et al., 2012).

3-5-a-11. Thrombocytopénie: Elle est définie comme une numération plaquettaire inférieure à 100 X 10^9/ L chez les Noirs et à 150 X 10^9/ L chez les caucasiens (Essien et al., 1973). Sa prévalence varie de 7 à 30 % dans de grandes séries de patients atteints de LES. La destruction périphérique accrue des plaquettes et la présence d'anticorps antiplaquettes constituent le mécanisme pathogène le plus probable. Des anticorps contre la thrombopoïétine, le récepteur de la thrombopoïétine c-Mpl et CD40L ont été trouvés chez certains patients thrombocytopéniques atteints de LED (Hepburn et al., 2010).

La thrombocytopénie dans le LES peut être d'apparition aiguë et extrêmement sévère ; elle est généralement liée à l'activité de la maladie et répond aux corticostéroïdes. La forme chronique est plus fréquente et est moins probablement liée à l'activité de la maladie ; elle répond généralement moins bien à la corticothérapie (Bashal., 2013).

Le principal mécanisme est la fixation des immunoglobulines sur les plaquettes, suivie d'une phagocytose dans la rate, comme dans le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) (idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)) (Pujol et al., 1995). Les glycoprotéines membranaires (GP) sont le plus souvent la cible de ces anticorps (par exemple, GP IIb/IIIa), mais il existe également une spécificité anti-HLA (Michel et al., 2002).

Le développement des cellules B dépendantes de l'antigène dans les tissus lymphoïdes est influencé par la liaison du CD40 des cellules B au CD40-ligand des cellules T activées. La découverte d'auto-anticorps dirigés contre le ligand CD40 chez les patients atteints de LES, de SAP et de PTI, mais pas dans le sérum de donneurs de sang sains, suggère qu'une interférence avec l'interaction entre les cellules T et les cellules B pourrait jouer un rôle dans le développement de la thrombocytopénie (Nakamura et al., 2006).

D'autres mécanismes importants chez des patients sélectionnés incluent la suppression de la moelle osseuse par des médicaments immunosuppresseurs (autres que les corticostéroïdes) et une consommation accrue due à une microangiopathie thrombotique (purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)). Il a également été démontré que le syndrome des antiphospholipides et les anticorps qui bloquent le récepteur de la thrombopoïétine sur les mégacaryocytes ou leurs précurseurs provoquent une thrombocytopénie dans le LES (Nesher et al., 1994).

Le PTI peut être le premier signe du LES, suivi d'autres symptômes des années plus tard. Wang GJ et al ont signalé que 5 à 15 % des patients atteints de PTI remplissent les critères de diagnostic du LES au moment de la présentation et qu'environ 3,6 % des patients atteints de LES ont développé un PTI sur une période de 4 ans (Wang et al., 2002). Il est estimé que 3 à 15 % des patients présentant un PTI apparemment isolé développent ensuite un LES. (Karpatkin., 1980). Le syndrome d'Evans (c'est-à-dire à la fois une thrombocytopénie auto-immune et une anémie hémolytique auto-immune) peut également précéder l'apparition du LES. Une étude rétrospective portant sur 126 patients atteints de LES, réalisée par Nossent JC et al, (Nossent et al., 1991) a révélé que la thrombocytopénie était un facteur de risque indépendant d'augmentation de la mortalité dans le cas du LES, en cas de thrombocytopénie tardive, et qu'elle était associée à une mortalité accrue. Dans une étude rétrospective plus récente menée par Ziakas PD et al (Ziakas et al., 2005) sur 632 patients atteints de LES, les auteurs ont constaté que la prévalence de la thrombocytopénie était de 58 % au moment du diagnostic. Il y avait une association apparente entre la thrombocytopénie et l'activité de la maladie, une mortalité accrue et une hypocomplémentémie. Elle était également associée à des lésions organiques importantes, telles que le cœur, les reins et le SNC, mais les hémorragies graves n'ont été observées que chez une minorité de patients. La thrombocytopénie dans le LES peut également être une complication du traitement immunosuppresseur tel que l'azathioprine et elle est rarement causée par les antipaludéens tels que l'hydroxychoroquine.

3-5-a-12. Pancytopénie: Il peut résulter d'une insuffisance de la moelle osseuse, comme dans le cas d'une anémie aplastique. Le syndrome d'activation macrophagique, bien qu'inhabituel, a été rapporté dans le LES. Il se manifeste par de la fièvre, une perte de poids, de l'arthrite, une péricardite, une éruption cutanée, une myocardite, une néphrite, une splénomégalie, une hépatomégalie, une lymphadénopathie, une anémie, une leucopénie, une hyperferritinémie, des anticorps anti-ADN, une faible CRP (< 30 mg/l) et une hypocomplémentémie (Schur et al., 2012).

3-5-a-13. Leucocytose : La plupart du temps une granulocytose, est généralement due à une infection ou à l'utilisation de fortes doses de stéroïdes, mais peut survenir lors d'exacerbations aiguës du LES. Un glissement vers des formes plus immatures (un glissement "vers la gauche") suggère une infection (Schur et al., 2012).

3-5-a-14. Thrombocytose : elle est définie par des plaquettes > 300 x 10^9/ L et >400 x 10^9/ L chez les Noirs et les Caucasiens respectivement (Essien et al., 1973). Il s'agit d'une découverte

moins fréquente dans le LES, généralement une thrombocytose réactive mais qui peut également être associée à une maladie active (Castellino et al., 2007). Castellino et al (Castellino et al., 2007). Dans une étude mené sur 465 patients caucasiens consécutifs atteints de LED (387 femmes, 78 hommes, âge médian 54 ans). La thrombocytose a été définie comme une numération plaquettaire > 400 × 109/l dans au moins 3 échantillons du sang. Tous les patients présentant une thrombocytose ont subi un frottis du sang périphérique pour détecter les anomalies érythrocytaires et une évaluation instrumentale de la rate.

Dix-sept patients (3,7 %) présentant une thrombocytose ont été observés. Le frottis du sang périphérique a montré des corps de Howell-Jolly, des sphérocytes et des cellules cibles chez 3/17 patients (17,6 %). Chez ces trois mêmes patients, l'échographie et la tomodensitométrie n'ont pas mis en évidence la rate, et les scintigraphies foie-pleine ont montré l'absence de captation splénique (un résultat indiquant une autosplénectomie fonctionnelle). L'un d'entre eux répondait aux critères du syndrome des antiphospholipides (SAP), et les deux autres patients présentaient des anticorps antiphospholipides IgG (aPL) de titre moyen (Castellino et al., 2007).

- **3-6: Manifestations pleuro-pulmonaires :**

Les manifestations pleuropulmonaires du lupus érythémateux systémique (LES) ont été rapportées comme ayant une prévalence très variable (38-89%) selon les méthodes de diagnostic utilisées (Israel., 1953 ; Purnell et al., 1955).
La pleurite survient chez 17 à 60 % des patients à un moment donné de l'évolution de la maladie (Todd et al., 1996 ; Orens et al., 1994).
Bien que les atteintes pulmonaires parenchymateuses graves soient rares, les complications pulmonaires du LES sont protéiformes et comprennent la pneumonie lupique aiguë, le dysfonctionnement du diaphragme et le syndrome du poumon rétréci, les nodules pulmonaires cavitaires, l'hypertension pulmonaire, la vascularite pulmonaire, l'embolie pulmonaire (souvent due à la circulation d'anticorps anticardiolipine), l'hémorragie alvéolaire (reflétant une lésion endothéliale diffuse), la pneumonie interstitielle chronique (Orens et al., 1994 ; Murin et al., 1998), bronchiolite oblitérant (avec ou sans pneumonie organisée), (Martinez et al., 1994), et infections pulmonaires opportunistes ou toxicité médicamenteuse due à un traitement immunosuppresseur (Toews et al., 1990) (Tableau 12).

Tableau 12 : Manifestations pulmonaires les plus courantes du LES : (Kamen et al., 2010).

Manifestations pulmonaires les plus courantes du LES	
Maladie pleurale	- Épanchement pleural - Pleurésie
Maladie parenchymateuse	- Pneumonie lupique aiguë - Syndrome de détresse respiratoire aiguë - Hémorragie alvéolaire diffuse - Pneumonie interstitielle chronique (PIC) - Dysfonctionnement du diaphragme/ Shrinking - Lung syndrome
complications vasculaires	- Hypoxémie aiguë réversible - Embolie pulmonaire/ maladie thromboembolique - Hypertension artérielle pulmonaire
Maladie des voies respiratoires (Airway disease)	- Maladie pulmonaire obstructive - Maladie des voies aériennes supérieures (Upper airway disease)



Figure 13 : Radiographie du thorax montrant un épanchement pleural gauche chez un homme de 50 ans souffrant d'arthrite, de fièvre et d'un titre élevé d'anticorps anti-ADN (JB, Martinez et al., 1994).

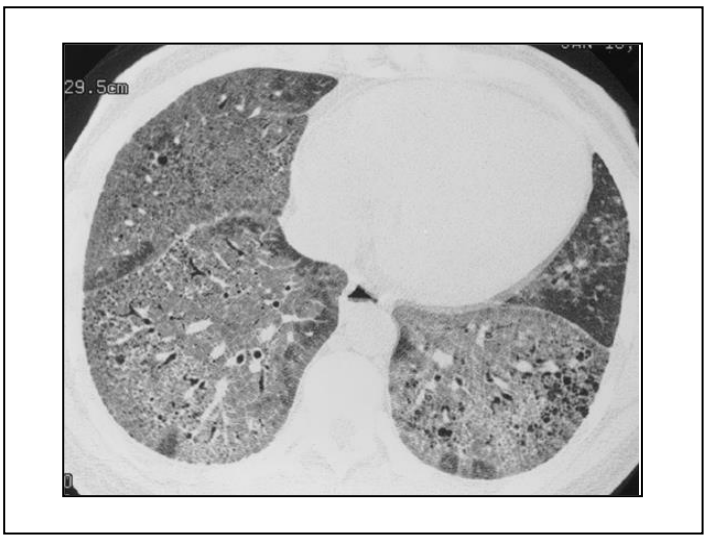


Figure 14 : Pneumonie interstitielle chronique chez une femme de 35 ans atteinte de LES. HRCT scan : opacités étendues en verre dépoli mélangées à des bandes linéaires grossières et à des kystes en nid d'abeille (Alarcón-Segovia et al., 1961).

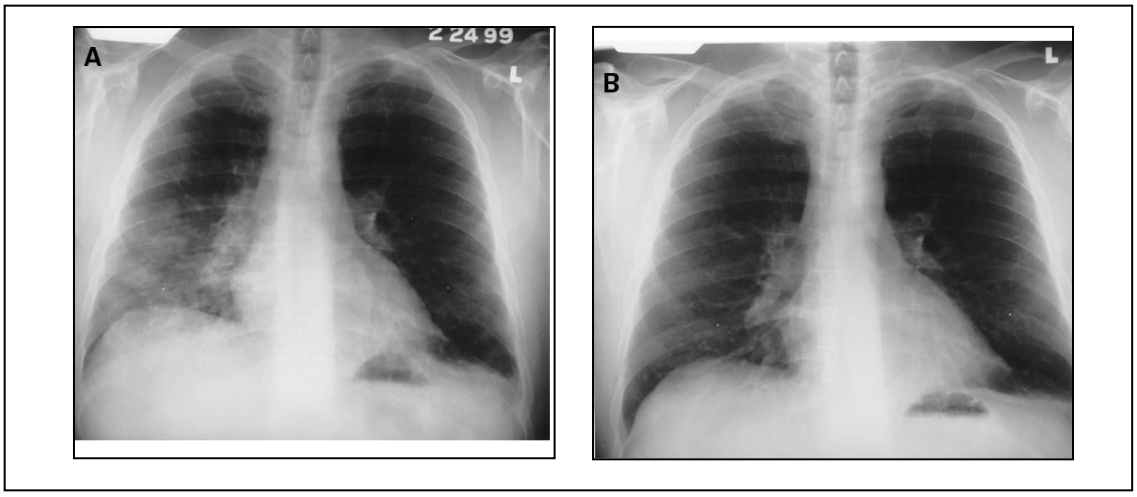


Figure 15 : (A) Pneumonie lupique aiguë chez un homme de 45 ans. Il a été traité avec des corticostéroïdes et une radiographie pulmonaire de suivi (B) après quatre semaines a révélé une amélioration considérable (Alarcón-Segovia et al., 1961).

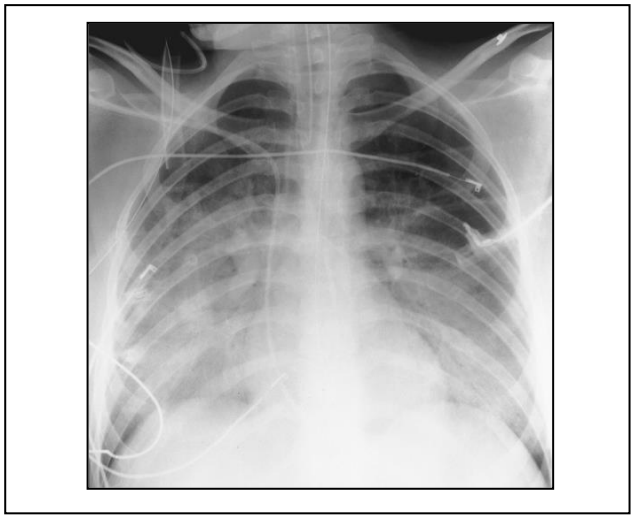


Figure 16 : Hémorragie alvéolaire aiguë. Radiographie du thorax montrant des infiltrats alvéolaires bilatéraux extensifs chez une femme de 22 ans présentant un LES, une hémoptysie et une anémie (Keane et al., 1997).



Figure 17 : Radiographie du thorax d'une femme souffrant d'hypertension pulmonaire sévère (pression artérielle pulmonaire 120/60) (Orens et al., 1994).

- **3-7. Manifestations gastro-intestinales et hépatiques :**

3-7-a. Manifestations gastro-intestinales :

L'atteinte gastro-intestinale (GI) est généralement légère. Dans 50 % des cas, certains symptômes gastro-intestinaux apparaissent, le plus souvent des nausées et des vomissements (53 %), une anorexie (49 %) et des douleurs abdominales (19 %) (Dubois et al., 1964). Les causes les plus fréquentes de douleurs abdominales aiguës sont la vascularite mésentérique, les maladies hépatobiliaires, la pancréatite, la gastro-entérite et l'appendicite ; chez les enfants, il s'agit de la vascularite mésentérique (Vergara-Fernandez et al., 2009 ; Tu Y-L et al., 2011). La mortalité liée aux douleurs abdominales aiguës varie de 9,4 % à 11 %. Le LES actif est associé à des affections liées ou non au LES qui provoquent un abdomen aigue (Medina et al., 1987).

3-7-a-1. Vascularite : La prévalence de la vascularite intestinale est de 53 % chez les personnes présentant un LES actif et des douleurs abdominales. La présentation de la vascularite va de symptômes modérés (douleurs abdominales, nausées et vomissements) à un abdomen aigu (Sultan et al., 1999).

La vascularite entraîne une ischémie et un infarctus, progressant d'ulcérations superficielles à des lésions profondes qui pénètrent dans la sous-muqueuse. L'intestin peut guérir complètement ou former une sténose (Keating et al., 1998).

Le traitement de la vascularite lupique par des corticostéroïdes peut suffire, mais dans les cas difficiles, on peut utiliser la cyclophosphamide (Laing., 1988).

3-7-a-2. Atteinte de l'œsophage : Environ 21 % à 72 % des patients atteints de LES présentent une dysmotilité œsophagienne (Gutierrez et al., 1982 ; Ramirez-Mata et al., 1974). Dans l'ensemble, les modifications œsophagiennes du LES sont moins marquées que celles de la connectivite mixte (Gutierrez et al., 1982).

La dysphagie peut être due à une dysmotilité œsophagienne, à des brûlures d'estomac et à une diminution de la production de salive due au syndrome de Sjögren associé (Ramirez-Mata et al., 1974).

3-7-a-3. Atteinte gastrique : La dyspepsie a été constatée chez les patients atteints de LES. Une perforation due à un ulcère gastroduodénal survient chez 6 à 8 % des patients atteints de LES qui présentent un abdomen aigu ou des douleurs abdominales, bien que l'utilisation d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou d'agents gastroprotecteurs ne soit pas mentionnée (Medina et al., 1987).

3-7-a-4. Atteinte du côlon et de l'intestin grêle : Une pneumatose cystoïde intestinale peut être trouvée dans le LES, parfois associée à un pneumopéritoine bénin (Pruitt et al., 1988).
Elle est généralement accompagnée d'une activité du LES dans d'autres organes.
La pneumatose cystoïde intestinale peut être traitée de manière conservatrice. Une amélioration peut survenir avec des corticostéroïdes ou du cyclophosphamide intraveineux pulse (Laing., 1988) ; Cabrera et al., 1994). Une autre option est la colectomie subtotale si la maladie est confinée au côlon et que le traitement médical a échoué.
L'entérocolite nécrosante, en revanche, produit des collections de gaz linéaires, tachetées et striées, reflétant un mélange de gaz intramural et de débris nécrotiques, nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence (Kleinman et al., 1976).
3-7-a-5. Pseudo-obstruction intestinale : La pseudo-obstruction intestinale (IPO) est une complication peu fréquente du lupus, et se définit comme les caractéristiques de l'obstruction intestinale sans cause mécanique. Dans 41% à 50% des cas, elle est la manifestation initiale du lupus (Ceccato et al., 2008 ; Mok et al., 2000). Les patients présentent des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, une distension abdominale et une constipation. Ils peuvent présenter une dysurie sans culture bactérienne positive (Mok et al., 2000). Une forme chronique d'IPO a été rapportée avec un processus fibrotique étendu dans les couches musculaires, avec un infiltrat de cellules inflammatoires associé à des dépôts fibrinoïdes indiquant une vasculite (Perlemuter et al., 1998).
Le traitement de l'IPO chronique comprend de fortes doses de corticostéroïdes et/ou de médicaments immunosuppresseurs et des antibiotiques à large spectre, en particulier l'érythromycine en raison de ses actions prokinétiques (Narvaez et al., 2003).
3-7-a-6. Malabsorption et entéropathie protéique : l'hypoalbuminémie dans le LES est généralement attribuée à un syndrome néphrotique, à une exacerbation de la maladie ou à une maladie hépatique, il faut garder à l'esprit les pertes intestinales excessives. L'entéropathie protéique, que l'on retrouve principalement chez les jeunes femmes (Perednia et al., 1990), se caractérise par une diarrhée, un œdème, une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie (Molina et al., 1998).
L'entéropathie protéique est diagnostiquée par la perte d'albumine humaine marquée, administrée par voie intraveineuse, dans les selles (Zheng et al., 2007). Les patients atteints d'une entéropathie protéique sont généralement positifs aux anticorps ANA, à l'ADN antidoublé, à la protéine antiribonucléaire et à l'antigène nucléaire extractible, avec de faibles taux de complément sérique (Mok et al., 2000 ; Edmunds et al., 1988).

Le traitement de l'entéropathie hypoprotidique consiste en des stéroïdes avec ou sans agents cytotoxiques ou occasionnellement en l'octréotide (Ossandon et al., 2002). L'octréotide réduit le flux sanguin intestinal, diminuant ainsi la formation locale de lymphe et le flux lymphatique, et a des effets immunomodulateurs.

3-7-a-7. Atteinte du pancréas et de la vésicule biliaire : La pancréatite aiguë est une complication rare du LES, survenant chez 0,8% des patients dépistés pour une pancréatite et 8% des patients présentant des douleurs abdominales (Reynolds et al., 1982 ; Saab et al., 1998). Les signes courants sont les nausées et les vomissements, la fièvre, l'absence de bruits intestinaux et la distension abdominale (Reynolds et al., 1982).

La pancréatite peut être associée à des antécédents de thrombose et de vascularite cutanée (Makol et al., 2010). Une pancréatite récurrente se produit chez 43 % des patients, tandis qu'une pancréatite chronique a été trouvée chez 14 % des patients (Izzedine et al., 2005).

Les corticostéroïdes ont été suggérés comme étant la cause de la pancréatite (Pollak et al., 1958). Cependant, la pancréatite a été décrite chez des patients atteints de LES ne prenant pas de corticostéroïdes (Reimenschneider et al., 1968).

La mortalité globale de la pancréatite dans le LES est de 27%, associée en particulier à l'atteinte du système nerveux central et du cœur, à l'hypocalcémie, aux faibles taux de complément et aux complications pancréatiques (Nesher et al., 2006).

3-7-a-8. Péritonite et ascite : La péritonite lupique primaire est rare, se produisant parfois sans ascite et répondant aux corticostéroïdes (Wakiyama et al., 1996). Elle peut se développer rapidement au cours d'une poussée de lupus généralisée, associée à des douleurs abdominales simulant un abdomen chirurgical, bien que les signes cliniques puissent être masqués par un traitement immunosuppresseur.

Le LES prédispose à l'ascite due à une infection, un infarctus intestinal, une perforation, une pancréatite, une vascularite mésentérique ou une sérosite (Medina et al., 1987). L'ascite chronique liée au lupus peut être due à un syndrome néphrétique, une insuffisance cardiaque, une entéropathie protéique, une péricardite constrictive, une péritonite lupique ou des infections indolentes comme la tuberculose (Lee CK et al., 2002).

La péritonite lupique chronique se manifeste par une ascite indolore qui se développe progressivement, même en cas de contrôle des autres manifestations lupiques (Schousboe et al., 1988). La péritonite lupique aiguë ou chronique peut répondre aux corticostéroïdes ou nécessiter un traitement supplémentaire par cyclophosphamide.

3-7-b. Atteinte hépatique :

Une hépatomégalie est observée chez 39 à 40 % des patients atteints de LES et une splénomégalie chez 6 % d'entre eux (Runyon et al., 1980 ; Kofman et al., 1955).

Des anomalies des tests de la fonction hépatique sont observées dans 23% à 79% des cas (Runyon et al., 1980 ; Miller et al., 1984).

L'hépatite auto-immune se caractérise par une hépatite d'interface, une hypergammaglobulinémie et des auto-anticorps. Parmi les 3 types, le type 1, le plus fréquent, est l'hépatite lupoïde classique décrite dans les années 1950 avec une hépatite chronique active, un infiltrat lymphocytaire des zones périportales et les critères du LES. Parmi les personnes atteintes d'hépatite auto-immune, seuls 10 % remplissent les critères du LES (Hall et al., 1986).

Parmi les patients atteints de LES, 2,4 % à 4,7 % présentent une hépatite chronique active qui ne peut être attribuée qu'au lupus et qui est fortement corrélée à la présence d'anticorps dirigés contre la protéine P ribosomique (Arnett et al., 1995).

- **3-8. L'atteinte cardiaque dans le LES :**

Le cœur est fréquemment touché par le lupus érythémateux systémique. Grâce à des méthodes très sensibles d'investigation cardiovasculaire, la prévalence de l'atteinte cardiaque dans le LES est supérieure à 50 % (D'Cruz et al., 2001 ; Kao et al., 2002).

Toutes les structures cardiaques peuvent être concernées : péricarde, endocarde, myocarde, artères coronaires et tissu de conduction.

3-8-1. Péricardite : La péricardite est l'une des manifestations les plus caractéristiques de la maladie et fait partie des critères de classification ARA/ACR du LES. Les études échocardiographiques montrent des anomalies du péricarde chez 11 à 54 % des patients atteints de LES (Doria et al., 2004).

3-8-2. Myocardite : La myocardite est le trait le plus caractéristique de l'atteinte myocardique dans le LES. Cependant, chez les patients atteints de LES, le dysfonctionnement du myocarde peut être la conséquence d'autres caractéristiques, notamment la coronaropathie due à une athérosclérose prématurée, l'hypertension, l'insuffisance rénale, la valvulopathie et la toxicité de médicaments tels que le cyclophosphamide et la chloroquine (D'Cruz et al., 2001 ; Kao et al., 2002).

De nos jours, la myocardite cliniquement manifeste est peu fréquente, rapportée dans 7-10% des cas (Bulkley et al., 1975 ; Roberts et al., 1999), probablement en raison de l'introduction

de la corticothérapie. Cependant, comme pour les autres manifestations cardiaques, l'atteinte subclinique est probablement plus fréquente.

3-8-3. Endocardite : de Libman-Sacks : reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL. Les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du cœur gauche. Cette endocardite expose à des complications : dégradation hémodynamique ; thromboses valvulaires source d'embolies artérielles (CEDEF., 2012).

3-8-4. La maladie coronarienne (MC) (Coronary artery disease (CAD)) :

La prévalence de la coronaropathie varie de 6 à 10 % (Toloza et al., 2004) et, chez les patients atteints de LES, le risque de développer une coronaropathie est 4 à 8 fois plus élevé que chez les témoins. Chez les jeunes femmes, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 50 (Manzi et al., 1997).

Sur le plan histologique, la coronaropathie se caractérise par deux éléments majeurs :

1- de grands infarctus transmuraux fréquemment dus à une plaque athérosclérotique d'au moins une des trois principales artères coronaires extra-murales et plus rarement à une embolie ;

2- de petites zones de nécrose adjacentes à de petites artères coronaires intramurales dont la lumière semble restreinte et les parois infiltrées par des cellules inflammatoires.

Différents mécanismes jouent un rôle dans le développement de la coronaropathie. Il s'agit de l'athérosclérose, de l'artérite coronaire, des événements thrombotiques avec ou sans aPL, du vasospasme ou de l'embolisation de matériel valvulaire et de l'hypertension (Bulkley et al., 1975 ; Doherty e al., 1985).

3-8-5. Anomalies du rythme et du tissu de conduction :

La tachycardie sinusale est l'anomalie du rythme la plus fréquente et est assez courante chez les patients atteints de LES. Le bloc auriculo-ventriculaire et le bloc de branche sont également observés. Cependant, ils sont rares chez les adultes (Comı´n-Colet et al., 2001) et ne se produisent que chez 2 % des enfants nés de mères ayant des anticorps anti-Ro/SSA. Les anomalies du rythme et de la conduction sont le plus souvent asymptomatiques ou peuvent entraîner des plaintes légères comme des palpitations ou de la fatigue (Brucato et al., 2002).

- **3-9. Une atteinte psychiatrique et neurologique :**

L'implication neuropsychiatrique dans le lupus érythémateux systémique (The neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (NPSLE)) est un défi pour les cliniciens, tant au niveau diagnostique que thérapeutique. Bien qu'en 1999, l'American

College of Rheumatology (ACR) ait proposé un ensemble de définitions pour 19 syndromes de NPSLE, avec l'intention d'homogénéiser la terminologie à des fins de recherche et de pratique clinique, la prévalence du NPSLE varie largement selon les différentes séries et est estimée entre 37 et 95% (Irene Carrión-Barberà et al., 2021).

Les manifestations sont très hétérogènes. Le système nerveux central (SNC) est plus fréquemment atteint que le système nerveux périphérique (SNP).Ces manifestations peuvent être à type de :

- ✓ Céphalée
- ✓ Maladie cérébrovasculaire
- ✓ Dysfonctionnement cognitif
- ✓ Troubles convulsifs et épilepsie
- ✓ Troubles du mouvement
- ✓ État de confusion aiguë
- ✓ Troubles psychiatriques (anxiété, psychose, dépression) : 20% cas est peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aigue. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement divers (neurolupus, complication du traitement corticoïde) (CEDEF., 2012).
- ✓ Méningite aseptique
- ✓ Maladie démyélinisante
- ✓ Myélopathie (myélite transverse)
- ✓ Thrombose du sinus veineux cérébral (Irene Carrión-Barberà et al., 2021).

*** 3-10. Une atteinte ophtalmologique :** Les manifestations oculaires du LES varient d'un patient à l'autre et peuvent être corrélées à l'activité de la maladie systémique. L'atteinte oculaire est modérément fréquente dans le LES et peut menacer la vision (Peponis et al., 2006). Les résultats peuvent inclure des anomalies de la paupière, des annexes oculaires, une kératoconjonctivite sicca (KCS), une iridocyclite, une vasculite rétinienne, un trouble vaso-occlusif, une choroïdopathie et une neuropathie optique. La kératoconjonctivite sicca est la manifestation la plus courante, tandis que les atteintes rétiniennes et choroïdiennes sont les plus associées à la perte de vision (Palejwala et al., 2012 ; Sivaraj et al., 2007).

4- Manifestations biologiques :

Retrouve habituellement :

*** Un syndrome inflammatoire biologique :** élévation de la vitesse de sédimentation (VS), hyper-fibrinémie, hyper alpha-2-globulinémie. La protéine C réactive (CRP) reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante.

*** Une Hypocomplémentémie sérique :** surtout au cours des poussées avec une diminution franche de l'activité hémolytique CH50 ainsi que des franches C1q, C3, C4.

*** Un facteur rhumatoïde (+)** (non spécifique du lupus) (CEDEF., 2012).

5- Lupus et Grossesse :

La survenue d'une grossesse au cours du lupus systémique est une situation fréquente qui reste associée à une morbi-mortalité maternelle et fœtale plus importante que dans la population générale. Les complications incluent les poussées lupiques, les complications obstétricales (pertes fœtales, retard de croissance in utero, pré-éclampsie, prématurité) et le lupus néonatal. (Guettrot-Imbert et al., 2015).

*** Risques materno-fœtaux :**

• Poussée évolutive au cours de la grossesse ou du post-partum. (Tower et al., 2013 ; Clowse et al., 2005).

• Hypertension artérielle (HTA) (Bramham et al., 2012).

* Atteinte rénale est également un facteur de risque de complications obstétricales. (Bramham et al., 2012 ; Smyth et al., 2010).

• Thrombose articulaire ou veineuse profonde chez la mère. (Costedoat-Chalumeau et al., 2012).

• Hémorragie du post-partum (Costedoat-Chalumeau et al., 2012).

• Pré-éclampsie (PE) et syndrome HELLP (Haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet syndrome) (Schramm e al., 2014)

• Prématurité. (Bramham et al., 2012).

• Retard de croissance intra-utérin (RCIU) (Gladman et al., 2010 ; Saavedra et al., 2012).

•Risque de pertes fœtales. (Shand et al., 2012).

*La mortalité maternelle est multipliée par 20 chez les patientes lupiques (Clowse et al., 2008).

*** Contre-indication à une grossesse au cours du lupus :**

• Hypertension artérielle pulmonaire majeure.

• Atteinte respiratoire restrictive (capacité vitale forcée < 1 litre).

• Insuffisance cardiaque.

• Insuffisance rénale chronique (créatinine > 2,8 mg/dL).

• Atteinte rénale évolutive.

• Antécédents de pré-éclampsie sévère ou de HELLP syndrome.

• Accident vasculaire dans les six derniers mois.

• Poussée lupique sévère au cours des six derniers mois.

6- Lupus néonatal :

Le lupus érythémateux néonatal est un syndrome peu fréquent, qui est causé par le passage transplacentaire d'auto-anticorps maternels dirigés contre les auto-antigènes A ou B du syndrome de Sjögren (anti-SSA/SSB). La présentation clinique comprend des lésions cutanées distinctives ressemblant à celles observées dans le lupus érythémateux systémique, une maladie hépatobiliaire et des cytopénies, qui disparaissent avec la disparition des auto-anticorps maternels. La présentation la plus grave est un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire total, qui commence pendant le deuxième trimestre de la gestation et est irréversible. Le risque d'avoir un enfant atteint de lupus érythémateux néonatal chez les mères dont le test est positif pour les auto-anticorps aux auto-antigènes du syndrome de Sjögren est d'environ 2 % pour les premières grossesses ou si les bébés précédents étaient en bonne santé. Le risque est environ décuplé si un enfant précédent a souffert de syndrome de lupus érythémateux néonatal. Le diagnostic de lupus érythémateux néonatal est posé lorsque la mère présente des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes du syndrome de Sjögren, et que le fœtus ou le nouveau-né développe un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire, ou le nouveau-né développe

l'éruption cutanée typique ou des manifestations hépatiques ou hématologiques en l'absence d'autre explication. Une échocardiographie fœtale entre la 16e et la 26e semaine de gestation est conseillée chez les mères présentant des auto-anticorps contre les auto-antigènes de Sjögren. La détection d'un rythme cardiaque fœtal lent ou le diagnostic postnatal d'un bloc cardiaque auriculo-ventriculaire justifient un test maternel immédiat pour ces auto-anticorps s'ils n'ont pas été testés auparavant (Vanoni et al., 2017).

7- Critères de classification et du diagnostic de LES :

Tableau 13 : Critères de l'ACR (1997) pour le diagnostic de lupus (4 /11 critères nécessaires) (Hochberg., 1997).

• Rash malaire
• Lupus discoid
• Photosensibilité
• Ulcérations orales ou nasopharyngees
• Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
• Pleurésie ou péricardite
• Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
• Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)
• Atteinte hématologique:
▪ anémie hémolytique
▪ ou leucopénie < 4000/µl constatée a 2 reprises
▪ ou lymphopénie < 1500/µl constatée a 2 reprises
▪ ou thrombopénie < 100 000/µl, en l'absence de drogues cytopeniantes
• Titre anormal de facteurs anti-nucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
• Perturbations immunologiques:
▪ Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif
▪ ou anticorps anti-Sm
▪ ou présence d'anticorps anti-phospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée a 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique
▪ ou titre anormal d'anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

*** Critères de classification SLICC/ACR (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) 2012 du LES : (**Hochberg., 1997).

7-1. Critères cliniques (N=11) :

- Lupus cutané aigu (rash malaire, lupus bulleux, rash maculo-papuleux, rash photosensible)
- Lupus cutané chronique (discoïde localisé ou généralisé, verruqueux, panniculite, muqueux, tumidus, engelure, chevauchement avec lichen plan)
- Ulcérations orales (bouche, langue,…) ou nasales
- Alopécie non cicatricielle.
- Synovites (≥ 2 arthrites) ou arthralgies (≥ 2 articulations) avec raideur matinale > 30minutes.
- Sérites : pleurésie sèche ou liquidienne ou péricardite.
- Atteinte rénale : protéinurie / créatininurie ≥ 500 mg/24 heures ou cylindres hématiques.
- Atteinte neurologique : convulsions, psychose, multinévrite, neuropathie périphérique ou des nerfs crâniens, état confusionnel.
- Anémie hémolytique.
- Leucopénie (<4000/mm³ au moins une fois) ou lymphopénie (<1000/mm³ au moins une fois).
- Thrombopénie (<100000/mm³ au moins une fois).

7-2. Critères immunologiques (N=6) : (Hochberg., 1997).

- FAN à taux significatif
- Anti-ADN natif à taux significatif (si ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) : exige 2 fois la limite supérieure de la normales du laboratoire)
- Anti-Sm
- Anti-phospholipides
    - Anticoagulant circulant lupique

- Fausse sérologie syphilitique
- Anti-cardiolipine à taux moyen ou élevé
- Anti-β2-glycoprotéine 1 (anti-β2-GP1)

- Hypocomplémentémie
  - C3
  - C4
  - CH50
- Test de Coombs érythrocytaire positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

❖ **Un patient est classé Lupus systémique si :**

4 critères dont 1 clinique et 1 immunologique ou atteinte rénale lupique (histologique) et présence d'ADN ou d'anti-ADN natif.

Tableau 14 : tests de laboratoire pour le diagnostic de LES : (SATO et al., 2006).

Vitesse de sédimentation et la protéine C – réactive (CRP)
Urée, créatinine et protéinurie de 24 heures
Urine
Détermination du complément sérique et test pour doser les C3 et C4
Recherche des anticorps antinucléaires Test

CHAPITRE 2 :
Physiopathologie de LES

1-Physiopathologie de LES :

Le **LES** est une maladie auto-immune, ce qui suggère un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire. Globalement, Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale.

La pathogenèse du LES est principalement due à une déficience de plusieurs mécanismes immunologiques, y compris le fonctionnement inapproprié du système inné, une altération des mécanismes d'auto-tolérance et un défaut de la clairance des cellules apoptotiques (Rahman et al., 2008) (Figure 18):

* Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des cellules immunitaire (CI)).

* Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs (neutrophil extracellular trap) ; (Mathian et al., 2014).

* Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ; (Mathian et al., 2014).

* Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ; (Mathian et al., 2014).

* Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ; (Mathian et al., 2014).

* L'IFNα est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp) et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ; (Mathian et al., 2014).

* BLyS (B-Lymphocyte Stimulator) augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;

* Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place. (A. Mathian et al. (2014)).

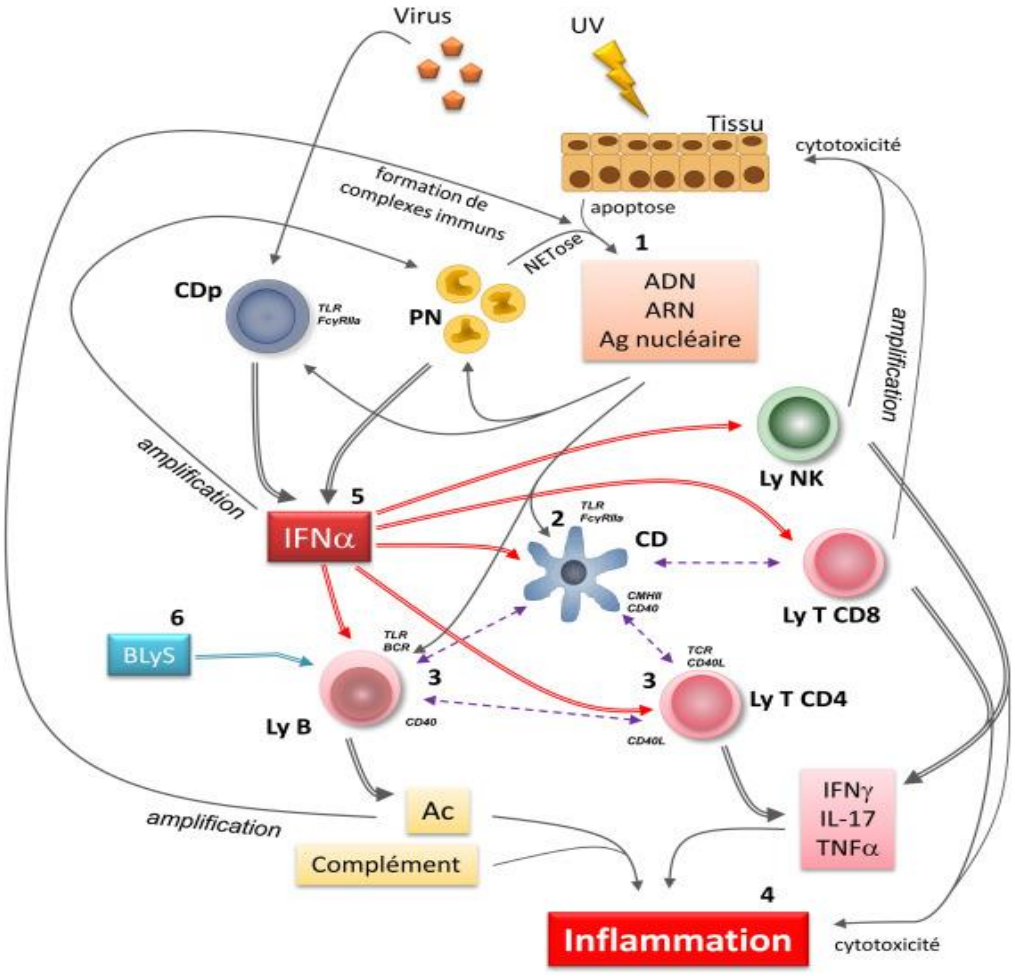


Figure 18 : Physiopathologie du lupus systémique.

(Mathian et al., 2014).

1-1. Facteurs génétiques :

La composante génétique joue un rôle central dans l'étiologie du LES, plusieurs gènes contribuant au déclenchement de la maladie (tableau 15). La majorité des variations génétiques, y compris les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP), associées au LES se trouvent dans les gènes liés à la réponse immunitaire et les variantes du gène HLA (Human leukocyte antigen), ce dernier étant le facteur de risque génétique le plus connu non seulement pour le LES mais aussi pour les maladies auto-immunes en général (Tsokos., 2011 ; Criswell., 2008). Les SNP associés au LES peuvent être regroupés selon la fonction du gène et leur influence sur la susceptibilité à la maladie. Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont permis d'augmenter le nombre de gènes nouvellement associés au LES en dehors de la gamme HLA et les études d'association génétique sont des outils puissants pour confirmer ces associations, y compris l'analyse des caractéristiques cliniques de la

maladie comme le montre le tableau 16. Dans ce chapitre, nous décrivons les anciens et nouveaux gènes de susceptibilité au LES ainsi que les associations avec les manifestations cliniques hétérogènes de la maladie. (De Azevedo Silva., 2014). Les études familiales montrent que, si la concordance entre jumeaux hétérozygotes est d'environ 5 %, elle passe à 25–50 % pour les jumeaux homozygotes (Moser el al., 2009). Dix pour cent (10%) des patients atteints d'un **Lupus systémique (LS)** ont au moins un autre membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique. Les modèles murins ont confirmé le rôle important de la génétique puisque l'invalidation ou la surexpression d'un seul gène codant pour une molécule impliquée dans la clairance des corps apoptotiques, la cascade du complément, l'activation ou la survie lymphocytaire peut induire un lupus (Liu et al., 2006). Chez l'homme, quelques mutations monogéniques sont associées au développement d'un **LS**, très souvent à début pédiatrique (Bader-Meunier el al., 2013). C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Le déficit en C1q est responsable d'une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns avec l'accumulation d'auto-antigènes lupiques (tableau 15)

Le déficit en C4 est associé à une altération de la déplétion des lymphocytes B auto-réactifs. Une équipe japonaise a rapporté le cas de deux patients lupiques porteurs de mutation hétérozygote sur le gène de la DNase1 (Yasutomo el al., 2001). Cette découverte a été complétée par une autre équipe qui a publié plusieurs cas de lupus familiaux pédiatriques porteurs de mutations dans le gène de la DNase1L3, une des trois DNases homologues de la DNase1 (Al-Mayouf el al., 2011). Plus récemment les mutations de deux pathologies héréditaires à début pédiatrique avec des manifestations lupiques ont été identifiées. Ces pathologies sont associées à une surexpression d'IFNα, certains auteurs les regroupant avec le déficit en C1q sous le terme d'interféronopathie de type I (Crow., 2011). **La première**, le syndrome d'Aicardi-Goutières, se manifeste par une encéphalopathie inflammatoire précoce avec des calcifications des noyaux gris centraux parfois associées à une fièvre et des manifestations auto-immunes de type cytopénie, lupus ou syndrome des anti-phospholipides (Ramantani el al., 2010). L'augmentation de l'IFNα dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est très évocatrice de cette maladie. Les mutations sont homozygotes ou hétérozygotes composites et touchent des gènes codant pour des protéines impliquées dans le catabolisme intra-cytoplasmique des acides nucléiques (exonucléase (TREX1), ribonucléases (RNASE H2A, 2B et 2 C), adénosine déaminase (ADAR1) ou une protéine qui se lie aux acides nucléiques et qui n'a pas d'activité de nucléase (SAMDH1) (Tableau 15). **La deuxième**, la

spondylenchondrodysplasie (SPENCD), se manifeste par un retard statural secondaire à une dysplasie osseuse avec des atteintes neurologiques, des calcifications des noyaux gris centraux et des manifestations auto-immunes de type lupique. Le gène responsable de cette maladie code pour une phosphatase acide tartrate résistante (Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRAP) (Briggs et al., 2011). Une famille comportant plusieurs membres atteints de lupus avec des taux sériques élevés d'IFN α dont la cause pourrait être la duplication du locus de l'IFN α a également été rapportée (Zhuang et al., 2006).

Dernièrement, la mutation d'un gène codant pour la protéine kinase C delta vient d'être décrite comme la cause d'un lupus systémique monogénique de transmission récessive avec une résistance à l'apoptose et une augmentation de la prolifération des lymphocytes B (Belot el al., 2013). Ces lupus secondaires à des anomalies monogéniques sont exceptionnels. En effet, les anomalies génétiques identifiées dans le **LS** sont plutôt d'ordre polygénique. Les études d'association cas-témoins et notamment, à partir de 2008, les études de type Genome-Wide Association Studies (GWAS) sur le génome entier ont permis de découvrir plusieurs loci de prédisposition au LS (Graham el al., 2008). Les loci et les gènes identifiés ne rendent compte que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du **LS (**Manolio et al., 2009).

* Les gènes connus codent pour des protéines qui ont un rôle dans le système immunitaire. (Alarcon-Riquelme., 2005). Ils peuvent être regroupés arbitrairement en 5 catégories :

- 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 (Tsokos., 2011).

Il s'agit, par exemple, des gènes des récepteurs pour la portion Fc des IgG, des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et des composants précoces de la cascade du complément, du gène CD3ζ et de gènes de cytokine (IL-10 par exemple)· Un risque accru de **LS** est associé à des polymorphismes fonctionnels particuliers dans le locus des gènes de la protéine C réactive ainsi que dans celui du gène de la molécule de co-stimulation inhibitrice Programmed Cell Death 1 (PDCD1). (Prokunina et al., 2002).

Des loci sur le chromosome X, sans lien avec le système hormonal, semblent impliqués et pourraient expliquer la prédominance féminine du lupus ainsi que l'augmentation de la prévalence du LS chez les patients atteints d'un syndrome de Klinefelter (47, XXY). Les gènes en cause sont mal connus. Deux grandes études indépendantes ont montré qu'un

haplotype particulier d'Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5), constituait un facteur de risque important de LS. (Graham el al., 2006). Ces données ont été confirmées par d'autres équipes qui ont également identifié d'autres polymorphismes d'IRF5 à risque (tableau 15), en majorité dans des populations caucasiennes. Les IRF constituent une famille de facteurs de transcription qui régulent la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont l'IFNα. Ils sont stimulés par les récepteurs membranaires de type Toll et les récepteurs intra-cytoplasmiques reconnaissants des motifs d'acides nucléiques viraux ou bactériens (les hélicases de type RIG [RIG-1, MAD5], les récepteurs de type NOD et le récepteur DAI).

Les IRF sont impliqués dans la défense innée antimicrobienne, la prolifération, la survie et la différentiation cellulaire.

Certains polymorphismes d'IRF5, rencontrés plus fréquemment chez les patients lupiques (Tableau 15), sont associés à la surexpression d'IRF5 et d'IFNα (Sigurdsson et al., 2005 ; Niewold et al., 2012).

Des haplotypes particuliers d'IRF7 et 8 sont aussi associés au **LES** (Tableau 14) et à une augmentation de la sécrétion d'IFNα (Salloum et al., 2011).

Tableau 15 : Principaux gènes associés au lupus (d'après Rasmussen et al., 2011).

	Gène :	Race :
Gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	HLA-DR2 et DR3	EU, AS
	Composants du complément C1q, C4A et B et C2	EU, AS
Gènes impliqués dans la fonction des cellules dendritiques et la voie des interférons de type 1	STAT1, STAT4	EU, AS, HI
	IRAK1, MECP2	EU, AS, HI
	TNFAIP3	EU, AS
	TNIP1	EU, AA, AS, HI
	IRF5	EU, AA, AS, HI
	KIAA1542/PHRF1	EU, AA
Gènes impliqués dans la clairance des complexes immuns et l'immunité innée	FcGR2A-FcGR3A	EU, AA, AS
	FcGR3B	EU, AS
	CRP	EU, AA
	ITGAM-ITGAX	EU, AS, HI
	TREX1*	EU
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes T et leur signaling	PTPN22	EU
	TNFSF4(OX40L)	EU, AS, HI
	RASGRP3*	AS
Gènes impliqués dans la fonction des lymphocytes B et leur signaling	BANK1	EU, AA, AS, HI
	PRDM1, ATG5	EU, AS
	IKZF1	AS
	BLK	EU, AA, AS, HI
	LYN	EU
	IL10	EU
	ETS1	AS
Non caractérisés	NMNAT2	EU
	HIC2-UBE2L3	EU, AS
	PXK	EU
	UHRF1BP1	EU, AS
	JAZF1	EU
	XKR6	EU, AS
	LRRC18-WDFY4	AS
	SLC15A4	AS
	PP2CA	EU, AS, HI

EU: European (Européenne); AA: Black (Noir); AS: Asian (Asiatique); HI: Hispanic (Hispanique)

Tableau 16 : Gènes de susceptibilité associés aux manifestations cliniques du LES. (De Azevedo Silva et al., 2014)

Manifestations cliniques et gènes de susceptibilité			
Caractéristiques du LED	**Définition**	**Gène**	**Références**
Lésions cutanées	Une éruption cutanée sur le visage (joues et nez), souvent en forme de papillon	*IL-10, RASGRP3, VDR, CTLA-4, XRCC1, STK17A, TYK2.*	Suárez A, et al. 2005 / He C. F, et al.2010 / De Azevêdo Silva J, et al. 2013./ Warchol T, et al. 2012./ Li P, et al. 2011.
Photosensibilité	Réaction à la lumière du soleil entraînant une nouvelle éruption ou aggraver une éruption existante	*XRCC1, TYK2.*	Warchol T, et al. 2012 /Lin Y, et al. 2009./ Li P, et al. 2011.
Aphtes buccaux	Ulcères à l'intérieur de la bouche ou ulcères nasopharyngés.	*STAT4*	Taylor K, et al. 2008
Arthrite	Douleur et gonflement de deux articulations ou plus plusieurs articulations	*TNFSF4, VDR, STK17A*	/Lin Y, et al. 2009,/ De Azevêdo Silva J, et al. 2013,/ Fonseca A.M.S, et al. 2013.
Sérosité	Pleurite ou péricardite	*RASGRP3*	He C. F, et al.2010
Troubles rénaux	Plaques de protéines ou de cellules persistantes dans l'urine	*PDCD1, PTPN22, TNFSF4, VDR, CTLA-4, IRF5, TLRs, STAT4*	Moez P, et al. 2012/ Mostowska A, et al. 2013 / Sugimoto K.; et al. 2008.
Trouble neurologique	Crises d'épilepsie ou psychose	*IL-10, XRCCI, XRCC3, XRCC4*	Chen J. Y, et al. 2006. / Rood M. J, et al. 1999. / Bassi C, et al.2008.
Troubles hématologiques	Anémie, leucopénie, lymphopénie ou thrombocytopénie	*FYB*	Addobbati C, et al.2013
Trouble immunologique	Positivité pour les anticorps anti-dsDNA, anti-Sm, ou d'anticorps antiphospholipides	*IL-10, PRL, FYB, TNFSF4, RASSGRP3, BANK1, VDR, XRCC1, XRCC3 et XRCC4, STK17A, IRF5, STAT4*	, He C. F, et al.2010./ De Azevêdo Silva J, et al. 2013. / Cherian, T. S, et al. 2012.
Gravité et activité de la maladie	Modulation de la phase active avec les symptômes Aggravation	*IFIH1, VDR, IRF5 et STAT4*	De Azevêdo Silva J, et al. 2013/ Stone, R. C, et al. 2013

1-2. Facteurs environnementaux:

Des facteurs environnementaux initiant ou favorisant le développement du lupus systémique ; Plusieurs facteurs externes favorisent le développement du **LS** : (Mc Clain et al., 2005).

*Les rayons ultra-violets.

*Infections virales (notamment le virus *d'Epstein-Barr (EBV), Cytomégalovirus (CMV), Human papillomavirus (HPV), parvovirus B19*).

*Certains médicaments (Hydralazine et Procaïnamide). (Feng el al., 2010).

*Tabac, alcool, stress, cosmétiques et vaccin…etc.

Ces facteurs environnementaux associés à d'autres événements aléatoires n'enclencheraient la « réaction lupique » que si le système immunitaire y est génétiquement prédisposé. Les mécanismes précis par lesquels ces facteurs induisent ou accélèrent la réponse auto-immune sont partiellement connus.

1-2-1. Les rayons ultra-violets : favorisent l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques.

1-2-2. L'infection virale :

Les infections virales, bactériennes ou parasitaires semblent jouer un rôle majeur en tant que déclencheurs d'une réponse immunitaire aberrante (Doria et al., 2008 ; Michlewska et al., 2007). L'activation non spécifique des cellules B autoréactives à faible affinité, qui se produit pendant les infections, entraîne la production de divers auto-anticorps, mais il n'est pas certain que ce phénomène puisse déclencher le développement de maladies auto-immunes. Ce qui a été démontré, c'est que les infections chroniques peuvent activer les cellules B autoréactives et induire leur différenciation en cellules mémoire, ce qui déclenche l'auto-immunité chez les personnes prédisposées à l'auto-immunité (Soulas et al., 2005). L'hypothèse selon laquelle les agents infectieux pourraient représenter l'événement déclencheur de l'auto-immunité chez les patients atteints de maladies du tissu conjonctif, y compris le lupus érythémateux systémique (LES) (Zandman-Goddard et al., 2005), est étayée par des preuves cliniques, épidémiologiques et expérimentales claires. D'autre part, au cours du LES, de nombreuses infections peuvent survenir en raison d'anomalies de la réponse immunitaire ou d'un traitement immunosuppresseur.

Un nombre croissant de données expérimentales et cliniques soutiennent le rôle essentiel des infections dans l'induction et/ou l'exacerbation du LES (Zandman-Goddard et al., 2005). On pense que le LES survient lorsqu'un déclencheur environnemental agit sur un individu génétiquement prédisposé, entraînant l'apparition d'une maladie ; et la perte de tolérance aux

protéines natives (Zandman-Goddard et al., 2005). Des virus tels que le ***Cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV) et Parvovirus B19*** sont fréquemment impliqués comme déclencheurs environnementaux dans le LES et l'auto-immunité (Zandman-Goddard et al., 2005).

1.2.2.a. Infection bactérienne

Les bactéries sont responsables de plus de 80% des infections observées (Gladman et al., 2002 ; Zonana-Nacach et al, 2001). Les bactéries les plus fréquemment impliquées sont **Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae et Escherichia coli**, qui représentent plus de la moitié des infections.

Les sites les plus fréquemment touchés sont les poumons, la vessie, les sinus, la peau, les os et le SNC. Les présentations cliniques vont des infections des tissus mous à la septicémie.

- ***S. aureus*** est un agent pathogène ubiquitaire qui peut entraîner des infections cutanées localisées, des ostéomyélites et des infections de la peau, des pneumonies et des endocardites mais aussi des bactériémies (notamment en présence d'un cathéter veineux central).
- ***S. pneumoniae*** est une cause typique de pneumonie chez les patients atteints de LES ; toutefois, des septicémies et des méningites ont été décrites, en particulier chez les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou des déficiences de la voie précoce du complément. Une cause peu fréquente de méningite, localisée à la base du crâne, est la Lysteria monocytogenes, qui a été signalée chez des patients recevant une forte dose de corticostéroïdes ou un traitement immunosuppresseur (Kraus et al., 1991).
- ***Les bacilles Gram-négatifs*** peuvent causer infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires inférieures et des bactériémies graves et mortelles. Bien que les patients atteints de LES aient une prédisposition aux infections à germes encapsulés, les espèces de Neisseria les affectent rarement. Le dysfonctionnement splénique et les faibles niveaux de complément chez les patients atteints de LES sont responsables de fréquentes infections à Salmonella (en particulier Salmonella enteritidis, choleraesuis et typhimurium), dont la présentation classique est la bactériémie (Tsao et al., 2002).

Dans les pays en développement, ***Mycobacterium tuberculosis*** pourrait infecter plus de plus de 5 % des patients atteints de LES. Les formes miliaires de la tuberculose sont associées à une mortalité élevée. La tuberculose extra-pulmonaire a été rapportée dans 25-30% des cas : os, articulations, reins, tissus mous et SNC sont les sites les plus fréquemment touchés (Yun et al., 2002).

1.2.2.b. Infection virale

- ***L'herpès zostèr* :** l'infection virale la plus fréquente chez les patients atteints de LES est l'herpès zostèr ; en fait, la forme localisée a été signalée chez 40 % des patients. Cependant, dans 11 % des cas, l'herpès zostèr peut être disséminé, en particulier lors d'un traitement avec des glucocorticoïdes à forte dose ou d'autres immunosuppresseurs (Zonana-Nacach et al., 2001 ; Kahl., 1994).
- ***Epstein-Barr virus* :** L'antigène nucléaire 1 de l'EBV pourrait initier l'auto-immunité par le biais d'une réaction croisée entre antigène du virus et antigène du soi car l'EBV partage une séquence épitopique commune avec les auto-antigènes SSA/Ro et anti-Sm (mimétisme moléculaire) (McClain MT, Heinlen LD, et al. (2005)).
- ***Cytomégalovirus* (CMV) :** Les infections à CMV sont rarement observées et les patients traités par une forte dose d'immunosuppresseurs ou par plasmaphérèse sont les plus fréquemment touchés. La pneumonie ou l'encéphalite due au CMV a un taux de mortalité très élevé ; les autres manifestations cliniques qui peuvent survenir : pancréatite, la colite ou le syndrome hémophagocytaire (Sakamoto et al., 2002).
- ***L'hépatite C* :** Une analyse récente, comparant la prévalence du virus de l'hépatite C (HCV) chez les patients atteints de LES à celle observée dans la population générale des États-Unis (US) en tant qu'échantillon de population ainsi que dans un groupe témoin de donneurs de sang, a montré que la fréquence de l'infection au VHC chez les patients atteints de LES était significativement plus élevée que dans la population générale américaine ou dans le groupe témoin de donneurs de sang (10 % contre 1,3 % ou 0,13 %). contre 1,3 % ou 0,13 %, respectivement) (Ahmed et al., 2006). A l'inverse, Mercado et al n'ont montré aucune différence dans la prévalence du virus de l'hépatite B (VHB) et du (VHC) chez les patients atteints de LES par rapport aux sujets sains.
- ***Le virus de l'immunodéficience humaine* (VIH) :** le VIH chez les patients atteints de lupus a été signalé avec une faible comorbidité. Le faible taux de cette comorbidité pourrait être dû à l'effet immunosuppresseur du VIH, qui pourrait inhiber le développement du LES. En fait, dans de nombreux cas rapportés dans la littérature, il a été observé une amélioration des manifestations du LES après l'infection par le VIH ainsi qu'une recrudescence de la maladie après une récupération immunologique due à la thérapie antirétrovirale. Il convient de noter que des anticorps polyréactifs de faible affinité contre les petites ribonucléoprotéines nucléaires (snRNP), notamment anti-U1-

RNP, anti-Sm, anti-Ro/SSA ou anti-LA/SSB, ont été observés chez les patients infectés par le VIH (Zandman-Goddard et al., 2005).

1.2.2.c. Infection fongique

Un traitement prolongé par des agents immunosuppresseurs ou des glucocorticoïdes et, plus récemment, le recours à l'autogreffe de cellules souches pourraient être responsables de l'augmentation du taux d'infections fongiques chez les patients atteints de LES.

- Les infections à ***Candida spp.*** sont les infections fongiques les plus fréquemment observées chez les patients atteints de LES ; elles sont généralement localisées dans les muqueuses buccales et œsophagiennes ou dans les voies urinaires, mais la forme disséminée est décrite en association avec un taux de mortalité élevé (Zonana-Nacach et al., 2001).
- ***L'aspergillose invasive*** a été décrite chez des patients atteints de LES ; elle provoque généralement des infiltrats pulmonaires, mais le diagnostic différentiel avec d'autres infections ou manifestations lupiques est parfois difficile, ce qui entraîne un retard de diagnostic ou la non-reconnaissance de l'infection. La mortalité globale est élevée (80 %), surtout en cas d'atteinte du SNC (Gonzalez-Crespo et al., 1995). Une autre cause fongique d'infection du SNC est la méningite à ***Criptococcus neoformans*** (Hung et al., 2005).
- ***Pneumocystis jiroveci (ex carinii)*** est responsable de pneumonies interstitielles chez les sujets immunodéprimés, et cette complication a été observée chez des patients atteints de LES (Liam et al., 1992). Cependant, elle est plus fréquemment rapportée chez les patients traités par cyclophosphamide lorsque la numération leucocytaire est inférieure à 200/µl.

1.2.2.d. Infection parasitaire

L'infection par ***Toxoplasma gondii*** a été rarement rapportée et il peut être difficile de la différencier des poussées de LES, en particulier de différencier l'encéphalite des manifestations neuropsychiatriques du LES. Le pronostic est généralement défavorable (Zamir et al., 1999). ***Strongyloïdose*** et la ***leishmaniose viscérale*** ont été occasionnellement rapportées chez des patients atteints de LES (Ravelli et al., 2002).

1-2-3. Les médicaments : de nombreux médicaments sont capables d'induire l'apparition d'auto-anticorps généralement de type anti-histones et anti-ADN dénaturé, mais en principe jamais d'anti-ADN natif ou d'anticorps anti-ENA (Extractable Nuclear Antigens = anticorps anti-antigènes nucléaires solubles) (anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Sm, anti-RNP, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-Centromère B).

Il s'agira de Lupus induit, dans le cas de présence de signes généraux : d'atteintes articulaires et péricardiques, mais très rarement d'atteintes cutanées, rénales ou neurologiques.

L'hydralazine et le procaïnamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN ce qui entraine l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T. (Feng el al., 2010).

Il existe aussi d'autres médicaments qui sont incriminés dans l'apparition de la maladie (tableau 17) :

Tableau 17 : Médicaments inducteurs de lupus
(Antonov el al., 2004).

I) Médicaments induisant définitivement un lupus
– Chlorpromazine, D-pénicillamine, hydralazine, interféron alpha, isoniazide, méthyldopa, minocycline, procaïnamide, quinidine, sulfonamides
II) Médicaments induisant probablement un lupus :
– Agents antimitotiques : fluoro-uracile, UFT, tégafur-uracile – Allopurinol, cimétidine – Anticonvulsivants : acide valproïque, carbamazépine, diphénylhydantoïne, éthosuximide, phénytoïne, primidone, triméthadione, zonisamide – Antithyroïdiens : méthimazole, propylthiouracil, thiamazole – Bêtabloquants : acébutolol, aténolol, labétalol, métoprolol, oxprénolol, practolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertalol, timolol – Hydrochlorothiazide – Interféron : alpha, bêta, gamma – Mésalazine, olsalazine, sulfasalazine – Statines : atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, simvastatine – Terbinafine
III) Médicaments suggérés comme inducteurs de lupus :

– acide para-aminosalicylique, captopril, ciprofloxacine, clobazam, clonidine, contraceptifs oraux, déféripone, diltiazem, gemfibrosil, griséofulvine, hydroxyurée, léflunomide, lithium, nitrofurantoïne, oméprazole, pénicilline, phénylbutazone, propafénone, pyrithioxine, réserpine, rifabutine, rifamycine, sels d'or, streptomycine, tétracycline, ticlopidine, tolazamide, triméthadione
IV) Médicaments récemment suggérés comme inducteurs de lupus :
– Bupropion, clobazam, clozapine, étanercept, infliximab, interleukine 2, lisinopril, tocaïnide, zafirlukast

1-2-4. Le tabac : Un des marqueurs de l'activité du lupus érythémateux systémique (LES) est la production **d'Ac anti-ADN natif**. Il a été rapporté que le taux de ces anticorps était significativement corrélé au tabagisme actif des patients atteints de LES. (Freemer et al.., 2006). Dans une étude, menée chez des patients lupiques caucasiens, les fumeurs actifs étaient plus enclins à produire des **Ac anti-ADN natif** que les anciens fumeurs sevrés ou que les non-fumeurs. L'incidence de l'exposition au tabac sur la production de ces Ac était ainsi mise en exergue par rapport à l'importance de l'intoxication tabagique (paquets/années) qui semblait n'avoir que peu d'importance. L'influence de la précocité de l'intoxication tabagique sur l'auto-immunité anti- ADN du fumeur n'est pas tranchée. Alors que certains auteurs suggèrent que fumer durant l'adolescence accroît la susceptibilité à la production d'Ac anti-ADN (Wiencke et al., 1999), d'autres n'observent aucun effet de la précocité du début du tabagisme (Freemer et al., 2006). Mais, plus que le poids des années, le rôle du terrain génétique semble être fondamental dans la possibilité pour le tabac d'induire une exacerbation inappropriée de la réponse auto-immune puis de la pérenniser. (Klareskog et al., 2007). Ainsi, l'influence de l'interaction du tabac avec la présence d'allèles mutés de **PTPN22**, largement étudiés dans la PR et le LES, peut être suspectée. Chez les patients lupiques, le tabagisme actif est associé à une activité plus importante de la maladie. En effet, il a été montré chez 111 patients lupiques (Ghaussy et al., 2003), que l'activité clinique de leur maladie (index SLEDAI) était significativement plus élevée chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs sevrés et non-fumeurs. De même, l'atteinte organique cumulée chez les fumeurs actifs, mesurée selon l'index Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR), tend à être plus importante que chez les non-fumeurs. Les fumeurs actifs lupiques présenteraient également une atteinte cutanée plus sévère. (Freiman et

al., 2004). En revanche, l'intoxication tabagique n'augmenterait pas le risque de survenue d'une néphropathie lupique chez les patientes atteintes de LES. (Mc Alindon et al., 1993).

Chez les patients présentant un fort taux **d'IgG anticardiolipine**, que ce soit dans le cadre d'un LES ou d'un syndrome primaire des antiphospholipides, l'influence du tabagisme a été évaluée sur la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC). Fort logiquement, les patients cumulant ces deux facteurs de risque présentaient de multiples épisodes ischémiques cérébraux toutefois de faible gravité. Il n'y avait pas de corrélation entre le taux d'Ac anticardiolipines et la sévérité clinique des atteintes. (Verro et al., 1998).

1-3. Facteurs endocriniens (Hormonal):

Le rôle des hormones dans le LES suscite un vif intérêt. La prédilection marquée du lupus pour les femmes en âge de procréer et les poussées bien décrites de la maladie lors de changements hormonaux rapides (grossesse, puerpéralité, potentiellement avec des œstrogènes exogènes) soutiennent cette théorie. Au niveau moléculaire, les hormones sexuelles endogènes peuvent moduler les systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Cohen-Solal et al., 2006 ; Grimaldi et al., 2002, Siracusa et al., 2008 ; Zen et al., 2010). Les œstrogènes favorisent la polarisation Th2, caractéristique du LES, par la stimulation de la production de certaines cytokines (IFN-g, IL-4, IL-10, TNF, IL-1 et IL-5). Le site œstrogènes et la prolactine peuvent également stimuler les cellules B autoréactives, favorisant ainsi l'échec de l'autotolérance (Cohen-Solal et al., 2006 ; Grimaldi et al., 2002). Malgré la pléthore d'études impliquant les voies hormonales dans la pathogenèse du LES, les résultats décevants dans les essais cliniques de l'hormonothérapie dans la thérapie hormonale dans le LES.

Pendant des années, l'utilisation d'oestroprogestatifs était déconseillée chez la patiente lupique par crainte d'une exacerbation de la maladie. Deux essais cliniques randomisés n'ont pas validé la toxicité des œstrogènes mais des études observationnelles contradictoires incitent toujours à une certaine prudence quant à leur utilisation au cours du lupus, notamment chez les patients présentant un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) associé à des facteurs de risque vasculaire (thrombose vasculaire, artérielle) (Cohen-Solal et al., 2006).

1-4. Facteurs immunologiques :

On peut présenter les nombreux acteurs de la physiopathologie du lupus en les replaçant dans une boucle d'amplification (Figure 19). Une anomalie de la clairance physiologique des corps apoptotiques et/ou une augmentation de leur production provoquent la stimulation des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pCD). Leur activation entraîne alors une production inappropriée d'interféron- alpha (IFNα). L'IFNα permet la différenciation des monocytes en

cellules dendritiques myéloïdes (mCD), capables de phagocyter du matériel nucléaire et de présenter des auto-antigènes aux lymphocytes T (LT). Ces mCDs peuvent aussi, tout comme les LT précédemment activés, inhiber les fonctions régulatrices des LT régulateurs (LTreg) et supporter la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB). Ce "ménage à trois" va ainsi générer des taux importants d'auto anticorps, capables de se lier aux nucléosomes circulants et ainsi de former des complexes immuns. Ces derniers vont ensuite pouvoir être reconnus par les pCDs (via les TLRs) et perpétrer la production d'IFNα. Ces différents acteurs sont présentés plus précisément ci-dessous.

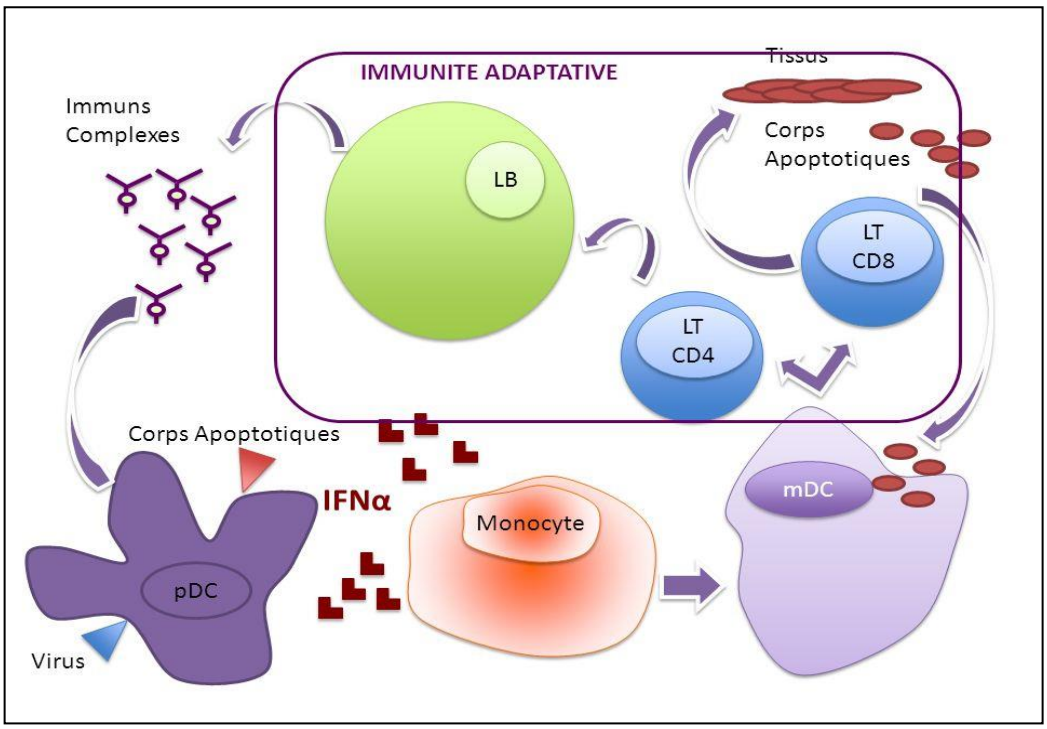


Figure 19 : Cercle vicieux responsable de l'activation inappropriée du système immunitaire au cours du lupus. (Estibaliz Lazaro., 2013).

1-4-1. Défauts quantitatifs et qualitatifs de l'apoptose au cours du lupus :

Une apoptose accélérée des lymphocytes et des monocytes, mais aussi des kératinocytes sous l'effet de l'exposition solaire, a été rapportée, ce qui pourrait être responsable de l'augmentation des quantités de nucléosome circulant chez les patients affectés de lupus. Certains de ces antigènes sont modifiés par le processus d'apoptose. Ces modifications des protéines du "soi" peuvent rendre compte en partie de la perte de tolérance vis-à-vis de certains auto-antigènes. (Munoz et al., 2008).

Différentes molécules sont impliquées dans l'opsonisation physiologique des cellules apoptotiques et leur élimination par les macrophages, notamment les protéines du complément C3, C4, C1q, la protéine C réactive (CRP), la protéine **SAP (Signaling lymphocyte activation molecular [SLAM] associated protein).** En cas de déficit fonctionnel ou pondéral, déficit génétique en complément (C1q, C4, MBL) ou de neutralisation par des anticorps (anti-C1q, anti-CRP, anti-β2-GPI…), il existe une accumulation de corps apoptotiques susceptibles de se transformer en corps nécrotiques et d'induire une réaction inflammatoire avec production d'IL-1, de TNFα et d'IL-12. Une baisse de l'activité DNAse-1 circulante pourrait aussi être à l'origine d'un défaut de clairance des corps apoptotiques (enzyme dégradant l'ADN libéré en excès).

1-4-2.Rôle des cellules de l'immunité innée dans la boucle d'amplification :

A- Causes de la sécrétion d'IFNα :

1- Stimuli exogènes :

Les TLR7 (Toll-like receptor 7) et 9 sont fortement exprimées par les **pCD** et les TLRs 3, 4 et 9 par les **mCD** et les macrophages. Les ligands des TLRs impliqués dans la production d'IFNα sont le RNA double brin pour TLR3, le LPS (Lipopolysaccharide) pour TLR4, le RNA simple brin pour TLRs 7 et 8 et l'ADN CpG (hypométhylé) pour TLR9. L'ADN de virus exogènes persistant à l'état latent pourrait constituer un stimulus exogène important, en particulier l'ADN du virus d'Epstein Barr. Deux hélicases cytosoliques appelées RiG-1 et MDA5 sont aussi capables d'induire la production d'IFNα/β lorsqu'elles fixent l'ARN viral. La voie RiG1/MDA5 est essentielle pour la production d'IFNα/β par les fibroblastes, les mCD et les macrophages, alors que c'est la voie des TLR qui prime pour les pCD.

2- Stimuli endogènes :

Parmi les molécules endogènes capables de fixer les TLRs et de les activer, citons le DNA hypométhylé CpG, les ARN des complexes ribonucléoprotéiques (U-RNA et Y-RNA) qui sont reconnus respectivement par TLR9 et TLR7/8 des endosomes lorsqu'ils ont été endocytés par les pCD via le récepteur FcgRIIα (CD32), sous formes de corps apoptotiques recouverts d'anticorps IgG anti-nucléosomes ou anti-RNPs. Ces complexes immuns peuvent aussi être reconnus par des LB auto-réactifs à la fois par le BCR (reconnaissant l'antigène) et par le FcR. Parmi les protéines endogènes liées à l'ADN des nucléosomes, un rôle important dans la prévention de la dégradation par les DNase est attribué à la protéine HMGB1 (High–mobility group box 1) et à un peptide antimicrobien originaire des polynucléaires neutrophiles appelé LL37. (Richez et al., 2011).

B- Rôle des polynucléaires neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles, sous l'influence de l'IFNα, relâchent des particules appelées NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) formées d'un fragment membranaire et riche en ADN et de protéines de la famille des cathélicidines telle la protéine LL37. Les polynucléaires relâchent leurs NETs qui vont se fixer sur les pCD et soutiennent la production d'IFNα. Par ailleurs, les NETs peuvent aussi stimuler les LB autoréactifs spécifiques de LL37 ou du DNA, stimulant alors la production des auto-anticorps anti-LL37 et anti-DNA. Il existe donc un cercle auto-entretenu IFNα → NETs → IFNα entre polynucléaires neutrophiles et pCD. (Garcia-Romo et al., 2011).

C- Rôle des plaquettes :

Les plaquettes sont activées par les complexes immuns formés d'anticorps anti-ADN et anti-RNP. Elles expriment alors le CD154 (CD40L) qui permet la fixation des plaquettes activées sur les monocytes et les pCD via le récepteur CD40. Cela aboutit encore à une production majorée d'IFNα. (Duffau et al., 2010).

1-4-3. Rôle de l'immunité adaptative :

A- Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires :

Des LT spécifiques de divers antigènes nucléaires ont été isolés du sang de patients lupiques : anti-ADN natif, anti-histones, anti-SmB, SmD, U1 70 kDa, U1-A ou anti-hnRNP-A2. Ces LT augmentent la production d'anticorps pathogènes de type IgG. (Greidinger et al., 2004).

B- Les lymphocytes T régulateurs :

Les LTreg CD4+ CD25+ du sang circulant peuvent résulter non seulement d'une lignée d'origine thymique spécialement dévolue à une fonction régulatrice, mais aussi de LT CD4+

périphériques activés et exprimant, consécutivement à cette activation, le récepteur de l'IL-2. La proportion de cellules T CD4+ CD25+ régulateurs atteint 2 à 5 % des LT circulants.
Des résultats contradictoires ont été publiés quant à leur nombre et fonction au cours du lupus. Pour certains, ce taux diminue au cours des poussées de lupus en comparaison avec les sujets témoins. (Miyara et al., 2005). Avec une corrélation entre le taux de LT CD4+ CD25+ et le taux d'IL-12 produite par les monocytes et les LB. Pour d'autres équipes, le taux de LTreg est augmenté. (Horwitz., 2010).

C- Les lymphocytes T CD8+ :

Ils peuvent agir comme des effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et de générer de grandes quantité de nucléosomes et des fragments auto-antigéniques uniques reconnus par les auto-anticorps présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires. (Blanco et al., 2005). De manière intéressante, ces LT pourraient être responsables directement de certaines lésions rencontrées dans le LES, notamment dans la néphrite lupique où ils ont une localisation péri-glomérulaire et corrèlent à la gravité de l'atteinte rénale. (Couzi et al., 2007).

D- Les lymphocytes B :

Les LB sont d'importants initiateurs et effecteurs de la réponse immunitaire adaptative normale. La perte de tolérance des LB vis-à-vis d'antigènes du soi est une caractéristique essentielle de la physiopathologie du LES, maladie caractérisée par une hypergammaglobulinémie polyclonale et la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes d'origine nucléaire. Ces auto-anticorps conduisent à la formation de complexes immuns qui se déposent dans les tissus, occasionnant une réponse inflammatoire locale et des dommages tissulaires. Les LB sont également des cellules présentatrices d'antigènes, capables d'activer les LT. De plus, les LB activés produisent des cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'inflammation locale, mais également des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) leur faisant jouer un rôle régulateur dans la réponse immune adaptative. Ainsi, il apparaît de façon de plus en plus évidente que les perturbations de l'homéostasie des LB jouent un rôle central dans la pathogenèse du LES selon des mécanismes dépendants mais aussi indépendants de la production d'auto-anticorps (Shlomchik., 2008).

1-5. Les molécules du système HLA impliquées :

La présentation des antigènes aux cellules T spécifiques est assurée par des protéines spécialisées appelées complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Chez les humains, les molécules du CMH sont appelés antigènes des leucocytes humains (HLA)

Les gènes du CMH sont divisés en CMH de classe I, classe II et classe III. Les Gènes de classe I codent pour les protéines HLA de classe I A, HLA-B, HLA-C qui reconnaissent les lymphocytes T CD8; les gènes de classe II codent pour les protéines HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR et reconnaissent les CD4 + T ; les gènes de classe III codent les protéines du système du complément C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 et C9, qui favorise l'activation de la phagocytose, le chimiotactisme et lyse cellulaire. (BRODSKY et al., 2004).

Il est prouvé que les composantes génétiques des haplotypes des molécules du CMH de classe I : HLA-B8 et de classe II : HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQw2 et HLA-DRw1, ont une grande importance à l'imuno-pathologie. En plus des fractions du complément C2 et C4, ont été associées à la classe II HLA DR3 et DR2, respectivement, qui souligne encore l'influence génétique immunitaire (BANU GRANDSON et al., 2006 ; SATO et al., 2006).

1-6. Les marqueurs spécifiques de LES :

1-6-1. Les anticorps antinucléaires : avant la découverte des anticorps anti-nucléaires, c'est la cellule LE (Lupus érythémateux) qui a été un des premiers marqueurs biologiques du lupus. La cellule LE est un polynucléaire neutrophile (le plus souvent) ayant phagocyté le noyau d'une cellule lysée marquée par des anticorps anti-nucléaires (tableau 18) ; sa mise en évidence peut se faire directement dans le sang du patient ou en mettant en contact son sérum, contenant des anticorps anti-nucléaires, avec des polynucléaires d'un sujet sain. (Hargraves et al., 1948).

A- Les anticorps anti-ADN :

Dix ans après leur découverte les anticorps anti-ADN sont retrouvés dans des biopsies rénales de patients atteints de néphrite lupique (tableau 18), rendant probable leur rôle dans le développement de l'atteinte rénale. (Koffler et al., 1967). Mais ils ne sont pas les seuls : d'autres anticorps anti nucléaires (anti- Ro(SSA), anti-La(SSB) et anti-Sm) ainsi que des anticorps anti-C1q ont été retrouvés dans les reins de patients lupiques. (Borchers et al., 2012). Plus tard il a été montré qu'effectivement les lésions tissulaires rénales sont liées notamment au dépôt de complexes immuns au niveau des glomérules. (Hahn., 1998).

B- Les différentes cibles des anticorps anti-ADN :

1-Anticorps anti-nucléosomes :

Les anticorps anti-nucléosomes (tableau 18) sont des anticorps réagissant avec le complexe histones-ADN et pas avec l'ADN seul ou avec les histones seuls. Pour le diagnostic du lupus, selon les études, leur sensibilité varie de 48 à 100% et leur spécificité de 90 à 99%. A des taux élevés, ils sont aussi associes a l'atteinte rénale. (Gomez-Puerta, et al., 2008).

2-Anticorps anti-ADN simple brin :

L'ADN simple brin est aussi appelé ADN dénature (tableau 18), c'est de l'ADN libre. Certains auteurs voient un intérêt dans la recherche de ces anticorps en première intention avant un autre test plus spécifique. (McCloskey et al., 2010). En effet, ceux-ci sont très sensibles mais pas spécifiques ce qui exclue leur recherche exclusive. Or certains tests de recherche d'anticorps anti-ADN double brin sont quasiment aussi sensibles mais plus spécifiques. (Lemarie et al., 2011). Pour ne pas multiplier les techniques la majorité s'accorde donc à penser que la recherche d'anticorps anti-ADN simple brin ne présente pas d'intérêt en pratique courante.

3-Anticorps anti-ADN double brin :

Leur recherche sera privilégiée en pratique car par rapport aux autres, ces anticorps sont assez sensibles, assez spécifiques et utilisables pour le diagnostic et le suivi des patients lupiques. Selon les tests leur recherche est plus ou moins exclusive. La contamination par de l'ADN simple brin ou la recherche simultanée d'anticorps anti-ADN double brin et simple brin peut se voir notamment par les techniques d'ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) et dans une moindre mesure pour le test de Farr (tableau 18) ; ce qui diminue la spécificité de la technique. (McCloskey et al., 2010).

C- Les autres anticorps anti-nucléaires retrouvés chez les patients lupiques :

1. Les anticorps anti-Sm :

Les anticorps anti-Sm (tableau 18) sont dirigés contre de multiples antigènes correspondant à des polypeptides présents dans les small nuclear ribonucleoprotein. Ceux-ci participent à l'épissage de l'ARN messager dans le noyau. Les anticorps anti-Sm doivent leur nom au patient chez qui ils ont été mis en évidence pour la première fois en 1966 : monsieur Smith. Ils ont une sensibilité faible, détectables chez 5 a 30% des patients lupiques. (Migliorini et al., 2005).

Mais une bonne spécificité pour le lupus et, contrairement aux anticorps anti-ADN, ils persistent dans le temps même en cas de rémission.

2. Les anticorps anti-SSA/SSB :

Les anticorps anti-SSA (ou Ro) et anti-SSB (ou La) (tableau 18) ne sont pas spécifiques du lupus mais sont utiles lorsque les anticorps anti-ADN sont absents. On les retrouve aussi dans le syndrome de **Gougerot Sjogren**. Chez la femme enceinte les anti-SSA peuvent être associes a un bloc cardiaque congénital pour le bébé. (Egner., 2000).

3. Les anticorps anti-histones : (tableau 18)

Les histones sont des composants du nucléosome ; on parlera d'anticorps anti-histones pour les anticorps dirigés contre les épitopes présents sur un nucléosome constitue et contre les épitopes présents lorsque les histones sont dénaturés (Gomez-Puerta et al., 2008). On les retrouve dans le lupus (50 à 80% des patients) mais ils ne sont pas spécifiques. Ils sont retrouvés fréquemment dans le lupus induit, (Katz., 2010). Parfois dans d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde.

4. Les anticorps anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigen): (tableau 18)

Cet anticorps a été décrit pour la première fois en 1978. (Miyachi et al., 1978). Il est dirigé contre une protéine de l'ADN polymérase. Il est mis en évidence par IFI (Immunofluorescence indirect) sur cellule **Hep2** (Human Epithelioma cell type 2) puis éventuellement confirmé par double immunodiffusion (immunodiffusion double d'**Ouchterlony** ou test d'**Ouchterlony**). Il est assez spécifique du lupus, surtout à des titres élevés. Cependant souvent d'autres anticorps anti-nucléaires masquent sa présence sur l'IFI Hep2. (Mahler et al., 2012).

5. Les anticorps anti-ribosomes :

Les anticorps anti-ribosomes (tableau 18) forment un groupe hétérogène avec des cibles antigéniques multiples. Ils se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique en IF (immunofluorescence) sur cellules Hep2 ou sur coupe de foie, de rein, d'estomac ou de pancréas de rat. Ils sont peu sensibles et pas très spécifiques du lupus : environ 33 % sont présents dans d'autres pathologies (affections auto-immunes, cancers). (Johanet et al., 2000).
Les anticorps dirigés contre les protéines ribosomales P sont plus spécifiques. Cette spécificité est recherchée par western blot et par immunodot.

6- Les anticorps anti-phospholipides (APL) et syndrome des APL (SAPL) :

Les APL sont des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides (tableau 18), contre les protéines liant les phospholipides (aussi appelées cofacteurs) ou contre les deux ; ils ont un effet thrombogène ; les plus importants en cliniques sont l'anticoagulant circulant, ou antiprothrombinase, détectés pas des tests d'hémostase, les anticorps anti-cardiolipine , anticorps anti-β2-GPI (anti-β2-glycoprotéines-I) et d'autre spécificités plus rares (anti-

phosphathydiléthanolamine ; anti-annexine V) détectés pas des réactions immunoenzymatiques (ELISA).

Les APL inhibent les réactions anticoagulantes sur les membranes cellulaires. Les anticorps anti-β2-GPI sont les plus étroitement liés aux complications thrombotiques. (CEDEF., 2012).

Tableau 18 : Les anticorps pathogènes impliqués dans LES **(**Philippe Dieudé., 2015).

Anticorps pathogène :	Technique de détection :	Patients lupiques (%) :
Anticorps antinucléaires	ELISA	99
	IFI	
Anticorps anti-ADN natif	ELISA	85
	IFI C.luciliae	80
	RIA (Farr)	65
Anticorps anti-nucléosomes ADN/histones	ELISA	90
Anticorps anti-Sm U1-RNP	ELISA	10
Autres autoanticorps du LES		
Anti-ribosomes	ELISA	20
Anti-SSA/Ro	ELISA	35
Anti-SSB/La	ELISA	10
Anti-U1RNP	ELISA	40
Anti-PCNA	ELISA	02
Anti-cardiolipine IgG	ELISA	40
Anti-globules rouges	Coombs	20
Facteurs rhumatoïdes (IgM)	Test d'agglutination classique (Latex / GR)	15
Anti-C1q (Lupus renal)	ELISA	40
AC anti-phospholipids (APL)	ELISA	10

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay ; IFI : Immunofluorescence indirect ; RIA (Farr) : Radio immuno assay ; Coombs : test à l'antiglobuline

1-6-2. Le Complément:

A. Le fonctionnement global :

Le système du complément est un système de l'immunité innée, en interface avec l'immunité adaptative. Il est en première ligne de défense contre les micro-organismes mais joue aussi un rôle dans l'élimination des cellules apoptotiques. Il est compose d'environ 35 protéines principalement plasmatiques. Le complément circulant est sous forme non active.

Il existe trois voies d'activation :

1-La voie classique.

2-La voie des lectines.

3-La voie alterne.

B-Implication dans la physiopathologie du Lupus :

B-1-Les effets néfastes du complément :

Réponse inflammatoire : L'activation du complément se fait normalement en réponse à l'intrusion d'agents pathogènes (ou par les cellules apoptotiques) mais en cas de lupus elle est déclenchée par des antigènes du soi notamment nucléaires. Cette activation induit une réponse inflammatoire globale de l'organisme. Cette réponse inflammatoire est déclenchée entre autres par des anaphylatoxines : ce sont les fragments C3a, C4a et C5a, produits lors du clivage de C3, C4 et C5. L'activation des macrophages, granulocytes et mastocytes par la fixation des complexes C3b-antigène participe aussi à la réponse inflammatoire.

Dommages tissulaires : Selon les modèles animaux la glomérulonéphrite lupique est initiée par dépôt ou formation de complexes immuns dans le rein ce qui provoque l'activation du complément (formation du complexe d'attaque membranaire). (Figure 20) (Borchers et al., 2012). Sur ces modèles animaux l'activation de la voie alterne notamment est la cause de lésions rénales.

Dans les reins de patients atteints de néphrite lupique on retrouve en immunofluorescence des dépôts de composants des trois voies d'activation du complément. Ces dépôts (de properdine entre autres) pourraient être un indice d'activité histologique de la néphrite lupique. (Sato et al., 2011). Cependant des patients lupiques présentent des dépôts de complexes immuns et même des lésions de glomérulonéphrite à l'histologie sans jamais développer d'atteinte rénale clinique. Il existe donc d'autres facteurs impliqués dans l'évolution vers l'atteinte clinique. (Wakasugi et al., 2012).

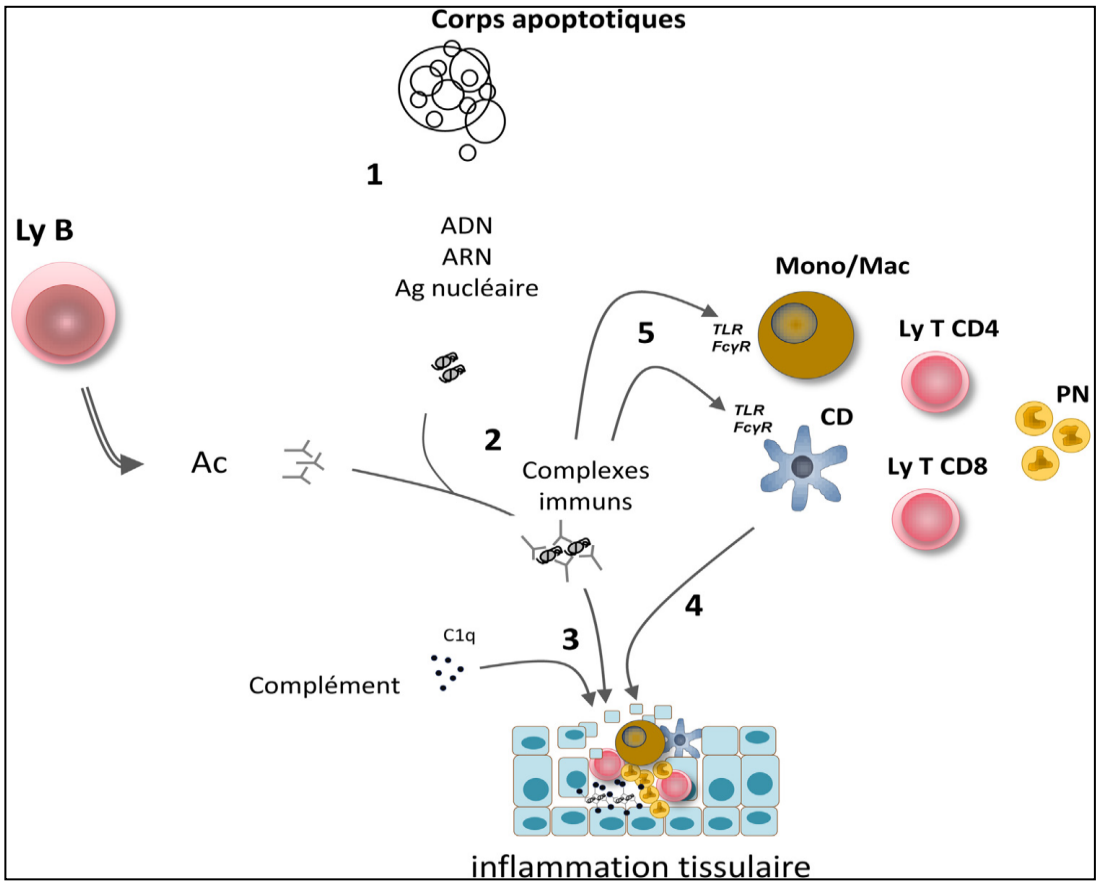


Figure 20 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires (Mathian et al., 2014)

B-2- Les effets protecteurs du complément :

Déficit en complément et prédisposition au lupus : Les déficits en complément peuvent concerner à peu près tous ses composants ; ils sont globalement rares. Ils peuvent être associes a différentes manifestations cliniques notamment des infections, comme c'est le cas pour les déficits en C1q, C1r, C1s, C2 et C4. Mais, en dehors du risque infectieux, le déficit homozygote en C1, dans une moindre mesure en C2 et a une encore plus faible fréquence en C4 constitue un facteur de risque de développer un lupus. Ainsi plus de 90% des personnes déficitaires en C1q et C1r/C1s développent une pathologie équivalente au lupus alors que seulement 10 a 20% des personnes déficitaires en C2 développeront un lupus. En cas de déficit en C1 ou en C4 le lupus concerne les hommes et les femmes avec la même incidence et commence habituellement tôt dans la vie, alors qu'en cas de déficit en C2 les femmes sont plus atteintes que les hommes et développent un lupus plus tardivement. (Truedsson et al., 2007).

CH50, C3, C4, CIC :

En cas de poussée lupique le système du complément est activé, ses composants sont consommés ce qui peut amener à un déficit partiel ou à une dysfonction. Une diminution du C3, C4 et / ou du CH50 (test hémolytique fonctionnel d'activation de la voie classique du complément) peut donc signifier une maladie active. De même le retour à la normale de ces paramètres sera un signe biologique d'amélioration. Pour le diagnostic de lupus une diminution de C3, C4 et / ou CH50 associée à d'autres critères cliniques et biologiques sera aussi un argument en plus. Sachant que cette diminution n'est pas spécifique et est à interpréter en fonction du contexte. Ces signes biologiques d'activation du complément existent chez 40 à 60% des patients lupiques. (Liphaus et al., 2010). En cas de poussée il est aussi possible de mettre en évidence une élévation des complexes immuns circulants (CIC). Ceux-ci ne sont pas spécifiques du lupus et peuvent être retrouvés notamment dans d'autres maladies auto-immunes.

Les anticorps anti-C1q :

Les anticorps anti-C1q ont été décrits pour la première fois en 1984. (Uwatoko et al., 1984). Depuis 2007 leur recherche est recommandée par « The European League Against Rheumatism «-pour le diagnostic et le suivi des patients lupiques. (Bertsias et al., 2008). On les retrouve principalement chez ces patients (environ 20 a 40% des malades atteints de lupus présentent des anticorps anti-C1q) et en cas de vascularité urticarienne hypocomplementemique, plus rarement dans d'autres cas. (Seelen et al., 2003). Ce marqueur n'est donc pas spécifique du lupus. (Katsumata et al., 2011).

1-7. Rôle des cytokines dans LES :

Les cytokines sont des régulateurs importants de la réponse immunitaire et jouent un rôle actif dans l'activation, la différenciation et la maturation des cellules immunitaires. Le déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires est considéré comme une caractéristique importante du LES. Des taux sériques anormaux de cytokines sont plus fréquemment observés chez les patients atteints de LES (Connolly et al., 2012). Il a également été suggéré que les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) de différents gènes de cytokines influencent la susceptibilité et la pathogenèse du LES. (Al-Kholy et al., 2016 ; Elfasakhany et al., 2018; Guan et al., 2019).

Parmi ces cytokines figure la famille des **interleukines.**

Les interleukines (IL) sont un groupe de cytokines, sécrétées principalement par les cellules T helper, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules tueuses naturelles et les cellules B. Les interleukines sont principalement impliquées dans la croissance et la différenciation des cellules T et B et activent les cellules tueuses naturelles. Plusieurs études ont montré que le rôle des polymorphismes du gène des interleukines inflammatoires dans la création du LES est d'une importance capitale. Les interleukines impliquées dans le LES comprennent l'interleukine 1 alpha (Mohammadoo-Khorasani et al., 2013), l'interleukine 1 bêta (Mohammadoo-Khorasani et al., 2016), l'interleukine 4 (Mohammadoo-Khorasani et al., 2016), l'interleukine 6, (Talaat et al., 2016), l'interleukine 7 (Jagodzinski et al., 2016), l'interleukine 10 (Talaat et al., 2016), l'interleukine 21 (Ahmed et al., 2018), l'interleukine 19 (Lin et al., 2016), l'interleukine 27 (Paradowska-Goryckaet al., 2016), l'interleukine 31 (Huang et al., 2016), et interleukine 32 (Wang et al., 2016).

1-7-1. Interleukines impliquées dans le lupus érythémateux systémique :

Les cytokines sont sécrétées par les cellules impliquées dans le système immunitaire, notamment les lymphocytes T et d'autres cellules de réponse immunitaire. Selon les types de cellules T, certaines cytokines jouent un rôle inhibiteur tandis que d'autres jouent un rôle excitateur. Le maintien de l'équilibre Th1/Th2 est un facteur clé de l'homéostasie immunitaire, dont la distorsion est censée être la cause du LES. Cependant, il n'existe pas d'informations complètes sur la relation entre les niveaux de Th1 et de Th2 ; il est cependant clair que l'augmentation des niveaux de Th2 est une étape cruciale dans la progression du LES. D'autre part, la réduction des niveaux de Th1 est impliquée dans la progression du LES. Il existe de nombreuses cytokines Th1 et Th2 importantes, impliquées dans la pathogenèse du LES, comme l'IL-12, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-6 (Namazi et al., 2015 ; Su DL et al., 2012 ; Perl., 2010). La composition génétique est un facteur déterminant dans le contrôle de la production des interleukines et il a été démontré que la présence de certains polymorphismes peut augmenter ou diminuer l'expression des interleukines ou diminuer l'expression des gènes des interleukines et, par conséquent, augmenter la susceptibilité à la maladie (Tahmasebi et al., 2013).

1.7.2. Famille des interleukines 1 :

Il existe 11 membres connus de la famille IL-1 qui comprennent des molécules sécrétées ayant une activité agoniste (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β et IL-36γ), des antagonistes de récepteurs (IL-1Ra, IL-36Ra) et 2 cytokines anti-inflammatoires (IL-37, IL-

38) (tableau 19) (Dinarello., 2018). Les premiers membres de la famille IL-1 à être identifiés sont l'IL-1α et l'IL-1β, qui sont codés par des gènes différents et sont synthétisés en tant que protéines précurseurs (proformes) (environ 31 kDa) mais clivés en formes matures plus petites (17 kDa) qui se lient au récepteur de surface cellulaire IL-1R1, déclenchant des réponses biologiques quelque peu similaires (Di Paolo., 2016 ; Dinarello., 2018).

Le groupe de gènes de **l'interleukine-1 (IL-1)** est une région de 430 kpb. Les protéines IL-1 sont codées par quatre gènes étroitement liés (IL1A, IL1B, IL1R1 et IL1RA, respectivement) sur le bras long du chromosome 2 humain (2q13-21) et les gènes de l'IL-1α et de l'IL-1β sont très proches les uns des autres (Khazim et al., 2018). Différentes études ont trouvé des différences significatives dans le niveau d'expression de la famille IL-1 chez les patients atteints de LES et les sujets sains (Mohammadoo-Khorasani et al., 2013 ; Tahmasebi et al., 2013). Les niveaux sériques des cytokines IL-1 montrent une production dysrégulée chez les patients atteints de LES et il est suggéré qu'elles jouent un rôle dans le développement et la pathogenèse de la maladie (Khazim et al., 2018). De plus, les SNP du gène IL1 ont été associés à la susceptibilité au LES. En outre, le niveau d'expression de l'IL-1 est également fortement influencé par ces composants génétiques (Wang et al., 2013 ; Song et al., 2013 ; Mohammadoo-khorasani et al., 2016 ; Moossavi et al., 2016 ; Su H et al., 2018).

Les protéines interleukine-1A et IL-1B sont des cytokines pro-inflammatoires et jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques. En outre, l'IL-1A et l'IL-1B liées au récepteur de l'IL-1 déclenchent la transduction du signal, suivie d'effets biologiques (figure 21). Au contraire, la protéine IL-1Ra est un inhibiteur compétitif, qui se lie aux récepteurs de l'IL-1 et inhibe la signalisation intracellulaire (Dinarello., 1996).

Tableau 19 : Nomenclature et Fonction biologique des membres de la famille des interleukines 1(Dinarello., 1996).

Cytokines	Autres noms	Récepteurs	Fonctions immunologiques
IL-1α	IL-1, LAF (Leucocyte activating factor)	IL-1R1	Action pro-inflammatoire Régulateur transcriptionnel intracellulaire
IL-1β	IL-1, LAF (Leucocyte activating factor)	IL-1R1	Action en synergie avec TNF-α, active les réponses pro-inflammatoires, augmente l'expression des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales
IL-1Ra		IL-1R1	Antagoniste naturel de la signalisation déclenchée par IL-1
IL-18	IGF (IFN-γ inducing factor), IL-1γ	IL-18R	Induit la production d'IFN-γ des lymphocytes T et des cellules NK et agit en synergie avec IL-12 pour induire une réponse Th1
IL-1F5	IL-1Hψ1, FIL1δ, IL-1H3, IL-1δ IL-1RP3, IL-1L1,	IL-1Rrp2	Antagoniste de la signalisation déclenchée par IL-1F9
IL-1F6	FIL1ε	IL-1Rrp2	Induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales
IL-1F7	FIL1ζ, IL-1H4, IL-1RP1, IL-1H	IL-18R	Antagoniste de la signalisation IL-18
IL-1F8	FIL1ν, IL-1H2	IL-1Rrp2	Induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales, chondrocytes et fibroblastes synoviaux
IL-1F9	IL-1H1, IL-1RP2, IL-1eb	IL-1Rrp2	Induit la production d'IL-6 et IL-8 dans les cellules épithéliales
IL-1F10	IL-1Hy2, FKSG75	Il-1R1 soluble	Fonction inconnue
IL-33	IL-1F11, NF-HEV	ST2	Induit l'expression des cytokines Th2 Régulateur transcriptionnel et action sur la compaction de la chromatine

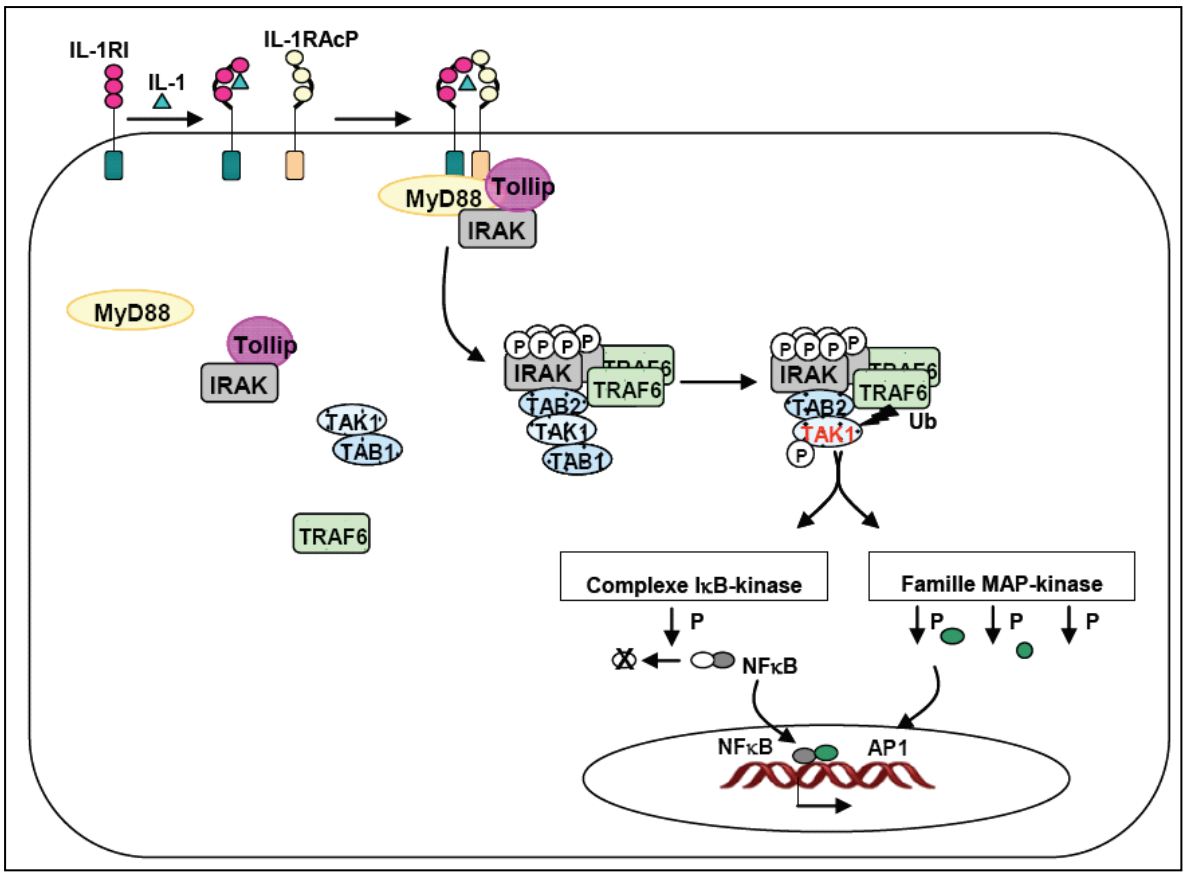


Figure 21 : Voie de signalisation déclenchée par l'interleukine-1 (Martin., 2002).

1-7-2-a. Description des prototypes de la famille IL-1 : IL-1α, IL-1β, IL-1Ra

Les interleukines 1 α et β sont majoritairement exprimées par les cellules du système immunitaire, monocytes, macrophages et cellules T CD4+, suite à des stimuli inflammatoires endogènes ou exogènes, endotoxines, produits bactériens (LPS), cytokines inflammatoires (TNF, IFNγ, GM-CSF, IL-2, les IL-1 elles mêmes…) et des composés tels que les phorbols ester comme le PMA (Phorbol 12-myristate acétate).

L'ensemble des gènes des membres de la famille IL-1 sont localisés sur le chromosome 2, à l'exception du gène IL-18 qui est présent sur le chromosome 11 et le gène codant pour le dernier membre identifié IL-1F11 (IL-33/NF-HEV) présent sur le chromosome 9.

Chaque membre de cette famille (l'IL-1α, l'IL-1β et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra)) est d'abord synthétisé sous forme d'une protéine précurseur, pro-IL-1α et pro-IL-1β (figure 22), avec un poids moléculaire respectif de 33 et 31 kDa.

- **L'interleukine 1A (IL-1α) :**

Différents stimuli peuvent déclencher la translocation de **pro-IL1α** (figure 22) sur la membrane plasmique des cellules vivantes et l'apparition de pro-IL-1α lié à la membrane qui

active la production de cytokines dépendantes de IL-1R1 par les cellules non hématopoïétiques voisines ou les macrophages résidant dans les tissus. Cette production initiale de chimiokines dépendantes de l'IL-1α conduit à un recrutement de cellules myéloïdes sur le site de stress et à une production accrue d'IL-1α et d'IL-1β régulant à la hausse et entretenant une boucle inflammatoire (Di Paolo et al., 2016 ;. Dinarello., 2018). Lors de la mort cellulaire non apoptotique due à un dommage, un stress ou une infection, la perte d'intégrité de la membrane plasmique permet la libération passive de pro-IL-1α dans le milieu environnant où l'IL-1α fonctionne comme une " alarme " activant la cascade inflammatoire comme décrit ci-dessus (Di Paolo et al., 2016 ;. Dinarello., 2018). Ainsi, **l'IL-1α** joue un rôle important à la fois dans l'initiation et le maintien de l'inflammation.

- **L'interleukine 1B (IL-1β) :**

IL-1β est une cytokine pro-inflammatoire clé sécrétée principalement par les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques (CD) en réponse à plusieurs motifs moléculaires associés à des agents pathogènes (PAMP) tels que le lipopolysaccharide (LPS), les motifs moléculaires associés à des dommages (DAMP) et d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α. L'activation de l'IL-1RI par l'IL-1β entraîne le recrutement de molécules adaptatrices telles que MyD88 et l'activation des kinases associées à l'IL-1R (IRAK), ce qui entraîne la translocation du facteur nucléaire (NF)-κB vers le noyau et de facteurs de transcription régulés par la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) tels que la kinase c jun n-terminale (JNK) et le p38 qui, en fin de compte, déclenchent la transcription d'un grand nombre de gènes inflammatoires. (Akira et al., 2006 Dinarello., 2011; Dinarello., 2018).

Pro-IL-1β nécessite une activation via un clivage protéolytique par la caspase 1 (Dinarello., 2018). Cette protéase est également présente dans le cytoplasme sous une forme pro (pro-caspase I) et est activée par le complexe multiprotéique appelé inflammasome (nod-like receptor pyrin domain containing protein 3 [NLRP3] et apoptosis-associated speck-like protein containing CARD [ASC]). (Vanaja et al., 2015). L'activation de NLRP3 conduit à l'activation de la caspase 1 ; la caspase 1 clive ensuite pro-IL-1β en IL-1β mature actif, qui est ensuite sécrété de manière extracellulaire, perpétuant ainsi l'inflammation (Schroder et al., 2010 ; Franchi et al., 2012; Dinarello., 2018) (figure 22).

IL-1β joue un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire innée et est fondamental dans les maladies auto-inflammatoires telles que les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) (Dinarello., 2011). En

général, ces maladies sont mal contrôlées par les médicaments immunosuppresseurs, mais sont habituellement sensibles au blocage de l'IL-1β (Hoffman et al.,2004 ; Dinarello., 2011).

IL-1β peut également participer à des maladies qui impliquent les Mastocytes (Mast cells (MCs)), notamment l'asthme, la dermatite atopique, la polyarthrite rhumatoïde (PR), la sclérose en plaques et le psoriasis (Theoharides et al., 2019 ; Theoharides et al., 2004 ; Gallenga et al., 2019). Le fait que MCs non stimulés contiennent pro-IL-1β et caspase 1 active. Cette dernière, implique que les MC peuvent répondre rapidement à des nécessiter l'induction de leurs gènes respectifs (Theoharides., 2016).

- **L'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra) :**

IL-1Ra est le premier antagoniste de récepteur spécifique naturel décrit d'une cytokine. L'IL-1Ra est codé par le gène IL1RN et peut occuper la poche de liaison de l'IL-1RI, empêchant l'activité de l'IL-1α et de l'IL-1β sans déclencher de signalisation en aval (Eisenberg et al., 1990). IL-1Ra est le seul membre de la famille IL-1 qui n'a pas besoin de transformation pour être actif (Dinarello., 2011).

Plusieurs modèles animaux déficients en **IL-1Ra** ont montré une plus grande susceptibilité aux maladies inflammatoires, y compris l'arthrite et la colite (Dinarello., 2011). En fait, les patients atteints de la déficience de l'IL-1Ra (DIRA), un syndrome auto-inflammatoire génétique autosomique récessif résultant de mutations dans le gène IL1RN, souffrent dès la naissance d'ostéomyélite stérile, de périostite et de pustulose due à une inflammation cutanée (Reddy et al., 2009). Le "rapport" molaire entre les niveaux d'IL-1Ra et d'IL-1β endogènes dans les fluides corporels des patients atteints de maladies infectieuses, inflammatoires ou auto-immunes est souvent 10 à 100 fois plus élevé que celui de l'IL-1β dans une tentative apparente de contenir l'inflammation induite par l'IL-1 (Dinarello., 2011).

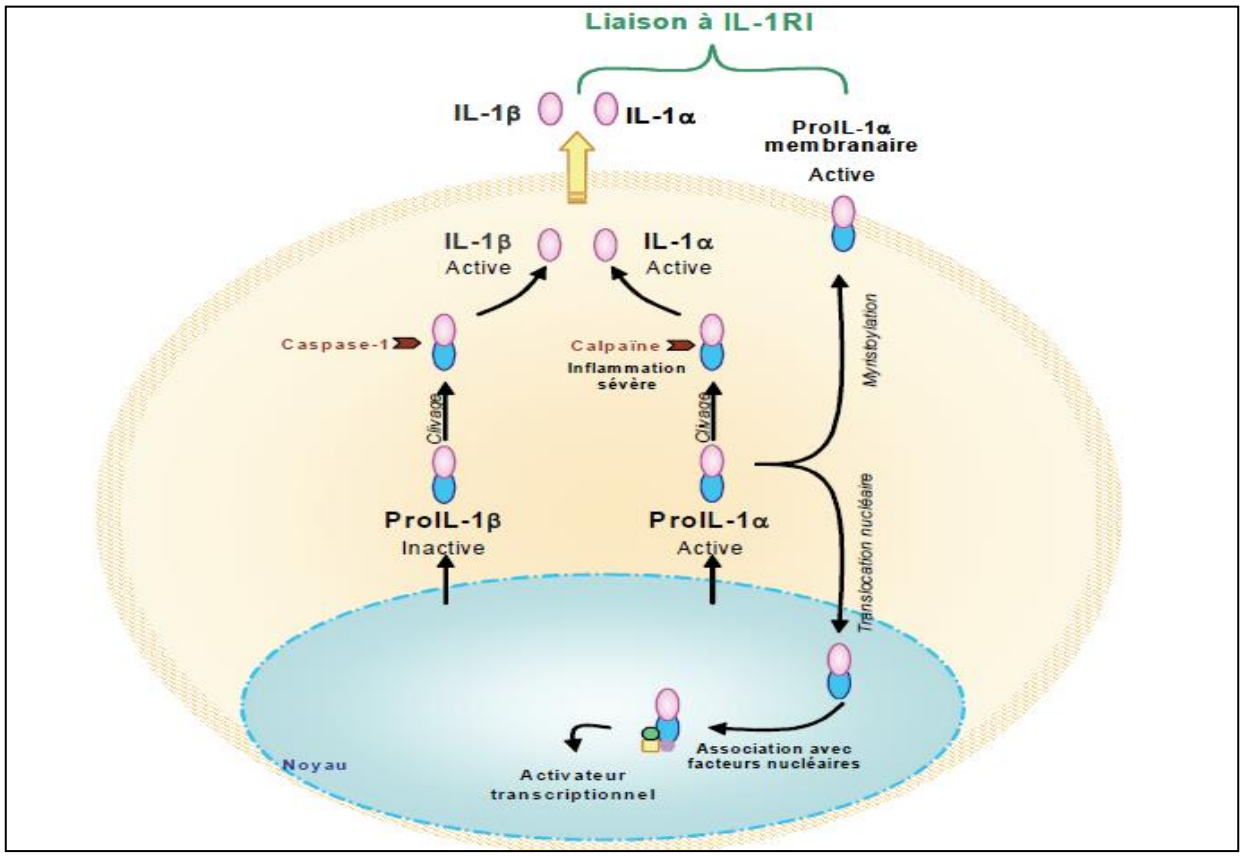


Figure 22 : Schéma des principales voies empruntées par IL-1α et IL-1β (Roussel-Vavasseur., 2008)

IL-1α et IL-1β sont synthétisées sous forme de précurseur : proIL-1α et proIL-1β.
IL-1β est inactive sous forme de précurseur et nécessite d'être clivée par la caspase-1 pour être sous sa forme mature active : IL-1β.
IL-1α est initialement active sous forme précurseur. Elle a trois devenirs possibles : à la membrane plasmique après myristoylation, au noyau où elle active la transcription et dans le milieu extracellulaire aprés clivage par la calpaïne, mais cet événement reste rare (cas de maladies sévères) : ○ représente la partie C-terminale de la protéine (12 feuillets β) et ● la partie N-terminale.

1-7-2-b. Fonctions biologiques d'IL-1 :

Suite à divers signaux de dangers (cytokines inflammatoires, endotoxines, produits viraux…), les interleukines de type I (IL-1α et IL-1β) sont produites par les macrophages/ monocytes activés. Les IL-1 agissent sur une large variété de types cellulaires (ostéoclastes, cellules synoviales, fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, chondrocytes) ce qui leurs confèrent des propriétés pléïotropiques. Notamment à coté de leurs effets locaux importants (inflammation, atteintes osteocartilagineuses…), les IL-1 ont des effets systémiques sur différents tissus comme le cerveau, le foie, la moelle osseuse, etc. L'interleukine-1 est un médiateur puissant capable d'induire un état d'hypotension et de choc, et l'expérience montre qu'en association avec TNFα, elle peut-être létale chez l'animal. L'être humain est

particulièrement sensible aux propriétés pyrogènes et hypotensives de l'IL-1; en effet une unique injection en intraveineuse de 10 ng d'IL-1 provoque une poussée de fièvre (39°C) et une hypotension est régulièrement observée à des doses de 100 ng/ kg. La dose maximale tolérée est de 300 ng/kg en raison d'une chute sévère de la tension artérielle.

Ces réponses inflammatoires sont dues en partie à l'induction et/ou la libération de molécules inflammatoires qui tendent à stimuler une réponse type Th1. IL-1α et β se lient tous deux au même récepteur, il n'y a donc pas de différences d'actions biologiques. Cependant, IL-1α est une cytokine dite « associée à la cellule » alors qu'IL-1β est secrétée et peut jouer un rôle dans l'inflammation systémique. Après sécrétion par des monocytes ou macrophages activés, IL-1β circule à distance selon un mode endocrine, avec des taux circulants très faibles (environ pg/ml). Pourtant, ces actions à distance peuvent être importantes (Figure 23).

Effet d'IL-1β sur le cerveau : IL-1 circulante agit sur les récepteurs IL-1R1 de la barrière hématocéphalique. Cette interaction déclenche la synthèse de cyclooxygenase 2 laquelle augmente le niveau de prostaglandine E2 dans le cerveau et active le centre thermorégulateur responsable de la fièvre. IL-1 est classée comme pyrogène endogène.

Effet d'IL-1β sur les cellules endothéliales : IL-1β augmente l'expression de différentes molécules : molécules d'adhésion (ICAM1, VCAM1…), chimiokines, oxyde nitrique (diminue la résistance vasculaire). Tout ceci favorise le passage de neutrophiles dans les espaces extravasculaires. IL-1β induit la synthèse et la sécrétion d'IL-6, qui peut agir à différents niveaux.

Effet d'IL-1β sur le foie : IL-1 provoque la synthèse par les hépatocytes, via l'augmentation d'IL-6 circulante, de protéines impliquées dans la phase aigue.

Effet d'IL-1β sur la moelle osseuse : par l'intermédiaire d'IL-6, IL-1 a un effet sur la production de plaquettes et de neutrophiles.

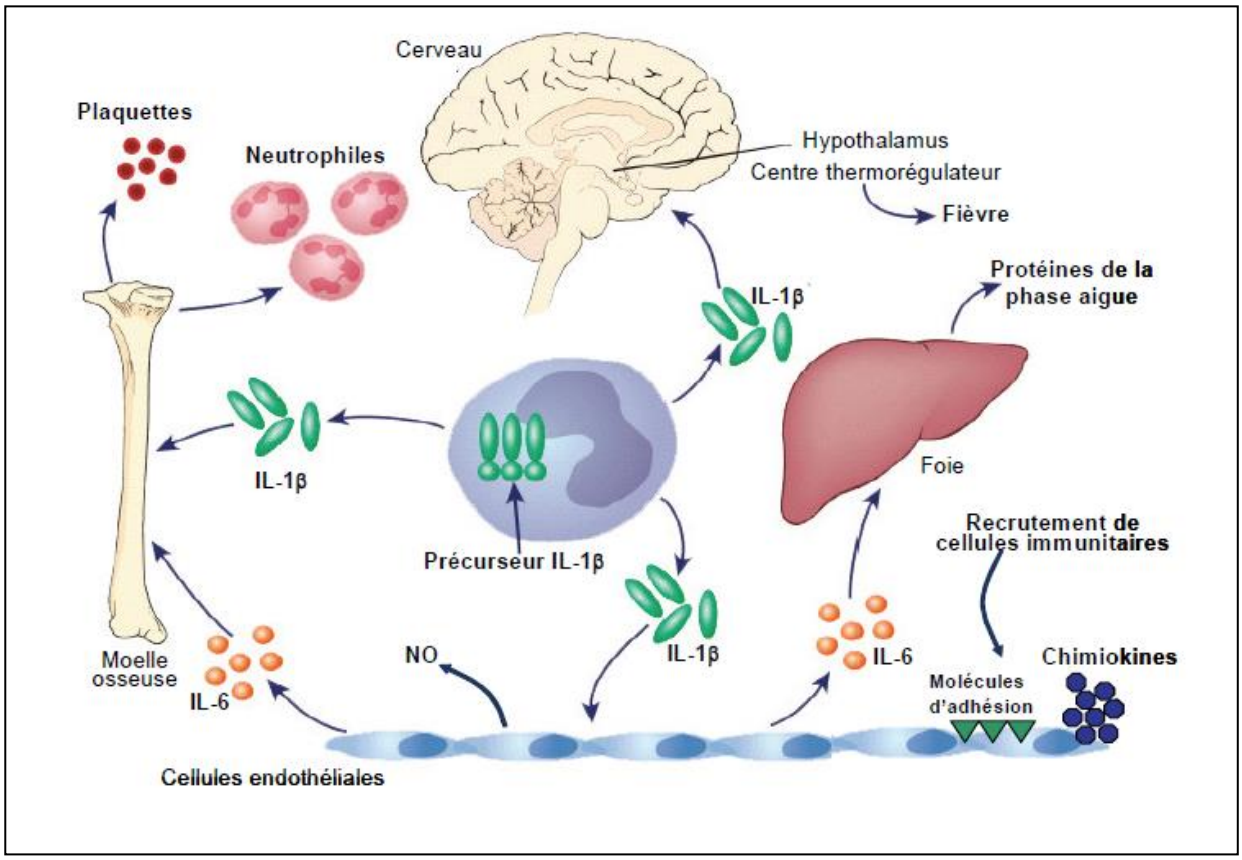


Figure 23 : Action systémique d'IL-1β. (Dinarello., 2005)

1-7-2-c. Les polymorphismes de l'interleukine 1 et la susceptibilité au lupus érythémateux systémique :

Les polymorphismes de l'IL-1 ont été associés à des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Lee YH e al., 2019) et la spondylarthrite ankylosante (Lea WI et al., 2012). Les taux d'IL-1 sont associés à l'activité ou à la susceptibilité aux maladies auto-immunes (Dinarello et al., 1993). Les taux d'IL-1 dans le LES sont significativement élevés et sont en corrélation avec l'activité de la maladie. La production d'IL-1 peut être influencée par les polymorphismes de l'IL-1 (Pociot et al., 1992 ; Guasch et al., 1996). Ainsi, l'IL1A, l'IL1B et l'IL1-RN sont considérés comme des gènes candidats intéressants pour le LES en raison de leur pertinence fonctionnelle (Dominici et al., 2002 ; Hulkkonen et al., 2000).Un certain nombre d'études ont examiné l'association entre les polymorphismes de l'IL-1 et le LES (Tahmasebi et al., 2013 ; Kobayashi et al., 2007) mais les résultats rapportés sont contradictoires, probablement en raison de la faible puissance statistique des études individuelles.

Les polymorphismes **IL-1α -889 C/T (rs1800587), IL-1α +4845 G/T (rs17561), IL-1β -511 C/T (rs16944), IL-1β +3953 C/T (rs1143634)** et les polymorphismes IL1RN à répétition en tandem à nombre variable (VNTR) ont été les plus fréquemment étudiés dans le LES.

Le gène de **l'IL1-RA** (IL1-RN) présente un polymorphisme à nombre variable de répétitions en tandem (VNTR) de 86 paires de bases (pb) dans l'intron 2. Cinq allèles correspondent à l'allèle 1 (quatre répétitions), à l'allèle 2 (deux répétitions), à l'allèle 3 (cinq répétitions), à l'allèle 4 (trois répétitions) et à l'allèle 5 (six répétitions), qui peuvent encore être classés en allèle long (L : 3-6 répétitions) et allèle court (2:2 répétitions). Les génotypes sont donc classés comme LL, 2L et 22 (Vamvakopoulos et al., 2002). Blakemore et al. (Blakemore et al., 1994) ont été les premiers à révéler que la fréquence de l'allèle 2 du VNTR de l'IL1-RN était augmentée chez les patients atteints de LES ; depuis lors, de nombreuses études ont exploré la relation entre le polymorphisme VNTR de l'IL1-RN et la susceptibilité au LES dans différentes populations, les résultats ont été controversés (Tsai LJ et al., 2006 ; Parks et al., 2004).

De nombreuses études ont signalé une relation significative entre l'expression anormale de l'IL-1 et la progression du LES, qui a été révélée pour la première fois en 1983 (Rus V et al., 2002 ; Parks et al., 2004). Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la relation entre les polymorphismes du membre IL-1 et le LES.

Chua et al. (2009) ont montré que le polymorphisme IL-1 -511C/T augmente la susceptibilité au LES dans la population malaise (Chua et al., 2009). En outre, Parks et al. (2004) ont signalé que l'allèle T augmente la sensibilité au LES dans la population afro-américaine (Parks et al., 2004).

Huang et al. (2002) n'ont pas non plus signalé de relation entre l'allèle T du polymorphisme IL-1β -511 C/T et le LES dans une population population taïwanaise (Yu MC et al., 2004).

Dans une étude similaire de Chua et al. (2009), une association significative a été rapportée entre le polymorphisme IL- 1β + 3954 C/T dans l'exon 5 et le LES dans la population malaise (Yu MC et al., 2004).

SLE dans la population malaisienne, et l'allèle E1 (allèle sauvage) augmentait le risque de LES (Chua et al., 2009). Ce résultat a également été rapporté dans une population colombienne, mais pas dans la population chinoise (Huang et al., 2002 Camargo et al., 2004).

Une étude précédente menée par les auteurs sur l'association entre le polymorphisme VNTR 86-bp et le LES a montré que l'allèle IL-1RN2 n'avait aucune association avec le LES (Mohammadoo-Khorasani et al., 2013). D'autre part, Blakemore et al ont trouvé une

association entre l'allèle IL-1RN2 et la susceptibilité au LES (Blakemore et al., 1994). De plus, Lian et al ont montré que l'allèle IL-1RN2 est associé au LES dans la population malaisienne (Chai HC et al., 2012).

CHAPITRE 3 : Moyens de traitement

1- Moyens de traitement

Depuis plusieurs décennies, le traitement du lupus se résume aux corticoïdes associés aux antipaludéens de synthèse et, en cas de résistance, aux immunosuppresseurs. Néanmoins, ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés en matière de stratégies thérapeutiques, visant notamment l'épargne cortisonique et l'épargne d'immunosuppresseurs, particulièrement pour le cyclophosphamide. Les molécules immunosuppressives utilisées jusqu'ici dans la greffe ont démontré leur intérêt dans le lupus systémique, notamment le mycophénolate mofétil. (Hachulla., 2011)

Dans les formes sévères, particulièrement en cas de néphropathie glomérulaire proliférative, le cycliphosphamide ou le mycofénolate mofétil sont utilisés en phase d'induction et le mycofénolate mofétil ou l'azathioprine sont utilisés pour le maintien de la rémission.

Une ère nouvelle s'ouvre, celle des biothérapies, des nouveaux et futurs traitements du lupus ciblent particulièrement le lymphocyte B, le lymphocyte T et sa co-stimulation, les cytokines et ouvrent le concept de la vaccination immunologique (Hachulla., 2011).

Si le traitement corticoïde associé aux antipaludéens de synthèse (APS) constitue encore aujourd'hui la pierre angulaire du traitement du lupus érythémateux systémique (LES), la prise de conscience des effets indésirables des traitements, l'éducation thérapeutique, la meilleure prévention des complications infectieuses et des complications cardiovasculaires et la meilleure gestion des immunosuppresseurs a complètement bouleversé la manière de prendre en charge les patients atteints de LES ces 20 dernières années. (Hachulla., 2011)

1-1. Principe du traitement :

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

* **à court terme :** - assurer le confort quotidien
  - préserver les fonctions vitales dans les poussées graves
* **à moyen terme :** - s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales
  - prévenir les poussées
  - empêcher les récidives thrombotiques en cas de SAPL (Sydrome des antiphospholipides) associé
  - préserver l'insertion socioprofessionnelle
* **à long terme :** - guérir la maladie
  - limiter les effets délétères différés des traitements.

La médecine souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran d'indice de protection élevé). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les oestroprogestatifs doit être proposé.

1.2. Bilan initial et recommandations :

Lorsque le diagnostic de LES vient d'être posé, il convient de faire l'inventaire des différentes atteintes viscérales et hématologiques possibles. Les différents domaines décrits dans le British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index peuvent y aider (GORDON et al., 2003). L'inventaire des séquelles ou dommages induits par le LES peut parfois guider certaines prises en charge comme par exemple la confection d'orthèses en cas de rhumatisme de Jaccoud. Dans tous les cas, des mesures générales doivent être prises :

>>> **Correction des facteurs de risque cardiovasculaires :** lutter contre le surpoids, contrôler la glycémie, le bilan lipidique, la pression artérielle.

>>> **Photoprotection :** l'exposition aux rayons du soleil peut favoriser les poussées cutanées, voire viscérales. Il faut donc encourager en période estivale l'application de crème solaire écran extrême. Pour être bien efficace, ces crèmes doivent être appliquées toutes les 2 heures, voire toutes les 3 à 4 heures pour les formes les plus récentes de longue durée.

>>> **Eviter l'utilisation de médicaments photosensibilisants** comme les AINS (Anti inflammatoires non-stéroïdiens) en topique ou certains médicaments par voie générale comme les quinolones, les cyclines et les AINS.

>>> **Arrêt du tabac :** le tabac a un faible rôle inducteur de lupus, peut diminuer l'efficacité des APS (antipaludéens de synthèse) et accélère le processus d'athérosclérose déjà accélérée au cours du lupus systémique. (Hachulla., 2011)

>>> **Mise à jour du carnet vaccinal :** Les complications infectieuses constituent la deuxième cause de mortalité des patients lupiques. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du vaccin DT-Polio ou DT-Coq-Polio. En cas de traitement immunosuppresseur, la vaccination antipneumococcique est vivement conseillée. Si un traitement par rituximab est nécessaire, la vaccination antipneumococcique doit se faire au moins 2 semaines avant la mise en route du traitement ou 6 mois après la cure. En cas d'immununosuppression importante (corticothérapie ≥ 20 mg/24 h et/ ou traitement immunosuppresseur), les vaccins vivants atténués sont contre indiqués : polio orale, rubéole, rougeole, oreillons, varicelle, fièvre jaune, BCG. (VAN ASSEN et al., 2011).

>>> **Déconseiller la contraception estroprogestative** ; On recommande plutôt l'utilisation d'une contraception progestative.

>>> **Penser qu'un lupus peut être induit** : identifier un médicament potentiellement inducteur offre au patient une chance de pouvoir guérir complètement de son lupus dans les mois qui suivent l'arrêt de ce médicament. Parmi les principaux médicaments en cause, on peut citer les anti-TNF, les cyclines, les bêtabloquants, les interférons et l'isoniazide. (VEDOVE et al., 2009).

>>> **Mettre le patient dans un programme d'éducation thérapeutique** afin qu'il comprenne sa maladie et en connaisse les signes d'alerte, qu'il comprenne ses traitements et leurs effets indésirables. Cette éducation permettra d'améliorer l'observance thérapeutique et de limiter les effets indésirables liés aux traitements. Cette éducation permet aussi de sensibiliser le patient aux mesures d'hygiène et de régime indispensables sous traitement corticoïde. (Hachulla., 2011)

1-3. Stratégies médicamenteuses :

A l'aube de la médecine personnalisée, le choix des traitements dans le lupus systémique doit tenir compte de la forme clinique, de sa sévérité, de la perception que le patient se fait de la maladie et des traitements que l'on va prescrire, du niveau culturel, de l'observance thérapeutique pressentie, de l'âge et des différents projets de vie, notamment de grossesse

1-3-1. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) et antalgique :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique qui regroupe plus de 40 molécules qui ont toutes des propriétés communes : effet anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique. La fréquence de certaines affections, notamment rhumatologiques, chez le sujet lupique explique l'utilisation importante d'AINS bien que ces médicaments soient souvent utilisés pour leurs propriétés antalgiques et non pour leur action anti-inflammatoire. (Pawlotsky., 1995).

1.3.2. Corticothérapie par voie générale :

Les formes modérées de LES ont fréquemment besoin d'une corticothérapie par voie générale. Des doses ≤ 10 mg/j d'équivalent de Prednisone peuvent suffire à contrôler une poussée inflammatoire articulaire. La corticothérapie ne doit être prescrite qu'en cas d'échec des **AINS** (anti-inflammatoire non stéroïdien).

Pour la peau, il n'est habituellement pas nécessaire de mettre des corticoïdes par voie générale, ils sont peu efficaces hors lupus cutané aigu. Il peut être nécessaire pendant 15 jours à 3 semaines de mettre de plus fortes doses, mais sans dépasser 0,5 mg/kg/jour.

Parfois les corticoïdes à fortes doses sont nécessaires. On débute en général par la méthylprednisolone en bolus de 1 g (ou 15 mg/kg) renouvelé 3 jours de suite, puis relais par

la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j. Ce schéma est adapté aux formes sévères : rénales graves avec néphropathie glomérulaire proliférative, atteintes neurologiques graves, thrombopénies immunologiques sévères < 30 000/mm3 ou hémolyses sévères.

PREDNISONE : (Cortancyl ® ou Precortyl ® 5mg) :

C'est le corticoïde de référence.

Posologie : de 1mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0.5mg/kg/j dans les sérites.

Prévention des effets secondaires :

- L'accélération de l'athérogenèse impose de prendre en compte HTA, diabète, dyslipidémies, tabagisme….

-Diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques conseillés, associée à une supplémentassions potassique

-Complications digestives : utilisation des anti-H2 et des inhibiteurs de la pompe à protons.

-Ostéoporose : adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium associés éventuellement aux diphosphonates.

- Risques infectieux majorés par la corticothérapie à forte dose : dépistage et traitement systématique des foyers infectieux latents.

En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite pour une durée de 4 à 6 semaines.

La dégression progressive se fait par diminution de 10% de la dose antérieure, tous les 10 à 15 jours.

Le sevrage, lorsqu'il est décidé, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. (CEDEF., 2012)

1.3.3. Les antipaludéens de synthèse : PLAQUENIL® (sulfate d'hydroxychloroquine) : Anti-inflammatoire – Antipaludéen.

Les antipaludéens de synthèse (APS) s'adressent aux manifestations cutanées du lupus, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement et asthénie) ainsi qu'aux manifestations articulaires (Tableau 20). (Wozniacka et al., 2005). Seules deux amino-4-quinoléines sont disponibles en **France**, **Canada** et en **Algérie (importé par la France)** l'hydroxychloroquine (Plaquenil, comprimés à 200 mg) et la chloroquine (nivaquine, comprimé à 100 mg).

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

translocation à partir du réticulum endoplasmique, ils se fixent sur l'acide nucléique dans les endosomes/lysosomes. Il n'est plus certain que ce soit en modifiant le pH intralysosomal que les APS modifient l'interaction TLRs et acide nucléique ligand (KUZNIK et al., 2011). L'inhibition de l'activation des TLRs par les APS pourrait avoir pour conséquence une diminution de l'expression des gènes des interférons de type 1.

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse. L'hydroxychloroquine pourrait aussi réduire le risque de Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) congénital chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro.

Le dosage de la concentration sérique de l'hydroxychloroquine est un bon reflet de l'observance thérapeutique, une concentration < 200 ng/mL étant communément retrouvée chez les patients non compliants (COSTEDOAT-CHALUMEAU et al., 2006).

Les posologies maximales journalières sont respectivement de 3,5 mg/kg/jour pour l'hydroxychloroquine et 6,5 mg/kg/ jour pour la chloroquine. Si au terme d'un mois de traitement l'efficacité semble insuffisante, une augmentation temporaire des doses à 600 mg/jour pour l'hydroxychloroquine et 300 mg/ jour pour la chloroquine peut être tentée avant de conclure à l'échec du traitement. Des dosages d'hydroxychloroquine peuvent être utiles pour contrôler l'observance du traitement ou la qualité de l'absorption. (Costedoat-Chalumeau et al., 2006).

Les dernières recommandations pour la surveillance ophtalmologique des antipaludéens de synthèse se sont simplifiées (MARMOR et al., 2011). La surveillance repose sur :

– l'examen ophtalmologique avec fond d'œil,

– associé à un champ visuel central automatisé,

– et si possible à un examen complémentaire objectif de la fonction maculaire : électrorétinogramme multifocal (mfERG) et/ou la tomographie par cohérence optique de type *Spectral Domain* (OCT-SD), et/ou des clichés du fond d'oeil en auto-fluorescence.

La grille d'Amsler, la vision des couleurs, l'ERG global, l'électro-oculogramme ne sont plus recommandés.

- **Effets secondaires :** les effets secondaires du PLAQUINIL sont :

* Une rétinopathie avec anomalie de pigmentation rétinienne (extrêmement rare, généralement réversible).

* Modifications dans le sang (surtout globules rouges) et du système lymphatique.

* Erythèmes (rares)

* Troubles cutanés et sous-cutanés (éruptions cutanées, prurit)

* Troubles gastro-intestinaux
* Troubles cardiaques
* Troubles hépatobiliaires (insuffisance rénale fulminante)
* Troubles de système immunitaire (urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme)
* Troubles métaboliques et nutritionnels (Anorexie, parfois hypoglycémie)
* Troubles du système nerveux (maux de tête, étourdissement)
* Troubles psychiatriques (labilité de l'affect, nervosité).

Tableau 20 : Effets bénéfiques des antipaludéens de synthèse en fonction du niveau de preuve. (RUIZ-IRASTORZA et al., 2010).

Niveau d'évidence	Antipaludéens de synthèse
Elevé:	
* Diminuer l'activité du lupus (y compris durant la grossesse)	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**
* Réduction de la mortalité	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**
Modéré :	
* Augmente la densité minérale osseuse	**Hydroxychloroquine**
* Effet protecteur sur les événements thrombotiques	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**
* Effet protecteur sur des séquelles viscérales et réversibles	**Hydroxychloroquine**
Faible :	
* Réduit la sévérité des poussées sévères de la maladie	**Hydroxychloroquine**
* Médicament adjuvant pour permettre d'obtenir la rémission des poussées rénales	**Hydroxychloroquine**
* Effet bénéfique sur le métabolisme lipidique	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**
* Effet protecteur du risque d'ostéonécrose	**Hydroxychloroquine**
* Retard d'un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**
Très bas :	
* Diminution du risque d'athérosclérose	**Chloroquine/ Hydroxychloroquine**

1-3-4. Immunosuppresseurs:

De nombreux immunosuppresseurs ont été utilisés dans le LES : azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, chlorambucil, ciclosporine, mycophénolate mofétil (MMF). Le choix de l'immunosuppresseur dépend de la sévérité de la maladie et de la gravité de l'atteinte visceral.

- **Le méthotrexate (MTX) :** dans les formes articulaires sévères, **le méthotrexate (MTX)** est utilisé en 2e intention s'il y a échec des antipaludéens de synthèse, **mais** en association. Les doses recommandées vont de 10 à 20 mg/semaine.

Une étude contre placebo a montré que le **MTX** pouvait apporter un soulagement articulaire, une amélioration cutanée, une amélioration du score d'activité SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) et une épargne cortisonique. Le léflunomide peut être, en cas d'échec ou d'intolérance, une alternative intéressante.

- **Le léflunomide** est un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines. Comme le MTX, ce médicament efficace dans la polyarthrite rhumatoïde inhibe la division des lymphocytes activés. Le léflunomide permet aussi une épargne cortisonique et un meilleur contrôle de l'activité de la maladie.
- **Le cyclophosphamide IV** : le cyclophosphamide IV associé à la corticothérapie en bolus ou par voie orale a longtemps été considéré comme le traitement de référence des glomérulonéphrites lupiques prolifératives. Si le cyclophosphamide améliore la survie rénale, son utilisation s'accompagne de nombreux effets indésirables, notamment de risques infectieux et d'aménorrhée.

L'étude **EUROLUPUS** rapportée par Houssiau *et al.* a récemment modifié le schéma thérapeutique conventionnel (HOUSSIAU et al., 2004). Dans cette étude randomisée, les auteurs démontraient, en effet, que dans les néphropathies prolifératives de classe III ou IV de l'ISN/RPS, l'utilisation de mini-bolus de cyclophosphamide donnait des résultats comparables en matière de rémission rénale au cyclophosphamide à fortes doses avec un risque deux fois moindre d'infections sévères.

Le protocole cyclophosphamide **"minibolus"** préconise l'administration de 500 mg de cyclophosphamide en bolus tous les 15 jours jusqu'à 6 perfusions, un relais est ensuite fait par l'azathioprine à la posologie de 2 mg/kg/j 15 jours après le dernier bolus.

Le protocole EURO-LUPUS donne de bons résultats à long terme dans les néphropathies lupiques prolifératives, mais doit être appliqué aux patients caucasiens.

- **Le mycophénolate mofétil (MMF) :** Le MMF utilisé aussi dans les atteintes rénales de classes III et IV de l'ISN/RPS donne des résultats comparables au cyclophosphamide en traitement d'induction pour l'obtention de la rémission. Le MMF, largement utilisé en transplantation d'organes, bloque l'inosine monophosphate déshydrogénase lymphocytaire, entraînant une inhibition de la synthèse des purines et réduit ainsi l'activité lymphocytaire.

L'étude **ASPREVA** (ALMS) (APPEL et al., 2009) a comparé le **MMF** (Mycophénolate moétil) (posologie optimale 3 g/j) au cyclophosphamide IV (0,5 à 1 g/m2 en bolus mensuel) dans les néphropathies lupiques de classes III, IV ou V. Les deux groupes recevaient de la prednisone à la dose maximale de 60 mg/j. L'objectif principal était de démontrer la supériorité du MMF sur la diminution ou la stabilisation du rapport protéinurie/créatininémie ou l'amélioration de la créatininémie à la 24e semaine. Le taux de réponse était comparable dans les deux groupes : 104 (56,2 %) des 185 patients du groupe MMF étaient répondeurs comparativement à 98 (53,0 %) des 185 patients du groupe cyclophosphamide IV. Dans cette étude, l'objectif principal, qui était de démontrer la supériorité du MMF, n'était donc pas atteint. Le MMF ne s'avère pas inférieur au cyclophosphamide pour la mise en rémission des néphropathies lupiques prolifératives. Le MMF n'aura donc probablement malheureusement jamais d'AMM dans la néphropathie lupique.

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

Une surveillance étroite du taux sérique de MMF (aire sous la courbe 0-12 h) pourrait permettre de déterminer de façon individuelle la posologie optimale en phase d'attaque et améliorer ainsi le rapport efficacité/tolérance (2, 2,5 ou 3 g/j) avec pour objectif une AUC 0-12 h d'acide mycophénolique de 35 µg. h/ mL. Un meilleur contrôle du lupus est obtenu si cet objectif est atteint (ZAHR et al., 2010).

1-4. Biothérapie dans le Lupus systémique :

L'avènement des immunothérapies ciblées ou biothérapies a apporté une nouvelle dimension dans la prise en charge thérapeutique des maladies auto-immunes. Ces biothérapies ciblées sont essentiellement des anticorps monoclonaux (Acm) ou des protéines de fusion dont les mécanismes d'action sont multiples (Figure 24) :

- Blocage d'une cytokine pro-inflammatoire ou essentielle à la survie ou à l'activation d'une population cellulaire ;

- Destruction ou neutralisation d'une population cellulaire ;
- Blocage de fonctions cellulaires par inhibition des capacités de coopération par exemple ;
- Blocage du recrutement de cellules pro-inflammatoires ; ou mimétisme d'un mécanisme de régulation physiologique de la réponse immune. (Danchenko Net al., 2006).

1-4-1. Les Acm dirigés contre les lymphocytes B :

A- L'Acm anti-CD20 : Rituximab

Le Rituximab est un Acm monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 (figure 10), il entraine une déplétion des lymphocytes B exprimant la molécule CD20 (les lymphocytes pré B et les lymphocytes B matures activés ou non). Les plasmocytes qui secrètent les anticorps ne sont pas ciblés par le rituximab, car ils n'expriment pas CD20.

Le rituximab est le premier Acm approuvé par la ***Food and drug administration*** (FDA) aux Etats-Unis en 1997 pour le traitement des lymphocytes B. (Terrier et al., 2010).

Ce médicament a tout d'abord été approuvé pour le traitement des rechutes ou des formes réfractaires de lymphomes B non-hodgkiniens, puis dans la polyarthrite rhumatoïde. La première utilisation dans le lupus remontre à 2002. Depuis, le rituximab est très largement utilisé par la plupart des équipes qui prennent en charge les patients atteints de lupus systémique. (Hachulla., 2011).

B- L'Acm anti-CD22 : L'epratuzumab

L'epratuzumab est un Acm humanise dirige contre l'antigène CD22 (figure 24), en cours d'évaluation dans le traitement des patients atteints de LES d'activité modérée a sévère. (Wallace et al., 2010).

Des études fonctionnelles ont également montré un effet immunomodulateur de l'epratuzumab : *in vitro*, celui-ci diminuait l'activation et la prolifération exagérée des lymphocytes B de patients lupiques stimulées par une anti-immunoglobuline de surface et CD40L ou CpG, mais était sans effet sur la prolifération de lymphocytes B normaux. (Jacobi et al., 2008). La fixation de l'epratuzumab sur le lymphocyte B induisait une diminution de l'expression de CD62L et de l'integrine β7 et une augmentation de l'expression de l'integrine β1, et ce préférentiellement sur les lymphocytes B CD27. Ce résultat suggère que l'Acm agit sur la migration des lymphocytes B CD27- pouvant expliquer leur baisse dans le sang périphérique. (Daridon. et al., 2010).

C- L'Acm anti-BAFF: le Belimumab

Le belimumab est un Acm monoclonal totalement humanise de type IgG1 lambda (figure 24), capable de se fixer a la cytokine BAFF (B-cell activating factor of TNF family) ou BlyS (B lymphocyte stimulator). (Furie et al., 2011).

BLyS est une protéine de 285 acides aminés, membre de la superfamille des récepteurs du TNF. BLyS inhibe l'apoptose des lymphocytes B et stimule leur différenciation en cellules plasmocytaires productrices d'immunoglobulines. (Hachulla., 2010).

L'activation du lymphocyte B au cours des maladies auto-immunes pourrait être liée a la sécrétion excessive de BAFF ; celle-ci peut se fixer sur trois récepteurs : le récepteur BAFF (BAFF-R), la transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) et le B-cell maturation antigen (BCMA). (Hikida et al., 2003).

Il vient de démontrer son efficacité dans le LES non rénal et sans atteinte du SNC dans un large essai thérapeutique double aveugle versus placebo. (NAVARRA et al., 2011).

Le belimumab a démontré aussi son intérêt pour la prévention des poussées sévères de la maladie et son intérêt pour l'épargne cortisonique. La tolérance du belimumab a été globalement excellente puisqu'il n'y a pas eu plus d'infections sévères dans les groupes belimumab comparativement au groupe placebo. Une surveillance régulière de la NFS et du taux des Ig est conseillée. (Hachulla., 2010).

1-4-2. Les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire T :

A- La protéine de fusion CTLA4-Ig (Abatacept) :

L'abatacept (figure 24) est une protéine recombinante humaine composée d'un dimère des domaines extracellulaires du CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, ou CD152) humain relié par des ponts disulfures et fusionné aux fragments Fc modifiés d'une IgG1 humaine. Les modifications de la région charnière du fragment Fc permettent la fixation aux récepteurs des fragments Fc (FcγR) sans que cette molécule n'induise de cytotoxicite par ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxycity) ou CDC (complement-dependent cytotoxycity). L'abatacept permet d'inactiver les lymphocytes T parce qu'il entre en compétition avec CD28 pour la liaison aux molécules B7 exprimées par les cellules présentatrices de l'antigène. Physiologiquement, ces cellules, en réponse à la fixation de CD28 sur B7, envoient un premier signal de costimulation activateur aux lymphocytes T. Cela induit l'expression de CTLA-4 qui, en se fixant sur B7, vient interrompre cette activation en délivrant un signal inhibiteur. (Sibilia., 2009).

B- La protéine de fusion TACI-Ig : L'atacicept

L'atacicept est une protéine de fusion recombinante entre le récepteur soluble TACI et la fraction Fc d'une immunoglobuline. Cette molécule est capable de neutraliser BAFF (BLyS) mais également APRIL (A proliferation-inducing ligand). (Dall'Era et al., 2007).

BAFF (aussi appelé BLyS) est exprimé par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques notamment. Cette protéine transmembranaire est clivée par une protéase libérant une forme soluble. BAFF peut se fixer sur 3 récepteurs membranaires du lymphocyte B : BAFF récepteurs, TACI et BCMA (*B cell maturation antigen*). BAFF récepteur est le récepteur qui influence la différenciation et la survie du lymphocyte B. TACI est un récepteur inhibiteur des lymphocytes B. APRIL qui a une homologie avec BAFF est exprimé par des cellules mononucléées phagocytaires de nombreux organes, mais peut aussi être exprimé de façon aberrante par les lymphocytes B tumoraux. ((Hachulla., 2010)

L'atacicept est une molécule qui va favoriser l'apoptose des lymphocytes B réactifs et va aider à restaurer la fonction T-régulatrice. L'atacicept a confirmé récemment dans une étude de phase 1b sa bonne tolérance (DALL'ERA et al., 2007). On observe une diminution du taux de CD19 après 1 mois de traitement jusqu'à -50 % environ du taux initial. Il existe aussi une diminution du taux d'immunoglobulines G, A et M dose-dépendantes. (Hachulla., 2011).

Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III, mais pourrait avoir un développement ralenti par l'observation d'épisodes infectieux sévères dans le bras forte dose. (Hachulla., 2011)

1-4-3. Les Acm dirigés contre l'interféron-α : le sifalimumab et le rontalizumab :

De nombreuses données expérimentales ont démontré le rôle essentiel de l'interféron α (IFNα) au cours du LES.

A- Le rontalizumab: IgG1 monoclonale humanisée neutralisant l'IFN α humain, a été évalué au cours d'un essai de phase I chez les patients atteints de LES d'activité faible a modérée.

L'étude pharmacodynamique a également montré une diminution proportionnelle a la dose de l'expression de gènes induits par l'IFN α, suggérant la modulation des voies de signalisation dépendantes de l'IFN α (figure 24). (McBride et al., 2009).

B- Le sifalimumab : est un Acm totalement humanisé de type IgG1 κ capable de se fixer a l'IFN α avec une haute affinité et de prévenir ainsi la signalisation IFN α via son récepteur IFNαR (Furie et al., 2011).

1-4-4. Anticorps anti-IL-6R : Tocilizumab

L'IL-6 (interleukine-6) est une cytokine majeure modulant la différenciation des lymphocytes B. Elle induit la maturation finale des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps et constitue donc une cible thérapeutique particulièrement intéressante.

Une étude a évalué la tolérance et l'efficacité du **tocilizumab**, un Acm dirige contre le récepteur de l'IL-6 (figure 24), chez les patients atteints de LES, d'activité faible a modérée, dans le cadre d'un essai de phase I avec augmentation progressive de doses. Seize patients (16) ont reçu pendant 12 semaines du **tocilizumab** aux doses de 2 mg/kg, 4 mg/kg et 8 mg/kg. La tolérance immédiate était satisfaisante, mais des neutropénies dépendantes de la dose étaient signalées, compliquées d'infections chez 11 patients. On observait en revanche une amélioration significative de l'activité de la maladie, une diminution des anticorps anti-ADN natifs et une baisse du nombre de plasmocytes circulants. (Illei et al., 2010).

1.4.5. Autres stratégies :

A. La thalidomide :

Le thalidomide augmente la dégradation de l'*ARN messager*, diminue la production du TNF alpha par les monocytes et les macrophages activés. Il s'agit d'une molécule particulièrement intéressante dans les formes cutanées aiguës, subaiguës ou chroniques résistantes aux traitements conventionnels incluant les corticoïdes locaux et/ou par voie générale, l'hydroxychloroquine et le méthotrexate. Les doses initiales vont de 50 à 100 mg/j, les doses d'entretien sont de l'ordre de 25 mg/j. Parfois une faible dose donnée une à deux fois par semaine peut suffire en traitement d'entretien. En cas de non réponse initiale, des posologies supérieures jusqu'à 200 mg/j peuvent être testées. (Hachulla., 2011)

B. L'action des IgIV :

Dans le LES ne se limite pas à la régulation du réseau idiotypique, elles sont capables de bloquer les récepteurs Fcg, elles régulent l'activation du complément, elles peuvent induire aussi l'apoptose des lymphocytes T et B ainsi que des cellules mononucléées. Schématiquement, l'efficacité des IgIV (1 g/kg J1, renouvelés à J2 selon l'évolution du taux de plaquettes) ne fait aucun doute en cas de purpura thrombopénique immunologique sévère avec taux de plaquettes < 30 000/mm3. (Hachulla., 2011).

C. Les plasmaphérèses :

Les plasmaphérèses peuvent être indiquées en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique, de cryoglobulinémies symptomatiques graves, de syndrome d'hyperviscosité, d'hémorragies pulmonaires. Dans ces indications particulières, les

plasmaphérèses sont réalisées quotidiennement pendant 4 à 5 jours, suivies de quelques séances par semaine pendant un mois.

Certaines formes graves et réfractaires de LES peuvent faire discuter l'intensification de l'immunosuppression suivie ou non d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le choix d'un tel traitement ne peut résulter que d'une concertation collégiale rapprochant le médecin référent assurant le suivi du lupus, les hématologistes, les infectiologues, voire les réanimateurs. (Hachulla., 2011)

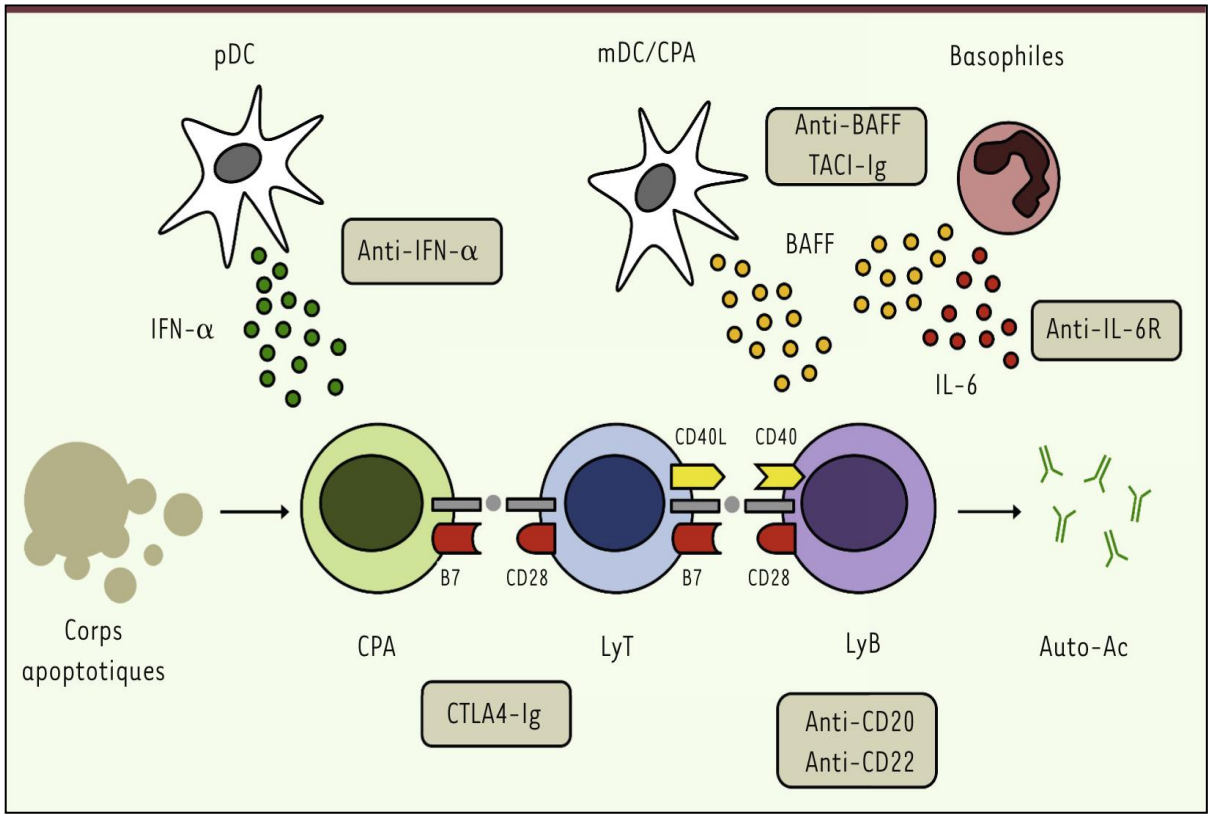


Figure 24 : Cibles thérapeutiques potentielles dans le LES
(Benjamin et al., 2013).

CHAPITRE 4 :

Etude Epidémiologique et Expérimentale

Chapitre 4

Etude épidémiologique et expérimentale :

4.1- Objectif du travail

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune qui se présente comme une inflammation multisystémique de divers tissus et la production d'anticorps dirigés contre des composants du noyau cellulaire, avec un large spectre de présentations cliniques. Ainsi, la maladie se caractérise par des titres élevés d'auto-anticorps contre les antigènes nucléaires et des manifestations inflammatoires telles que la néphrite, la vascularite, l'arthrite et la lymphadénopathie. Les niveaux élevés de diverses cytokines ont également été trouvés chez les patients atteints de LES, de sorte qu'ils ont été considérés comme des éléments essentiels dans l'étiopathologie de la maladie (Magnusson et al., 2001). La douleur est un symptôme fréquent rapporté par les patients atteints de lupus et est généralement l'un des premiers symptômes de la maladie (Di Franco et al., 2014).

L'étiologie exacte du LES est inconnue ; cependant, on attribue à la maladie la contribution de mécanismes pathogéniques complexes impliquant de multiples facteurs environnementaux. Les observations ont également indiqué une forte contribution des facteurs génétiques prédisposant au LES. La concordance du LES chez les vrais jumeaux et la fréquence élevée de la maladie chez les parents, ainsi que le risque accru de développement du LES chez les frères et sœurs des patients atteints, suggèrent une hérédité polygénique du LES. Il donc possible que divers gènes polymorphes contribuent à la susceptibilité génétique à la maladie. Parmi les facteurs génétiques, les polymorphismes des médiateurs de l'inflammation et des modulateurs immunologiques, tels que **les cytokines**, ont été associés au LES. Ces connaissances ont permis de découvrir des stratégies thérapeutiques intéressantes telles que les agents anti-cytokines pour le LES (Ronnblom et al., 2010).

La famille des cytokines interleukine 1 (IL1) comprend deux molécules agonistes majeures (IL1α et IL1β) ayant des effets pro-inflammatoires et un antagoniste spécifique du récepteur de l'IL1 appelé antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL1Ra) (Alheim et al., 1998 ; Arend W., 1991 ; Bresnihan et al., 1998 ; Dinarello., 1994). L'interleukine 1 (IL1) déclenche le recrutement des cellules immunitaires et l'inflammation (Dinarello., 2002). L'interleukine 1A (IL1A) et l'interleukine 1B (IL1B) sont des cytokines pro-inflammatoires qui se lient au récepteur de l'IL-1, entraînant une transduction du signal. L'IL1RN est un

inhibiteur compétitif qui ne déclenche pas de signalisation intracellulaire lorsqu'il est lié au même récepteur (Stylianou et al., 1998).

Les polymorphismes de l'IL-1 ont été associés à des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Lee YH et al., 2009) et la spondylarthrite ankylosante (Lea WI et al., 2012). Les taux d'IL-1 sont associés à l'activité ou à la susceptibilité aux maladies auto-immunes (Dinarello., 1993). Les taux d'IL-1 sont significativement élevés dans le LES et sont en corrélation avec l'activité de la maladie (Grondal et al., 2000). La production d'IL-1 peut être influencée par les polymorphismes de l'IL-1 (Pociot et al., 1992 ; Guasch et al., 1996). Ainsi, l'IL1A, l'IL1B et l'IL1-RN sont considérés comme des gènes candidats intéressants pour le LES en raison de leur pertinence fonctionnelle (Steinkasserer et al., 1991 ; Dominici et al., 2002 ; Hulkkonen et al., 2000).

Dans la présente étude, nous avons étudiée dans un premier volet, le profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique et évolutif du lupus érythémateux systémique dans la population algérienne. Dans un second volet, nous avons étudié les SNP de la famille IL-1 chez des patients algériens atteints de LES et des témoins sains. L'étude visait à examiner le modèle de distribution et l'association des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) de IL-1β avec le LES et d'évaluer l'association de deux variant génétiques de l'IL-1β -511 C/T (rs16944) et +3954 C/T (rs1143634) avec la susceptibilité au LES et l'activité de la maladie chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique.

L'analyse des SNP IL-1β -511 C/T et +3954 C/T a été réalisée par réaction en chaîne de la polymérase et polymorphismes de longueur de fragment de restriction (PCR-RFLP).

4.2 Patients et méthodes

4.2.1 Etude épidémiologique

Une étude rétrospective multicentrique à été menée sur 203 patients atteint de Lupus érythémateux systémique (LES) diagnostiqués selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et du SLICC, de janvier 2006 à décembre 2022 au niveau du service de médecine interne des hôpitaux des deux grandes régions de l'Ouest Algérien : CHU de la région d'ORAN (EHUO) et CHU Abdelkader Hassani de la région de Sidi Bel Abbes (CHU-SBA).

Les dossiers médicaux ont été sélectionnées a partir des données de l'archive pour les séjours hospitaliers et par un listing prospectif des patients suivie en consultation. Ont été

inclus tous les patients âgés de plus de 16 ans au diagnostique de LES porté selon les critères de l'ACR 1997 et SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics) de 2012. Les patients de moins de 16 ans ont été exclus car suivis par une équipe médicale différente (pédiatrie).

Parmi tous les dossiers analysées ; 194 patients ont été inclus. Les causes d'exclusion ont été : patients avec moins de 4 critères de L'ACR et SLICC ; 26 patients avec dossiers incomplets, 09 patients décédés pendant l'hospitalisation.

Le recueil standardisé de données comprenait les données démographiques, cliniques, biologiques, immunologique ; critères SLICC de 2012 et critères ACR de 1997, interventions thérapeutiques et les complications iatrogènes éventuelles. Les informations portant sur les décès lors d'hospitalisation étaient collectées dans les dossiers hospitaliers et les registres des décès. Pour les maladies auto-immunes associées, les critères de définition étaient propres à chaque maladie : critères américano-européens pour le syndrome de Gougerot-Sjögren ; critères internationaux de Sydney pour le SAPL et critères conjoints ACR/EULAR pour la Polyarthrite Rhumatoïde.

4.2.1.1 Analyse statistique

Les données étaient saisies et analysées via SPSS 22.0 (Statistical Paquet pour les sciences sociales, IBM Corporation ; Chicago, IL. Aout 2011) et Excel ®. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec leurs écarts type et/ou intervalle de confiance à 95% calculés selon la loi normale. En cas de distribution non normale les variables quantitatives étaient décrites avec la médiane. Pour l'étude croisée, les variables catégorielles ont été testées à l'aide du test de Chi-Karré de Pearson ($\chi 2$) avec correction de Fisher si nécessaire. La significativité a été retenue pour des valeurs de $p \leq 0,05$.

4.2.2 Etude expérimentale

4.2.2.1 Sujets et méthodes :

Cette étude cas-témoins a été menée sur un nombre total de **21** patients atteints de LES, qui ont été recrutés dans le service de médecine interne du centre hospitalier universitaires (CHU) ADBELKADER HASSANI de la wilaya de Sidi Bel Abbes.

Le diagnostic des patients était basé sur les dossiers médicaux et répondait aux critères de classification du LES de 2012 du Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Petri et al., 2012). En plus de **19** sujets sains d'âge et de sexe appariés servant de groupe témoin qui ont été sélectionnés dans la population générale au cours de la période allant de Septembre 2022 à Décembre 2022.

L'autorisation éthique pour l'étude a été obtenue de tous les patients après avoir été pleinement informés de toutes les procédures de l'étude et leur consentement a été obtenu avant l'inscription à l'étude. Cette étude a été approuvée par les comités d'éthique du service de médecine interne du centre hospitalier universitaire (CHU) ABDELKADER HASSANI de Sidi Bel Abbes et de la faculté des sciences de la nature et de vie de l'université DJILALLI LIABES de la wilaya de Sidi Bel Abbes.

Les patients souffrant d'une insuffisance rénale causée par une autre maladie, d'une maladie maligne, les patients suspectés de LES et les patients atteints de LES de moins de 16 ans ont été exclus.

Tous les patients des deux groupes ont été soumis à : Une anamnèse complète et un examen clinique comprenant les caractéristiques démographiques, la durée du LES, les médicaments en cours, les antécédents familiaux et un examen clinique complet mettant l'accent sur les examens cutanés, articulaires, neurologiques et autres examens systématiques. L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide du SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2k) (Gladman et al., 2002) et les patients atteints de LES ont été classés en différents grades d'activité selon Cook et al. (Cook et al., 2000); l'activité de la néphrite lupique (LN) a été évaluée à l'aide de la section rénale du SLEDAI-2k (rSLEDAI). Et l'évaluation de la gravité de la maladie à l'aide du score SLICC/ACR Damage Index (SDI) (Gladman et al., 1996).

4.2.2.2 Echantillonnage :

Échantillon du sang : Sur chaque patient, deux ou cinq millilitres du sang veineux ont été prélevés dans un tube EDTA (sel tétra-acétique d'éthylène diamine) (1,2 mg/mL) dans des conditions d'asepsie complète. Les échantillons ont été aliquotés et conservés à -20°C.

4.2.2.3 Extraction d'ADN du sang total :

L'ADN a été extrait par la méthode standard de digestion à **la protéinase K**, en utilisant **le Kit d'extraction d'acide nucléique viral GF-1** (GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit).

- **Description :**

Le kit d'extraction d'acide nucléique viral GF-1 est conçu pour une purification rapide et efficace de l'ADN/ARN viral à partir d'échantillons tels que le sérum, le plasma, les fluides corporels ou le surnageant de culture cellulaire infecté par un virus. La purification est basée sur l'utilisation d'agents dénaturants pour assurer une lyse cellulaire efficace, la dénaturation des protéines et la libération ultérieure de l'ADN ou de l'ARN. Les tampons spéciaux fournis dans le kit sont optimisés pour améliorer la liaison de l'ADN ou de l'ARN sur une membrane filtrante en verre spécialement traitée pour une récupération efficace d'ADN ou d'ARN très pur.

- **Caractéristiques :**

- Aucune extraction à base organique requise.

- ADN ou ARN très pur, prêt à être utilisé pour des applications de routine en biologie moléculaire telles que la PCR et la RT-PCR.

- **Composants du kit :**

- Tampon de lyse VL (Buffer VL).

- Tampon de lavage 1 (Wash Buffer 1).

- Tampon de lavage 2 (Wash Buffer 2).

- Tampon d'élution (Elution Buffer).

- Protéinase K (PK).

- **Méthode :**

1-Lyse:

Dans un tube à centrifuger propre de 2ml :

- ✓ Ajouter 200 µl du sang total
- ✓ Homogénéiser le sang dans 200 µl du tampon de lyse VL (10 mM Tris-HCl, 1mM EDTA [pH 8.0]. Une suspension uniforme doit être obtenue dans les 5-10 minutes.
- ✓ Ajouter 30 µl de la protéinase K (PK).
- ✓ Mélanger doucement par rotations manuelles.
- ✓ Incubé au bain marie à 72°C pendant 20min.
- ✓ Ajouter 280 µl d'éthanol et centrifuger pendant 3min.
- ✓ Eliminer le surnageant.

2- Lavage :

- ✓ Ajouter 500µl du tampon de lavage 1.
- ✓ Centrifuger pendant 1min
- ✓ Ajouter 500µl du tampon de lavage 2.
- ✓ Centrifuger pendant 1 à 3 min
- ✓ Éliminez-le surnageant.

3- Elution :

- ✓ Ajouter 50µl du tampon d'élution et bien mélangé le tube.
- ✓ Incubé à température ambiante pendant 5min
- ✓ Centrifuger pendant 3min.
- ✓ Soigneusement, transférer-le surnageant dans un tube propre. Le surnageant transféré contient de l'ADN purifié.

L'ADN isolé est prêt pour une analyse ultérieure. Si l'ADN ne va pas être testé le même jour , il faut le stocker à -20°C jusqu'au moment de l'analyse.

4.2.2.4 Réaction en chaîne par polymérase - Polymorphismes de longueur de fragment de restriction (PCR-RFLP) :

4.2.2.4.1 La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique de biologie moléculaire permettant de répliquer l'ADN par voie enzymatique sans utiliser d'organisme vivant. Cette technique permet d'amplifier *in vitro*, selon un mode exponentiel, un fragment d'ADN double brin. Elle est généralement réalisée dans un volume de réaction de 10 à 200 ml dans de petits tubes de réaction (volumes de 0,2 à 0,5 ml), en utilisant un thermocycleur qui chauffe et refroidit les tubes de réaction pour atteindre les températures requises à chaque

étape de la réaction (Rahman et al., 2013). L'ADN est synthétisé a l'aide de la polymérase de la bactérie thermophile Thermus aquaticus (Taq polymérase) par extension à partir de deux amorces oligonucléotidiques, capables de s'hybrider de part et d'autre de la séquence cible à amplifier, l'une avec le brin sens et l'autre avec le brin anti-sens. Les amorces utilisées sont généralement de taille comprise entre 18 et 25 bases. La température utilisée pour l'hybridation des amorces sur la matrice de l'ADN est égale à la température de dissociation des brins complémentaires diminuée de 5 °C.

La PCR nécessite plusieurs composants de base qui sont :

- Une matrice d'ADN, ou ADNc, qui contient la région du fragment d'ADN à amplifier.
- Deux amorces, qui déterminent le début et la fin de la région à amplifier.
- La Taq polymérase, qui copie la région à amplifier.
- Des nucléotides, à partir desquels l'ADN-polymérase fabrique le nouvel brin d'ADN.
- Tampon, qui fournit un environnement chimique approprié pour l'ADN-polymérase. (Rahman et al., 2013).

4.2.2.4.2 Etapes de la PCR : La réaction se déroule en trois étapes,

- ✓ La dénaturation à température élevée (95 °C) pendant 3 minutes de l'ADN double-brin en simples brins qui serviront de matrice pour la procédure d'amplification.
- ✓ L'amplification exponentielle : A chaque cycle, la quantité de produit est doublée. 40 cycles d'amplifications ont été effectués, comportant chacun une étape de dénaturation à 95 °C pendant 30 secondes, une étape d'hybridation des amorces et une étape d'élongation. Les amorces s'hybrident avec l'ADN matrice à une température qui dépend de la séquence de ces oligonucléotides (Tableau 21) pendant environ 30 secondes.
- ✓ L'élongation de l'ADN à 72 °C pendant environ 30 secondes selon la taille du fragment à amplifier.
- ✓ Après les 40 cycles d'amplification, la réaction se termine par une étape d'élongation finale à 72 °C pendant 7 minutes permettant d'achever l'élongation de tous les brins d'ADN néo-synthétisés.

La réaction PCR est réalisée dans un thermocycleur **iCycler™ Thermal cycler (BIO-RAD, USA).** Il s'agit d'une machine qui chauffe et refroidit les tubes de réaction qu'elle contient à la température précise requise pour chaque étape de la réaction, cette machine

permet de programmer les différentes températures, la durée de chaque étape et le nombre de cycles (n) selon les conditions décrites pour chaque analyse (Tableau 21).

À la fin de la réaction, un aliquote du produit amplifié est chargé sur un gel d'agarose (1.5%) et soumis à une électrophorèse. Une réaction positive se traduit par la présence d'une bande colorée de l'ADN dont la taille est estimée grâce à un marqueur de poids moléculaire (MT) ayant migré simultanément.

4.2.2.4.3 Préparation du Mix PCR :

Le milieu réactionnel de la PCR (Mix PCR) contient pour chaque tube de réaction de chaque échantillon dans un volume final de **23** µl :

Pour chaque échantillon en ajoute :

- 20 µl de Mix PCR (préparer)
- 1 µl des amorces (soit -511 ou +3954)
- 2 µl d'ADN des patients lupique.

Pour les échantillons des témoins :

- 20 µl de Mix PCR (préparer)
- 1 µl des amorces (soit -511 ou +3954)
- 2 µl d'ADN des témoins sain.

4.2.2.4.4 L'étude des polymorphismes IL-1β -511 et +3954 :

L'analyse des SNP **IL-1β -511 C/T** et **+3954 C/T** a été réalisée par la méthode de **PCR-RFLP** (en : Restriction Fragment Length Polymorphism) analogue avec une différence de la température d'hybridation (Tm) pour chaque d'amorces suivi par une digestion par enzyme de restriction correspondant au polymorphisme recherché (Tableau 21). Les amorces utilisées sont celles décrites précédemment par Cantagrel et ses collèges en 1999 (Cantagrel et al., 1999).

Pour le génotypage **-511 C/T**, la région du promoteur de l'IL-1β, en amont du site de départ, un fragment de **305 bp** a été amplifié en utilisant une paire d'amorces, en avant : **5'TGGCATTGATCTGGTTCATC3'** et en arrière : **5'GTTTAGGAATCTTCCCACTT3'**.

L'amplification a été réalisée à l'aide du thermocycleur **iCycler™ Thermal cycler (BIO-RAD, USA**). En utilisant le profil d'exécution pour **40** cycles : **94°C** pendant **3** min, **94°C** pendant **30s**, **57°C** pendant **30s** et **72°C** pendant **30s** et une extension finale à **72°C** pendant **7 min.**

Pour **IL-1β +3954 C/T**, un fragment de **250 bp** a été amplifié en utilisant les amorces : 5'**GTTGTCATCAGACTTTGACC**3' et inverse : 5'**TTCAGTTCATATGGACCAGA**3' a l'aide du thermocycleur **iCycler™ Thermal cycler (BIO-RAD, USA**). Le profil d'exécution de **+3954 C/T** était le suivant : **94°C** pendant **3** min et **40** cycles de **94°C** pendant **30s**, **58°C** pendant **30s** et **72°C** pendant **30s** suivis d'une extension finale à **72°C** pendant **7** min.

4.2.2.4.5 Digestion :

Après l'amplification, une digestion enzymatique était réalisée par une enzyme de restriction ou endonucléase de restriction de type II.

* Pour le génotypage **-511 C/T**, les produits amplifiés ont été soumis à la digestion par l'enzyme de restriction (RE) ***Eco881*** *(AvaI)* (Thermo Scientific). Ainsi, nous avons ajouté **3µl** de Mix (**0.2 µl** d'enzyme + **2.8 µl** de tampon Tango) adéquat pour chaque type de l'analyse du polymorphisme dans le tube de réaction puis incubation du mélange (amplifia et enzyme) dans un bain marie pendant **1** heure à **37 °C.** La présence d'**IL-1β -511 C** allèle entraîne un clivage donnant des fragments de **190 pb** et **115 pb**. Le **-511 T est** resté non coupé.

L'Eco88I (AvaI) : Cette enzyme coupe l'ADN double brin par clivage de deux fonctions phospho-diesters au niveau de séquences nucléotidiques spécifiques : **C^YCGRG** (R = G ou A / Y = C ou T).

* Pour **IL-1β +3954 C/T** Le fragment PCR a été digéré en utilisant une enzyme de restriction ***TaqI*** (NEB (Biolabs)). Ainsi, nous avons ajouté **3.5µl de Mix (1µl d'enzyme + 2.5 de Cut Smart)** d'enzyme adéquat pour chaque type de l'analyse du polymorphisme dans le tube de l'amplifia puis incubation du mélange (amplifia et enzyme) dans un bain marie pendant **15** min à **65 °C**. La présence de l'allèle **+3954 C** entraîne un clivage donnant lieu à deux fragments de tailles **136 bp** et **114 bp**, tandis que l'allèle **+3954 T** reste non coupé.

La *TaqI* (BioLabs) : Cette enzyme d'origine bactérienne à Gram négatif et aérobie ''***Thermus aquaticus''***, elle coupe l'ADN double brin par clivage de deux fonctions phospho-diesters au niveau de séquences nucléotidiques spécifiques (site de restriction de 4 pb) :

5' T↓C G A 3'

3' A G C ↑T 5'

4.2.2.5 Visualisation par Electrophorèse :

L'électrophorèse sur gel d'agarose est une méthode utilisée pour séparer l'ADN, l'ARN ou des protéines en fonction de leur poids moléculaire basée sur la séparation des acides nucléiques chargés négativement sous l'effet d'un champ électrique. Cette séparation s'effectue à travers la matrice du gel d'agarose.

L'électrophorèse sur gel d'agarose est le moyen le plus efficace de séparer des fragments d'ADN de tailles variables allant de 100 pb à 251. L'agarose est isolé des genres d'algues Gelidium et Gracilaria, et se compose de sous-unités répétées d'agarobiose (L- et D-galactose). Pendant la gélification, les polymères d'agarose s'associent de manière non covalente et forment un réseau de faisceaux dont la taille des pores détermine les propriétés de tamisage moléculaire du gel. L'ADN est chargé dans des puits pré-coulés dans le gel et un courant est appliqué. Le squelette phosphate de la molécule d'ADN (et d'ARN) est chargé négativement, par conséquent, lorsqu'il est placé dans un champ électrique, les fragments d'ADN migrent vers l'anode chargée positivement. L'ADN ayant un rapport masse/charge uniforme, les molécules d'ADN sont séparées par leur taille dans un gel d'agarose selon un schéma tel que la distance parcourue est inversement proportionnelle au logarithme de leur poids moléculaire (Helling, et al., 1994).

Préparation du gel d'agarose à 1.5% ou 2 % pour avoir un gel discriminant :

- ✓ Préparer 100 ml de tampon TAE (40mM Tris, 20 mM Acide acétique et 1mM EDTA) à pH 8 dans un flacon.
- ✓ Ajouter 1.5 ou 2 gr d'agarose dans 100 ml de TAE au flacon,
- ✓ Mélanger avec un agitateur magnétique.
- ✓ Fermer le flacon avec du papier aluminium pour éviter l'évaporation pendant le chauffage.
- ✓ Faire fondre l'agarose au four à micro-ondes. Agiter de temps à autre pour homogénéiser le mélange.
- ✓ Laisser refroidir jusqu'à ce qu'il devient possible de saisir le flacon à main nue (environ 60 °C).
- ✓ Ajouter 5 µl de l'intercalaire de l'acide nucléique GelRed^{TM} Nucleic Acid Gel Stain, 10 000 X (Biotium) à la solution.
- ✓ Placer les joints de coulage fournis avec la cuve pour fermer le support du gel et positionner le peigne à 1 mm du fond et à environ 0,5 cm de l'extrémité du support.

- ✓ Régler le niveau pour que le support du gel soit horizontal.
- ✓ Couler lentement le gel sur 3 à 5 mm d'épaisseur, et laisser refroidir.
- ✓ Enlever le peigne et les joints après refroidissement du gel.
- ✓ Remplir les puits avec 10 µl de chaque échantillon d'amplifia.
- ✓ Un marqueur de poids moléculaire (6 µl) (100 – 1500 pb, Promega) a été utilisé pour permettre la détermination de la taille des fragments d'ADN amplifiés.

Préparation de la cuve électrophorèse :

- ✓ Placer le support avec le gel chargé dans la cuve d'électrophorèse en positionnant les puits du côté de la cathode.
- ✓ Remplir la cuve avec du tampon TAE (réutilisable plusieurs fois).
- ✓ L'électrophorèse a été réalisée dans une mini-cuve à électrophorèse raccordée à un générateur électrique (Labnet GEL XL Ultra V-2).
- ✓ Fermer la cuve et laisser migrer jusqu'à ce que le colorant de charge arrive à proximité du bord du gel (environ 37 min à 100 V pour un gel de 60 mm dans une mini-cuve),

4.2.2.6.1. Révélation des bandes d'ADN :

Après l'électrophorèse, le gel a été placé sur un Trans-illuminateur UV (300nm), et une photographie a été prise pour l'interprétation et la documentation.

Tableau 21 : Les amorces et condition PCR de l'analyse des polymorphismes de **l'IL-1β -511 et +3954 :**

Polymorphisme	Amorces	Tm	M. PCR	RE	TA
IL-1β -511	**F : 5'GTTGTCATCAGACTTTGACC3' R : 5'TTCAGTTCATATGGACCAGA3'**	**57°C**	**PCR-RFLP**	***Eco88I (AvaI)***	**- C allèle : 190pb et 115pb. - T allèle : 305pb. - Génotype C/T : 305pb +190pb +115pb.**
IL-1β +3954	**F : 5'TGGCATTGATCTGGTTCATC3' R : 5'GTTTAGGAATCTTCCCACTT3'**	**58°C**	**PCR-RFLP**	***Taq1***	**- C allèle : 136pb + 114pb. - T : 250pb. - Génotype C/T : 250pb +136pb +114pb.**

Tm : température d'hybridation ; M.PCR : Méthode PCR ; RE : Enzyme de restriction ; TA : taille des allèles ; F : Forward (Sens) ; R : Reverse (Anti-sens).

4.2.2.6 Analyses statistiques :

Les analyse statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS 22.0 (Statistical Paquet pour les sciences sociales, IBM Corporation ; Chicago, IL. Aout 2011). Le test **χ2** et le test-t de Student ont été utilisés pour analyser les données entre les groupes. L'équilibre de Hardy-Weinberg a été testé à l'aide d'un test du khi-carré **(χ2-).** La signification statistique est fixée à **$p<0,05$.**

CHAPITRE 5 : Résultats

Chapitre 5

Résultats :

5.1. Etude épidémiologique :

5.1.1. Présentation de l'article 1

Systemic Lupus Erythematosus in Algerian Men: Clinical-Biological and Evolutionary Analysis of 19 Algerian Men

Contexte :

Lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, d'étiologies inconnues et probablement hétérogènes, dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par un disfonctionnement multifactoriel du système immunitaire associée à la production d'une grande variété d'auto-anticorps dirigés essentiellement contre des antigènes nucléaires. La maladie affecte préférentiellement les femmes à l'âge de procréation mais plus rarement le sexe masculin. Les particularités cliniques, biologiques et évolutives du lupus chez l'homme sont variables d'une étude à l'autre.

Nous rapportons la première étude rétrospective, multicentrique, algérienne, sur 19 dossiers d'hommes ayant un lupus érythémateux systémique diagnostiqués et suivis entre Janvier 2006 et Décembre 2019 dans les centres hospitaliers : l'Etablissement Hospitalier Universitaire d'ORAN (EHUO) et le Centre Hospitalier Universitaire ABDELKADER HASSANI de Sidi Bel Abbes (CHU-SBA). Les patients sont suivis activement dans le service de médecine interne. A travers ce travail, nous essayons de contribuer à la précision du profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique, et évolutif de la maladie chez l'homme dans la population Algérienne et les comparer aux données de la littérature.

Résumé des résultats :

- Dix-neuf lupus masculins, soit 9,4%, tous blancs, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR), ont été recueillis pendant une période de 13 ans sur un total de 203 lupus systémiques avec un pourcentage égal à 90,6% de lupus féminins, ce qui donne un sex-ratio femme/homme de 9,68/1.

- L'âge moyen au diagnostique était de **33 ans ± 9.49** (extrêmes : 18 et 51 ans), proche à celui du groupe féminin **29.11 ans ± 13.84.** et la duré moyenne du suivi des patients était de **12.3** années.
- Des antécédents familiaux de maladie auto-immune au premier degré étaient retrouvés chez **17** patients, soit dans **89.5%** des cas.
- Un facteur déclenchant était noté chez **08** patients **(42.10%)** (Infection viral de type CMV et EBV dans 02 cas, exposition solaire dans 04 cas et 02 cas par un stress psychologique a cause de décès d'un des proches).
- Concernant les manifestations clinico-biologiques et immunologiques ; l'atteinte articulaire représente la manifestation clinique la plus dominée **(84.2%)**, suivie par les manifestations cutanées avec un pourcentage égale à **68.3%.**
- Sur le plan sérologique tous les patients exprimaient positivement les AAN **(100%).**
- Le syndrome inflammatoire était très remarquable chez nos patients.
- La comparaison du lupus masculin au lupus féminin montre une augmentation significative de la fréquence des ulcérations bucco-nasales et les atteintes neuropsychiatriques **(p = 0.000011, p = 0.011)** chez l'homme.
- Dans notre série, l'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) était plus fréquente chez le sexe masculin par apport au sexe féminin **(15.8% vs 8.7%).**
- Concernant les décès lors d'hospitalisation aucun cas n'a été enregistré. La survie à 1an et 6 ans était respectivement de **100%.**

Available online on 15.09.2020 at http://jddtonline.info

Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-18, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited

Open Access Research Article

Systemic Lupus Erythematosus in Algerian Men: Clinical-Biological and Evolutionary Analysis of 19 Algerian Men

Belmokhtar Naima Rania*[1]; Zemri Khalida[1], Kanoun Khedoudja[1]; Harir Noria[1]; Bachaoui B.M. [2]; Hebri Sid Tadj[3]

1 Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria. Address: Rectorat Ex ITMA, Sidi Bel Abbes, 22000 BP.89 sidi Bel Abbes, Algeria

[2] Department of Internal Medicine-Diabetes, Etablissement Hospitalier Universitaire d'ORAN 1 November 1954, Algeria. Address: BP N° 4166 Ibn Rochd. Oran 31000, Algeria

[3] Department Internal Medicine, University Hospital Centre CHU Dr HASSANI Abdelkader. Sidi Bel Abbes, Algeria. Address: Rue Belahcen Mourad, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria

ABSTRACT

Objectives: the aim of our study was to precise the epidemiological, clinicobiological, immunological, and evolutionary profile of systemic lupus erythematosus in Algerian men.

Methods: A retrospective multicenter study was carried out on 19 Algerian male lupus patients, diagnosed according to the ACR and SLICC criteria and followed between 2006 and 2019 on a total of 203 cases of systemic lupus erythematosus in western Algeria.

Results: 203 SLE patients were included, 19 men (9.4%) and 184 women (90.6%) with F/ M sex ratio of 9.68 / 1. The mean age at diagnosis was 33 ± 9.49 years. The most frequent clinical manifestations were joint involvement (84.2%), cutaneous (68.4%) and hematological disorder (63.2%). 15.8% had lupus nephropathies with the predominance of class IV; Raynaud's syndrome and neuropsychiatric involvement were found in 26.3%. Comparison of these results with those of 184 lupus women showed a significant frequency of mucosal ulcer (p= 0.000011) and neuropsychiatric damage in men (p=0.011), while alopecia in women (p=0.021). As well, hypocomplementemia (p=0.0004), anti -Sm antibodies (p=0.053) and anti Ribosome (p=0.028) were more frequent in men; while anti-SSA (p=0.003) and anti-SSB (p=0.011) antibodies were more frequent in women. Survival of lupus men was equal to 100% throughout the studied period.

Conclusion: Male lupus is rare. The Algerian man suffers from SLE in a less severe form compared to other data in the literature, which is manifested by a lower frequency of organ damage and mortality.

Keywords: Male lupus, epidemiology, clinical polymorphism, evolutionary profile, western Algeria.

Article Info: Received 09 July 2020; Review Completed 13 August 2020; Accepted 18 August 2020; Available online 15 September 2020

Cite this article as:

Belmokhtar NR, Zemri K, Kanoun K, Harir N, Bachaoui BM; Hebri ST, Systemic Lupus Erythematosus in Algerian Men: Clinical-Biological and Evolutionary Analysis of 19 Algerian Men, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(5):18-23 http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i5.4334

***Address for Correspondence:**

Belmokhtar Naima Rania, Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria

1. INTRODUCTION:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an organ-specific autoimmune disease of unknown and possibly heterogeneous etiology[1]. It is associated with high clinical polymorphism and characterized by multifactorial dysfunction of the immune system with the production of a wide variety of autoantibodies directed primarily against nuclear antigens [2, 3]. The disease preferentially affects women of childbearing age but more rarely males [4]. The clinical, biological and progressive features of lupus in men vary from one study to another.

In order to contribute to the precision of the epidemiological, clinical, biological, immunological and evolutionary profile of SLE in the Algerian population, we carried out a first multicentric study on Algerian male patients with SLE.

2. MATERIAL AND METHOD:

This is a retrospective multicenter study of 19 male lupus patients, diagnosed and followed between January 2006 to December 2019 in the University Hospital of ORAN (EHUO) and the ABDELKADER HASSANI University Hospital of Sidi Bel Abbes (CHU-SBA) West of Algeria. All patients are Algerians, adults, and met the lupus criteria of the ACR 1997

and SLICC of 2012 [05]. Patients under the age of 16 were excluded because they were followed by a different medical team (pediatrics). One hundred and eighty-four (184) female lupus diagnosed during the same period, in the same hospitals above-mentioned, were used as a control population to compare the clinic-biological and immunological manifestations and evolution between the two sexes.

The standardized data collection included demographic, clinical, laboratory data, 2002 SLICC criteria and 1997 ACR criteria [06], therapeutic interventions and iatrogenic complications. Information on deaths during hospitalization was collected from hospital records and death registers. Noted that all recorded deaths were female, ethnicity could not be determined since Algerians are generally descended from either Berbers or Arabs, which are the two predominant ethnicities in Algeria. For associated autoimmune diseases, the definition criteria were specific to each disease: American-European criteria for Gougerot-Sjögren syndrome [07], Sydney international criteria for SAPL [08], joint ACR / EULAR criteria for Rheumatoid Arthritis [09].

Our patients were divided into two groups according to sex (Male and Female), whose studied parameters and qualitative variables were expressed in numbers and percentages, the quantitative variables on average with their standard deviations and / or 95% confidence interval calculated according to the normal distribution. In the case of non-normal distribution, the quantitative variables were described with the median. The Chi^2 test of Person with Fisher correction was used for the comparison of the numbers. Significance was retained for values of $p \leq 0.05$.

3. RESULTS:

Nineteen male lupus, or 9.4%, all white, meeting the criteria of the ACR, were collected during a period of 13 years out of a total of 203 systemic lupus with a percentage equal to 90.6% of female lupus, which gave a female / male sex ratio of 9.68 / 1. The mean age at diagnosis was 33 years ± 9.49 (range: 18 and 51 years), identical to that of the female group 29.11 years ± 13.84. The mean duration of patient follow-up was 12.3 years. A family history of autoimmune disease in the first degree was found in 17 patients (89.5%), it was familial lupus in 03 cases (15.8%), diabetes in 03 cases (15.8%), Arterial hypertension (hypertension) in 04 cases (21.1%), diabetes + HTA in 03 cases (15.8%), and 04 patients (21.1%) had familial TCDS from other AI diseases (Rheumatoid Arthritis, Thyroid, Psoriasis, Vitiligo).

A triggering factor was noted in 08 patients (42.10%) (viral infection of the CMV and EBV type in 02 cases, sun exposure in 04 cases and 02 cases by psychological stress due to the death of one of the relatives). No case of induced lupus has been observed.

The frequency of clinicobiological and immunological manifestations were shown in Tables 1 and 2. Joint involvement represented the most dominated clinical manifestation (84.2%) comprising polyarthralgia in 10 cases and non-erosive arthritis in 06 cases, followed by cutaneous manifestations with a percentage equal to 68.3% (photosensitivity, malar rash, oral ulcerations in 10 cases, i.e. 52.6%), Raynaud syndrome (26.3%), neuropsychiatric involvement noted in 26.3%, pulmonary involvement (15.8%), pericarditis found in only one case (5.3%). Gastrointestinal manifestations were rare, only one patient has gastrointestinal bleeding.

Class IV lupus nephropathy found in 02 cases and only one case with end-stage renal failure requiring the use of hemodialysis.

Haematological involvement was very common with a percentage equal to 63.2% of cases. The anemia observed in 47.4% of cases was autoimmune hemolytic (AHAI) in 15.3% of cases. Six patients developed Leukopenia (31.6%), five patients had Lymphopenia (26.3%), Thrombocytopenia in 07 cases (36.8%) and neutropenia in only one case.

Regarding serological tests, all patients presented positive ANA (100%). The speckled appearance (57.8%) and the homogeneous appearance (31.5%) were the most common appearances. The mixed homogeneous + speckled appearance was rare (10.5%). Anti-native DNA antibodies were present in 68.4% of patients, anti-Sm in 47.4%, anti-RNP in 31.6%. Anti-SSA antibodies found in 26.3% of patients, anti-Ribosome in 02 cases (10.5%). The anti-nucleosome, anti-centromere and anti Scl-70 antibodies were each noted in a single case (5.3%). No case of antiphospholipid syndrome has been observed. Hypocomplementemia was observed in nine cases (47.4%).

The inflammatory syndrome was very remarkable in our patients, the sedimentation rate (SV) was accelerated in 89.4% of patients, with an average of the SV (1st hour) equal to 56.84 ± 37.35 mm / h and SV (2nd hour) equal at 86.22 ± 38.33 mm / h. C reactive protein (CRP) was positive in 73.6% of cases with a mean equal to 18.10 ± 24.61 .

The comparison of male and female lupus (Tables 1 and 2) showed a significant increase in the frequency of oral and nasal ulcerations ($p = 0.000011$) in men, neuropsychiatric damage ($p = 0.011$) in men and non-scaring alopecia ($p = 0.021$) in women.

Other manifestations were seen more frequently in men, but the difference was not significant. These were general signs such as: fever (21.1% vs 9.2%), asthenia (57.9% vs 39.1%), weight loss (15.8% vs 19%) and anorexia (5.3% vs 9.8%). Joint involvement represented the highest percentage in both sexes (84.2% vs. 75%) followed by skin involvement (68.4% vs. 71.7%) with photosensitivity (52.6% vs. 39.7%), malar rash (52.6 % vs 54.9%), hematologic involvement (63.2% vs 72.8%), lupus nephropathy (15.8% vs 26.6%), pulmonary involvement (15.8% vs 35.3%). Pericarditis, ocular involvement and gastrointestinal involvement were each noted in a single case 5.3% vs 6.5%, 2.7%, 2.2% respectively in females.

In our series, autoimmune hemolytic anemia (AIHA) was more frequent in men compared to female (15.8% vs. 8.7%). As well, leukopenia (31.6% vs. 20.7%) and thrombocytopenia (36.8% vs. 21.7%). In contrast lymphopenia was less common in men (26.3% vs. 32.6%).

Regarding the serological profile, the comparison of the positivity of the anti-native DNA antibodies in 19 male patients was high compared to female patients (n=102) (68.4% vs 55.4%). The prevalence of anti-Sm ($p = 0.053$), anti-Ribosome ($p = 0.028$) antibodies was significantly increased in men patients, while anti-SSA ($p = 0.003$), anti-SSB ($p = 0.011$) and anti-Histone ($p = 0.051$) were significantly increased in females patients.

The treatment included hydroxychloroquine in 18 cases (94.7%), corticosteroid therapy in 13 cases (68.4%) at a rate of 1 mg / kg / d for an average duration of 18 months with recourse to boluses of Solumédrol (1g / j × 3j) in 6 cases, associated with cyclophosphamide in 08 cases (42.1%). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) received in 02

cases and only one case received biotherapy based on Rituximab and IV immunoglobulins.

The course was marked by relapses in 10 cases (52.6%) of which 02 cases had corticosteroid-induced diabetes, 03 patients osteoporosis and 1 case progressed to end-stage renal disease. Complete remission was observed in 02 patients with a follow-up of 12, 24, 126 months. Regarding deaths during hospitalization, no case has been recorded. The survival at 1 and 5 years was respectively 100% and 80%.

In the female group (n = 184), the overall mortality was 4.89% (n = 9) during hospitalization. It was linked to cardiovascular involvement in 03 cases, end stage renal disease (04 cases) and two cases by ischemic stroke.

Table 1: Comparison of clinical manifestations in 203 men and women with SLE:

	Male (n= 19) %	Female (n= 184) %	*P* value
Mean age	33 ± 9.49	29.11 ± 11.36	0.044
General signs :	(04) 21.1	(17) 9.2	NS
Fever	(11) 57.9	(72) 39.1	NS
Asthenia	(03) 15.8	(35) 19	NS
Weight loss	(01) 5.3	(18) 9.8	NS
Anorexia	(01) 5.3	(18) 9.8	NS
Articular manifestation	(16) 84.2	(138) 75	NS
Dermatological disorders	(13) 68.4	(132) 71.7	NS
Malar rash	(10) 52.6	(101) 54.9	NS
Photosensitivity	(10) 52.6	(73) 39.7	NS
Mucosal ulcer	(10) 52.6	(24) 13	0.000011
Alopecia	0	(41) 22.3	0.021
Haematological disorder	(12) 63.2	(134) 72.8	NS
Raynaud's syndrome	(05) 26.3	(47) 25.5	NS
Renal involvement	(03) 15.8	(49) 26.6	NS
Pericarditis	(01)5.3	(12) 6.5	NS
Lung damage	(03) 15.8	(65) 35.3	NS
Neuropsychiatric	(05) 26.3	(12) 6.5	0.011

NS: non significatif

Table 2: Comparison of biological and serological abnormalities in 203 lupus males and females.

	Male (n= 19) %	Female (n= 184) %	*P* value
Antinuclear antibody	(19) 100	(146/155) 79.3	NS
Anti-dsDNA	(13) 68.4	(102/155) 55.4	NS
Anti-Sm	(09) 47.4	(48/155) 26.1	0.053
Anti-RNP	(06) 31.6	(32/155) 17.4	NS
Anti-SSA	(05) 26.3	(62/155) 33.7	0.003
Anti-SSB	0	(32/155) 17.4	0.011
Anti Histone	0	(16/155) 8.7	0.051
Anti Ribosome	(02) 10.5	(4/155) 2.2	0.028
APL	0	(25/155) 13.6	0.022
Leucopenia	(06) 31.6	(38) 20.7	NS
Lymphopenia	(05) 26.3	(60) 32.6	NS
Thrombopenia	(07) 36.8	(40) 21.7	NS
AIHA	(03) 15.8	(16) 8.7	NS
Hypocomplementemia (C3 et C4)	(09) 47.4	(59/78) 32.1	0.0004

Anti-dsDNA: anti-double-stranded –DNA; AIHA : autoimmune hemolytic anemia ; APL : anti-phospholipid ; NS : non significatif

Table 3: Frequency of the main clinical and biological manifestations in our series and in the literature.

ACR 1982 Criteria	Our study		Tunisia [14]		Europe (Cervera) [12]		North America (Kaufman) [11]		Latin America (Costallat) [29]		Asia (Koh) [30]		(Pande)[31]	
	M%	F%	M%	F%	M%	F%	M%	F%	M%	F%	M%	F%	M%	F%
Number of patients	19	184	24	271	92	908	52	NA	18	254	61	86	39	243
Mean age attainmant	33	29.11	31.75	30.58	NA	NA	34	NA	21.36	26.53	28.2	NA	26	NA
ACR 1982 Criteria														
Malar rash %	52.6	54.9	71	61	49	59	40	27	33	50	56	69	66.7	71.6
Photosensitivity %	52.6	39.7	41	46	43	45	33	29	33	44	29.5	18.6	56.4	65.4
Mucosal ulcer %	52.6	13	12.5	16	19	24	21	19.4	11	11	18	16	66.4	74.1
Alopecia%	0	22.3	12.5	34*	NA	NA	3	NA	44	62	NA	NA	71.8	84.4
Raynaud's syndrome %	26.3	25.5	25	22.5	30	34	33	NA	33	46	NA	NA	30.8	37.9
Articular manifestation %	84.2	75	95	90	74	85*	94	71	83	90	NA	NA	77.8	NA
Renal involvement %	15.8	26.6	66	55	48	39	65	21*	77*	39	72.1	74.4	61.5	68.3
Pericarditis %	5.3	9.2	37.5	26.6	NA	NA	33	NA	33	24	8.2	8.1	10.3	21.8
Neuropsychiatric %	26.3	10.9	12.5	14	26*	27*	42	25.8*	05	10	24	39.5	28.2	37.4*
Leucopenia %	31.6	20.7	46	44.6	NA	NA	44	12.9	11	20	36	59*	15.4	17.3
Thrombopenia %	36.8	21.7	12.5	16.5	26	22	40	21	27*	10	NA	NA	7.7	16
AIHA %	15.8	8.7	12.5	6	12	08	13	14	NA	NA	09	15	7.7	9.9
Antinuclear antibody %	100	79.3	100	91.7	97	96	98	NA	100	93	92	86	NA	NA
Anti-dsDNA %	68.4	55.4	82	73.3	86	77	70	61.3	33	35	36	49	30.8	27.2
Anti-Sm %	47.4	26.1	44	59	13	10	23	2.9	50*	18	09	27	NA	NA
Anti-RNP %	31.6	17.4	NA	NA	09	14	21	NA	50	77	NA	NA	NA	NA
Anti-SSA %	26.3	33.7	50	53	15	27	18	20	66	63	20.9	67.4*	NA	NA
Anti-SSB %	0	17.4	25	35	13	20	05	22.2	0	14	0	16.3*	NA	NA
Complementary Consumption %	47.4	32.1	82	75	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.6	61.3

** : P significance level; M : male ; F ; femele ; NA : Data not available*

Table 4: Comparison of survival rate during SLE in humans.

Author (reference)	case numbers	Number of deaths	Survival (%) to			
			1 year	5 years	10 years	15 years
Kaufman [11]	52	15	98	91	71	59
Koh [30]	61	04	-	-	-	-
Pande [31]	39	02	-	-	-	-
Wallace [32]	63	-	-	77	75	58
Chang [33]	72	-	84	76	75	-
Othmani [14]	24	-	100	93	-	-
Our study	19	0	100	100	100	-

DISCUSSION:

Our study is the first investigation of SLE in Algeria, it confirms the clinical and biological polymorphism of the disease in Algerian men and its similarity with other series in different regions of the world.

Lupus disease predominantly affects young women and rarely affects males. The female / male sex ratio was 9/1; 5/9; 10; 11 ; 11.5 and 9.6 in our series [10, 11, 12, 13, 14].

SLE can be found at any age, the age of onset of the disease in men is identical to that of women in our series and several international studies [14, 15, 16, 17, 18, 19]. An average younger age is found in Saudi Arabia 24.4 years [20], Lebanon 25 years [21], 25.8 years in Egypt [22], and significantly higher in American [11] and Japanese [23] series.

The female predominance of the disease and the modulation of clinical and biological manifestations support the hypothesis of hormonal factor involvement in the etiopathogenesis of Lupus [19, 24]. In favor of the deleterious role of estrogens, the worsening of the disease and relapses are triggered by pregnancy, the peri- and post-partum, as well as by the estrogen-progestogen pill [25, 26].

There is a correlation between male lupus and hyperestrogenism and hypoandrogenism [27]. Another study demonstrated [28] a decrease in the level of testosterone and free testosterone, while androstenedione and dehydroepiandrostenedione sulfate are significantly reduced, and a weak response of free testosterone to chorionic gonadotropic hormone indicating a decreased testicular function.

Lupus disease is characterized by a large clinical polymorphism, variably affecting many organs. The main clinical manifestation at the time of diagnosis and the follow-up varies from one study to another (Table 3). The clinical disorders studied in general are dermatological, articular, renal, hematological, cardiovascular, pleuropulmonary, and neuropsychiatric disorders with some variations depending on the studied countries. In the comparative series, certain manifestations are significantly more frequent in males. These are joint damage with a percentage greater than 70% [14, 11, 12, 29, 30, 31; our series], the characteristic malar rash of SLE; and photosensitivity occurring after sun exposure are frequently high in our study (52.6%), and in Tunisia [14], Europe [12], India [31]. In the other studies the malar rash is always high but the photosensitivity is low (between 29 and 33%) [11, 29, 30]. Oral ulcers are too high in our series (52.6%) and in India (66.7%). Unlike other studies, this sign is rarer (between 11 and 21%) in Tunisia, Europe, North America, Latin America and Singapore [14, 12, 11, 29, 30].

Alopecia is significantly more common in females regardless of studied country (our series, [14, 11, 29, 31]). However, a significant increase in this percentage was noticed among men in Latin America and India (44% / 71.8%). Raynaud's syndrome whatever the sex is similar between our series and that of Tunisia [14] and a little higher in Europe, North and Latin America, and in India [12, 11, 29, 31]. Pericarditis is the only cardiac involvement noted in our patients with a percentage equal to 5.3% in men and 9.2% in women, which was close to the percentage observed in Singapore [30] and lower than that noted in Tunisia [14], North and Latin America [11, 29], and India [31].

Lupus nephropathy is varied in the literature depending on sex, age, nutrition mode… It is low, equal to 15.8% in our series and significantly greater in other populations (between 48 and 77%) [14, 12, 11, 29, 30, 31]. Concerning neuropsychiatric impairment is more frequent in Algerian men compared to female sex, it is equal to 26.3% of cases, similar to those in Europe [12], close to the percentage noted in Singapore [30], and greater than that of Tunisia [14]. North America recorded the highest percentage, estimated at 42% of cases [11].

The haematological manifestations observed in our series are comparable to the literature. It was noted in 63.2% of cases. The hemolytic anemia characteristic of SLE was noted in 15.3% of cases, close to those of Tunisia [14], Europe [12] and North America [11], and higher than those of Singapore and India [30, 31]. The leukopenia observed in 31.6% of our patients, is higher than those in India and Latin America [31, 29] and lower than those in Tunisia and North America [14, 11]. Thrombocytopenia noted in 36.8% of cases is higher than the percentages noted in Tunisia, North and Latin America and India [14, 11, 29, 31].

On the serological level, the assay of anti-nuclear antibodies (ANA) is mandatory, they were positive in all cases of our series (100%), also in Tunisia and Latin America [14, 29], but between 79 and 98 % in the other studies [11, 12, 30, 31]. The positivity of native anti-DNA antibodies noted in 68.4% of cases is lower than that observed in Tunisia, Europe and North America [14, 12, 11]. But significantly higher than in the Indian, Singaporean, and Latin American population [31, 30, 29]. Another serological marker of anti-Sm antibody was found positive in 47.4% of cases in our population. This result is similar to that noted in Tunisia [14], but higher than that noted in the European, Singaporean, and North American populations [12, 30, 11].

From an evolutionary standpoint, we have noted drug complications related to the treatments administered by our patients. Two cases treated with corticosteroids (Prednisone) developed corticosteroid-induced diabetes, three cases of osteoporosis and only 1 case progressed to end-stage renal disease.

The overall survival of male lupus is reported in Table 4. In our series during the selected study period (2006-2019), survival is equal to 100%, identical to that in Tunisia [14] in the first year. In addition, in the female sex, the overall mortality was 4.89% (n = 09). Survival at 1/5 and 10 years was 100/94/76% respectively.

The statistical comparison of our series with studies in the literature is provided for information only. Indeed, the clinical signs are not examined under the same conditions in all the studies, the prevalence of clinical and biological manifestations varies according to the time of diagnosis, the clinical services from which the patients come are heterogeneous, and even the immunological tests are not made under the same conditions and techniques.

CONCLUSION:

Algerian men with SLE have a less severe form compared to other studies in the literature, which is manifested by a lower frequency of organic attacks. Further prospective studies are needed with larger numbers to better understand this disease in humans and to assess the effectiveness of treatments.

ACKNOWLEDGEMENTS:

We would like to thank the patients for their participation and the staff at the Internal Medicine of the University Hospital of ORAN (EHUO) and the University Hospital of Sidi-bel-Abbes (CHU-SBA) for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Conflict of interest declaration:

The authors have declared that there are no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding:

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

REFERENCES:

1. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 1996; 25:318-36.
2. Cecatto SB. Audition sensorioneural de perte dans le Lupus érythémateux disséminé: rapport de trois cas. Bras de l'Apocalypse. Otorrinolaringol. São Paulo, 2004; 70(3).
3. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv Immunol 1989; 44:93–151
4. Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: A multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. J Rheumatol 1990; 17:220–4..
5. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64:2677–86.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40:1725.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61:554–8.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295–306.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62:2569–81.
10. Arnaud L, Fagot JP, Païta M, et al.I ncidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population-based study using French National Administrative databases.Arthritis Rheum; 2013; 65(Suppl. 10):1067
11. Kaufman LD, Gomez Reino V, Heinicke MH, Gorevic PD. Male lupus : Retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the litterature. Seminars in Arthritis Rheum 1989; 18:189–97
12. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gic A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus : Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine 1993; 72:113–24.
13. Tateno S, Hiki Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Shigumatsu H, Robayashi Y. Study of lupus nephritis in males. Q J Med 1991; 81:296–1039.
14. Othmani S, Louzir B. Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive. La Revue de Médecine Interne. déc 2002; 23(12):983-90
15. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N, Groupe d'etude du Lupus Erythemateux Systemique en Tunisie Le lupus erythemateux systemique en Tunisie. Etude multi- centrique nationale. A propos de 295 observations. Rev Med Interne 2003; 24:768–74
16. Bouras M, Hali F, Khadir K, Benchikhi H, Lupus érythémateux systémique : mortalité et facteurs de mauvais pronostic dans une série marocaine de 129 cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2014; 141:141-143
17. 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.
18. Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrate LEC. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. Lupus 1995; 4:100–3.
19. Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H, Autoanticorps dans le lupus_erythemateux systemique: profil et correlations cliniques. Pathol Biol 2005; 53:311–7 (in French).
20. Al-Balla SR. Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. Clin Rheumatol 1995; 14:342±346
21. Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB. Systemic lupus erythemato- sus in Lebanon. Lupus 1999; 8:713–5.
22. El Hadidi KT1, Medhat BM1, Abdel Baki NM1, Abdel Kafy H2, Abdelrahaman W1, Yousri AY1, Attia DH1, et al. Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center. Sage journal Lupus. 2018 May; 27(6):1030-1038
23. Michel M, Meyer O, Francès C, Tournier-Lasserre E, Piette JC. Bases immunologiques du lupus systémique chez l'homme. Rev Med Interne 1998; 19:726–30.
24. Vilarinho ST, Lavras-Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic- Pituitary-Gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998; 25:1097–103
25. Talal N, Pillarisetty R, Papoian R. Experimental lupus : A disorder of immunologic regulation. Adv Nephrol 1976; 6:37–45.
26. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. Expert Review of Clinical Immunology. juill 2012; 8(5):439-53.
27. Inman RD, Jovanovic L, Mardenson JA, Longcope C. Systemic lupus erythematosus in men. Arch Intern Med 1982; 142:1813–5.
28. Vilarinho ST, Lavras Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic- Pituitary-Gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1998; 25:1097–103.
29. Costallat LTL, Coimbra AMV. Systemic lupus erythematosus in 18 Brazilan males : Clinical and laboratory analysis. Clin Rheumatol 1993; 12:522–5.
30. Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feug PH. Systemic Lupus erythematosus in 61 oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. Br J Rheumatol 1994; 33:339–42.
31. Pandé I, Malaviya AN, Sekharan NG, Kailash S, Upal SS, Kumar A. SLE in Indian men: Analysis of the clinical and laboratory features with a review of the literature. Lupus 1994; 3:181–6.
32. Wallace DJ, Podell T, Weiner J. Systemic lupus erythematosus survival pattern. Experience with 609 patients. JAMA 1981; 245:934.
33. Chang DM, Chang CC, Kuo SY, Chu SJ, Chang ML. The clinical featrures and prognosis of male lupus in Taiwan. Lupus 1998; 7:462–8.

5.1.2. Présentation de l'article 2

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS; CORRELATION OF AUTOANTIBODIES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS

Contexte :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est un prototype des maladies auto-immunes inflammatoires non spécifiques d'organes. Caractérisée par une prédominance féminine et des étiologies hétérogènes, l'expression clinique et sérologique de la maladie lupique varie d'une population à l'autre, elle se caractérise par un dysfonctionnement de l'activité du système immunitaire et la production d'une grande variété d'auto-anticorps (AAc) dirigés principalement contre des antigènes nucléaires ; certains d'entre eux ont un rôle pathogène direct.

Les auto-anticorps sont utilisés pour le diagnostic et sont corrélés aux manifestations cliniques et fournissent des informations importantes pour le pronostic. Les anticorps antinucléaires (ANA) sont les plus répandus et sont présents chez environ 95 % des patients atteints de lupus. Certains anticorps sont utiles à des fins de diagnostic, comme les ANA, les anticorps anti-ADN, les anticorps anti-Sm et les anticorps anticardiolipine (aCL). Alors que d'autres anticorps sont associés à certaines caractéristiques cliniques (l'ADN anti-ds avec la néphrite, les anticorps anti-Ro avec le lupus cutané et la photosensibilité, les anticorps aCL sont associés à la perte de grossesse et à la thrombose et les anticorps anti-Sm ont montré des associations avec les symptômes constitutionnels, le lupus néphrétique et les maladies du système nerveux central.

Les études algériennes sur l'épidémiologie du lupus érythémateux systémique et plus particulièrement sur la prévalence des différents auto-anticorps et leur signification clinique sont rares.

L'objectif de cette étude, dans premier temps, était de présenter une analyse détaillée sur 203 patients algériens atteints de lupus ; menée sur une période de 13 ans (de Janvier 2006 à Décembre 2019) dans deux hôpitaux de l'Ouest Algérien: l'Etablissement Hospitalier Universitaire de la région d'ORAN (EHUO) et le Centre Hospitalier Universitaire Abdelkader Hassani de la région de Sidi Bel Abbes (CHU-SBA). Dans un deuxième temps, déterminer la corrélation entre les marqueurs sérologiques (AAc) et les différentes manifestations cliniques

et rechercher d'éventuelles associations de maladies auto-immunes (MAI) avec le lupus dans un groupe de patients algériens.

Résumé des résultats :

- Sur un total de 203 patients, 90,6%(n=184) des cas étaient des femmes et 9,4% (n=19) des hommes (l'âge moyen de l'atteinte était de 29,47 ± 11,24 ans et l'âge moyen du diagnostic était de 42,34 ± 13,89 ans.
- Les manifestations clinico-biologiques les plus fréquentes étaient articulaires, dermatologiques et hématologiques. La néphropathie lupique a été retrouvée dans 25,1%.
- La majorité des patients souffraient d'autres maladies auto-immunes associées (diabète de type 1 et 2, PR, SGS, DPM….)
- Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) était observé que chez les femmes.
- Le test AAN n'a était réalisé que pour 174 patients. La plupart des patients 94,8% avaient d'AAN positifs avec un aspect le plus souvent moucheté (59%) ou homogène (35%).
- Les anticorps anti-ADN, anti-SSA et anti-Sm étaient les plus souvent observés.
- Une corrélation significative a été établie entre les AC anti-DNAn et les atteintes neuropsychiatriques (p = 0,058).
- Une corrélation significative a également était établie entre l'anticorps anti-Sm et la fièvre, les manifestations cutanées, l'anémie et le syndrome de Raynaud (p = 0,018, p = 0,023, p = 0,016 ; p = 0,001) respectivement.
- De plus, des corrélations significatives ont été observées entre anti-RNP et les manifestations cutanées, l'éruption malaire (p = 0,022, p =0,055), l'anémie (p =0,009) et le syndrome de Raynaud (p =0,003). Ce dernier a également présenté corrélation significative avec l'Ab anti-SSA (p = 0,006).

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS; CORRELATION OF AUTOANTIBODIES WITH CLINICAL MANIFESTATIONS

Belmokhtar Naima Rania[1], Zemri Khalida[2], Kanoun Khedoudja[3], Harir Noria[4], Bachaoui B.M[5], Hebri Sid Tadj[6]

[1-4]Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria - Algeria.
[5]Department of Internal Medicine, Diabetes, Etablissement Hospitalier Universitaire d'ORAN - Algeria.
[6]Department Internal Medicine, University Hospital Centre CHU Dr. Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbes - Algeria.
Address for correspondence:
Belmokhtar Naima Rania
Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés - Algeria.
E-mail: avril_lavignerockstar@hotmail.fr
Date Received: July 7, 2020
Date Revised: September 20, 2020
Date Accepted: September 25, 2020

ABSTRACT

Objective: To correlate positivity of auto-antibodies with clinical manifestations of systemic lupus erythmatosus in Algerian population.

Methodology: This retrospective multicenter study was carried out on 203 Algerian patients with systemic lupus erythmatosus, diagnosed according to the American College of Rheumatology and SLICC criteria, from January 2006 to December 2019 in the University Hospital of ORAN region (EHUO) and the Abdelkader Hassani University Hospital of Sidi Bel Abbes region (CHU-SBA), west of Algeria. The study assessed the clinical characteristics and the profile of the auto-antibodies. The detection of antinuclear antibodies was carried out by indirect immune-fluorescence technique, anti- DNAn and anti-cardiolipin antibodies using immune-enzymatic technique and nuclear antigens extractable by immunodot.

Results: The mean age of symptoms onset was 29.47 ± 11.24 years and the sex ratio of female to male was 9.68 : 1. The frequency of most clinical manifestations was 75.9%, 71.4% and 71.9% for rheumatological, dermatological and haematological disorders respectively. In total, about 25% of the cases had lupus nephropathy. The positivity of antinuclear antibody (ANA) was found in 94.8% of cases, anti-DNAn (66.1%), anti-Sm (32.7%), anti-RNP (21.8%), anti-SSA (38.5%) and anti-SSB (18.4%). A significant correlation was found between these auto-antibodies and clinical manifestations of SLE ($p<0.05$), in particular with anti-DNAn, anti-Sm, anti-RNP and anti-SSA.

Conclusion: Anti-DNAn and anti-Sm antibodies strongly correlate with clinical manifestations and lupus nephropathy. The high frequency of anti-SSA antibodies in the Algerian population gives them a significant predictive value for the diagnosis of SLE.

Key Words: Auto-antibodies, Algeria, Systemic lupus erythematosus

This article may be cited as: **Rania BN, Khalida Z, Khedoudja K, Noria H, Bachaou BM, Tadj HS. Systemic lupus erythematosus; correlation of autoantibodies with clinical manifestations. J Postgrad Med Inst 2020;34(4):259-66.**

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototype of organ non-specific inflammatory autoimmune diseases. Typified by a female predominance and heterogeneous etiologies, the clinical and serological expression of lupus disease varies from one population to another, it is characterized by a dysfunction of the activity of the immune system and the production of a wide variety of auto-antibodies (AAc) directed mainly against nuclear antigens; some of which have a direct pathogenic role[1]. Auto-antibodies used for diagnosis, correlate with clinical manifestations and provide important information for prognosis[2]. The antinuclear antibodies (ANA) are the most prevalent, occurring in approximately 95% of lupus patients. Some antibodies are useful for diagnostic purposes, like ANA, anti-ds DNA, anti-Sm and anticardiolipin antibodies (aCL). While other antibodies are associated with certain clinical features (anti-ds DNA with nephritis[3,4], anti-Ro antibodies with cutaneous lupus and photosensitivity, aCL antibodies are associated with pregnancy loss and thrombosis and anti-Sm antibodies have shown associations with constitutional symptoms[5], lupus nephritis[3,6] and central nervous system disease[7,8].

Algerian studies on systemic lupus erythematosus epidemiology and more specifically on the prevalence of different auto-antibodies and their clinical significance are scarce. The objective of this study was to present a detailed analysis of 203 Algerians lupus patients and determine the correlation between serological markers

(AAc) and the various clinical manifestations and to look for possible associations of autoimmune disease (AID) in a group of Algerian lupus.

METHODOLOGY

This was a retrospective multicenter study of 203 patients with SLE, carried out over a period of 13 years (January 2006 to December 2019) in two Western Algeria hospitals: the University Hospital of ORAN region (EHUO) and the University Hospital Abdelkader hassani of Sidi Bel Abbes region (CHU-SBA). All patients were Algerian, adults, and met the criteria for the diagnosis as laid by American College of Rheumatology (ACR), 1997[9]. These patients were actively followed in the internal medicine departments. Patients under the age of 16 were excluded because they were followed by a different medical team.

The study was approved by local ethics committee of the University Hospital. A clinical information sheet was established for each patient, recording of the demographic characteristic such as sex, age and clinical findings including managements like laboratory assessment. The immunology department of the Oran University Hospital took a blood sample from each patient. After centrifugation, the serum obtained was divided into several aliquots and stored at -20°C until the day of analysis. The sensitivity and specificity of the different tests used for the detection of auto-antibodies can vary widely from study to study. The search for ANA was done by the indirect immune-fluorescence technique (IFI) on rat liver section. In case of negativity, the analysis was carried out on a more sensitive substrate, Hep-2 cells were used (human epithelial cell line type 2) (Diagnostic Pasteur-Biorad®, France). The ELISA-type immune-enzymatic technique (Binding site®, United Kingdom) was used to assay anti-DNAn antibodies (native) and anticardiolipin antibodies (aCL) of isotype IgG and IgM. The search for anti-nucleosome antibodies as well as for extractable nuclear antantigens (anti-ENA) such as anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA and anti-SSB was carried out by the immunoenzymatic technique of the immunodot type (Alphadia Diagnostic®, Belgium). Patients with 24 hours proteinuria >0.5 g, underwent a renal biopsy puncture (RBP). Histological lesions were classified according to the WHO classification[10].

In statistical analysis SPSS v. 22 was used, patients' characteristics of numerical variables were presented as means and standard deviation and as frequencies and percentages for categorical variables. To cross study, the categorical variables were tested using Pearson's Chi- Square test ($\chi 2$) with Fisher correction as and where needed. Significance was retained for values of $p \leq 0.05$.

RESULTS

Out of total, 184 were women (90.6%) and 19 men (9.4%). The mean age of attack was 29.47 ± 11.24 years (range 11 - 89) and the mean age of diagnosis was 42.34 ± 13.89 years (range: 19 - 99). Table 1 summarizes the main clinical manifestations observed in our patients. The most common manifestations were articular, dermatological and haematological. Lupus nephropathy was found in 25.1% of cases but end-stage renal disease in 05 cases only. Neuropsychiatric manifestations were noted in 25 cases (12.3%).

Majority of the patients suffered from other associated autoimmune diseases; 12.3% type 1 and 2 diabetes and 7.4% rheumatoid arthritis. Antiphospholipid syndrome (aPL) was noted in only female sex, Gougerot-Sjogren syndrome (SGS) was found in ten cases (4.9%). Other autoimmune diseases were found in 35% of cases such as: Hashimoto's thyroiditis, dermatopolymiositis (DPM), and psoriasis etc. The main immunological abnormalities and the frequency of the different autoantibodies assayed during this study are summarized in Table 2.

ANA testing was performed for only 174 patients, as the other patients were unavailable for blood collection. Most of the patients had 94.8% positive ANA with an appearance most often speckled (59%) or homogeneous (35%). Anti-native DNA, anti-SSA and anti-Sm antibodies were most frequently observed in 66.1%, 38.5% and 32.7% of cases, respectively. Anti-RNP wasnoted in 21.8% of cases and anti-SSB in 18.4%. Anti Histone, anti nucleosome, anti Ribosome and anti centromere antibodies were less frequent. Twenty-five patients (12.3%) had antiphospholipid antibodies. We found a significant correlation of anti-native DNA antibodies with several clinical manifestations as shown in table 3. A significant correlation has been established between the anti-DNAn Ab and neuropsychiatric damage ($p = 0.058$).

A significant correlation was also established between anti-Sm antibody and fever, cutaneous manifestations, anemia and raynaud's syndrome ($p = 0.018$, $p= 0.023$, $p = 0.016$; $p = 0.001$) respectively (Table 3). In addition, significant correlations was observed between anti-RNP, and cutaneous manifestations, malar rash ($p = 0.022$, $p =0.055$), anemia ($p =0.009$) and with Raynaud's syndrome ($p =0.003$). The later also presented significant correlation with anti-SSA Ab ($p = 0.006$). Another antibody has been found in association with clinical-biological manifestations, anti-SSB which significantly correlated with pericarditis ($p= 0.052$), hypocomplementemia ($p =0.059$) and with primary Gougerot-Sjogren syndrome ($p= 0.038$).

DISCUSSION

Most of these clinical correlates are consistent with numerous studies[12-14]. SLE is a predominantly female autoimmune disease, with a female to male ratio of 9.68

in our study while this is 6 in Tunisia[15], 6.1 in Lebanon[16] and 10 in Europe[17]. The mean age of attack in our study was 29.47 years which is in agreement with other literature[15,17-20]. A younger average age was found in Saudi Arabia (24.4 years)[21], India (24.5 years)[22] and 25.8 years in Egypt[23].

Our study confirms the clinical polymorphism of SLE in Algeria and its great similarity with other series around the world. The main manifestations studied at the time of diagnosis were cutaneous, articular, renal, hematological and neuropsychiatric. A higher frequency was found in the Moroccan population (67.4%)[25], but lower in Saudi Arabia (37%)[21]. Lupus nephropathy,was noted in 25.1% of cases in our series. which is significantly higher in other populations, varying from 37 to 73%[15, 17, 20, 22, 24,26].

A low frequency of neuropsychiatric manifestations was found in our series (12.3%) and in the Tunisian population (14.3%)[15]. However, in other studies the frequency was greater, varying between 20 to 52%[17, 20, 21, 22, 24]. In our series 63.1% of cases had anemia and 9.4% had autoimmune haemolytic anemia. This later was noted at 8% in Europe[17], 7% in India[22] and slightly higher in North America (18%)[24].

Some antibodies are useful for diagnostic purposes, for example, ANA, anti-DNA, anti-Sm and anticardiolipin (aCL) antibodies. Anti-ds DNA levels can be used to monitor overall disease activity in patients who are clinically and serologically consistent[4,27]. It was positive

Table 1: Clinicat manifestations. (n=203)

	Number of patients	%
General signs :		
Fever	21	10.3
Asthenia	83	40.9
Weight loss	38	18.7
Anorexia	19	9.4
Articular manifestation	154	75.9
Dermatological disorders	145	71.4
Malar rash	111	54.7
Photosensitivity	83	40.9
Mucosal ulcer	34	16.7
Alopecia	41	20.2
Raynaud's syndrome	52	25.6
Lupus nephropathy	51	25.1
Cardiacinvolvement	18	8.9
Pericarditis	13	6.4
Pleuritis	68	33.5
Neuropsychiatric	25	12.3
APLS	21	10.3
Ocular damage	6	3.0
Gastrointestinal	5	2.5
Haematological disorder	146	71.9
Anemia	128	63.1
AIHA	19	9.4
Leucopenia	44	21.7
Lymphopenia	65	32.0
Thrombopenia	47	23.2
Neutropenia	10	4.9
Hypocomplementemia (C3/C4)	68/97	70.1

APLS : anti-phospholipid syndrome ; AIHA : autoimmunehemolyticanemia.

Table 2: Biological and immunological abnormalities in 174 lupus patients)

	N	%
ANA	165	94.8
Anti-DNAn	115	66.1
Anti-Sm	57	32.7
Anti-RNP	38	21.8
Anti-SSA	67	38.5
Anti-SSB	32	18.4
Anti histone	16	9.2
Anti Ribosome	06	3.4
Anti centromere	4	2.3
Anti nucleosome	11	6.3
APL	25/203	12.3
Anticardiolipin antibody	20/25	80
aCLIgG	11/20	55
aCLIgM	9/20	45
Hypocomplementemia (C3/ C4)	68/97	70.1
Cryoglobulinemia	30/ 54	55.5

ANA: antinuclear antibodies, Anti-DNAn: anti-native DNA antibody, APL : anti-phospholipid, aCL: anticardiolipin, IgG: immunoglobulin type G, IgM: immunoglobulin type M.

in 66.1% of cases in our series, and ranged from 47% to 78% in Tunisia, Europe, Kuwait, India, North America and Brazil series[15,17,20,22,24,26]. The correlations that we have established with the some clinical manifestations are found in numerous studies[12,28,29,30]. Zonana-Nacach et al.[31], found that a significantly higher proportion of patients with damage had antibodies against ds DNA than those without damag. In our study, no correlation between anti ds DNA and nephritic lupus (NP) was found. Alba et al.[3], ireported that ANA were positive in 99% of cases with or without nephritis, of which 68% of nephritic lupus cases were positive for anti ds DNA. Generally anti ds DNA has not been associated with NP disease activity[7]. A correlation between anti-ds DNA and neuropsychiatric damage was found in our study. More recently, De Giorgio et al., showed that some anti-DNA antibodies recognized the NR2A and 2B polypeptide chains, which together with the NR1 chain, form the glutamate receptor NMDA of nerve cells. In vitro, on cultured fetal brain cells and in vivo in mice, De Giorgio et al. demonstrated that these antibodies induced apoptosis of nerve cells and could induce cognitive disorders[28,32]. In addition, we found a significant correlation between each of anemia and hypocomplementemia respectively.

The positivity of anti-ENA varies during lupus disease, notably anti-Sm antibodies, twhich are detected in 10 to 30% of patients with lupus and present a high specificity for lupus[4, 27]. A frequency equal to 32.7% was found in our series, comparable to that of North America (31%)[24], Tunisia (36.9%)[15] and higher than that noted in the European and Indian population[17,22]. Isenberg et al.[33], showed that this incidence can vary according to the ethnic origin of the patients or the sensitivity of anti-Sm equal to 50% in black subjects compared to other populations where the anti-Sm Ab were found in less than 25%[17].

Another study showed that this incidence also vary depending on the technique used for their detection. Sensitivity of anti-Sm from 3 to 7% in the European population and 30% in the African-American populations by the Ouchterlony technique respectively becomes[19] and 52% by the ELISA technique[34,35]. In Tunisia, Louzir et al.[19], noted that 57% of cases had positive anti-Sm Ab in a series of 295 lupus patients. The detection of anti-Sm antibodies was carried out by counter-immunoelectrophoresis. While Haddouk et al.[15] used an immunodot technique and the positivity of anti-Sm Abs was at 36.9%.

Anti-RNP was found in 21.8% of our patients while a lower frequency has been noted in the European and Kuwaiti population (13%)[17,20]. It varied between 32.1% and 49% in the Tunisian population[15,18]. A significant correlation has been observed between this auto-ab and skin damage[36,37]. Interestingly, anti-RNP antibodies did not correlate with presence of an overt overlap syndrome or mixed connective tissue disease (MCTD), i.e., features of SLE and inflammatory myositis. There was, however, an association with Raynaud's phenomenon

Table 3: Frequency of clinical manifestations as a function of the positivity or otherwise of auto-antibodies

Clinical manifestations	Anti-DNAn Positive (n=115)	Anti-DNAn negative (n=59)	P value (χ^2Pearson)	Anti-Sm positive (n=57)	Anti-Sm negative (n=117)	P value (χ^2Pearson)	Anti-RNP positive (n=38)	Anti-RNP negative (n=136)	P value (χ^2Pearson)	Anti-SSB Positive (n=67)	Anti-SSB Negative (n=107)	P value (χ^2Pearson)
Cutaneous damage	85	46	0.557	49	82	0.023	34	97	0.022	26	105	0.387
Photosensitivity	48	32	0.117	28	52	0.561	18	62	0.846	14	66	0.780
Malar rash	64	36	0.498	37	63	0.166	27	73	0.055	23	77	0.068
Fever	14	6	0.710	12	8	0.018	8	12	0.101	4	16	0.878
Articular manifestation	95	48	0.838	49	94	0.363	34	109	0.184	27	116	0.720
Lupus Nephropathy	36	11	0.075	20	37	0.094	13	34	0.258	8	39	0.777
Pericarditis	11	2	0.142	5	8	0.649	2	11	0.558	5	8	0.052
Neuropsychiatric	14	2	0.058	6	10	0.672	4	12	0.748	2	14	0.523
Haematological disorders	91	42	0.341	47	86	0.371	33	100	0.222	27	106	0.479
Anemia	84	32	0.013	45	71	0.016	32	84	0.009	24	92	0.268
AIHA	9	8	0.228	6	11	0.815	3	14	0.660	1	16	0.161
Leucopenia	29	13	0.642	15	27	0.639	10	32	0.723	7	35	0.741
Lymphopenia	43	20	0.650	21	42	0.903	14	49	0.927	12	51	0.866
Thrombopenia	30	14	0.735	14	30	0.878	11	33	0.557	5	39	0.164
Raynaud's syndrome	34	15	0.565	25	24	0.001	18	31	0.003	12	37	0.194
SGS	5	4	0.493	1	8	0.155	1	8	0.424	4	5	0.038
APLS	16	4	0.163	7	13	0.820	5	15	0.716	3	17	0.677
Hypocomplementemia	54	14	0.009	29	39	0.077	20	48	0.066	18	50	0.059

SGS: Gougerot-Sjogren syndrome

(p= 0.003), which is a common but less specific feature of MCTD.

The frequency of anti-SSA was noted in 38.5% of cases, it varied during SLE from 20 to 65% depending on the different series of the literature[15-20]. These antibodies have a strong predictive value for the diagnosis of lupus disease, particularly for patients with positive ANA but without anti ds DNA or anti-Sm[38]. We found a significant correlation between anti-SSA antibodies and Raynaud's syndrome. The possible association of the anti-SSA antibody with photosensitivity in SLE patients has been a matter of controversy. Dillon et al.[39], Synkowski et al.[40] and our study found no relation between anti-SSA and photosensitive erythema. Scopelitis et al[41] in a study included 88 patients, reported no relation between anti-SSA and photosensitivity and no difference in the manifestations of SLE between lupus patients with or without anti-SSA. In contrast, Mond CB et al[42], in a study of 131 SLE patients; demonstrated a significant association between anti-Ro and rash photosensitivity.

Anti-SSBs are particularly frequent in primary Gougerot-Sjogren syndrome (SGS). They were found in 10% of patients with SLE[42], at 18.4% in our patients, at 33.6% and 14.3% in the Tunisia[15,18] and at 19% in the European and Kuwaiti population[17,20]. Moreover, six patients of our series had positive anti-SSB and SGS associated with the lupus with a significant correlation. In addition, anti-SSB was significantly correlated with pericarditis (p =0.052) in our study. Oshiro AC et al.[14] in a study of cardiac manifestations in children with SLE, demonstrated an association between cardiac manifestations of SLE and anti-La/SS-B antibodies (p=0.03) . This finding represents the first association of anti-La antibodies with cardiac manifestations of SLE in both children and adults.

CONCLUSION

The study concludes that the auto-antibodies identified for diagnosis correlate with clinical manifestations and provide important prognostic information. Our work also highlights the high frequency of auto-antibodies in Algerians patients with SLE at the time of diagnosis. Prospective multicentre approach involving more patients is required to estimate the prevalence of auto-antibodies and to define more accurately prognostic factors associated with the disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the patients for their participation and the staff at the Internal Medicine department of the University Hospital of ORAN (EHUO) and the University Hospital of Sidi-bel-Abbes (CHU-SBA) for their invaluable support, guidance, and educational insight.

REFERENCES

1. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv Immunol 1989; 44:93-151.
2. Merkel PA. Systemic lupus erythematosus. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J Cecil essentials of medicine. 6th Ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2004:745-9.
3. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I et al. Anti-ds DNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:556 60.
4. Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. Arthritis Rheum 1990; 33:634 43.
5. Janwityanuchit S, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Anti-Sm: Its predictive value in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1993; 12:350 3.
6. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isenberg DA. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. Rheumatology 2001; 40:1405 12.
7. Winfield JB, Brunner CM, Koffler D. Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. Arthritis Rheum 1978; 21:289 94.
8. Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, Radice A, Allegri F, Sinico A et al. Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus? Autoimmunity 2005; 38:39 45.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40:1725.
10. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Lupus nephritis. In: Renal disease : classification and atlas of glomerular diseases. 2nd Ed. New York, USA: Igaku-Shoin; 1995.
11. Meyer O. Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi. Rev du Rhum Monograph 2010; 77:82 8.
12. Parker MD. Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and mixed connective tissue disease. J Lab Clin Med 1973; 82:769-75.
13. Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: Spectrum and clinical associations. Clin Rheumatol 1996; 15:143 7.

14. Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1997; 56:272 4.

15. Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Spectrum and clinical associations.. Pathol Biol 2005; 53:311-7.

16. Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. Lupus 1999; 8:713–5.

17. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on systemic lupus erythematosus. Medicine 1993; 72:113–24.

18. Ghedira I, Sakly W, Jeddi M. Clinical and serological features of systemic lupus erythematosus: 128 cases. Pathol Biol 2002; 50:18-24.

19. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N. Systemic lupus erythematosus in Tunisia. A multicentric study. About 295 cases. Rev Méd Interne 2003; 24:768-74.

20. Al-Mekaimi A, Malaviya AN, Serebour F, Umamaheswaran I, Kumar R, Al-Saeid K et al. Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. Lupus 1997; 6:668 74.

21. Alballa SR. Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. Clin Rheumatol 1995; 14:342 6.

22. Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. Lupus 1997; 6:690–700.

23. El Hadidi KT, Medhat BM, Abdel Baki NM, Abdel Kafy H, Abdelrahaman W, Yousri AY et al. Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center. Lupus 2018; 27:1030 8.

24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:1271 7.

25. Bouras M, Hali F, Khadir K, Benchikhi H. Systemic lupus erythematosus: mortality and poor prognostic factors in a Moroccan series of 129 cases. Ann Dermatol Venereol 2014; 141:141-3.

26. Chahade WH, Sato EI, Moura Jr JE, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. Lupus 1995; 4:100–3.

27. Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-ds DNA in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1986; 45:359 66.

28. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nat Med 2001; 7:1189 93.

29. Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, Fristoe FH, Kingsland L, Sharp GC. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the sm antigen. Arthritis Rheum 1979; 22:1334 7.

30. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J Exp Med 1967; 126:607 24.

31. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum 2000; 43: 1801–8.

32. Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. Immunity 2004; 21:179–88.

33. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. Br J Rheumatol 1997; 36:229 33.

34. Meyer O. Acute Disseminated lupus erythematosus. Diagnostic, course, principles of treatment. Rev Prat 1997; 47:1821–31.

35. Meyer O. Biologie du lupus érythémateux systémique. Rev Rhum 1999; 66:75s–80.

36. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I et al. Systemic lupus erythematosus in Kuwait—hospital based study. Lupus 1998; 7:434 8.

37. Reichlin M, Van Venrooij WJ. Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. Clin Exp Immunol 2008; 83:286 90.

38. Sánchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH. Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti–Ro/SS-A, and anti–La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1996; 39:1055 61.

39. Dillon CF, Jones JV, Reichlin M. Antibody to Ro in a population of patients with Systemic Lupus Erythematosus: distribution, clinical and serological associations. J Rheumatol 1983; 10:380-6.

40. Synkowski DR, Reichlin M, Provost TT. Serum autoantibodies in systemic lupus erythematosus and correlation with cutaneous features. J Rheumatol 1982; 9:380-5.

41. Scopelitis E, Biundo JJ, Alspaugh MA. Anti-SS-A antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980; 23:287 93.

42. Alexander EL, Hirsch TJ, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Ro (SSA) and La (SSB) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1982; 9:239-46.

CONTRIBUTORS

BNM conceived the idea, wrote initial manuscript, collected and interpreted data and finalized the draft. ZK and KK helped correction of the proposal, literature search, data collection, interpretation and overall supervision of the project. HN, BBM and HST provided technical support, helped in data interpretation and provided expert guidance where needed. All authors contributed significantly to the submitted manuscript.

5.3.3. Présentation de l'article 3

Epidemiology of Systemic lupus erythematosus in Western Algeria.

A multicenter study of 194 cases.

Contexte :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie chronique classée parmi les maladies auto-immunes les plus graves, dont la charge de morbidité est importante à travers le monde dans différents groupes ethniques, raciaux et d'âge. La maladie touche plus volontiers les femmes pendant les périodes d'activité génitale, mais elle peut aussi débuter chez les enfants et les personnes âgées.

Le LES est une pathologie multifactorielle dépendant d'un contexte génétique, de facteurs immunologiques, endocriniens et même environnementaux.

La compréhension de la physiopathologie du LES est en constante évolution et, avec elle, la nécessité de mieux définir la maladie elle-même, de comprendre le risque parmi les différentes populations touchées et d'identifier les facteurs responsables de l'accumulation des dommages au fil des ans.

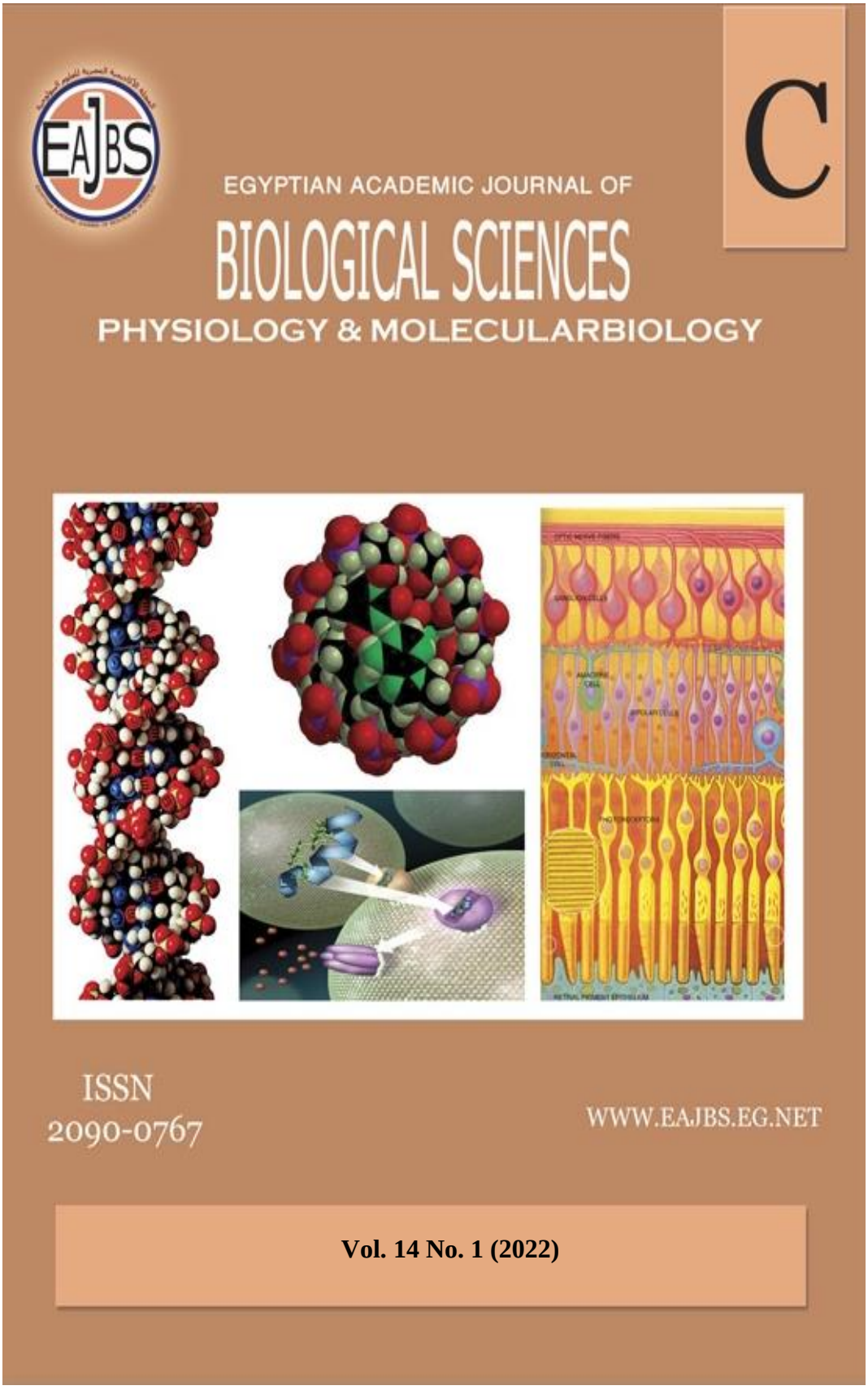
Plusieurs séries de LES ont été rapportées dans le monde. Mais elles sont encore insuffisantes en Afrique du Nord, notamment en Algérie.

L'objectif de notre enquête était de définir le profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique et évolutif du lupus érythémateux systémique dans la population algérienne.

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique portant sur les patients diagnostiqués pour un LES entre Janvier 2006 et Décembre 2019 à l'Etablissement Hôpital Universitaire d'ORAN (EHUO), et suivis activement dans le service de médecine interne. Les dossiers médicaux ont été sélectionnés à partir des données d'archives des séjours hospitaliers et par un listing prospectif des patients suivis en consultation. Tous les patients âgés de plus de 16 ans ont été inclus dans le diagnostic de LES posé selon les critères ACR 1997 et SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics) de 2012.

Résumé des résultats :

- Sur les 194 patients inclus, 184 étaient des femmes (94,85 %) et 10 des hommes (5,2 %), soit un sex-ratio femme/homme de 18,24:1 et un taux de mortalité de 4,61 % (n= 09).
- L'âge moyen d'apparition de la maladie était de 29,66 ± 12,84 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 42,07 ± 13,85 ans.
- D'autres maladies auto-immunes associées au LES et des antécédents familiaux positifs ont été détectés chez 97,93 % et 34,53 % des patients respectivement.
- Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient cutanées 71,1%, articulaires 74,7% et hématologiques 71,6%. .
- La néphropathie lupique est variable dans la littérature selon l'âge, le sexe, la période de recrutement dans le service, le mode de vie et la nutrition ; elle est noté chez 26.3% des patients.
- Le syndrome inflammatoire est très remarquable chez nos patients (92.79% des cas).
- Un titre positif des anticorps antinucléaires a 94,4%, anti-ADNn a 66,7%, anti-Sm, RNP, SSA, et SSB dans 31,5, 21, 39,5, et 19,8% des cas respectivement.
- Un syndrome secondaire des anti-phospholipides était noté chez 15,4 % des patients.
- Au cours de la période d'étude sélectionnée (2006-2019), la mortalité globale était de 4,61% (n=09) pendant l'hospitalisation.
- L'utilisation de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur dans la prise en charge de nos patients s'est avérée efficace pour prévenir les rechutes et limiter les complications liées à la maladie lupique.



.

Citation: *Egypt.Acad.J.Biolog.Sci. (C.Physiology and Molecular biology) Vol. 14(1) pp65-75 (2022)*
DOI: 10.21608/EAJBSC.2022.214798

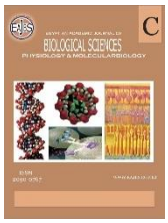
Egypt. Acad. J. Biolog. Sci., 14(1):65-75 (2022)

Egyptian Academic Journal of Biological Sciences

C. Physiology & Molecular Biology

ISSN 2090-0767

www.eajbsc.journals.ekb.eg



Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in Western Algeria. A Multicenter Study of 194 Cases

N.R. Belmokhtar*[1-2]; N. Harir[1-2]; K. Zemri[1-2] ; K. Kanoun[1-2] ; B.M.Bachaoui [3]and S.T. Hebri[4]

1-Biology Department., Faculty of Natural and Life Sciences, University Djillali Liabès of Sidi Bel Abbés, Algeria. Address: 12 Rue Oulhaci Mokhtar. University of Sidi Bel Abbes, Algeria.

2-Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria. Address: 12 Rue Oulhaci Mokhtar. University of Sidi Bel Abbes, Algeria

3-Department of Internal Medicine-Diabetes, Etablissement Hospitalier Universitaire d'ORAN 1 November 1954, Algeria. Address: BP N° 4166 Ibn Rochd. Oran 31000 Algeria.

4-Department Internal Medicine, University Hospital Centre CHU Dr HASSANI Abdelkader. Sidi Bel Abbes, Algeria. Address: Rue Belahcen Mourad, Sidi Bel Abbes 22000, Algérie

*E. Mail: avril_lavignerockstar@hotmail.fr

ARTICLE INFO

Article History

Received:31/12/2021

Accepted:16/1/2022

Available:20/1/2022

Keywords:

Systemic lupus erythematosus, Epidemiology, clinical polymorphism, Algeria.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus is the most severe autoimmune inflammatory diseases prototype. It is characterized by a large clinical polymorphism under the influence of genetic, immunological and environmental factors, affecting more likely women during genital activity periods. ***Objective:*** The aim of our investigation is to determine and specify the epidemiological, clinical, immunological, therapeutic and evolutionary profile of SLE in Algerian population.***Patients and methods*:** A retrospective multicenter study was conducted on 194 lupus patients diagnosed at a higher age according to ACR and SLICC criteria, covering a period of 13 years (2006-2019). The medical records were selected from the archive data for hospital stays and by a prospective listing of patients followed in consultation. ***Results:*** The mean diagnosis age of our patients was (29.66±12.84). The most frequent clinical manifestations were cutaneous 71.1%, articular 74.7% and hematological 71.6%. 26.3% of the patients had nephropathies. The positive titer of antinuclear antibodies was 94.4%, anti-DNAn 66.7%, anti-Sm, RNP, SSA, and SSB in 31.5, 21, 39.5, and 19.8% of cases respectively. The secondary anti-phospholipid syndrome was associated with 15.4% of patients. Other autoimmune diseases associated with SLE and positive family history were detected in 97.93% and 34.53% of patients respectively. While confirming the clinical polymorphism of SLE. ***Conclusion:*** The clinical polymorphism of SLE is confirmed by our study, its severity and complexity and even the great similarities with the differences series of literature around the world, urges us to continue research to improve therapeutics for a better prognosis through early management and to enhance the life expectancy of patients.

INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease classified as one of the most serious autoimmune diseases, the precise causes remain unknown and probably heterogeneous (Iliopoulos A, *et al.*,1996), with a large clinical polymorphism characterized by a multifactorial disruption of the immune system and the production of autoantibodies directed essentially against nuclear antigens (Tan EM, 1989). The disease affects more likely women during periods of genital activity with a sex ratio of 9 females to 1 male (Shlomchik MJ, et al.,2001), but it can also begin in children and the elderly. SLE is a multifactorial pathology depending on a genetic context, immunological, endocrine and even environmental factors contributing to the onset and then the aggravation of the disease (Shlomchik MJ, *et al.,* 2001; Haddouk S *et al.,* 2005). Several series of SLEs have been reported worldwide (Louzir B *et al.*,2003; Siegle M *et al.,* 1973; Segasothy M *et al.*,2001). But it is still insufficient in North Africa (Symmons DPM, 1995; El Garf A *et al.*,1990), especially in Algeria.

The objective of our investigation is to define the epidemiological, clinical, biological, immunological, and evolutionary profile of systemic lupus erythematosus in the Algerian population.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective multi-center study of patients diagnosed with SLE between January 2006 and December 2019 at the ORAN University Hospital (EHU), and actively monitored in the internal medicine department. The medical records were selected from the archive data for hospital stays and by a prospective listing of patients followed in consultation. All patients over the age of 16 years were included in the diagnosis of SLE made according to the ACR 1997 criteria and SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics) of 2012 (Petri M et al.,2012). Patients under 16 years of age were excluded because they were followed by a different medical team (paediatrics).

A total of 194 patients were included. Causes of exclusion were: patients with less than 4 ACR and SLICC criteria; 26 patients suspected of SLE, records with insufficient data, 09 patients who died during hospitalization.

The standardized data collection included demographic, clinical, biological, 2002 SLICC and 1997 ACR criteria (Hochberg MC, 1997) as well as therapeutic interventions and potential iatrogenic complications. Information on deaths during hospitalization was collected from hospital records and death registers. Given the retrospective nature of the study, the ethnic origin could not be determined since Algerians are generally descended either from Berbers or Arabs, which are the two predominant ethnic groups in Algeria. For associated autoimmune diseases, the criteria for definition were specific to each disease: American-European criteria for Gougerot-Sjögren syndrome (Vitali C *et al.,* 2002), Sydney International criteria for APLS (Vitali C et al.,2002), joint ACR/EULAR criteria for Rheumatoid Arthritis (Aletaha D *et al.,* 2010).

Data were entered and analyzed via SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2011) and Excel ®. Qualitative variables were expressed in numbers and percentages, quantitative variables in mean with their standard deviations and/or 95% confidence intervals calculated according to the normal distribution. In the case of non-normal distribution, the quantitative variables were described with the median rates.

RESULTS AND DISCUSSION

Characteristics of the Study Population:

Of the 194 patients included, 184 were female (94.85%) and 10 were male (5.2%); giving a female/male sex ratio of

18.24:1 and a mortality rate of 4.61% (n= 09). The mean age of disease onset was 29.66 ± 12.84 years (Extremes: 11-89 years) and the most affected age range was 19-26 years, the mean age at diagnosis was 42.07 ± 13.85 years, the most affected age range was 26-36 years. A family history of first-degree autoimmune disease was found in 67 patients or 34.53% of cases. There was a history of Lupus in 7 cases (3.6%), Diabetes 20 cases (10.3%), high blood pressure 10 cases (5.2%), DT+ high blood pressure 24 cases (12.4%) and 06 patients (3.1%) had a family history of other AI diseases (RA, thyroid,). One hundred and ninety (190) patients (97.93%) had another autoimmune disease: 63.4% had Anemia, 25.8% Raynaud's Syndrome, 5.2% Gougerot-Sjogren, 11.3% diabetes 1/2, 17% high blood pressure, 25.3% LN (lupus nephropathy), 7.7% Rheumatoid Arthritis, 10.8% APLS, 7.2% Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE), 35.6% had other diseases such as dermatomyositis, Hashimoto's thyroid, psoriasis....etc

Clinical and Biological Characteristics of Lupus Disease:

The major clinical manifestations observed in the 194 lupus patients during the study period are shown in (Table 1), according to the criteria defined by the SLICC and ACR classification. Patients met an average of 6 criteria (extremes: 4-14).

The initial manifestations were joint involvement 74.7%, haematological 71.6%, cutaneous 71.1%, pulmonary 35.1%, renal 26.3%, cardiac 9.8%, and central nervous system (CNS/8) involvement 11.3%.

Table 1: Main Clinical features of the 194 systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Algeria

General signs	Patients load (%)
Fever (non-infectious fever)	18 (9.3)
Asthenia	74 (38.1)
Weight loss	37 (19.1)
Anorexia	18 (9.3)
Articular manifestation [a]	
Arthritis/ Arthralgias	145 (74.7)
Dermatological disorders [a]	138 (71.1)
Photosensitivity	77 (39.7)
Malar rash	107 (55.2)
Mucosal ulcer[a]	28 (14.4)
Alopecia not scarring	41 (21.1)
Renal involvement	51 (26.3)
Nephrotic syndrome	02 (1)
Nephropathy class I [b]	18 (9.3)
Nephropathy class II [b]	02 (1)
Nephropathy class III [b]	05 (2.6)
Nephropathy class IV [b]	07 (3.6)
RPGN	08 (4.1)
Acute renal insufficiency	01 (0.5)
Chronic renal insufficiency	05 (2.5)
Cardiovascular manifestations	18 (9.3)
Pericarditis [a]	13 (6.3)
Lung damage	68 (35.1)
Neuropsychiatric [a]	22 (11.3)
Specific digestive impairment	04 (2.1)
Autoimmune hepatitis	02 (1.0)
Ocular injury	05 (2.6)
Viral infection (EBV, CMV, Zona)	02 (1.0)

[a] Definition according to the classification of Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC 2012) (Petri M et al.,2012)

[b] Accorging to the 2003 classification of the International Society of Néphrologie and the Renal Pathology Society (ISN/RPS) (Weening JJ, 2004)

RPGN: Rapidly Progressive Glomérulonéphritis; EBV: Eptein-Barr Virus; CMV: Cytomégalovirus.

A potential triggering factor for the inaugural manifestations of LS was reported in 6 cases (3.09%): lupus pregnancy in 2 cases, autoimmune hepatitis in 2 cases, an infectious syndrome in 2 cases. Viral type infections (CMV, EBV, Zona) had directly preceded the initial manifestations of lupus.

Concerning dermatological disorders, we noted: 107 cases (55.2%) of malarial rash, 77 cases of photosensitive lupus lesions (39.7%), 28 cases (14.4%) of oral-nasal ulcers, 41 cases (21.1%) had non-scarring alopecia). Among the 26.3% covering the SLICC criteria for nephropathy, 32 patients had lupus nephropathy of a different class, 08 cases had rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and 05 cases had severe or end-stage chronic renal insufficiency.

The main biological and immunological manifestations are presented in (Table 2). The inflammatory syndrome is very remarkable in our patients, erythrocyte sedimentation rate (ESR) is accelerated in almost all patients (92.79%), with a mean ESR (1st hour) equal to 59.80± 37.36 mm/h and ESR (2nd hour) equal to 88.22± 38.33 mm/h, CRP C reactive protein-positive in 53.6% of cases with a mean equal to 18.10± 24.61. Clinical and biological manifestations are also reported according to the criteria validated earlier.

Table 2: Hematologic Biological and Immunologic Abnormalities of Lupus Patients at Follow-Up by SLICC Criteria

	Patients load (%) (n=194)
Hematological	139 (71.6)
Leucopenia (< 4 G/l)	39 (20.1)
Lymphopnia (< 1 G/l)	61 (31.4)
Thrombopenia (< 100 G/l)	41 (21.1)
Neutropenia	9 (4.6)
Anemia	123 (63.4)
Normochromic Normocytic Anemia	67 (34.5)
Microcytic Hypochromic Anemia	26 (13.4)
Hypochromic Normocytic Anemia	8 (4.1)
Normochromic Microcytic Anemia	6 (3.1)
Hemolytic anemia	16 (8.2)
Inflammatory Syndrome	
Accelarated ESR	180 (92.79)
Positive CRP	104 (53.6)
Serum protein electophoresis (SPEP)	
Chronic inflammatory reaction	124 (63.9)
Acute inflammatoryreaction	36 (18.6)
Subacute inflammatory reaction	9 (4.6)
PEwithout major features	25 (12.9)
	Patients load (%) (n=162)
Immunological	
Antinuclear antibody (≥1/80)	153 (94.4)
anti-dsDNA	108 (66.7)
anti-Sm	51 (31.5)
anti-Sm/RNP	34 (21.0)
anti-Ro/SSA	64 (39.5)
anti-La/SSB	32 (19.8)
anti-Histone	16 (9.9)
anti-Ribosome	04 (2.5)
anti-Centromère	03 (1.9)
anti-Nuclésome	10 (6.2)
anti- SCL-70	09 (5.6)
anti-phospholipid (APL)	25 (15.4)
Hypocomplementemia	60 (30.92)

ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP : C reactive protein, SPEP : Serum protein Electrophoresisdes; Anti-dsDNA: anti-double-stranded –DNA ;APL: antiphospholipid

Treatments and Evolution:

The main drug treatments for lupus received by our patients are presented in (Table 3). Among the 194 lupus cases, the majority of patients had iatrogenic complications, mainly urinary and pulmonary infections. There were also patients with treatment side effects, 10 cases of corticosteroid-induced diabetes, 08 patients with osteoporosis and 04 cases of adrenal insufficiency. Concerning deaths during hospitalization, we noted 09 cases (4.61%).

Table 3: Treatments administered to 194 lupus patients:

Treatment	Number of patients	%	Specific indications According to organ
Hydroxychloroquine	167	86,1	General signs/ Skin
Corticosteroid	179	92,3	Skin/ Joints
Oral Corticostroid >15mg/d	179	92,3	Skin/ Joints
IV Corticosteroid therapy	43	22,2	Kidney/ CNS
NSAIDs	19	9,8	Articular
Immunosuppressive drugs	70	36,1	Kidney/CNS/ Articular
Cyclophosphamide (Endoxan)	38	19,6	Rein/ CNS
Méthotrexate (MTX)	12	6,2	Articular
Azathioprine (Immurel)	30	15,5	Kidney/joint
Mécophénolate mofétil (MMF)	9	4,6	Kidney
Biotherapy (Rituximab/ IVIG)	21	10,8	Kidney/ Haematology/ Joint

IV: Intravenous; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory; IVIG: *Intravenous immunoglobulin ; CNS : Central nervous system*

Table 4: A comparison of the different clinical and serological manifestations of SLE in Algeria and other international studies**:**

ACR 1982 Criteria	Our study	Tunisia (Louzir B et al.,2003 ; Haddouk S et al.,2005)		Morocco (Bouras M et al.,2014)	Kuwait (Al-Jarallah K et al.,1998)	Saudi Arabia (Alballa SR, 1995)	Egypt (El Hadidi KT et al.,2018)	Lebanon (Uthman I et al.,1999)	Europe (Cervera R et al.,1993)	North America (Tan EM et al.,1982)	Malaysia (Wang F et al.,1997)	India (Malaviya AN et al.,1997)	Brazil (Chahade WH et al.,1995)
Number of patiens	194	295	84	129	108	93	1109	100	1000	177	539	1366	685
Proportion of women (%)	94.85	91.86	85.71	88.37	90.74	90.3	89.7	86	NA	NA	NA	NA	94.45
Mean age attainmant	29.6	30.6	29.9	31	31.5	24.4	25.8	25	NA	NA	NA	24.5	31
Critères de l'ACR													
Malar rash	55.2	62	57.1	67.4	43	37	48.5	52	58	57	60.8	58.5	51
Photosensitivity	39.7	46	45.2	75	48	22	45.6	16	45	43	25.9	48	47
Mucosal ulcer	14.4	15	7.1	29.3	33	17	34.5	40	24	27	23.7	55	11
Articular manifestation	74.7	90	78.6	65	87	68	76.7	95	84	86	36	85	92
Renal involvement	26.3	56	59	46.8	37	61	33.1	50	39	51	49.5	73	52
Atteintes neurologique	11.3	14.5	14.3	5.5	23	20	6.4	19	27	20	23	27	NA
Hematological disorders	71.6	65	70	NA	53	85	55	47	22	59	NA	21	NA
Antinuclear antibody	94.4	92	97.6	NA	94	95	96.9	87	96	99	69.1	98	96
Positive anti-DNA Anti-Sm	66.7 31.5	74 57	75 36.9	NA NA	58 13	90 40	79.3 22.5	50 NA	78 10	67 31	34 NA	55 29	47 43

anti-dsDNA: antibody to double-stranded DNA; anti-sm: antibody to sm nuclear antigen; NA: data not available

Our study is the first investigation of SLE in Algeria, it confirms the clinical polymorphism of the disease and its similarity with other series in different regions of the world (Table 4).

SLE is a disease of young women with a peak in the third decade of life. We found a female predominance (94.85%), which is similar to several series in the literature where the rate is over 85% (Borcher AT *et al.*,2010, Louzir B *et al.*,2003, Al-Jarallah K *et al.*, 1998, Alballa SR, 1995; Haddouk S *et al.*, 2005), our series illustrated that this predominance supports the hypothesis of endocrine factors involved in the

etiopathogenesis of Lupus (Haddouk S *et al.*,2005; Vilarinho S *et al.*,1998). The average age of onset was 29.6 years which concords with several findings (Haddouk S *et al.,* 2005; Al-Mekaimi A *et al.*,1997; Bouras M *et al.,* 2014; Uthman I *et al.*,1999; Tan EM *et al.,* 1982), a younger average age was found in Saudi Arabia 24.4 years Alballa SR, 1995), Lebanon 25 years (Uthman I *et al.,* 1999), India 24.5 years (Malaviya AN *et al.,* 1997) and 25.8 in Egypt (El Hadidi KT *et al.*,2018). The main clinical manifestations at the time of diagnosis and follow-up are similar and comparable, regardless of the studied region (Table 4). The clinical studied manifestations were: skin, joint, haematological, renal, cardiovascular, neurological, and pleuropulmonary with some variations according to the studied country.

Photosensitivity occurring during or shortly after sun exposure is frequently observed in our study in 39.7% of cases, 45.6% in Egypt (Eh Hadidi KT et al.,2018), 46% in Tunisia (Louzir B *et al.*,2003) and 48% in Kuwait (Al-Jarallah K *et al.,* 1998). The malarial rash characteristic of SLE is found in 55.2% of cases, 52% in Lebanon (Uthman I *et al.*,1999), 62% in Tunisia (Vitali C et al.,2002), 67.4% in Morocco (Bouras M *et al.,* 2014), 58% in Europe (Cervera R *et al.,* 1993) and 57% in North America (Tan EM *et al.*,1982). This percentage is decreased in Saudi Arabia by 37% (Alballa SR, 1995) and Kuwait by 43% (Al-Jarallah K *et al.*,1998). Mucosal ulcerations noted in our series in Tunisia, Saudi Arabia and Brazil (between 11 and 17%) (Louzir B *et al.*,2003; Alballa SR, 1995; Chahade WH *et al.*,1995) are very low compared to Morocco, Kuwait, Egypt and Lebanon (29 to 40%) (Bouras M *et al.,* 2014; Al-Jarallah K *et al.*,1998; El Hadidi KT *et al.,* 2018; Uthman I *et al.*,1999). Joint manifestations are the most frequent, 74.7% of the cases in our study, 76.7% in Egypt (El Hadidi KT *et al.,* 2018), 65% in Morocco (Bouras M *et al.,* 2014) and 68% in Saudi Arabia (Alballa SR, 1995), over 80% in Tunisia, Lebanon, Europe, North America, Brazil, and India (Louzir B *et al.,* 2003; Uthman I *et al.*,1999; Alballa SR, 1995; Tan EM *et al.*,1982; Chahade WH *et al.,* 1995; Malaviya AN *et al.*,1997), but this sign is rarer in Malaysia 36% (Wang F *et al.,* 1997). Haematological damage is the second most observed manifestation in lupus patients, 71.6% in our work, Saudi Arabia represents the highest percentage with 85% of cases (Weening JJ, 2004) , 50 to 65% of cases in Kuwait, Egypt, Tunisia, North America (Al-Jarallah K *et al.,* 1998; El Hadidi KT et al.,2018; Louzir B *et al.,* 2003; Tan EM et al.,1982) , India and Europe had the lowest percentage (21/22%) (Malaviya AN *et al.*,1997; Cervera R *et al.*,1993). Lupus nephropathy is variable in the literature according to age, sex, period of recruitment into service, lifestyle and nutrition. It is low equal to 26.3% in our study and significantly higher in other populations especially in India 73% of cases (Malaviya AN *et al.*,1997). Concerning the neurological impairment, the rate was equal to 11.3% of cases in the Algerian population, 14.3 % in Tunisia (Haddouk S *et al.*,2005), 5.5% in the Moroccan population (Bouras M *et al.*,2014), 6.4% in the Egyptian series (El Hadidi KT *et al.*,2018) and the highest rates were recorded in the Europeans and Asian Indians populations with 27% of cases (Cervera R *et al.*,1993; Malaviya AN *et al.*,1997).

The biological manifestations observed in our work are similar to the data in the literature. Anemia was the most recorded disturbance of the Complete blood count (CBC) and was found in 63.4 % of the cases, it is most often non-specific: inflammatory, iron deficiency, or secondary to another pathology associated with SLEs. Normocytic normochromic anemia is noted in 34.5% of cases, representing the highest percentage, autoimmune hemolytic anemia

characteristic of SLE was noted in our work in only 8.2% of cases, leukopenia was observed in 20.1%, lymphopenia 31.4%, thrombocytopenia 21.1%, similar to that noted in the Tunisians (Haddouk S et al.,2005), Malaysian (Wang F et al., 1997), Lebanese (Uthman I et al.,1999) and Brazilian series (Chahade WH *et al.*,1995).

On the immunological level, the search for antinuclear antibodies (AAN) is mandatory, they are positive in our work in 94.4% of cases, 92%/ 97% in Tunisia (Louzir B *et al.*,2003; Haddouk S *et al.*,2005), 94% in Kuwait (Al-Jarallah K *et al.*,1998), 95% in Saudi Arabia (Alballa SR, 1995), 96.9% in Egypt (El Hadidi KT *et al.*,2018), 96% in Europe and Brazil (Cervera R *et al.*,1993; Chahade WH *et al.*,1995), 98% in Indian population (Malaviya AN *et al.*,1997).

Positivity of anti-native DNA antibodies observed in 66.7% of cases similar to that observed in North America (67%) (Tan EM *et al.*,1982), and quite close to the percentage in Tunisia, Kuwait, and Europe (Louzir B *et al.*,2003; Al-Jarallah K *et al.*,1998; Cervera R *et al.*,1993, Haddouk S et al.,2005), but significantly higher than in the Lebanese and Malaysian population (Uthman I *et al.*,1999; Wang F *et al.*,1997). Another serologic marker is anti-Sm antibody because the currently used ELISA is highly sensitive but lacks specificity, this marker is positive in our study in 31.5% of cases similar to North America (31%) (Tan EM et al.,1982), and higher in comparison to the European population (10%) (Cervera R *et al.*,1993) without any given explanation.

On the evolutionary level, we noted several drug complications related to the treatments administered by our patients, six cases treated with prednisone presented cortico-induced diabetes (3.09%), osteoporosis was found in five patients (2.57%).

During the selected study period (2006-2019), overall mortality was 4.61% (n=09) during hospitalization, which represents a lower frequency compared to the one recorded in Tunisia (13%) (Louzir B et al.,2003) and Brazil 29% (Chahade WH *et al.*,1995). The main causes of death were cardiovascular disease (Bartels CM *et al.*,2014; Abu-Shakra M *et al.*,2012), renal disease and cerebrovascular accident (CVA or stroke). The use of corticosteroid therapy and immunosuppressive treatment in the management of our patients has proven to be effective in preventing relapses and limiting complications related to lupus disease.

Conclusion:

Our study is the first retrospective multi-center study on SLE in Algeria. It confirms the clinical polymorphism of this pathology, its seriousness and complexity and even the great similarities with serial differences in the literature around the world urges us to continue research to improve therapeutics in order to improve the prognosis through early management and to extend the life expectancy of lupus patients.

Acknowledgments: We would like to thank the patients for their participation and the staff at the Internal Medicine of the University Hospital of ORAN (EHUO) and the University Hospital of Sidi-bel-Abbes (CHU-SBA) for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Conflict of interest declaration: The authors have declared that there are no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Ethics Approval: The local Ethics Committee of University Hospital has approved our study.

Competing interests: None.

REFERENCES

Abu-Shakra M, Novack V. (2012). Mortality and Multiple Causes of Death in Systemic Lupus

Erythematosus — Role of the Death Certificate. *Journal of Rheumatology*;39(3):458-60

Alballa SR. (1995). Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. Clin Rheumatol;14(3):342-6.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Julia Funovits,David T. Felson,Clifton O. Bingham III,Neal S. Birnbaum,Gerd R. Burmester,Vivian P. Bykerk,Marc D. Cohen,Bernard Combe,Karen H. Costenbader,Maxime Dougados,Paul Emery,Gianfranco Ferraccioli,Johanna M. W. Hazes,Kathryn Hobbs,Tom W. J. Huizinga,Arthur Kavanaugh, Jonathan Kay,Tore K. Kvien,Timothy Laing,Philip Mease,Henri A. Ménard,Larry W. Moreland,Raymond L. Naden,Theodore Pincus,Josef S. Smolen,Ewa Stanislawska-Biernat,Deborah Symmons,Paul P. Tak,Katherine S. Upchurch,Jiří Vencovský,Frederick Wolfe, Gillian Hawker (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism ;*62(9):2569-81.

Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I, Gaurer S, Al-Saeid K, Rajendra Kuar BC, Malaviya A. (1998). Systemic Lupus erythematosus in Kuwait-Hospital based study. Occasional Series Ð Lupus Around the World.: 5. *Lupus;* 7:434–8.

Al-Mekaimi A, Malaviya A, Serebour F, Kumar R, Al-Saeid K, Sharma PN. (1997). Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. *Lupus;*6(8):668-74

Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, Greenlee RT. (2014). Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US Population-based Cohort. *Journal of Rheumatology*; 41(4):680-7.

Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. (2010). The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Review;*9: A277–87.

Bouras M, Hali F, Khadir K, Benchikhi H. (2014). Lupus érythémateux systémique : mortalité et facteurs de mauvais pronostic dans une série marocaine de 129 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*,141(2):141-3.

Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiane GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E. (1993). The Europeen working Party on systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: clinical and immuno- logic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine;* 72:113–24.

Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrate LEC. (1995). Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*; 4:100–3.

El Garf A, Salah S. (1990). Systemic lupus erythematosus among Egyptian children. *Journal of Rheumatology*; 17:1168–70.

El Hadidi KT, Medhat BM, Abdel Baki NM, H Abdel Kafy, W Abdelrahaman, A Y Yousri, D H Attia, M Eissa, D El Dessouki, I Elgazzar, F T Elgengehy, N El Ghobashy, H El Hadary, G El Mardenly, H El Naggar, A M El Nahas, R M El Refai, H Allah El Rwiny, R M Elsman, M Galal, S Ghoniem, L A Maged, S M

Sally, H Naji, S Saad, M Shaaban, M Sharaf, N Sobhy, R M Soliman, T S El Hadidi. (2018). Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center. *Lupus;*27(6):1030-8.

Ghedira I, Sakly W, Jeddi M. (2002). Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique : à propos de 128 cas. *Pathologie Biologie;*50(1):18-24.

Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H. (2005). Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie;* 53(6):311-7

Hochberg MC. (1997). Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism;*40(9):1725-1725.

Iliopoulos A, Tsokos G. (1996). Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism,* 25(5):318-36.

Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N. (2003). Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *La Revue de Médecine Interne;* 24(12):768-74.

Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN. (1997). Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus;* 6:690–700.

Molina J, Garcia C, Gharavi A, Wilson W, Espinoza L. (1997). Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: A comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus;*6(1):63-7.

Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS**,** Gordon C, Joan T, Merrill,Paul R. Fortin, Ian N. Bruce, David Isenberg,Daniel J. Wallace,Ola Nived,Gunnar Sturfelt,Rosalind Ramsey-Goldman,Sang-Cheol Bae,John G. Hanly,Jorge Sánchez-Guerrero,Ann Clarke,Cynthia Aranow,Susan Manzi,Murray Urowitz,Dafna Gladman,Kenneth Kalunian,Melissa Costner,Victoria P. Werth,Asad Zoma,Sasha Bernatsky,Guillermo Ruiz-Irastorza, Munther A. Khamashta, Soren Jacobsen,Jill P. Buyon,Peter Maddison,Mary Anne Dooley, Ronald F. van Vollenhoven,Ellen Ginzler, Thomas Stoll,Christine Peschken,Joseph L. Jorizzo,Jeffrey P. Callen,S. Sam Lim,Barri J. Fessler,Murat Inanc,Diane L. Kamen,Anisur Rahman,Kristjan Steinsson,Andrew G. Franks Jr.,Lisa Sigler,Suhail Hameed, Hong Fang,Ngoc Pham,Robin Brey,Michael H. Weisman,Gerald McGwin Jr.,Laurence S. Magder. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism;*64(8):2677-86.

Segasothy M, Phillips PA. (2001). Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus;*10(6):439-44.

Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. (2001). From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*; 1:147–53)

Siegle M, Lee Sl. (1973). The epidemiology of systemic lupus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism,* 3:1–54.

Symmons DPM. (1995). Occasional Series:

Lupus Around the World Frequency of lupus in people of African origin. Lupus;4(3):176-8.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, AT Masi, DJ Mcshane, NF Rothfield, JG Schaller, N Talal, RJ Winchester. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: Revised Criteria for Sle. *Arthritis & Rheumatism;*25(11):1271-7.

Tan EM. (1989). Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Advances in Immunology*; 44:93–151

Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri A-F. (1999). Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus;*8(9):713-5.

Vilarinho ST, Lavras-Costallat LT. (1998). Evaluation of the hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*; 25:1097–103

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE; Daniels TE; Fox PC; Fox RI; Kassan SS; Pillemer SR; Talal N; Weisman MH. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases,* 61:554–8.

Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. (1997). Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus;*6(3):248-53

Weening JJ. (2004). The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology ;*15(2):241-50.

ARABIC SUMMARY

وبائيات الذئبة الحمامية الجهازية في غرب الجزائر. دراسة متعددة المراكز لـ 194 حالة

بلمختار نعيمة رانيا [1-2]* ، حرير نورية [1-2] ، زمري خليدة [1-2] ، كانون خديجة [1-2] ، بشاوي بوسهلة [3] ، هبري سيد تاج 4

[1] قسم علم الأحياء ، كلية العلوم الطبيعية والحيوية ، جامعة جيلالي ليابس بسيدي بلعباس ، الجزائر. العنوان: شارع أولحاسي مختار .جامعة سيدي بلعباس ، الجزائر

[2] مختبر علم الأحياء الدقيقة الجزيئي ، معمل البروتينات والصحة ، كلية العلوم الطبيعية وعلوم الحياة ، جامعة جيلالي ليابس ، سيدي بلعباس ، الجزائر. العنوان: شارع أولحاسي مختار .جامعة سيدي بلعباس ، الجزائر

[3] قسم الطب الباطني والسكري ، المركز الاستشفائي الجامعي وهران 1 نوفمبر 1954 ، الجزائر. العنوان: BP N ° 4166 ابن رشد. وهران 31000 الجزائر.

4 قسم الطب الباطني ، مستشفى الجامعة ، مركز CHU الدكتور حسن عبد القادر. سيدي بلعباس ، الجزائر. العنوان: شارع بلحسن مراد ، 22000 سيدي بلعباس ، الجزائر.

مقدمة: الذئبة الحمامية الجهازية هي أشد أمراض التهابات المناعة الذاتية. يتميز بتعدد الأشكال السريري الكبير تحت تأثير العوامل الوراثية والمناعية والبيئية ، مما يؤثر على النساء الأكثر احتمالا خلال فترات النشاط التناسلي.

الهدف: الهدف من بحثنا هو تحديد وتحديد السمات الوبائية والسريرية والمناعية والعلاجية والتطورية للذئبة الحمامية الجهازية في السكان الجزائريين.

المرضى والطرق: أجريت دراسة استعادية متعددة المراكز على 194 مريضًا بالذئبة تم تشخيصهم في عمر أعلى وفقًا لمعايير ACR و SLICC ، تغطي فترة 13 عامًا (2006-2019). تم اختيار السجلات الطبية من بيانات الأرشيف للإقامات في المستشفى ومن خلال قائمة مرتقبة للمرضى متبوعة بالتشاور.

النتائج: كان متوسط العمر التشخيصي لمرضانا (29.66 ± 12.84). أكثر المظاهر السريرية شيوعا كانت جلدية ٪71.1 ، مفصلية ٪74.7 ، أمراض دم ٪71.6. ٪26.3 من المرضى يعانون من اعتلال الكلية. عيار إيجابي للأجسام المضادة للنواة ٪94.4 ، مضاد DNAn ٪66.7 ، مضاد Sm ، RNP، SSA، SSBفي 31.5 ، 21 ، 39.5 ، و ٪19.8 من الحالات على التوالي. ارتبطت متلازمة مضادات الفوسفوليبيد الثانوية في ٪15.4 من المرضى. وكذلك نقص تكامل الدم في ٪30.92. تم الكشف عن أمراض المناعة الذاتية الأخرى المرتبطة بمرض الذئبة الحمراء والتاريخ العائلي الإيجابي في ٪97.93 و ٪34.53 من المرضى على التوالي. مع تأكيد تعدد الأشكال السريري لـ.SLE

الخلاصة: تم تأكيد تعدد الأشكال السريري لـ SLE من خلال دراستنا ، وشدته وتعقيده وحتى أوجه التشابه الكبيرة مع سلسلة الاختلافات في الأدبيات حول العالم ، يحثنا على مواصلة البحث لتحسين العلاجات من أجل تشخيص أفضل من خلال الإدارة المبكرة وتعزيز متوسط العمر المتوقع لمرضى الذئبة.

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية ، الوبائيات ، تعدد الأشكال الإكلينيكي ، الجزائر

.

.

5.1.4. Présentation de l'article 4

Systemic lupus erythematosus in the elderly Algerian population

Contexte :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire auto-immune qui touche principalement les jeunes femmes en âge de procréer. Son incidence la plus élevée est signalée chez les personnes âgées de 15 à 40 ans.

Le LES est rare chez les personnes âgées et manifeste dans ce groupe d'âge des caractéristiques clinico-biologiques différentes de celles des jeunes patients. Il est défini par son apparition après l'âge de 50 ans. L'incidence de cette maladie est estimée à 4 - 16% dans la plupart des études.

Plusieurs études se sont penchées sur le LES à début tardif, suggérant que l'âge d'apparition modifie l'expression clinique de la maladie en termes de début, de présentation clinique, de d'organes et de résultats sérologiques.

Cette étude rétrospective multicentrique visait à définir les spécificités cliniques, biologiques et pronostiques des cas de LES apparus après l'âge de 50 ans, et de comparer ces données avec celles des cas de LES à début précoce et ceux décrits dans la littérature.

Nous avons identifié 12 patients atteints de LES à l'âge de 50 ans et plus (groupe A) de 2006 à 2019 dans deux hôpitaux de l'Ouest algérien : l'EHU d'Oran (EHUO) et le CHU Abdelkader Hassani de Sidi Bel Abbes (CHU-SBA). Nous avons également inclus 191 patients présentant un début de LES à l'âge de 13 à 49 ans (groupe B).

Au total, deux cent trois patients ont été inclus dans notre étude. Le groupe A comprenait les femmes ménopausées. Les critères d'inclusion étaient la présence d'au moins quatre critères de la classification du LES de l'American college of rheumatology (ACR) de 1982, telle que révisée en 1997. Les critères approuvés par le SLE et le SLEDAI (lupus disease activity index) ont été utilisés.

Nous avons utilisé le Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0 Inc, Chicago, IL, USA) pour toutes les analyses conventionnelles. Les moyennes et les écarts types ont été calculés pour l'âge d'apparition, l'âge au diagnostic, la durée entre les premiers symptômes et la maladie, la durée du suivi. Le test du chi-deux de Person avec correction de Fisher a été

utilisé pour comparer les effectifs. La significativité a été retenue pour des valeurs de $p \leq 0,05$.

Résumé des résultats :

- Douze patients atteints de LES tardif ont été diagnostiqués pendant la période de recherche.
- L'âge moyen de l'attaque dans cette tranche d'âge était de 59,17 ≠ 11,10 ans, et l'âge moyen du diagnostic clinique était de 67,67 ≠ 10,95 ans.
- Parmi les cas concernés, dix patients (83,3 %) étaient des femmes ménopausées, et deux participants étaient des hommes (16,7 %), avec un rapport F/M de 5:1.
- La durée moyenne du suivi était de 8,5 ≠ 4,33 ans.
- Les caractéristiques clinico-sérologiques révélatrices les plus fréquentes étaient les atteintes dermatologiques, articulaires, hématologiques et pulmonaires (58,3%, 91,7%, 58,3% et 33,3% respectivement).
- La positivité des anticorps anti-dsDNA était retrouvée chez 75% des cas, anti-Sm/anti-SSA (41,7%), et de l'hypocomplémentémie (25%).
- Les atteintes rénales et neuropsychiatriques étaient rares après l'âge de 50 ans.
- La principale cause de décès était l'accident vasculaire cérébral, avec un taux de mortalité significativement plus élevé dans le groupe des personnes âgées ($P < 0,001$).
- Le LES chez les personnes âgées est rare, sa faible prévalence et sa similarité et comorbidité avec d'autres troubles plus courants rendent son diagnostic difficile.

Zahedan J Res Med Sci. 2022 April; 24(2):e113271. doi: 10.5812/zjrms-113271.

Published online 2022 May 2. **Research Article**

Systemic Lupus Erythematosus in Elderly Algerian Population

Naima Rania Belmokhtar [1, *], Khalida Zemri [1], Khedoudja Kanoun [1], Harir Noria [1], Bachaoui B. M. Bouchra [2], Sid Tadj Hebri [3] and Nadji Zouaoui [3]

[1] Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria
[2] Department of Internal Medicine-Diabetes, Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran 1 November 1954, Oran, Algeria
[3] Department Internal Medicine, University Hospital Centre CHU Dr Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbes, Algeria

[*] *Corresponding author*: Molecular Microbiology, Proteomics and Health Laboratory, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabès University of Sidi Bel Abbés, Algeria. Email: avril_lavignerockstar@hotmail.fr

Received 2021 January 27; **Revised** 2021 April 19; **Accepted** 2021 April 28.

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory autoimmune disease, primarily affecting young women of childbearing age. SLE is rare in the elderly and represents clinico-biological characteristics in this age group different from those of young patients.
Objectives: To determine the clinical-biological and prognostic specificities of 12 cases of SLE emerged after the age of 50 years and compare them with some cases of early-onset SLE.
Methods: On a total of 203 SLE patients, 12 cases aged of 50 years and above were examined. All SLE patients were who had been diagnosed according to the ACR and SLICC criteria and followed up during 2006 - 2019 in two western Algeria hospitals.
Results: Twelve patients with late SLE were diagnosed during the research period. The mean age of attack in this age group was 59.17 $\pm$ 11.10 years, and the mean age of clinical diagnosis was 67.67 $\pm$ 10.95 years. Among the concerned cases, ten patients (83.3%) were postmenopausal women, and two participants were men (16.7%) with an F/M gender ratio of 5 : 1. The mean duration of follow-up was 8.5 $\pm$ 4.33 years. The most frequent revealing clinico-serological characteristics were dermatological, articular, hematological, and pulmonary damage (58.3%, 91.7%, 58.3%, and 33.3% respectively), the positivity of anti-dsDNA antibodies (75%), anti-Sm/anti-SSA (41.7%), and hypocomplementemia (25%). Moreover, renal and neuropsychiatric damage was rare after the age of 50 years. The leading cause of death was stroke, with a significantly higher mortality rate in the elderly group ($P < 0.001$).
Conclusions: SLE in the elderly is rare, its diagnosis may be delayed due to the insidious onset, and its low prevalence and similarity and comorbidity with other more common disorders make its diagnosis difficult, especially in this subgroup.

Keywords: Mortality, Late-Onset, Elderly, Systemic Lupus Erythematosus

1. Background

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a polymorphic autoimmune disease that primarily affects young women (1, 2). Its highest incidence is reported in individuals aged 15 - 40 years (3). Lupus is rare and more insidious in the elderly than in younger patients. It is defined by its onset after the age of 50 years. The incidence of this disease is estimated to be 4 - 16% in most studies (1, 4-11).

Several studies have examined late-onset SLE, suggesting that the age of onset alters the clinical expression of the disease in terms of onset, clinical presentation, organ involvement pattern, and serological findings. In this regard, different modes of presentation, including arthritis and lung disease, have been described. The most consistent features in elderly patients have been the higher frequency of arthritis and the lower frequency of Raynaud's disease, neuropsychiatric involvement, and severe kidney injury. Serologic abnormalities have also been reported to be different in elderly patients.

2. Objectives

The present study aimed to define the clinical, biological, and prognostic specificities of 12 cases of SLE emerged after the age of 50 years and compare these data with early-onset SLE cases ad those described in the literature.

3. Methods

This retrospective multicenter study included consulting patients' files. We identified 12 patients with SLE at the age of 50 years and above (group A) from 2006 to 2019 in two Western Algeria hospitals: the University Hospital of

Copyright © 2022, Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

Oran (EHUO) and the University Hospital Abdelkader Hassani of Sidi Bel Abbes (CHU-SBA). We also included 191 patients with onset SLE at the age of 13 - 49 years (group B). In total, two hundred and three patients were included in our study. Group A encompassed postmenopausal women. Inclusion criteria were the presence of at least four criteria from the 1982 American college of rheumatology (ACR) SLE classification, as revised in 1997 (12, 13). The criteria approved by SLE and SLEDAI (lupus disease activity index) were used (14).

Late-onset SLE is defined by the age of first symptoms retrospectively attributable to SLE. The clinical-biological characteristics (at the initial phase and during the course) and immunological, therapeutic, and comorbidities features have also been described in this regard.

3.1. Statistics

We used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0 Inc, Chicago, IL, USA) for all conventional analyses. Means and standard deviations were calculated for the age of onset, age at diagnosis, duration between first symptoms and the disease, and follow-up duration. The Person chi-squared test with Fisher's correction was used to compare the numbers. In this study, the significance level was set as $P \leq 0.05$.

4. Results

We studied the clinical records of 203 patients with SLE (90.6% female and 9.4% male), with a F/M gender ratio of 9.86/1. The mean age of the disease onset was 29.47 ± 11.24 years. The mean duration of follow-up was 12.7 ± 9.18 years.

In 12 patients, the age of disease onset was 50 years and above ($\geq$ 50 years). This group of patients (A) was compared with 191 patients in group B (disease onset, 13 to 49 years). The mean age of the disease onset in group A was 59.17 ± 11.10 years (range: 50 and 89 years), and the mean age of clinical diagnosis was 67.67 ± 10.95 years. Ten patients (83.3%) were postmenopausal women, and two participants were men (16.7%). The gender ratio of female to male was 5 to 1 and 10 to 1 in groups A and B, respectively. The mean duration of follow-up was 8.5 ± 4.33 years in group A and 13.02 ± 9.34 in group B. (Table 1).

Table 2 presents the frequency of initial manifestations for the two age groups. The most frequent clinical manifestations of group A were arthritis (91.7%), malar rash (58.3%), photosensitivity (41.7%), Hematological involvement (58.3%), and lupus pneumonia (33.3%). Lupus nephritis was found in a single patient (8.3%) in group A and 50 patients (26.2%) in group B. Moreover, the mortality rate was significantly higher in the younger group than in the older group (P = 0.024).

Table 3 lists the serological results as a function of age. Using the SLEDAI criteria, we compared the severity of SLE between the two groups. In this table, the ACR criteria numbers are also included. In group A, the serological analysis showed the positivity of anti-dsDNA antibodies at 75 and 41.7% for each of anti-Sm anti-SSA, and 25% hypocomplementemia. No significant difference was noticed regarding the incidence of autoantibodies (dsDNA, Ro, La, Sm, and RNP).

Early-onset patients (group B) showed a significantly higher prevalence of neutropenia (P = 0.053) than late-onset patients (group A).

The presence of other pathologies associated with lupus disease has been noticed in groups A, and B as 41.7% vs. 15.2% of the participants had arterial hypertension (hypertension), 16.7% vs. 4.2% of the cases suffered from Gougerot Sjogren syndrome (SGS), and 16.7% vs. 6.8% of the participants had rheumatoid arthritis (RA). Diabetes was observed in only one case (8.3%) and in 12.6% of the patients in group B. Other autoimmune pathologies, such as dermatopolymyositis (DPM), psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, were observed in the two groups (75% vs. 32.5%). A significant correlation between the presence of arterial hypertension was found between the two groups (41.7%. vs. 15.2%, P = 0.056).

Table 4 indicates that cerebrovascular accident (stroke) as the leading cause of death in both groups. A significant difference was found in the incidence of CVA, renal failure, and septic shock with P = 0.003, P = 0.018, and P = 0.059, respectively.

5. Discussion

Late-onset SLE represents a specific disease subgroup, as most cases are noted in postmenopausal women (15). It begins at the age of 50 - 65 years old and above (4, 16, 17). Late SLE is rare as it affects only 12 - 18% of the population (4, 18, 19).

Out of 203 SLE patients, twelve patients (9.4%) of developed the disease after the age of 50 years. This frequency is similar to that reported in some other studies (7 - 18%) (4, 7, 20, 21). A female predominance in the group of the elderly was noted in our cases as well as other cases reported in the literature (19, 21, 22). However, some reports have suggested that the female predominance is not so marked in the elderly (7, 20, 23). In general, other studies have reported a significantly higher incidence of male lupus in this age group (1, 7, 24-26). The gender ratio of women to men declined in the elderly group, as revealed in previous reports. In our study, the F/M ratio in group A was similar to the ratio reported in other studies (19, 27). However, it

Table 1. Demographics Data of SLE Patients by the Age of Onset [a]

	Group A (≥ 50 y, n = 12)	Group B (< 50 y, n = 191)	P-Value
Gender			0.312
Male	2 (16.7)	17 (8.9)	
Female	10 (83.3)	174 (91.1)	
Age at onset (y)	59.17 ± 11.10	27.61 ± 8.25	< 0.001
Age at diagnosis (y)	67.67 ± 10.95	40.75 ± 12.45	0.044
Duration from onset to diagnosis (y)	8.5 ± 4.33	13.02 ± 9.34	0.868

[a] Values are expressed as No. (%) or mean ± SD.

Table 2. Clinical Data of SLE Patients by the Age of Onset [a]

	Group A (≥ 50 y, n = 12)	Group B (< 50 y, n = 191)	P Value
General signs			
Fever	1 (8.3)	20 (10.5)	0.793
Asthenia	3 (25)	80 (41.9)	0.366
Weight loss	1 (8.3)	37 (19.4)	0.471
Anorexia	1 (8.3)	18 (9.4)	1.000
Dermatological disorders	7 (58.3)	138 (72.3)	0.329
Malar rash	5 (41.7)	106 (55.5)	0.384
Photosensitivity	5 (41.7)	78 (40.8)	1.000
Oral ulcer	4 (33.3)	30 (15.7)	0.121
Alopecia	2 (16.7)	39 (20.4)	1.000
Arthritis	11 (91.7)	143 (74.9)	0.300
Pericarditis	1 (8.3)	12 (6.3)	0.932
Renal involvement	1 (8.3)	50 (26.2)	0.302
Lupus pneumonitis	4 (33.3)	64 (33.5)	0.820
Neuropsychiatric	0	25 (13.1)	0.317
Haematological disorder	7 (58.3)	139 (72.8)	0.351
Raynaud'd syndrome	1 (8.3)	51 (26.7)	0.318
Sjogren's syndrome	2 (16.7)	8 (4.2)	0.142
APLS	1 (8.3)	20 (10.5)	0.880
Gastrointestinal damage	0	5 (2.6)	0.694
Mortality	6 (50)	5 (2.6)	< 0.001

Abbreviation: APLS, antiphospholipid syndrome.
[a] Data are presented as No. (%).

was lower than that of the younger group, 10.23 : 1 (group B).

Regarding the length of time from onset to diagnosis, the younger group has a significantly longer duration than the older group. (8.5 vs. 13.02 years). On the other hand, many previous reports demonstrated that this duration was longer in the older than in, the younger patients (19, 28, 29).

Numerous studies have suggested that patients with late-onset lupus differ from those with early-onset lupus in their clinical presentation, organ involvement pattern, and disease severity. Accordingly, different conclusions were drawn, possibly due to racial differences (4, 17).

The clinical course of late-onset SLE is considered milder. In patients with late SLE compared to patients with SLE at an earlier age, skin manifestations, nephritis,

Table 3. Biological Analysis of SLE Patients by the Age of Onset [a]

	Group A (≥ 50 y, n = 12)	Group B (< 50 y, n = 191)	P Value [b]
Hematologic disorders	7 (58.3)	139 (72.8)	0.351
Hemolytic anemia	2 (16.7)	17 (8.9)	0.312
Leukopenia	2 (16.7)	42 (22)	1.000
Lymphopenia	2 (16.7)	63 (33)	0.345
Neutropenia	2 (16.7)	8 (4.2)	0.111
Thrombocytopenia	3 (25)	44 (23)	1.000
Antinuclear antibody	9 (75)	170 (89)	0.156
Anti-dsDNA antibody	9 (75)	117 (61.3)	0.541
Anti-Sm antibody	5 (41.7)	58 (30.4)	0.521
Anti-RNP antibody	3 (25)	38 (19.9)	0.711
Anti-SSA antibody	5 (41.7)	67 (35.1)	0.758
Anti-SSB antibody	2 (16.7)	30 (15.7)	1.000
APL	1 (8.3)	24 (12.6)	1.000
Anti-Histone	1 (8.3)	15 (7.9)	1.000
Anti-nucleosome	1 (8.3)	10 (5.2)	0.497
Hypocomplementemia	3 (25)	65 (34)	0.754
VDRL test	2 (16.7)	7 (3.7)	0.092

Abbreviations: dsDNA, double-standed DNA; RNP, ribonucleoprotein; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.
[a] Data are presented as No. (%) or mean ± standard deviation.
[b] P-value from chi-square test of Person with Fisher exact test.

Table 4. Death Causes of SLE Patients by the Age of Onset [a]

	Group A (≥ 50 y, n = 12)	Group B (< 50 y, n = 191)	P-Value
Number of deaths	6 (50)	5 (2.6)	< 0.001
CVA	3 (25)	3 (1.6)	0.003
Renal failure	2 (16.7)	2 (1)	0.018
Septic shock	1 (8.3)	0 (0)	0.059

Abbreviation: CVA, cerebrovascular accident.
[a] Data are presented as No. (%).

neuropsychiatric, and cardiac manifestations were less frequent (4, 19, 21, 30). In our study and many other studies, malaria erythema was also less common in older individuals with SLE (1, 6-9, 29, 31, 32). In contrast, photosensitivity is more frequent in the present study and Dimant et al.'s (5) study. Likewise, oral ulcerations are more frequent in this study and the study by Chen et al. (28). These differences can be justified by differences in sun exposure in different countries.

Regarding the late SLE cases, we observed a higher incidence of lung involvement and Sjögren's syndrome, similar to other studies (4, 19, 21, 30, 33). Likewise, arthritis was more common in the elderly than in younger patients. This finding was in contrast with some other studies (4, 19, 21, 30, 34, 35).

Similar to the present study, Madisson (19) reported the higher prevalence of cardiovascular complications in a group of 86 patients with late-onset SLE (8.3% vs. 6.3%). Regarding clinical characteristics, no significant difference was found between the two groups. as the same was also noticed for biological analyses, except neutropenia (P = 0.053) (Table 3). In contrast, Wilson et al. (30), Ballou et al. (20), and Chen et al. (28) found a significant difference between patients with late SLE and younger participants in terms of three immunological criteria (anti-dsDNA antibody, hypocomplementemia, and anti-RNP antibody). Likewise, hemolytic anemia has been more common in the elderly, as reported in three other recent stud-

ies (11, 31, 36). A higher positive level of anti-SSA and anti-SSB antibodies in the case of late SLE was noted in the present cases and several cases in the literature (21, 25, 34, 36, 37). Anti-Sm antibodies and anti-RNP were also found at a high level in the late SLE cases in the present study. In contrast, these antibodies are found at low frequency in other studies (1, 19, 25, 38). Our patients with late-onset lupus also have less frequent hypocomplementemia; however, this is not constant compared to younger patients (5, 16, 19, 20, 30, 34, 39), which is not surprising given the less severe manifestations of the disease. The same findings are also revealed in several other studies.

Concerning the disease severity, no significant difference was noticed between groups A and B. The patients with late SLE showed a high mortality rate (P = 0.024). This finding is consistent with those reported by Chen et al. (P = 0.022) (28) and some other researchers (8, 29, 38).

In both groups, stroke was the common cause of death and was mainly associated with the presence of high blood pressure (hypertension). Similarly, Bertoli et al. (38) reported cardiovascular pathologies as the leading cause of death in patients with late-onset SLE. In contrast, in their studies, Chen et al. (28) and Pu et al. (29) reported septic shock as the leading cause of death.

The small sample size of our late SLE patients was a limiting factor in the present study. Accordingly, large-scale studies are recommended to further examine the molecular physiopathology of this disease.

5.1. Conclusions

The low prevalence of late SLE and the presence of comorbidity with similar symptoms in the elderly patients make the diagnosis difficult. Accordingly, further attention to this patients group is needed to avoid diagnostic delays.

Acknowledgments

We would like to thank the patients for their participation and the staff at the Internal Medicine of the University Hospital of Oran (EHUO) and the University Hospital of Sidi-bel-Abbes (CHU-SBA) for their valuable support, guidance, and educational insight.

Footnotes

Authors' Contribution: Study concept and design: Naima Rania Belmokhtar; Khalida Zemri; Khedoudja Kanoun; Noria Harir; B. M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri; Nadji Zouaoui. Data collection: Naima Rania Belmokhtar; Noria Harir; B. M. Bachaoui. Analysis and interpretation of data: Naima Rania Belmokhtar; Noria Harir; B. M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri, Nadji Zouaoui. Drafting of the manuscript: Naima Rania Belmokhtar; Khalida Zemri; Khedoudja Kanoun; Noria Harir; B. M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri; Nadji Zouaoui. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Naima Rania Belmokhtar; Khalida Zemri; Khedoudja Kanoun; Noria Harir; B. M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri; Nadji Zouaoui. Statistical analysis: Naima Rania Belmokhtar; Khalida Zemri; Noria Harir. Administrative, technical, and material support: Naima Rania Belmokhtar; Khalida, Noria Harir; B.M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri; Nadji Zouaoui. Study supervision: Naima Rania Belmokhtar; Khalida Zemri; Khedoudja Kanoun; Noria Harir; B.M. Bachaoui; Sid Tadj Hebri; Nadji Zouaoui.

Conflict of Interests: The authors have declared no potential conflict of interests concerning the research, authorship, and/or publication of this article.

Data Reproducibility: It was not declared by the authors.

Ethical Approval: The local Ethics Committee of the University Hospital approved the present study.

Funding/Support: The authors received no financial support for this article's research, authorship, and/or publication.

References

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;**72**(2):113–24. [PubMed: 8479324].
2. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA*. 1964;**190**:104–11. doi: 10.1001/jama.1964.03070150014003. [PubMed: 14184513].
3. Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J*. 1988;**64**(753):517–21. doi: 10.1136/pgmj.64.753.517. [PubMed: 3074284]. [PubMed Central: PMC2428894].
4. Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med*. 1979;**66**(5):727–32. doi: 10.1016/0002-9343(79)91109-4.
5. Dimant J, Ginzler EM, Schlesinger M, Diamond HS, Kaplan D. Systemic lupus erythematosus in the older age group: computer analysis. *J Am Geriatr Soc*. 1979;**27**(2):58–61. doi: 10.1111/j.1532-5415.1979.tb03342.x. [PubMed: 762367].
6. Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol*. 1994;**21**(8):1463–7. [PubMed: 7983647].
7. Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1991;**50**(10):702–5. doi: 10.1136/ard.50.10.702. [PubMed: 1958093]. [PubMed Central: PMC1004535].
8. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;**83**(6):348–59. doi: 10.1097/01.md.0000147737.57861.7c. [PubMed: 15525847].

9. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C, Members of Ca NFOL. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010;**37**(1):38–44. doi: 10.3899/jrheum.080957. [PubMed: 20008925].
10. Maamar M, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Bachir H, Adnaoui M, et al. [Late-onset lupus: retrospective study of 25 cases]. *Rev. Med. Interne*. 2012;**33**(Supplement 1). French. doi: 10.1016/j.revmed.2012.03.263.
11. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013;**32**(7):1053–8. doi: 10.1007/s10067-013-2238-y. [PubMed: 23515605].
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;**40**(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928. [PubMed: 9324032].
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;**25**(11):1271–7. doi: 10.1002/art.1780251101. [PubMed: 7138600].
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;**35**(6):630–40. doi: 10.1002/art.1780350606. [PubMed: 1599520].
15. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*. 1995;**38**(9):1260–70. doi: 10.1002/art.1780380914. [PubMed: 7575721].
16. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus*. 1999;**8**(6):462–5. doi: 10.1177/096120339900800609. [PubMed: 10483015].
17. Padovan M, Govoni M, Castellino G, Rizzo N, Fotinidi M, Trotta F. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int*. 2007;**27**(8):735–41. doi: 10.1007/s00296-006-0284-3. [PubMed: 17195066].
18. Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus. Clinical features. Rheumatol. *Connective tissue disorders*. London, UK: Mosby; 1994. p. 2239–41.
19. Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheumatol Suppl*. 1987;**14**(Suppl 13):182–7.
20. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum*. 1982;**25**(1):55–60. doi: 10.1002/art.1780250109. [PubMed: 6978135].
21. Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol*. 1984;**11**(2):175–81. [PubMed: 6610051].
22. Domenech I, Aydintug O, Cervera R, Khamashta M, Jedryka-Goral A, Vianna JL, et al. Systemic lupus erythematosus in 50 year olds. *Postgrad Med J*. 1992;**68**(800):440–4. doi: 10.1136/pgmj.68.800.440. [PubMed: 1437923]. [PubMed Central: PMC2399336].
23. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985;**64**(5):285–95. [PubMed: 2412088].
24. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol*. 1998;**17**(6):468–77. doi: 10.1007/BF01451282. [PubMed: 9890674].
25. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;**12**(6):603–7. [PubMed: 7895393].
26. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y, Matsumoto T, Hirose S. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol*. 1987;**14**(3):497–501. [PubMed: 3625631].
27. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*. 2002;**11**(11):722–9. doi: 10.1191/0961203302lu253oa. [PubMed: 12475002].
28. Chen TL, Wong C, Lee C, Loo JH, Lin M. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly. *Int J Gerontol*. 2009;**3**(2):108–13. doi: 10.1016/s1873-9598(09)70030-4.
29. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000;**9**(2):96–100. doi: 10.1191/096120300678828109. [PubMed: 10787005].
30. Wilson HA, Hamilton ME, Spyker DA, Brunner CM, o'Brien WM, Davis J, et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1981;**24**(10):1230–5. doi: 10.1002/art.1780241002. [PubMed: 6975629].
31. Zulfiqar AA, Courtel T, Novella JL, Pennaforte JL. [Late-onset lupus in the elderly after 65 years: retrospective study of 18 cases]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015;**13**(2):157–68. doi: 10.1684/pnv.2015.0541. [PubMed: 26103107].
32. Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond JL, Massot C, Ninet J, et al. [Systemic lupus erythematosus with disease onset at 65 and older]. *Rev. Med. Interne*. 2003;**24**(5):288–94. French. doi: 10.1016/s0248-8663(03)00052-3.
33. Tuchyňová A, Rovenský J, Lukáč J. [Older systemic lupus erythematosus: a retrospective study]. *Čes Revmatol*. 1998;**6**(123-6). Slovak.
34. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;**32**(10):1226–32. doi: 10.1002/anr.1780321007. [PubMed: 2803325].
35. Rovensky J, Tuchynova A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev*. 2008;**7**(3):235–9. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.014. [PubMed: 18190884].
36. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus*. 2008;**17**(11):1023–8. doi: 10.1177/0961203308089695. [PubMed: 18852227].
37. Mak SK, Lam EK, Wong AK. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*. 1998;**7**(1):23–8. doi: 10.1191/096120398678919723. [PubMed: 9493145].
38. Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Fernandez M, Vila LM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum*. 2006;**54**(5):1580–7. doi: 10.1002/art.21765. [PubMed: 16645994].
39. Shaikh SK, Wang F. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical and immunological characteristics. *Med J Malaysia*. 1995;**50**(1):25–31. [PubMed: 7752972].

5.2. Etude expérimentale :

Une étude cas- témoin a été menée pour les deux sexes sur un nombre total de **21** patients atteints de LES (PL), En plus de **19** sujets sains (TS) d'âge et de sexe appariés servant de groupe témoin qui ont été sélectionnés dans la population générale.

• 5.2.1. Age et sexe :

L'âge moyen des deux groupes (patients et témoins sain) était de 43.49 ≠ 17.80 années (extrémités : 16-84 ans). Le groupe des patients lupique (PL), était à prédominance féminine, il y'avait 20 femmes (95.2%) et un homme (4.8%) (Tableau 22), avec un sex-ratio (H/F) de 0.05 :1. L'âge moyen été de 36.81≠ 16.44 années (extrémités : 18-84) (Tableau 22).

Chez le groupe des témoins sain (TS), 19 sujets ont été sélectionnée, il y'avait 10 femmes (52.6%) et 09 hommes (47.4%), avec un sex-ratio (H/F) de 0.9 :1. L'âge moyen été de 50.68≠ 19.17 années (extrémités : 22-84) (Tableau 22).

Tableau 22 : Répartition des groupes d'études selon le sexe.

	TS n (%)	PL n (%)	Valeur de *p**
Femme	10 (52.6%)	20 (95.2%)	
Homme	09 (47.4%)	01 (4.8%)	**0.002**
Total	19(100%)	21 (100%)	
Age	50.68≠ 19.17	36.81≠ 16.44	**0.018**

TS : témoin sain ; PL : patient lupique ; (*) comparaison entre les deux groupes (TS et PL) par le test de Chi-deux.

Dans le groupe des patients lupique, la tranche d'âge la plus touchée était entre 16 et 25 ans (Figure 25). De plus, notre enquête a démontré que l'âge d'atteinte lupique débutait entre 10 et 18 ans. (Figure 26).

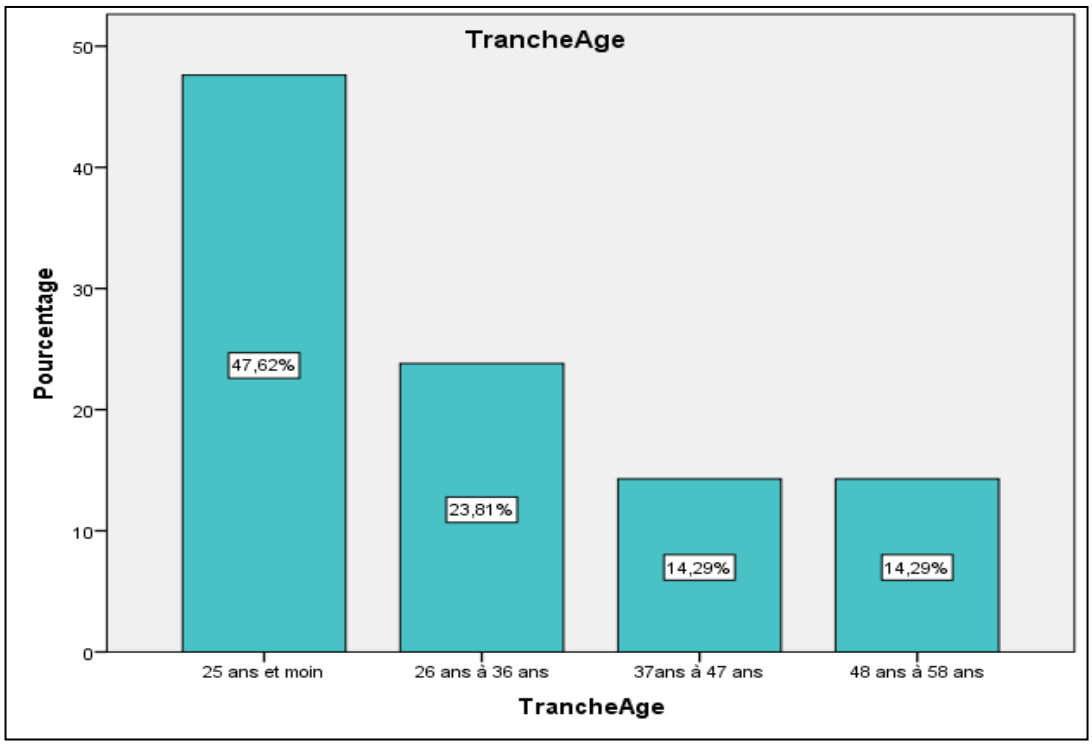


Figure 25 : Répartition du groupe des patients lupique selon les tranches d'âge.

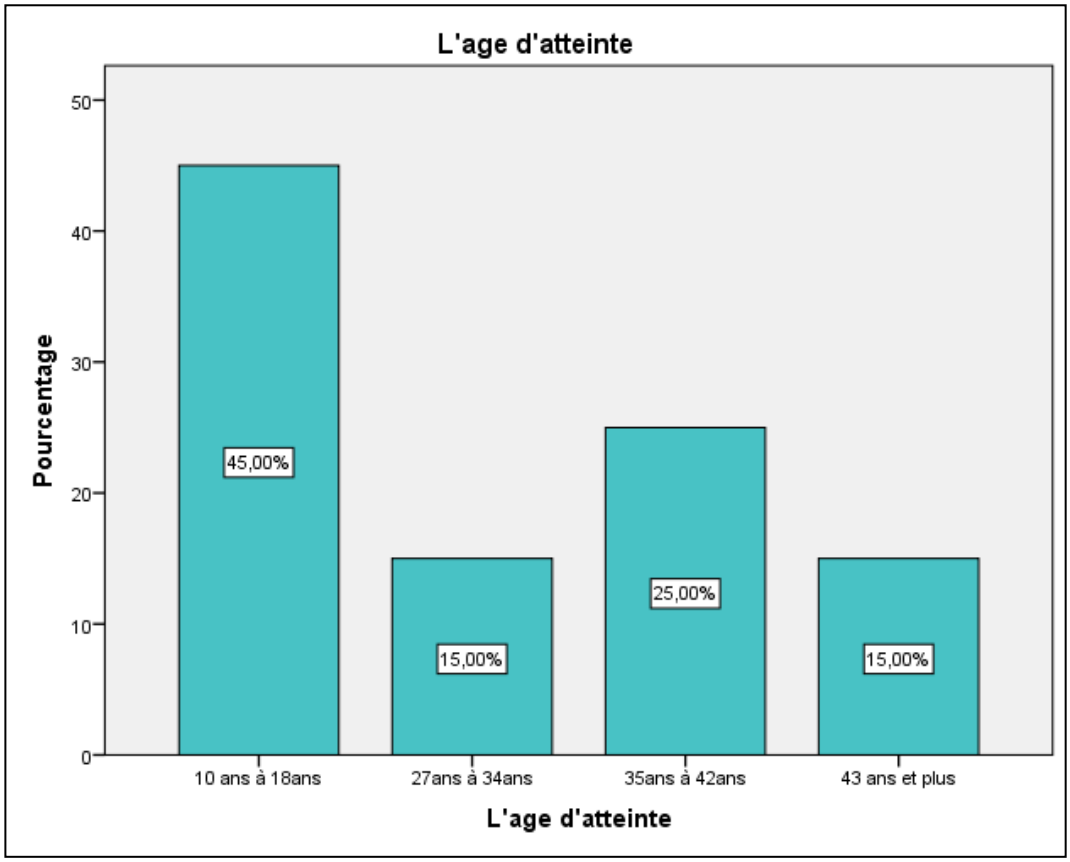


Figure 26 : Répartition des patients lupique selon l'âge d'atteinte.

- **5.2.2. Caractéristiques cliniques, anomalies hématologiques, biologiques et immunologiques des patients lupiques :**

Les principales manifestations cliniques, observées chez les 21 patients atteints de lupus pendant la période d'étude sont présentées dans le (Tableau 23), selon les critères définis par la classification SLICC et ACR. Les patients répondaient en moyenne à 6 critères (extrêmes : 4-14). Les manifestations articulaires, hématologiques et cutanées sont retrouvées chez la totalité des cas, la néphropathie lupique est retrouvée dans 23.8% des cas, les troubles neuropsychiatriques chez 9.5% des cas et 4.8% des cas avaient une péricardite.

Concernant les troubles dermatologiques, nous avons noté que la totalité des patients avaient des lésions lupiques photosensibles (100%), 16 cas (76.2%) de rash malaire et 06 cas (28.6%) d'ulcères buccaux.

Les principales manifestations biologiques et immunologiques sont présentées dans le (tableau 23). Le syndrome inflammatoire était très remarquable chez nos patients, la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) est accélérée chez la totalité des patients (100%), avec une VS moyenne (1ère heure) égale à 31.52 mm/h ≠ 24.01 mm/h et une VS (2ème heure) égale à 58.14 mm/h ≠ 40.02 mm/h. La CRP (C reactive protein) était positive chez tous les cas.

Les perturbations de la formule de numération sanguine (FNS) étaient observés chez la totalité des patients, l'anémie était retrouvée chez 66.7% des cas, l'anémie hémolytique caractéristique de LES (AHAI) était observée dans 38.1% des cas. Les autres perturbations de la FNS sont présentées dans le tableau 23.

Sur le plan immunologique, le dépistage sérologique des auto-anticorps a révélé que 100 % des patients atteints de LES étaient séropositifs pour les anticorps ANA et anti-ADN. Ces résultats confirment le diagnostic de LES chez nos patientes. Des études antérieures ont également démontré que la majorité des patients atteints de LES développent des ANA, et parmi eux, des anticorps anti-ADNds, qui présentent un intérêt particulier dans le LES en raison de leur potentiel élevé dans le diagnostic de la maladie.

Concernant le typage des ANA, 52.4% des patients avaient un Anti-Sm positive, 19% des cas présentant un Anti-RNP, 33.3% avaient un Anti-SSA et l'Anti-SSB chez 23.8% des cas. L'anticorps antiphospholipide (APL) était positif dans 28.6% des cas (Tableau 23).

Le dosage du complément (C3/C4) a été effectué pour tous les patients et avait objectivé une hypocomplémentémie dans 85.7% des cas (Tableau23). L'hypocomplémentémie du C3 et du C4 sériques est considérée comme une caractéristique importante de la maladie et un indicateur fort de la poussée de la maladie.

Tableau 23 : Caractéristiques cliniques, anomalies hématologiques, biologiques et immunologiques des patients lupiques.

Manifestations cliniques	Fréquence (%)	Anomalies hématologiques, biologiques et immunologiques	Fréquence (%)/ / M≠ET
Manifestations articulaires	21 (100)	Hématologiques	21 (100)
Polyarthralgie		Anémie	14 (66.7)
		AHAI	08 (38.1)
		Leucopénie	13 (61.9)
		Neutropénie	08 (38.1)
		Lymphopénie	11 (52.4)
		Thrombopénie	14 (66.7)
Manifestations cutanées	21 (100)	Vitesse de sédimentation élevée	21 (100)
Photosensibilité	21 (100)	VS (1h) (Moyenne ≠ écart type)	31.52 mm/h ≠ 24.01
Rash malaire	16 (76.2)	VS (2h) (Moyenne≠ écart type)	58.14mm/h ≠ 40.02
Ulcers buccaux	6 (28.6)		
Nephropathies lupique	5 (23.8)	CRP positive	21 (100)
Péricardite	01(04.8)	Hypocomplémentémie (C/C4)	18 (85.7)
Troubles neuropsychiatrique	02 (09.5)	Immunologique	
		Anticorps antinucléaire (>1/80)	21 (100)
Manifestations gastrointestinal	01 (04.8)	Anti-dsDNA	21 (100)
		Anti-Sm	11 (52.4)
		Anti-RNP	04 (19.0)
		Anti-SSA	07 (33.3)
		Anti-SSB	05 (23.8)
		Anti-Histone	03 (14.3)
		Anti-Ribosome	02 (09.5)
		Anti- Centromère	01 (4.8)
		Anti-Nucléosome	03 (14.3)
		Anti-APL	06 (28.6)

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune ; CRP : C reactive protein; VS: vitesse de sédimentation ; Anti-dsDNA: anti-double-stranded –DNA ;APL : antiphospholipide

- **5.2.3. Antécédents familiaux et médicaux :**

A. Etude des antécédents familiaux :

Des antécédents familiaux (ATCF) de maladie auto-immune au premier degré ont été retrouvés chez la totalité des patients lupiques. Il y avait des antécédents de LES dans 14.3% des cas, de diabète dans 07 cas (33.3%), d'hypertension artérielle dans 08 cas (38.1%) et 03 patients (14,3%) avaient des antécédents familiaux avec d'autres maladies AI (Polyarthrite rhumatoïde, thyroïde,) (Tableau 24).

B. Etude des antécédents médicaux :

Dix-sept (17) patients (81 %) avaient une autre maladie auto-immune : 19% avaient un syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS), 23.8% avaient une néphropathie lupique, 14.3% un diabète type 1 et 2, 6.7% un syndrome de Raynaud, 4.8 % une hypertension artérielle (HTA), 9.5% un lupus érythémateux systémique neuropsychiatrique (NPSLE) et 19% avaient d'autres maladies telles que la TBC, Basedow et le psoriasis).

Tableau 24 : les antécédents familiaux chez les patients lupiques.

ATCF	Fréquence	Pourcentage
LES	03	14.3
Diabète (1/2)	07	33.3
HTA	08	38.1
Autres maladie auto-immune	03	14.3
Total	21	100

ATCF : antécédents familiaux ; LES : Lupus Erythémateux Systémique ; HTA : Hypertension artérielle

- **5.2.4. Les thérapeutiques instaurées :**

La plupart des patients lupiques (95.2%) avaient reçu les antipaludéens de synthèse (APS) PLAQUENIL® comme un traitement de fond classique (Tableau 25). Les APS sont parmi les plus anciennes molécules utilisées en pathologie rhumatologique, en particulier au cours du LES.

Pour le traitement des atteintes articulaires, tous les patients lupique recevaient une corticothérapie avec PREDNISONE (CORTANCYL® OU PRECORTYL®) associée éventuellement aux calciums et la vitamine D (CALCIDOSE 500mg/400UI, OSSE D3, IDEOS 500mg/400UI) (Tableau 25).

Concernant le traitement symptomatique (ormes articulaire rénale, CNS), 70% des cas étaient sous immunosuppresseurs : METHOTREXATE® et Azathioprine (IMUREL®), Cyclophosphamide (ENDOXAN®), ce traitement est habituellement prescrit en cas de cortico-dépendance à haut niveau (Tableau 25).

Tableau 25 : Types de traitements administrés aux patients lupiques :

Type de traitement administré :	% de patients :
Antipaludéens de synthèse (PLAQUENIL 200mg)	95.2
Corticothérapie	100
AINS	61.9
Immunosuppresseurs	76.2
Bithérapie	19.0

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien.

- **5.2.5. Le génotypage d'IL-1β :**

La deuxième partie de notre travail consistait à analyser les génotypes du gène IL-1β dont l'objectif d'évaluer les associations entre les polymorphismes simples nucléotidiques (SNP) dans le gène de l'interleukine-1 bêta (IL-1β), situés dans la région du promoteur -511 et dans l'exon 5 +3954 et la susceptibilité au LES dans la population Algérienne.

Dans cette étude, nous avons utilisé deux groupes, le premier groupe de patients lupiques et un deuxième groupe des témoins sains afin de faire une comparaison entre les deux groupes.

Après une étape de l'extraction de l'ADN des **40** échantillons biologiques. Nous avons procédé à un génotypage pour donner suite à l'électrophorèse sur le gel d'agarose en utilisant la technique PCR RFLP (IL-1β-511 et IL-1β+3954) à fin d'amplifier des fragments d'ADN comme l'indique le Tableau 26. Ainsi que la visualisation du gel d'agarose sous un trans-illuminateur UV pour être photographié comme illustré dans les figures 27-28-29-30.

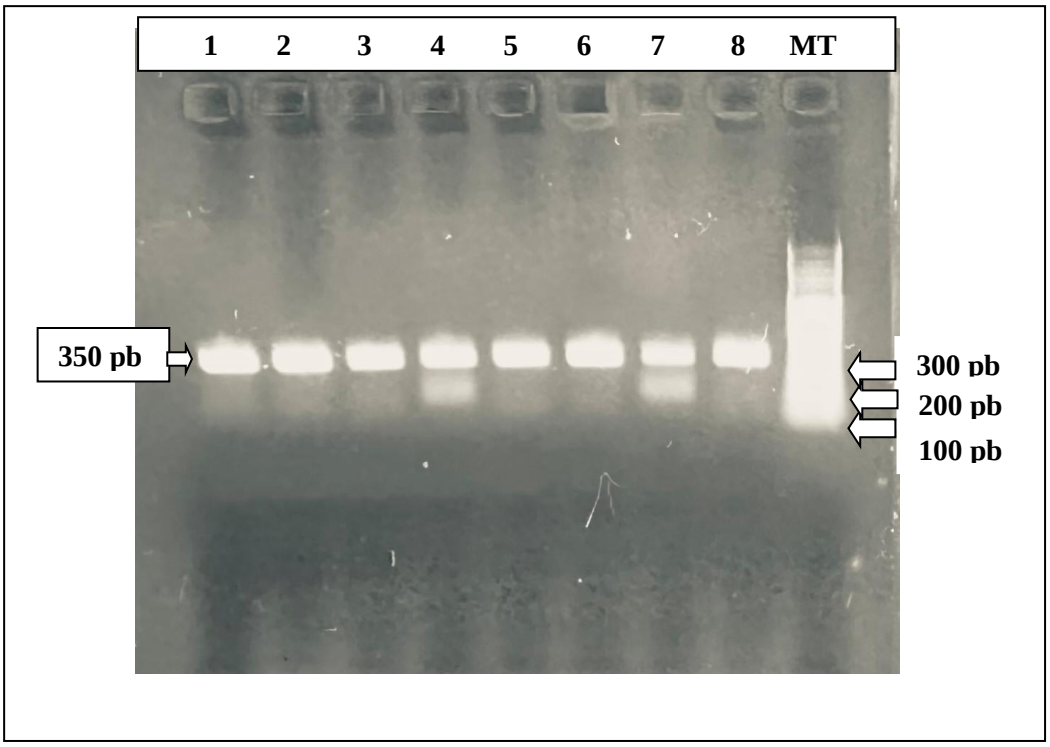


Figure 27 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR de la région du Promoteur de l'IL-1β (-511).

MT : marqueur de taille ADN de 100 pb ; L1 à L8 : produits PCR des patients lupiques et des témoins sains avant digestion.

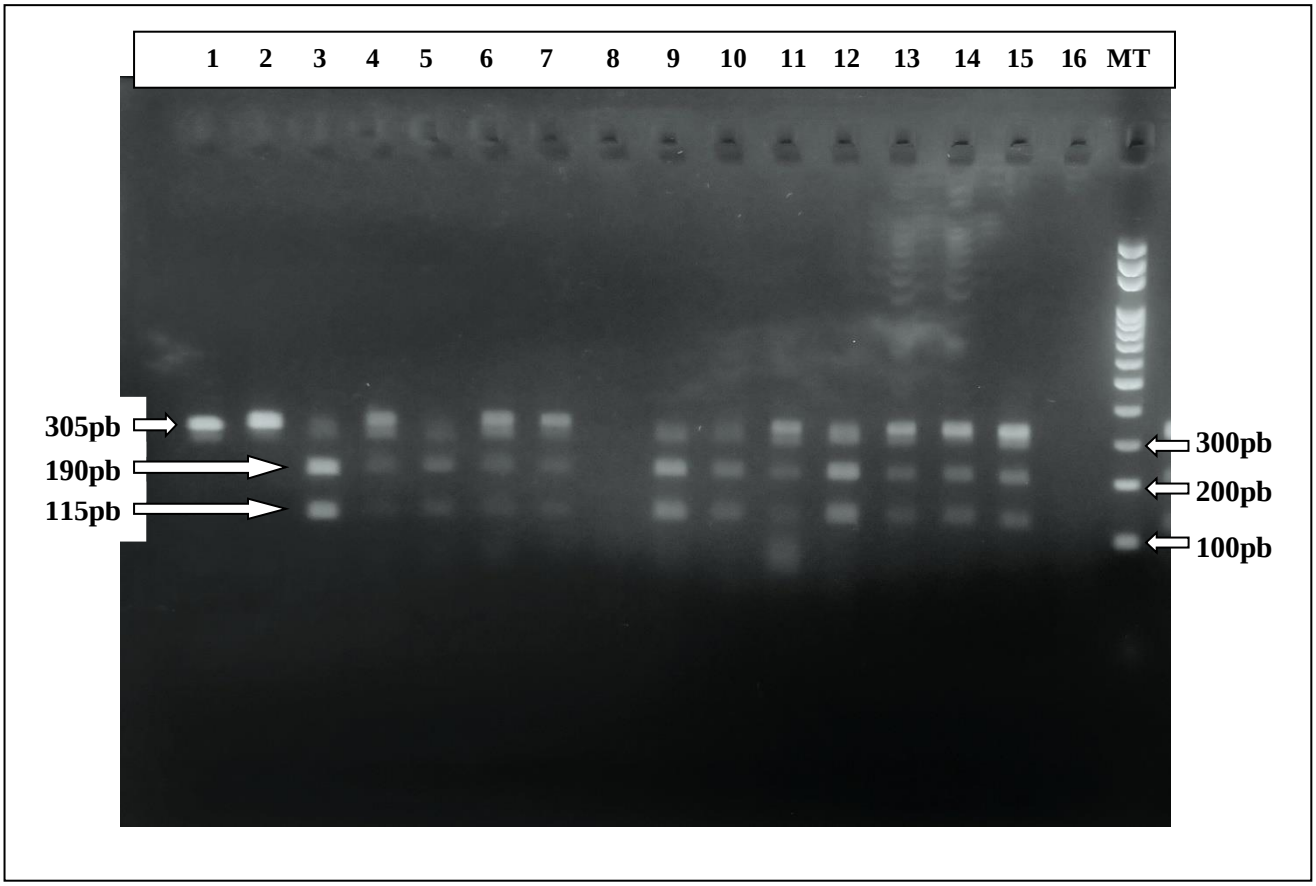


Figure 28 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR- RFLP de la région du promoteur de l'IL-1β (-511) après digestion par *Eco88I*.

MT : marqueur de taille ADN de 100 pb, L1 et L2: Génotype Homozygote T/T (305 pb) ; produit PCR traité par Eo88I, L3 : Génotype homozygote C/C (190 pb + 115 pb) produit PCR traité par Eco88I, L15 : Génotype Hétérozygote C/T (305 pb + 190 pb +115 pb) ; produit PCR traité par la Eco88I.

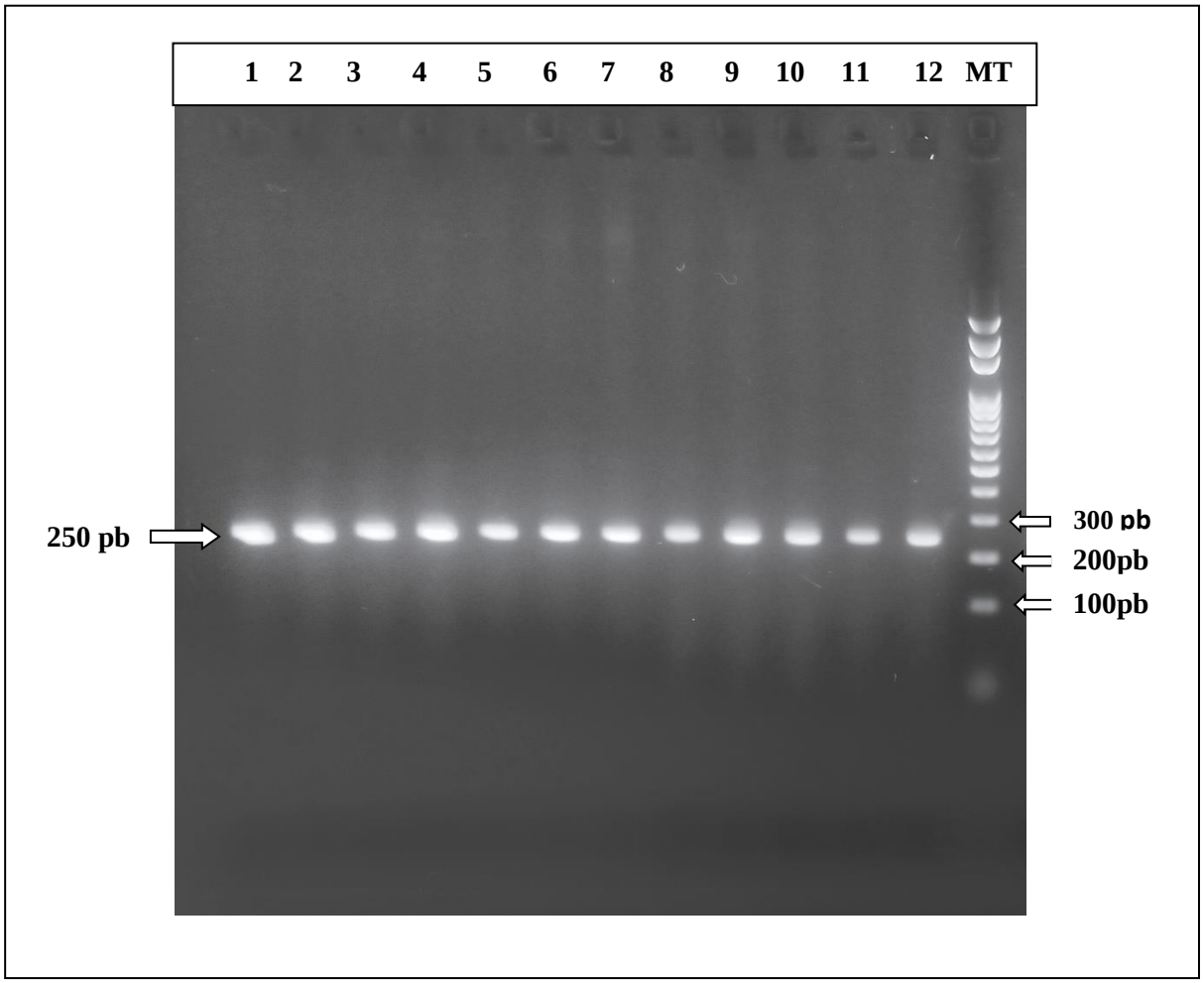


Figure 29 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ^{TM} pour la visualisation des produits PCR de la région de l'exon 5 de l'IL-1β (+3954).

MT : marqueur de taille ADN de 100 pb ; L1 à L12 : produits PCR des patients lupiques et des témoins sains avant digestion.

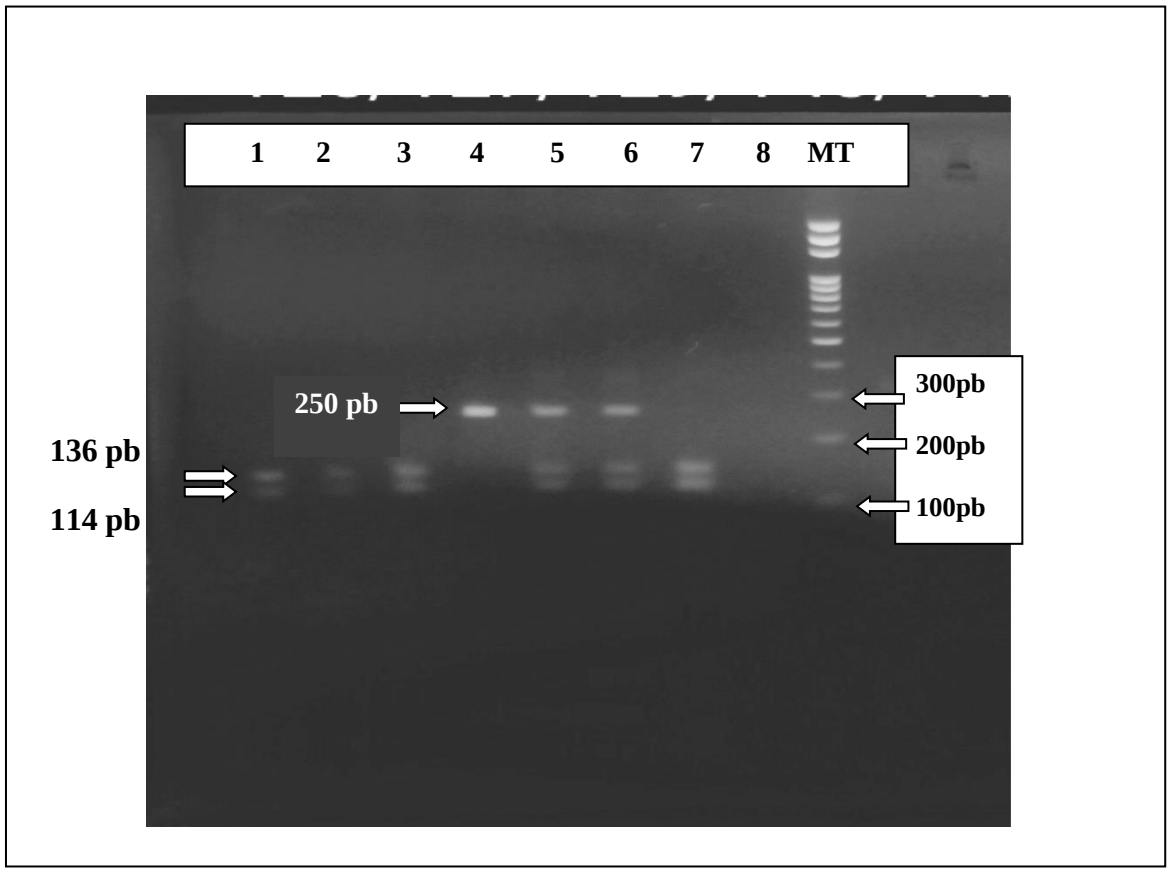


Figure 30 : Gel d'agarose à 2 % (p/v) coloré au Gel Red ™ pour la visualisation des produits PCR- RFLP de la région de l'exon 5 de l'IL-1β (+3954) après digestion par *Taq1.*

MT : marqueur de taille ADN de 100 pb, L1, L2, L3 et L7 : Génotype Homozygote C/C (136 pb 6 114 pb) ; produit PCR traité par Taq1, L4 : Génotype homozygote T/T (250 pb) produit PCR traité par Taq1, L5 et L6 : Génotype Hétérozygote C/T (250 pb + 136 pb +114 pb) ; produit PCR traité par la Taq1.

Tableau 26 : Distribution des génotypes et des fréquences alléliques de IL-1β -511 et IL-1β +3954 chez les témoins sains et les patients atteints de LES.

SNP	Génotype/Allèle	PL n (%)	TS n (%)	*Valeur p* *(p ≤ 0,05)*
IL-1β -511	**Homozygote CC** **Homozygote TT** **Hétérozygote CT**	3 (14.3) 5 (23.8) 13 (61.9)	2 (10.5) 7 (36.8) 10 (52.6)	0.666
	Équilibre de Hardy-Weinberg (valeur P)	1	0.335	
	CC **CT+TT**	3 (14.3) 18 (85.7)	2 (10.5) 17 (89.5)	0.72
	CC+CT **TT**	16 (76.2) 5 (23.8)	12 (63.2) 7 (36.8)	0.369
	C **T**	19 (45.2) 23 (54.8)	14 (36.8) 24 (63.2)	0.446
IL-1β+3954	**Homozygote CC** **Homozygote TT** **Hétérozygote CT**	11 (52.4) 3 (14.3) 7 (33.3)	8 (42.1) 7 (36.8) 4 (21.1)	0.247
	Équilibre de Hardy-Weinberg (valeur P)	1	0.171	
	CC **CT+TT**	11 (52.4) 10 (47.6)	8 (42.1) 11 (57.9)	0.516
	CC+CT **TT**	18 (85.7) 3 (14.3)	12 (63.2) 7 (36.8)	0.1
	C **T**	29 (69) 13 (31)	20 (52.6) 18 (47.4)	0.132

PL : patients lupique ; TS : témoin sain ; C : allèle porteur de polymorphisme -simple nucléotide (SNP) C dans la région d'étude ; T : allèle porteur de polymorphisme simple nucléotide (SNP) T dans la région d'étude ; IL-1β-511 : cluster du gène qui code pour l'Interleukine-1β dans la région du promoteur TATA-box à la position -511 ; IL-1β+3954 : cluster du gène qui code pour l'Interkeukine-1β dans l'exon 5 à la position +3954.

- **5.2.5.1. Analyse des polymorphismes C/T de l'IL-1β -511 :**

Dans cette étude, les deux allèles T et C du gène IL-1β -511 ont été observés parmi les échantillons de nos patients lupiques et témoins. L'allèle T ne contenait pas le site de restriction *Eco881* et est donc resté intact sous la forme d'un fragment de **305 pb** après la PCR-RFLP. D'autre part, l'allèle C contenant le site de restriction a été digéré en deux fragments de **115 pb** et **190 pb** après digestion par *Eco881 (RE).*

Les trois génotypes des polymorphismes de la région du promoteur de l'IL-1β -511 ont été observés, c'est-à-dire homozygotes T/T, homozygote C/C et l'hétérozygote C/T, comme le montre la Figure 28.

L'analyse des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes IL-1β -511 C/T est présentée dans les tableaux 26. Il a été révélé que génotype hétérozygote C/T présentait la fréquence la plus élevée à la fois dans le groupe du LES (61.9 %) et dans le groupe témoin sain (52.6 %) (Tableau 26).

En ce qui concerne la distribution des allèles, la fréquence de l'allèle -511 T était de 54.8% dans le groupe des patients lupiques par rapport à 63.2% chez les témoins. L'allèle -511 C était de 45.2% dans le groupe pathologique et 36.8% dans le groupe témoins. L'analyse statistique n'a indiqué aucune différence significative entre ces groupes (Tableau 26).

L'étude des modèles d'associations génétiques montre une augmentation non significative de l'hétérozygote CT et l'homozygote TT (CT+ TT) dans le groupe des témoins sains (89.7%) par rapport aux patients lupiques (85.7%). (Tableau 26).

De plus, une augmentation non significative de modèle d'association génétique de l'hétérozygote CT et l'homozygote CC (CT+ CC) dans le groupe des patients lupiques (76.2%) par rapport aux témoins sains (63.2%).

- **5.2.5.2. Analyse des polymorphismes de l'IL-1β +3954 C/T :**

Dans l'analyse des polymorphismes de l'exon 5 de l'IL-1β, les allèles C et T ont été les plus marqués parmi les échantillons des cas et des témoins. De plus, les trois génotypes ont été observés dans les deux groupes, c'est-à-dire C/C homozygote, T/T homozygote et C/T hétérozygote, comme le montre la figure 30.

L'allèle C possède un site de restriction *Taq1* et a donc été digéré en deux fragments de **136 pb** et **114 pb** après la PCR-RFLP. Cependant, l'allèle T ne contient pas le site de restriction et reste intact sous la forme d'un fragment de **250 pb**.

Le tableau 26 révèle les fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes IL-1β +3954 au sein de la population étudiée. L'homozygote C/C présentait la fréquence la plus élevée dans le groupe SLE (52.4%), tandis que l'hétérozygote C/T était le génotype le plus courant dans le groupe SLE. Dans le groupe de contrôle sain l'homozygote C/C présentait la fréquence la plus élevée (42.1%).

L'analyse des fréquences alléliques a révélé que l'allèle C était augmenté de manière non-significative dans le groupe SLE (69%) et le groupe des témoins sains (52.6%). L'allèle

+3954 T était de 31% dans le groupe pathologique et 47.4% dans le groupe témoins. L'analyse statistique n'a indiqué aucune différence significative entre ces groupes (Tableau 26).

Concernant l'étude des modèles d'associations génétiques, une augmentation non significative de l'hétérozygote CT et l'homozygote TT (CT+ TT) dans le groupe des témoins sains (57.9%) par rapport des patients lupiques (47.6%) a été démontré (Tableau 26). De plus, une augmentation non significative du modèle d'association génétique de l'hétérozygote CT et l'homozygote CC (CT+ CC) dans le groupe des patients lupiques (85.7%) par rapport des témoins sains (63.2%) a été démontré.

- **5.2.5.3. La relation entre les polymorphismes d'IL-1β (-511 et +3954) et les manifestations clinico-biologique et immunologiques :**

*** Les associations entre le polymorphisme IL-1β-511 et les manifestations clinico-biologique et immunologique :**

Concernant les associations entre les manifestations clinico-biologiques et immunologiques, et le polymorphisme IL-1β-511. Nous avons observé une augmentation de la fréquence de l'éruption malaire chez les patients du génotype hétérozygote C/T par apport à ceux du génotype C/C ou T/T. Cependant la différence n'était pas statistiquement significative. La même observation pour l'anémie, la leucopénie, lymphopénie, thrombopénie. De même nous avons détecté une association statistiquement significative entre le génotype C/T et l'AHAI et, la neutropénie et l'hypocomplémentémie ($p = 0.030$, $p = 0.014$, $p = 0.043$) respectivement.

Une augmentation significative a été trouvée entre l'hypocompléméntémie et l'homozygote CC ($p = 0.018$).

D'autre part, une augmentation non significative de la fréquence des ulcères buccaux chez les patients du génotype homozygote T/T par apport à ceux du génotype C/C ou C/T. La même observation pour la néphropathie lupique, les atteintes neuropsychiatriques et cardiaques.

De plus, une association significative à été détecté entre le génotype homozygote T/T et l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ($p = 0.030$).

Sur le plan immunologique, une augmentation non-significative à été observer entre les auto-anticorps (anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, Anti Histone, anti Nucléosome et anti phospholipide (APL) et le génotype hétérozygote C/T.

En ce qui concerne la comorbidité, une augmentation non significative de la fréquence du syndrome Raynaud, syndrome Gougerot et syndrome des antiphospholipides (APLs) chez les patients lupiques du génotype hétérozygote C/T a été notée.

*** Les associations entre le polymorphisme IL-1β+3954 et les manifestations clinico-biologique et immunologique :**

Concernant le polymorphisme IL-1β +3954, nous avons détecté une augmentation de la fréquence de l'éruption malaire, les ulcères buccales, l'AHAI, la leucopénie, neutropénie, lymphopénie, hypocomplémentémie chez les patients du génotype C/C. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative.

Une association significatif à été observé entre le génotype C/C avec la thrombopénie et le syndrome des antiphospholipides (APLs) ($p = 0.027$, $p = 0.032$) respectivement. De plus une association significative a été trouvé chez les patients lupiques de génotype T/T et la péricardite ($p = 0.043$).

De même, nous n'avons détecté aucune association du l'exon 5 de IL-β avec la gravité du LES chez nos patients (C'est-à-dire aucune association avec l'atteinte rénale ou neuropsychiatrique).

Bien qu'il n'existe qu'un seul génotype C/T, qui a présenté une association significatif avec la positivité des anticorps antinucléaires, l'anticorps anti-Sm ($p = 0.038$) ; Il n'y avait pas d'autres différence significative entre le génotype exon 5 de l'IL-1b et les autres manifestations clinio-biologiques et immunologiques des patients atteints de LES.

.

Discussion

Chapitre 06 :

Discussion :

1- Etude épidémiologique:

Au cours de notre période d'investigation de Janvier 2006 à Décembre 2022 (16 ans), 194 cas de Lupus Erythémateux Systémique (LES) ont été enregistrés dans les deux régions étudiées de l'Ouest Algériens (Sidi Bel Abbes et Oran). L'âge moyen d'apparition de la maladie était de 29,66 ± 12,84 ans et l'âge moyen au moment du diagnostic était de 42,07 ± 13,85 ans avec un sex-ratio femme/homme de 18,24:1 et un taux de mortalité de 4,61 %. Notre étude à démontré similairement a littérature que la tranche d'âge la plus touchée par LES était de 16-40 ans avec une prédominance féminine. Ceci s'accorde avec les résultats de plusieurs travaux (Arnaud et al., 2013 ; Kaufman et al., 1989 ; Cervera et al., 1993 ; Othmani et al., 2002). L'incidence du LES varie selon les régions du monde et varie souvent en fonction de l'âge, du sexe et de la race (Bongu et al., 2002).

En Algérie la prévalence du LES est estimée à 15 à 50/100 000 habitants avec un sex ratio de 8 à 9 femmes pour 1 homme. L'âge de survenue se situe entre 20 et 30 ans. 5 à 10% des formes sont familiales avec une concordance chez les sujets monozygotes de 20 à 55%, et 5 à 10% chez les sujets dizygotes (N.BRAHIMI., 2011).

La maladie affecte préférentiellement les femmes à l'âge de procréation mais plus rarement le sexe masculin. Cette prédominance féminine et la modulation des manifestations cliniques et biologiques soutiennent l'hypothèse de l'implication de facteurs hormonaux dans l'étiopathologie de LES.

Les particularités cliniques, biologiques et évolutives du lupus chez l'homme sont variables d'une étude à l'autre comme il est indiqué dans notre 1er article (Kaufman et al., 1989 ; Cervera et al., 1993 ; Koh et al., 1994 ; Tateno et al., 1991 ; Othmani et al., 2002).

Dans notre 4 eme article, nous nous somme particulièrement intéressées par LES chez les sujets âgées puisque il est rare dans ce groupe d'âge et manifeste des caractéristiques clinico-biologiques différentes de celles des jeunes patients. Il est défini par son apparition après l'âge de 50 ans, son incidence est estimée à 4 - 16% dans la plupart des études (Baker et al., 1997 ; Font J et al., 1991 ; Ballou et al., 1982).

Le LES est une pathologie multifactorielle dépendant d'un contexte génétique, de facteurs immunologiques, endocriniens et même environnementaux.

La compréhension de la physiopathologie du LES est en constante évolution et, avec elle, la nécessité de mieux définir la maladie elle-même, de comprendre le risque parmi les différentes populations touchées et d'identifier les facteurs responsables de l'accumulation des dommages au fil des ans. Plusieurs séries de LES ont été rapportées dans le monde (Rahman et al., 2008 ; Tsokos., 2011 ; Criswell., 2008). Mais elle est encore insuffisante en Afrique du Nord, notamment en Algérie.

Des facteurs environnementaux déclenchant ou favorisant le développement de LES ont été notés chez nos patients (Infection viral de type CMV et EBV, exposition solaire, stress psychologique).

Les maladies infectieuses sont devenues l'une des principales causes de morbidité et de mortalité, représentant 20 à 55 % de tous les décès chez les patients atteints de LES.

Le polymorphisme clinique de LES est confirmé par notre étude. Les manifestations cliniques de cette pathologie chez nos patients étaient dominées par : les troubles cutanées articulaires, hématologiques et rénale associées à des signes généraux tell que : la fièvre, perte de poids, anorexie, troubles cognitifs, dépression ou anxiété, asthénie parfois associée à des marqueurs d'inflammation élevés. Ces résultats sont en accords avec ceux rapportés par la littérature (Alballa., 1995 ; Bouras et al., 2014 ; El Hadidi et al., 2018).

La néphropathie lupique est variable dans la littérature selon l'âge, le sexe, la période de recrutement dans le service, le mode de vie et la nutrition ; elle est noté chez 26.3% des patients dans notre étude et significativement plus élevé dans d'autres populations, notamment en Inde : 73 % des cas (Malaviya et al., 1997).

Les manifestations biologiques observées dans notre travail sont similaires aux données de la littérature. Le syndrome inflammatoire était très remarquable chez nos patients.

L'anémie est la perturbation de l'hémogramme la plus enregistrée et est retrouvée dans 63,4 % des cas. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) caractéristique du LES n'a été notée dans notre travail que dans 8,2 % des cas, la leucopénie est observée dans 20,1 %, la lymphopénie dans 31,4 %, la thrombopénie dans 21,1 %, similaire à celle notée chez les populations Tunisienne (Haddouk et al., 2005), Malaisienne (Wang et al., 1997), Libanaise (Uthman et al.,1999) et Brésilienne (Chahade et al.,1995).

Sur le plan immunologique, la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) est obligatoire, ils sont positifs dans notre travail dans 94,4% des cas, de 92% a 97% dans d'autres études (Louzir et al,2003. ; Haddouk et al.,2005) , (Al-Jarallah et al.,1998), (Alballa., 1995), (El Hadidi KT et al.,2018), (Cervera et al.,1993 ; Chahade et al.,1995), (Malaviya et al.,1997).

Les auto-anticorps sont utilisés pour le diagnostic et sont corrélés aux manifestations cliniques et fournissent des informations importantes pour le pronostic. Les anticorps antinucléaires (ANA) sont les plus répandus et sont présents chez environ 95 % des patients atteints de lupus.

Certains anticorps sont utiles à des fins de diagnostic, comme les ANA, les anticorps anti-ADN, les anticorps anti-Sm et les anticorps anticardiolipine (aCL) (Ter Borg1990 ; Swaak et al., 1986). Alors que d'autres anticorps sont associés à certaines caractéristiques cliniques : l'ADN anti-ds avec la néphrite, les anticorps anti-Ro avec le lupus cutané et la photosensibilité, les anticorps aCL sont associés à la perte de grossesse et à la thrombose et les anticorps anti-Sm a montré des associations avec les symptômes constitutionnels, le lupus néphrétique et les maladies du système nerveux central (DeGiorgio et al., 2001). Dans notre investigation, les anticorps anti-ADN, anti-SSA et anti-Sm étaient le plus souvent observés. Une corrélation significativement a été établie entre ces anticorps (AC) et les atteintes cutanées, hématologiques et neuropsychiatriques (article 02). Les corrélations que nous avons établies avec certaines manifestations cliniques étaient celles entre l'ADN anti-ds et les dommages neuropsychiatriques (p = 0.058). De Giorgio et al. Ont démontré que ces anticorps induisaient l'apoptose des cellules nerveuses et pouvaient induire des troubles cognitifs (DeGiorgio et al.2001 ; Kowal et al., 2004). De plus, nous avons trouvé une corrélation significative avec l'anémie (p=0.013) et l'hypocomplementémie (p=0.009).

D'autres corrélations ont été soulignées dans notre étude entre l'anticorps anti-Sm et : la fièvre, les manifestations cutanées, l'anémie et le syndrome de Raynaud (p = 0,018, p = 0,023, p = 0,016 ; p = 0,001) respectivement. De plus, des corrélations significatives ont été observées entre anti-RNP et les manifestations cutanées, l'éruption malaire (p = 0,022, p = 0,055), l'anémie (p =0,009) et le syndrome de Raynaud (p = 0,003). Ce dernier a aussi montré une corrélation significative avec l'Ab anti-SSA (p = 0,006). Ces résultats sont également rapportés par de nombreuses études (Parker., 1973 ; DeGiorgio et al., 2001 ; Winn et al., 1979 ; Koffler et al., 1967).

La majorité des patients souffraient d'autres maladies auto-immunes associées à cause de la positivité d'autres auto-anticorps (Anti-SSB, Anti-RNP, Anti cardiolipines (aCL)): 12,3% de diabète de type 1 et 2 et 7,4% de polyarthrite rhumatoïde. Le syndrome des antiphospholipides (aPL) n'a été noté que chez les femmes, le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) a été trouvé dans dix cas (4,9%) dans notre série, ainsi dans les séries de la littérature (Haddouk et al., 2005 ; Cervera e al., 1993 ; Al-Mekaimi et al., 1997).

. D'autres maladies auto-immunes ont été trouvées dans 35% des cas telles que : thyroïdite de Hashimoto, dermatopolymiosite (DPM) et psoriasis (article 02).

Dans notre étude, des antécédents familiaux positifs ont été détectés chez nos patients. Peu d'études portant sur les caractéristiques cliniques et immunologiques du LES familial ont été réalisées depuis 1983, date à laquelle Reveille et al (Reveille et al., 1991) ont rapporté des études immunogénétiques dans 8 familles de LES multiplex. En outre, l'analyse précédente de 201 cas familiaux de LES (y compris des paires de jumeaux monozygotes) effectuée par Arnett (Arnett., 1997) sur la base d'une revue de la littérature ne tenait pas compte du lupus érythémateux discoïde et du syndrome des antiphospholipides, deux maladies étroitement liées au LES, ni des anomalies immunologiques chez les parents cliniquement non affectés.

Michel. M et al (Michel et al., 2001), dans une étude de 125 familles de lupus multiplex recrutées dans toute la France par le même investigateur, ont tout d'abord vérifié que le taux de prévalence de 8% du lupus familial trouvé dans une population de patients atteints de LES non sélectionnés d'origine caucasienne française était conforme à celui généralement admis dans la littérature (Arnett., 1997). Dans cette population de patients consécutifs, ils ont également constaté que 11 % des sujets lupiques présentaient une autre maladie auto-immune et que la prévalence des cas familiaux atteignait 23 % lorsque des maladies auto-immunes autres que le lupus étaient prises en compte parmi les parents. Cela suggère que les maladies auto-immunes spécifiques ou non d'un organe peuvent partager certains gènes de susceptibilité, et que les familles présentant des cas multiples de divers troubles auto-immuns devraient certainement être prises en compte dans les futures analyses de liaison. De plus, la coexistence de cas de LES, et de syndrome primaire des antiphospholipides dans certaines familles multiplexes suggère qu'un gène commun est à l'origine de la maladie (Michel et al., 2001).

L'utilisation de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur dans la prise en charge de nos patients s'est avérée efficace pour prévenir les rechutes et limiter les complications liées à la maladie lupique.

Parmi les 194 cas de lupus ; la majorité des patients ont eu des complications iatrogènes, principalement des infections urinaires et pulmonaires. Il y avait également des patients présentant des effets secondaires des traitements (10 cas de diabète induit par les corticoïdes, 08 patients présentant une ostéoporose et 04 cas d'insuffisance surrénalienne).

Au cours de la période d'étude sélectionnée (2006-2022), la mortalité globale était de 4,61% (n=09) pendant l'hospitalisation, ce qui représente une fréquence plus faible par rapport à celle enregistrée dans d'autres travaux (13%) (Louzir et al., 2003) 29% (Chahade et al.,1995).

Les principales causes de décès étaient les maladies cardiovasculaires (Bartels et al., 2014 ; Abu-Shakra et al., 2012), les maladies rénales et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

2- Etude Expérimental :

L'évaluation précoce de la sévérité du LES mérite une attention particulière, car elle peut nous aider à planifier le traitement de la maladie particulière et des approches préventives et thérapeutiques.

Les cytokines sont cruciales dans la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Par conséquent, les gènes des cytokines pourraient être de bons candidats pour la prédiction de l'activité du LES et son traitement.

L'interleukine-1β (IL1-β), une cytokine pro-inflammatoire de grande activité exprimée par les macrophages activés et différents types de cellules, jouerait un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies auto-immunes (Dinarello, 2002). Elle joue un rôle principal dans l'inflammation et la destruction des articulations.

Des rapports intriguant suggérant l'existence de plusieurs polymorphismes communs du gène IL1β sont le plus souvent étudiés. Dans ce contexte, le gène IL1β présente deux SNP, à la position -511 dans la région du promoteur (rs16944) et à la position +3954 dans le cinquième exon (rs1143634) (Garia-Gonealez et al., 2009 ; Stegger et al., 2012).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude réalisée en Algérie pour explorer les associations possibles de IL1β-511 C/T (rs16944) et IL1β +3954 C/T (rs1143634) avec le LES, et de détecter si ces polymorphismes sont associés à l'activité de la maladie lupique, ainsi que de clarifier l'effet de ces polymorphismes sur les paramètres cliniques et biochimiques du LES.

Nos résultats ont révélé que la distribution de l'allèle T et du génotype CT de l'IL1β-511 était plus élevée dans les cas de LES que chez les témoins, similairement aux résultats trouvées dans une étude cas-témoin mené par Nearmeen et al comprenant 110 patients atteints de LES et 90 témoins égyptiens (Nearmeen et al., 2019).

Dans une autre enquête, il a également été confirmé que le SNP IL1B-511 n'était pas associé au risque de LES chez les Iraniens, mais il a été observé que les fréquences des génotypes CT et TT étaient plus élevées chez les patients LES présentant une éruption malaire par rapport aux patients sans cette manifestation (Mohammadoo-khorasani et al., 2016)

Une étude menée par Parks et al sur des Afro américains a montré que le port de l'allèle T de l'IL1β-511 était associé à un risque plus élevé de LES que celui du groupe témoin (Parks et al., 2004).

Au contraire, une étude de Huang et al n'a observé aucune association entre les polymorphismes de l'IL-1 β et le LES chez des patients chinois (Huang et al., 2002). En revanche, Muraki et al ont constaté que les génotypes CC et TT des polymorphismes du gène IL-1β -511CT étaient moins fréquents chez leurs patients japonais atteints de LES que chez les témoins. (Muraki et al., 2004)

En outre, une étude de Camargo et al menée sur des patients colombiens atteints de LES, ainsi que sur des individus cliniquement sains, a montrait un rôle protecteur des polymorphismes de l'IL-1β (Camargo et al., 2004).

Les divers résultats résumés ci-dessus peuvent être dus aux différences d'ethnicité des populations étudiées et à la taille des échantillons.

En ce qui concerne les polymorphismes du gène IL1β+3954 (C/T), nos résultats ont montré qu'il y avait une augmentation non significative de l'allèle C, les génotypes C/C et C/T entre les groupes de contrôle et de SLE.

En accord avec nos résultats, Afshari et al ont étudié l'association du polymorphisme du gène IL-1β +3954 avec la susceptibilité au LES dans le nord-est de l'Iran. Ils n'ont trouvé aucune différence significative dans la fréquence des allèles de l'exon 5 de l'IL-1β entre les patients atteints de LES et les témoins (Ashari et al., 2008). Deux autres études antérieures basées sur deux populations différentes à Taïwan et en Colombie ont rapporté qu'il n'y avait pas d'association significative. (Parks et al., 2004 ; Huang et al., 2002).

Similairement avec nos résultats, Chua et al ont signalé une fréquence élevée de l'allèle +3954 C parmi leurs patients malaisiens atteints de LES (Chua et al., 2009). De même, Umare et al ont signalé une augmentation significative de la fréquence du génotype CT chez les patients atteints de LES (33 %) par rapport au groupe témoin (19,9 %) (Umare et al., 2017).

De plus, une différence non significative dans la fréquence d'allèle C et le génotype T/T à été trouvée dans notre étude entre les patients lupique et les témoins sains, contrairement a ceux précédemment rapportés par Camargo et al, où il y avait une association significative entre ce SNP et les patients colombiens atteints de LES (Camargo et al., 2004).

Ces différences dans la distribution des génotypes et des allèles ont été suggérées comme étant dues à la taille différente de l'échantillon, à l'ethnicité, aux facteurs de risque environnementaux et aux différents critères de sélection adoptés pour les patients et les contrôles dans des manifestations cliniques particulières.

Manchanda et al ont suggéré qu'il y a de plus en plus de preuves que l'ethnicité peut affecter les polymorphismes dans les régions qui régulent les gènes de différentes cytokines et cela peut expliquer les variations dans la prévalence et la présentation clinique de la maladie entre les différentes ethnies et populations (Manchanda et al., 2005).

Pour mieux élucider l'effet des mutations du gène IL1β à -511 et +3954 sur les caractéristiques clinico-biologiques et immunologiques du LES. L'étude actuelle a révélé que les patients portant le génotype C/T de l'IL1β-511 avaient des valeurs significativement plus élevées de l'AHAI, la neutropénie et l'hypocomplémentémie par rapport aux patients porteurs des génotypes C/C et T/T.

De même, nous n'avons détecté aucune association de IL-β-511 avec la gravité du LES chez nos patients (C'est-à-dire aucune association avec l'atteinte rénale). Une enquête plus récente parmi les patients indiens atteints de LES a contredit ces résultats, et une fréquence

statistiquement significative accrue du génotype CC de l'IL1β-511 a été observée chez les patients atteints de néphrite lupique par rapport aux patients sans néphrite. (Umare et al., 2018).

Umare et al, ont révélé que l'allèle C de l'IL1β-511 (rs16944) présentait une tendance plus élevée à être un allèle à risque pour les troubles rénaux et pour les troubles hématologiques que l'allèle T chez leurs patients atteints de LES (Umare et al., 2017)

Nos patients présentant le polymorphisme IL1β +3954 ne présentaient aucune différence significative concernant les manifestations cliniques liées aux génotypes d'IL-1β +3954 chez tous les patients atteints de LES étudiés (sauf la péricardite). Des résultats similaires ont été trouvés par Afshari et al. (Afshari et al., 2008). Les associations significatives chez nos patients ont été trouvées avec certaines manifestations hématologiques et immunologiques.

Notre étude présente certaines limites : la faible taille de l'échantillon et les conditions environnementales, dont on sait qu'elles jouent un rôle essentiel dans le déclenchement et la progression du LES, n'ont pas été étudiées. Par conséquent, d'autres études longitudinales utilisant un échantillon de plus grande taille avec l'effet des conditions environnementales pendant les poussées et les rémissions sont nécessaires pour être étudiées.

Conclusion

Conclusion :

Ce projet à été centré sur l'étude de profil épidémiologique, clinique, biologique, immunologique et évolutif du lupus érythémateux systémique (LES) dans la population algérienne ainsi que la pathogénicité de cette pathologie ; en étudiant les associations entre les polymorphismes simples nucléotidiques (SNP) dans le gène de l'interleukine-1 bêta (IL-1β), situés dans la région du promoteur -511 et dans l'exon 5 +3954 et la susceptibilité au LES dans la population Algérienne.

Cette étude à fourni une meilleure compréhension de la pathogenèse du LES, et mis en évidence des cibles thérapeutiques potentiels pour faciliter le diagnostic et le pronostic dans notre population.

L'approche épidémiologique à permis de confirmé le polymorphisme clinique de cette pathologie, sa gravité et sa complexité et même les grandes similitudes avec des différences sérielles dans la littérature à travers le monde. Ce qui, nous incite à poursuivre la recherche pour améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic par une prise en charge précoce et prolonger l'espérance de vie des patients lupiques. L'ensemble de cette enquête épidémiologique a permis de montrer que :

- ✓ Le LES est une maladie auto-immune prototypique qui favorise l'inflammation chronique.
- ✓ Le LES est une pathologie multifactorielle dépendant d'un contexte génétique, de facteurs immunologiques, endocriniens et même environnementaux.
- ✓ La maladie affecte préférentiellement les femmes à l'âge de procréation mais plus rarement le sexe masculin. Elle peut aussi débuter chez les enfants et les personnes âgées.
- ✓ L'expression clinique et sérologique de la maladie lupique varie d'une population à l'autre.
- ✓ Les études algériennes sur l'épidémiologie du lupus érythémateux systémique sont rares.
- ✓ Le LES est caractériser par grand polymorphisme clinique, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient articulaires, dermatologiques et hématologiques.
- ✓ La néphropathie lupique est variable selon l'âge, le sexe, la période du recrutement dans le service, le mode de vie et la nutrition.
- ✓ Les atteintes rénales et neuropsychiatriques étaient rares après l'âge de 50 ans.

- ✓ La majorité des patients souffraient d'autres maladies associées (Diabète de type 1 et 2, HTA, PR, SGS, DPM….)
- ✓ Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) n'était observé dans notre étude que chez les femmes.
- ✓ Le titre positif des anticorps antinucléaires était corrélé significativement avec plusieurs manifestations cliniques et biologiques.
- ✓ Au cours de la période d'étude sélectionnée (2006-2022), la mortalité globale était de 4,61% durant l'hospitalisation.
- ✓ L'utilisation de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur dans la prise en charge de nos patients s'est avérée efficace pour prévenir les rechutes et limiter les complications liées à la maladie lupique.

Comme nous avons pu le voir, la présence de certains polymorphismes peut augmenter ou diminuer l'expression des interleukines1 (IL-1) et, par conséquent, augmenter la susceptibilité à la maladie lupique.

L'implication des polymorphismes du gène de l'IL-1β dans la pathogenèse du LES était documentée. Une transition bi-allélique au niveau du promoteur (-511 C/T) et de l'exon 5 (+3954 C/T) de l'IL-1β a été rapportée comme étant associée à des niveaux élevés de protéine et à la pathogenèse du LES dans différentes ethnies.

Cependant, jusqu'à présent, aucune association des polymorphismes de l'IL-1β ou de la protéine avec la susceptibilité à la maladie chez les patients Algériens atteints de LES n'a été testée. Compte tenu du manque de données sur le rôle des polymorphismes de simples nucléotides dans le gène IL-1β et de leur impact sur l'expression clinique de la maladie, nous avons étudié deux SNP, le polymorphisme promoteur (-511 C/T) et exonique (+3954 C/T) de l'IL-1β chez des patients Algériens atteints de LES.

En conclusion, dans notre présente étude, nous avons observé que les polymorphismes IL-1β -511 et +3954 étaient augmentés de manière non significative chez les patients Algériens atteints de SLE. Les allèles T et C des polymorphismes IL-1β-511 et +3954, respectivement, possédaient une plus grande pénétration de la maladie dans le SLE.

L'analyse des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes IL-1β -511 C/T a été révélé que le génotype hétérozygote C/T présentait la fréquence la plus élevée à la fois dans le groupe du LES et dans le groupe témoin sain. Les fréquences génotypiques et

alléliques des polymorphismes IL-1β +3954 au sein de la population étudiée a révélé que l'homozygote C/C présentait la fréquence la plus élevée dans le groupe SLE et dans le groupe de contrôle sain.

D'autre part, l'allèle C de l'IL-1β+3954 était augmenté de façon non significative dans le groupe contrôle sain. Il pourrait ainsi exercer un effet protecteur contre l'apparition du LES.

Il n'était pas approprié de conclure que ces allèles contribuaient directement à la susceptibilité au LES. En effet, il est possible que ces SNP influencent d'autres aspects du LES tels que l'âge de survenue, la gravité de la maladie, la réponse au traitement, ainsi que le pronostic de la maladie. En outre, d'autres gènes qui sont en déséquilibre de liaison avec le gène IL-1β peuvent également contribuer à la prédisposition du LES.

La distribution du génotype CT de l'IL1β-511 était plus élevée chez les patients atteints de LES par rapport aux témoins. Cependant, il y avait des différences non significatives concernant l'IL1β +3954 entre les patients atteints de LES et le groupe témoin. De futures études multicentriques avec un échantillon plus important sont nécessaires pour valider nos résultats.

Références Bibliographique

Références Bibliographique:

- Abu-Shakra M, Novack V., 2012. Mortality and Multiple Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus — Role of the Death Certificate. J Rheumatol. mars ;39(3):458-60.
- Addobbati, C.; Brandão, L. A.;Guimarães, R. L.; Pancotto, J. A.; Donadi, E. A.; Crovella, S.; Segat, L.; Sandrin-Garcia, P., 2013. FYB Gene Polymorphisms Are Associated with Susceptibility for Systemic Lupus Erythemathosus (SLE). *Hum. Immunol.*, *74*,1009-14.
- Afshari Jalil JT, Rezaieyazdi Z, Mazhani M., 2008. Association of IL-1 beta gene polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. Int J Rheumat Dis ; 11. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2008.00326.x.
- Agrawal SR, Tiewsoh I, Rajput A, Jain A et al., 2013. A crossectional hospital based study of clinical and immunological profile of systemic lupus erythematosus patients from central rural India. Indian J Allergy Asthma Immunol; 27:33-7
- Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, et al., 2006. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci; 331:252–6.
- Ahmed YM, Erfan DM, Hafez SF, Shehata IH, Morshedy NA., 2017. The association of single nucleotide polymorphism of interleukin-21 gene and serum interleukin-21 levels with systemic lupus erythematosus. *Egypt JMedHumanGene*,18(2):129–36.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O., 2006. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 124(4):783–801.
- Al Arfaj AS, Khalil N., 2009. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. Lupus; 18(5): 465-73.
- Al Dhanhani AM, Agarwal M, Othman YS, Bakoush O., 2017. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among the native Arab population in UAE. Lupus.; 26(6):664-9.
- Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM Goel N et al., 1998. Systemic lupus erythermatosis in three ethnic groups. Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group Arthritis Rheum; 41: 1173-1180
- Alarcon-Riquelme ME., 2005. The genetics of systemic lupus erythematosus. J Autoim-mun ;Suppl. 25:46–8.

- Alarcón-Segovia D, Alarcón DG., 1961. Pleuro-Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Diseases of the Chest; 39(1):7-17.
- Al-Arfaj AS, Al-Balla SR, Al-Dalaan AN, et al., 2002. Prevalence of systemic lupus erythematosus in central Saudi Arabia. Saudi Med J; 23: 87–89.
- Alballa SR., 1995. Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. Journal of Clinical Rheumatology;14(3):342-6.
- Alheim, K., Bartfai, T., 1998. The interleukin-1 system: receptors, ligands and ICE in the brain and their involvement in the fever response. Ann. N. Y. Acad. Sci. 840, 51–58.
- Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim I, Shehab D, Umamaheswaran I, Gaurer S, Al-Saeid K, Rajendra Kuar BC, Malaviya A., 1998. Systemic Lupus erythematosus in Kuwait- Hospital based study. OCCASIONAL SERIES Đ LUPUS AROUND THE WORLD. :5.. Lupus;7:434–8.
- Al-Kholy, W., Elsaid, A., Sleem, A., Fathy, H., Elshazli, R., Settin, A., 2016. TNF-α-308 G>A and IFN-γ+874 A>T gene polymorphisms in Egyptian patients with lupus erythematosus. Meta Gene 9, 137–141.
- Al-Maskari F, El-Sadig M, Nagelkerke N., 2010. Assessment of the direct medical costs of diabetes mellitus and its complications in the United Arab Emirates. BMC Public Health; 10: 679.
- Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al., 2011. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. Nat Genet ;43:1186–8
- Al-Mekaimi A, Malaviya AN, Serebour F, Umamaheswaran I, Kumar R, Al-Saeid K et al., 1997. Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. Lupus; 6:668 74.
- Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al., 2011. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: A 20-year epidemiologic study. Medicine (Baltimore); 90: 350–358.
- Amital H, Shoenfeld Y., 1999. Autoimmunity and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG (ed). Systemic Lupus Erythematosus. Academic Press: New York, pp 1 ± 11.
- Amor B, Bouchet H, Delrieu F., 1983. National survey on reactive arthritis by the French Society of Rheumatology]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*; 50: 733–743.

- Anstey NM, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ., 1993. Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: High prevalence, morbidity and mortality. Aust N Z J Med; 23: 646–651.
- Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, et al., 2004. Drug-induced lupus erythematosus. Clin Dermatol ; 22 :157-66.
- Anyaegbu CC, Okpala IE, Aken Ova YA et al., 1998. Peripheral blood neutrophil count and candidacidal activity correlate with the clinical severity of sickle . Eur J Hematol, 60:267-268.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA *et al*., 2009. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*; 20 : 1 103-1 112.
- Arend, W., 1991. Interleukin 1 receptor antagonist. J. Clin. Invest. 88, 1445–1451.
- Bresnihan, B., Cunnane, G., 1998. Interleukin-1 receptor antagonist. Rheum. Dis. Clin. North Am. 24, 615–628.
- Arnaud L, Fagot JP, Païta M, et al., 2013.Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population-based study using French National Administrative databases.Arthritis Rheum; 65(Suppl. 10):1067.
- Arnett FC Jr., 1997. The genetics of human lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois's lupus erythematosus, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, pp 77–117.
- Arnett FC, Reichlin M., 1995. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. Am J Med; 99:465–472.
- Bader-Meunier B, Jeremiah N, Rieux-Laucat F., 2013. Le lupus systémique à début pédiatrique : une pathologie polygénique ou monogénique? Rev Med Interne ;34:230–3.
- Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA., 19790. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med*; 66(5):727–32.
- Ballou SP, Khan MA, Kushner I., 1982. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum.* ;25(1):55–60.
- Banu G, E.F; Bonfa., 2006. Systemic Lupus Erythematosus. *I*n: Lee, Bc(org.) Treaty of clinical medicine. São Paulo: Roca. p. 1595-604.
- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al., 2021. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol; 17(9):515-32.

- Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekkanti S, Greenlee RT., 2014. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US Population-based Cohort. Journal of Rheumatology;41(4):680-7.
- Bashal F., 2013. Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. TORJ; 7(1):87-95.
- Bassi, C.; Xavier, D.J.; Palomino, G.; Nicolucci, P.; Soares, C.; Sakamoto-Hojo, E.; Donadi, E.; 2008. Efficiency of the DNA Repair and Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3 and XRCC4 DNA Repair Genes in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupu; 17*, 988–95.
- Belot A, Kasher PR, Trotter EW, et al., 2013. Protein kinase C delta deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B-cell defective apoptosis and hyperproliferation. Arthritis Rheum,65(8):2161-7.
- Benjamin Terrier, Luc Mouthon., 2013. Lupus érythémateux systémique, traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes, 29 : 65-73.
- Bertsias, G, Ioannidis JP, Boletis J, et al., 2008. "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics." Ann Rheum Dis 67(2) : 195-205.
- Bija, M. D. et al., 2014. Clinical presentation, treatment and outcome of patients with systemic lupus erythematosus seen at a rheumatology clinic in Douala, Cameroon. *Health Sci. Dis*. 15, 1–5.
- Bizzaro N, Antico A., 2014. Diagnosis and classification of pernicious anemia. Autoimmunity Reviews;13(4-5):565-8
- Blakemore AI, Tarlow JK, Cork MJ, Gordon C, Emery P, et al., 1994. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37: 1380–1385.
- Blanco P, Pitard V, Viallard JF, et al., 2005. Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythemaerythematosus. Arthritis Rheum,52 (1) : 201-211.
- Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, et al., 1975. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. Am J Med; 59:533–552.

- Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R., 2002. Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 16: 313–332.
- Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, et al., 2012. "Lupus nephritis: a critical review." Autoimmun Rev12(2): 174-94.
- Bouras M, Hali F, Khadir K, Benchikhi H., 2014. Lupus érythémateux systémique : mortalité et facteurs de mauvais pronostic dans une série marocaine de 129 cas. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie ;141(2):141-3.
- Brahimi N., 2011. EHS BEN AKNOUNE. Lupus en 2011.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C., 2012. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. Lupus; 21: 1271–83.
- Briggs TA, Rice GI, Daly S, et al., 2011. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. Nat Genet ;43:127–31.
- Brodsky FM, Parslow TG., 2004. Présentation d'antigènes et complexe, en majeur d'histocompatibilité. Immunologie médicale. 10. Ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan. Cap. 6, p. 70-80.
- Brucato A, Doria A, Frassi M et al., 2002. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. Lupus; 11: 716–721.
- Bulkley BH, Roberts WC., 1975. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. Am J Med; 58: 243–264.
- Buyon JP, Zuckerman JD., 1987. Articular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. New York: John Wiley and Sons.
- Bywaters EGL., 1975. Jaccoud's syndrome: a sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol Dis;1:125–48
- Cabrera GE, Scopelitis E, Cuellar ML, et al., 1994. Pneumatosis cystoides intestinalis in systemic lupus erythematosus with intestinal vasculitis: treatment with high dose prednisone. Clin Rheumatol; 13:312–316.
- Camargo, J. F., Correa, P. A., Castiblanco, J. and Anaya, J.-M., 2004. Interleukin-1b polymorphisms in Colombian patients with autoimmune rheumatic diseases. *Genes Immun.*, 5, 609–614.

- Cancy RM, Amin AR, Abramson SB., 1998. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. Arthritis Rheum; 41: 1141- 1151.
- Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M, et al., 1999. Interleukin-1?, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: Relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism; 42(6):1093-100.
- Castellino G, Govoni M, Prandini N, et al., 2007. Thrombocytosis in systemic lupus erythematosus: a possible clue to autosplenectomy? J Rheumatol; 34:1497).
- Ceccato F, Salas A, Gongora V, et al., 2008. Chronic intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus: report of four cases. Clin Rheumatol; 27:399–402.
- CEDEF., 2012. Annales de dermatologie et de vénéréologie ; Item 117-Lupus érythémateux disséminé ; Syndrome des antiphospholipides , 11 : A102-111
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gic A, Lavilla P, et al., 1999. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine; 72:113–24.
- Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrate LEC., 1995. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. Lupus;4:100–3.
- Chai HC, Phipps ME, Chua KH.,2012. Genetic risk factors of systemic lupus erythematosus in the Malaysian population: a minireview. *Clin Dev Immunol*, 963730. doi: 10.1155/2012/963730.
- Chen, J. Y.; Wang, C. M.; Lu, S. C.; Chou, Y. H.; Luo, S. F., 2006. Association of Apoptosis-related Microsatellite Polymorphisms on Chromosome 1q in Taiwanese Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Clin. Exp. Immunol, 143,* 281–7.
- Cherian, T. S.; Kariuki, S. N.; Franek, B. S.; Buyon, J. P.; Clancy, R. M.; Niewold, T. B., 2012. Brief Report: IRF5 Systemic Lupus Erythematosus Risk Haplotype Is Associated with Asymptomatic Serologic Autoimmunity and Progression to Clinical Autoimmunity in Mothers of Children with Neonatal Lupus. *Arthritis Rheum*; *64,* 3383–7.
- Chua KH, Lau TP, Tee ZY, Tan SY, Lian LH., 2009. Genetic Polymorphisms of the Interleukin-1 beta (IL-1_) -511 and +3954 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

in Malaysian Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients. *J Health Sci*; 55(4):657–62.

- Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al., 2008. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 199:127e1–6.
- Cohen-Solal, J.F., Jeganathan, V., Grimaldi, C.M., Peeva, E., Diamond, B., 2006. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 305, 67–88.
- Comı´n-Colet J, Sa´nches-Corral MA, Alegre-Sancho JJ et al., 2001. Completeheart block in an adult with systemic lupus erythematosus and recent onset of hydroxychloroquine therapy. Lupus; 10: 59–62..
- Connolly, J.J., Hakonarson, H., 2012. Role of cytokines in systemic lupus erythematosus: recent progress from GWAS and sequencing. J. Biomed. Biotechnol. 2012, 798924.
- Cook, R.J., Gladman, D.D., Pericak, D., Urowitz, M.B., 2000. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. J. Rheumatol. 27 (8), 1892–1895.
- Cortes Verdu, R. et al., 2020. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology* 59,2556–2562.
- Costedoat-chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS *et al.*, 2006. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 54 : 3 284-3 290.
- Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V, et al., 2012. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. Rev MedInterne , 33:209–16.
- Couzi L, Merville P, Deminière C, et al., 2007. Predominance of CD8 + T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. Arthritis Rheum, 56 (7): 2362-2370.
- Criswell, L.A., 2008. The Genetic Contribution to Systemic Lupus Erythematosus. *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis*, *3*, 176-83.
- Cronin ME., 1988. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am; 14(1):99–116.
- Crow YJ., 2011. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. Ann N Y Acad Sci, 1238:91–8.).

- D'Cruz D, Khamashta M, Huges GRV., 2001. Cardiovascular manifestation of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ and Hahn BH, eds. Dubois' lupus erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 645.
- Dall'era M, Chakravarty E, Wallace D *et al*., 2007. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter, phase 1b, double-blind, placebo-controlled, doseescalating trial. *Arthritis Rheum*; 56 : 4 142-4 150.
- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS., 2006. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus, 15:308-18.
- Daridon C, Blassfeld D, Reiter K, et al., 2010. Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther, 12 : R204.
- De Azevedo Silva J, Addobbati C, Sandrin-Garcia P, Crovella S., 2014. Systemic Lupus Erythematosus: Old and New Susceptibility Genes versus Clinical Manifestations. CG; 15(1):52-65.
- De Azevêdo Silva, J.; Fernandes, K.M.; Pancotto, J.A.T.; Fragoso, T.S.; Donadi, E.A.; Crovella, C.; Sandrin-Garcia, P., 2013. Vitamin D receptor (VDR) gene Polymorphisms and Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus Clinical Manifestations. *Lupus*; *1*,1110-7.
- Deafen D, Escalante A, Weinrib L, et al., 1992. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum; 35:311–318.
- DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B., 2001. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. Nat Med; 7:1189 93
- Delgado-Vega A, Sanchez E, Lofgren S, Castillejo- Lopez C, Alarcon-Riquelme ME., 2010. Recent findings on genetics of systemic autoimmune diseases. Curr Opin Immunol; 22:698-705.
- Deligny C, Thomas L, Dubreuil F et al., 2002. Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study]. Rev Med Interne; 23: 21–29.
- Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, et al., 2014. Pain and systemic lupus erythematosus. Reumatismo; 66: 33.
- Di Paolo NC, Shayakhmetov DM., 2016. Interleukin 1α and the inflammatory process. Nat Immunol. 17(8):906–913.

- Dinarello CA., 2005. Interleukin-1beta. *Crit Care Med* 33, S460-2.
- Dinarello CA, Wolff SM., 1993. The role of interleukin-1 in disease. New Engl J Med; 328:106–13..
- Dinarello CA., 2011. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 117(14):3720–3732.
- Dinarello CA., 2018. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 281(1):8–27.
- Dinarello CA., 1996. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood*; 87(6):2095–147.
- Dinarello CA., 2002. The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol; 20:S1–S13.
- Dinarello, C., 1994. The interleukin-1 family: 10 years of discovery. FASEB J. 8, 1314–1325.
- Doherty NE, Siegel RJ., 1985. Cardiovascular manifestation of systemic lupus erythematosus. Am Heart J; 110: 1257–1265.
- Dominici R, Cattaneo M, Malferrari G, Archi D, Mariani C, Grimaldi LM, et al., 2002. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. Immunogenetics; 54:82–6.
- Doria A, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus.In Doria A, Pauletto P, eds., 2004. He heart in systemic autoimmune disease. Amsterdam: Elsevier, Amsterdam, 146–162.
- Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y., 2008. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. Autoimmun Rev;8:1–4
- Dubois EL, Tuffanelli DL., 1964. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. JAMA; 190:104–111.
- Duffau P, Seneschal J, Nicco C , et al., 2010. Platelet CD154 potentiates interferonalpha secretion by plasma cytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. Sci Transl Med, 2:47-63.
- Edmunds SE, Ganju V, Beveridge BR, et al., 1988. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Aust NZ Med; 18:868–871.
- Egner, W., 2000. "The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE." J Clin Pathol53 (6): 424-32.

- Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, Verderber E, Brewer MT, Hannum CH, Thompson RC., 1990. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature. 343(6256):341–346.
- El Hadidi KT, Medhat BM, Abdel Baki NM, H Abdel Kafy, W Abdelrahaman, A Y Yousri, D H Attia, M Eissa, D El Dessouki, I Elgazzar, F T Elgengehy, N El Ghobashy, H El Hadary, G El Mardenly, H El Naggar, A M El Nahas, R M El Refai, H Allah El Rwiny, R M Elsman, M Galal, S Ghoniem, L A Maged, S M Sally, H Naji, S Saad, M Shaaban, M Sharaf, N Sobhy, R M Soliman, T S El Hadidi., 2018. Characteristics of systemic lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: a retrospective cohort of 1109 patients from a single center. Lupus;27(6):1030-8.
- Elfasakhany, F.M., Eldamarawi, M.A., Khalil, A.E., 2018. Association between interleukin-17 gene polymorphism and rheumatoid arthritis among Egyptians. Meta Gene 16, 226–229.
- Essien EM, Usanga EA, Ayeni O., 1973. The normal platelet count and platelet factor 3 availability in some Nigerian population groups. Scandinavian Journal of Hematology; 10: 378-383.
- Estibaliz Lazaro., 2013. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique, MCUPH, service de Médecine Interne du Pr JL Pellegrin.
- Fatoye, F., Gebrye, T. & Svenson, L. W., 2018. Real- world incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Alberta, Canada. *Rheumatol. Int.* 38, 1721–1726.
- Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al., 2013. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. Arthritis Rheum; 65:753–763.
- Feng F, Nyland J, Banyai M, et al., 2010. The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor-alpha-dependent pathway. Clin Immunol,134:226–36.
- Fernandez- Avila, D. G., Bernal- Macias, S., Rincon- Riano, D. N., Gutierrez Davila, J. M. & Rosselli, D., 2019. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012–2016. *Lupus* 28, 1273–1278.
- Fernantez A, Quintana G, Rondón F, Restero JF, Sanchez A, Matteson E, et al., 2006. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. Clin Rheumatol; 25:164–7.

- Fessler BJ., 2002. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol*; 16: 281–291.
- Fonseca, A.M.S.; Pancotto, J.A.T; Donadi, E.A.; Segat, L.; Crovella, S.; Sandrin-Garcia, P., 2013. Polymorphisms in STK17A gene are associated to Systemic Lupus Erythematosus and its Clinical Manifestations. *Gene*; *2*, 435-9.
- Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, del Olmo JA, Darnell A, Ingelmo M., 2004. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. Semin Arthritis Rheum; 33:217-230.
- Font J, Pallares L, Cervera R, Lopez-Soto A, Navarro M, Bosch X, et al., 1991. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* ; 50(10):702–5.
- Franchi L, Nunez G., 2012. Immunology: orchestrating inflammasomes. Science. 337(6100):1299–1300.
- Freemer MM, King Jr. TE, Criswell LA., 2006. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 65:5814.
- Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, et al., 2004. Cutaneous effects of smoking. J Cutan Med Surg, 8:415–23.
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al., 2011. A phase III, randomized, placebocontrolled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 63: 3918-30.
- Gallenga CE, Pandolfi F, Caraffa A, Kritas SK, Ronconi G, Toniato E, Martinotti S, Conti P., 2019. Interleukin-1 family cytokines and mast cells: activation and inhibition. J Biol Regul Homeost Agents. 33(1):1–6.
- García-González MA, Aísa MA, Strunk M, Benito R, Piazuelo E, et al., 2009. Relevance of IL-1 and TNF gene polymorphisms on interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha gastric mucosal production. Hum Immunol; 70:935–945.
- Garcia-Romo GS, Simone C, Barbara V, et al., 2011. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. Sci Transl Med, 3: 73ra20.
- George JN, Vesely SK, James JA., 2007. Overlapping features of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. South Med J; 100:512.

- Gergianaki, I. et al., 2017. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community- based lupus registry of Crete, Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1992–2000.
- Ghaussy NO, Sibbitt Jr W, Bankhurst AD, et al., 2003. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 30:1215–21.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG., 2006. In systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. Ann Rheum Dis; 65:144.
- Ginzler E, Diamond H, Kaplan D *et al., 1978.* Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 21: 37–44.
- Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB., 2002. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus;11:234–9.
- Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., et al., 1996. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 39, 363–369.
- Gladman, D., Ibanez, D., Urowitz, M., 2002. Systemic lupus Erythematosus disease activity index. J.Rheumatol. 29, 288–291.
- Gomez J, Suarez A, Lopez P, Mozo L, Diaz JB, Gutierrez C., 2006. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain: clinical and serologic features. Medicine (Baltimore); 85:157-168.
- Gomez- Puerta, J. A. et al., 2015. Racial/ethnic variation in all- cause mortality among United States Medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: a Hispanic and Asian paradox. *Arthritis Rheumatol.*67, 752–760.
- Gomez-Puerta JA, Burlingame RW, Cervera R., 2008. "Anti-chromatin (antinucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value." Autoimmun Rev 7(8): 606-611.
- Gonzalez Lucero, L. et al., 2020. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Tucuman, Argentina. *Lupus* 29, 1815–1820.
- Gonzalez-Crespo MR, Gomez-Reino JJ., 1995. Invasive aspergillosis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum; 24:304-214.
- Gordon C, Sutcliffe N, Skan J *et al*., 2003. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology*; 42 : 1 372-1 379.

- Graham RR, Hom G, Ortmann W, et al., 2008. Review of recent genome-wide association scans in lupus. J Intern Med, 265:680–8.
- Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al., 2006. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates spli-cing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. Nat Genet, 38:550–5.
- Greidinger EL, Gazitt T, Jaimes KF, et al., 2004. Human T cell clones specific for heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2 autoantigen from connective tissue disease patients assist in autoantibody production. Arthritis Rheum, 50: 2216-2222.
- Grimaldi, C.M., Cleary, J., Dagtas, A.S., Moussai, D., Diamond, B., 2002. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. J. Clin. Invest. 109, 1625–1633.
- Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2000;18:565–70.
- Guan, S.-Y., Liu, L.-N., Mao, Y.-M., Zhao, C.-N., Wu, Q., Dan, Y.-L., Bellua Sam, N., Pan, H.-F., Guan, S.-Y., Liu, L.-N., Mao, Y.-M., Zhao, C.-N., Wu, Q., Dan, Y.-L., Bellua Sam, N., Pan, H.-F., 2019. Association between interleukin 35 gene single nucleotide polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. Biomolecules 9, 157.
- Guasch JF, Bertina RM, Reitsma PH., 1996. Five novel intragenic dimorphisms in the human interleukin-1 genes combine to high informativity. Cytokine; 8:598–602.
- Gudmundsson S, Steinsson K., 1990. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol*; 17: 1162–1167.
- Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Morel N, et al., 2015. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: How to manage pregnancy? .Rev Med Interne 36;173–181.
- Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, et al., 1982. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. Dig Dis Sci;27:592–597.
- Habib GS, Saliba WR, Froom P., 2002. Pure red cell aplasia and lupus. Semin Arthritis Rheum; 31:279.

- Hachulla É., 2011. Quoi de neuf en médecine interne: traitements émergeants du lupus érythémateux systémique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. déc; 138:S241-4.
- Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H., 2005. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. Journal Pathologie Biologie; 53(6):311-7.
- Hahn BH., 1997. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 5th edition. WB Saunders Company. USA; 1015-1027.
- Hahn BH., 2005. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwld E, Hauser S, Jameson JF, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th edn. McGraw-Hill Companies. p. 1962.
- Hahn, B. H., 1998. Antibodies to DNA. N Engl J Med 338(19): 1359-68.
- Hajat C, Harrison O, Shather Z., 2012. A profile and approach to chronic disease in Abu Dhabi. Glob Health; 8: 18.
- Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK, et al., 1986. How lupoid is lupoid hepatitis? J Rheumatol; 13:95–98.
- Hara A, Wada T, Kitajima S, et al., 2008. Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. Am J Hematol; 83:750.
- Hargraves MM, Richmond H, Morton R., 1948."Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell." Proc Staff Meet Mayo Clin 23(2): 25-8.
- Hart HH, Grigor RR, Caughey DE., 1998. Ethnic differences in the prevalence of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis; 42:529-532.
- Hartung K, Baur MP, Coldewey R, Fricke M, Kalden JR, Lakomek HJ, Peter HH, Schendel D, Schneider PM, Seuchter SA, et al., 1992. Major histocompatibility complex haplotypes and complement C4 alleles in systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter study. J Clin Invest; 90:1346–1351.
- He, C. F.; Liu, Y. S.; Cheng, Y. L.; Gao, J. P.; Pan, T. M.; Han, J. W.; Quan, C.; Sun, L. D.; Zheng, H. F.; Zuo, X. B.; Xu, S. X.; Sheng, Y. J.; Yao, S.; Hu, W. L.; Li, Y.; Yu, Z. Y.; Yin, X. Y.; Zhang, X. J.; Cui, Y.; Yang, S., 2010. TNIP1, SLC15A4, ETS1, RasGRP3 and IKZF1 Are Associated with Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus in a Chinese Han Population. *Lupus*, *19*,1181–6.

- Helling, R.B., Goodman, H.M., & Boyer, H.W., 1974. Analysis of endonuclease R•EcoRI fragments of DNA from lambdoid bacteriophages and other viruses by agarose-gel electrophoresis. J. Virol. 14, 1235-1244.
- Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, et al., 2016. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. J Rheumatol; 43:1335–1339.
- Hikida M, Johmura S, Hashimoto A, et al., 2003. Coupling between B cell receptor and phospholipase C-gamma2 is essential for mature B cell development. J Exp Med , 198 : 581-9.
- Hochberg MC., 1997. Updating the American College of Rheumatology revised criteria the classification of systemic lupus erythematosus.Arthritis Rheum; 40(9): 1725.
- Hochberg, M. C., 1997. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In Dubois' Lupus Erythematosus, 5th Ed. (Wallance, D. J. and Hahn, B.H., Eds.), Williams & Wilkins, U.S.A., pp. 49–65.
- Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL., 2004. Anders inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet; 364(9447):1779–1785.
- Hepburn AL, Narat S, Justin, Mason., 2010. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Oxford Rheumatol J; 49: 2243-2254.
- Hopkinson N., 1992. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis ;51:1292-1294.
- Horwitz DA., 2010. Identity of mysterious CD4 + CD25-Foxp3 + cells in SLE. Arthritis Res Ther, 12 : 101.
- Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I and M Miled., 2004. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. Lupus; 13:204–11.
- Housey M, DeGuire P, Lyon-Callo S, et al., 2015. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among Arab and Chaldean Americans in southeastern Michigan: TheMichigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. Am J Public Health; 105: e74–e79.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz D *et al*., 2004. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis : lessons

from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*; 50 : 3 934-3 940.

- Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ., 2002. Lack of association of interleukin-1ß gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*; 21(5):173–5.
- Huang HT, Chen JM, Guo J, Lan Y, Wei YS., 2016. The association of interleukin-31 polymorphisms with interleukin-31 serum levels and risk of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*; 36(6):799– 805.
- Huang, C. M., Wu, M. C., Wu, J. Y. and Tsai, F. J., 2002. Lack of association of interleukin-1β gene polymorphism in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 21, 173–175.
- Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M., 2000. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 beta plasma levels in healthy individuals. Eur Cytokine Netw; 11:251–5.
- Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL., 2005. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 32:40–3.
- Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al., 2010. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. Arthritis Rheum, 62: 542-52.
- Irene Carrión-Barberà, Tarek Carlos Salman-Monte , F.Vílchez-Oya, JordiMonfort., 2021. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. Autoimmunity Reviews.Volume 20, Issue 4, 102780.
- Iseki K, Miyasato F, Oura T, Uehara H, Nishime K, Fukiyama K., 1994. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. Am J Kidney Dis; 23: 547-554.
- Israel HL, 1953. The pulmonary manifestations of disseminated lupus erythematosus. Am J Med Sci; 226: 387–392.
- Izzedine H, Caramella C, Ratziu V, et al., 2005. Chronic calcifying pancreatitis and systemic lupus erythematous. Pancreas; 31:289–290.
- Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, et al., 2008. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. Ann Rheum Dis, 67: 450-7.

- Jagodzinski PP, Piotrowski P, Olesinska M., 2016. Interleukin-7 receptor Thr244Ile gene polymorphism and the risk of systemic lupus erythematosus. *J Med Sci*; 85(3):192.
- JB, Martinez FJ, Lynch JP III., 1994. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*; 20:159–93.
- Jeltsch-David H, Muller S., 2014. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers. Nat Rev Neurol; 10: 579–596.
- Johanet C, Andre C, Sibilia J, et al., 2000. "Signification clinique des anticorps antiribosomes." Rev Med Interne 21: 510-6.
- Kahl LE., 1994. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. J Rheumatol; 21:84–6.
- Kalden JR, Winkler TH, Herrmann M, Krapf F., 1991. Pathogenesis of SLE: Immunopathology in man. Rheumatol Int; 11:95–100.
- Kamen DL, Strange C., 2010. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Clinics in Chest Medicine; 31(3):479-88.
- Kane, B. S. et al., 2018. Systemic diseases in Dakar (Senegal): spectrum, epidemiological aspect and diagnostic time- limit. *Open J. Intern. Med.* 08, 196–206 .
- Kao AH, Manzi S., 2002. How to manage patients with cardiopulmonary disease? Best Pract Res Clin Rheumatol; 16: 211–227.
- Karpatkin S., 1980. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood; 56:329.
- Katsumata, Y, Miyake K, Kawaguchi Y, et al., 2011. "Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients." Arthritis Rheum 63(8):2436-44.
- Katz, U, Zandman-Goddard G., 2010. "Drug induced lupus: an update." Autoimmun Rev10(1): 46-50.
- Kaufman LD, Gomez Reino V, Heinicke MH, Gorevic PD., 1989. Male lupus : Retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the litterature. Seminars in Arthritis Rheum;18:189–97.
- Keane MP, Van De Ven CJ, Lynch JP III, *et al.*, 1997. Systemic lupus during pregnancy with refractory alveolar haemorrhage: recovery following termination of pregnancy. *Lupus*; 6:730–3.

- Keating JP, King BR, Kenwright DN, et al., 1998. Vasculitis-induced colonic strictures: report of two cases. Dis Colon Rectum; 41:1316–1321.
- Keeling DM, Isenberg DA., 1993. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. Blood Rev; 7; 199.
- Kek-Heng C, Tze-Pheng L, Zhuang-Yun T, Si-Yen T, and Lay-Hoong L., 2009. Genetic Polymorphisms of the Interleukin-1 beta (IL-1β)−511 and +3954 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Malaysian Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients. *Journal of Health Science*; 55(4) 657–662.
- Khazim, K., Azulay, E.E., Kristal, B., Cohen, I., 2018. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. Immunol. Rev. 281, 40–56.
- Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L., 2007. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol, 19:49–54.
- Kleinman P, Meyers MA, Abbott G, et al., 1976. Necrotizing enterocolitis with pneumatosis intestinalis in systemic lupus erythematosus and polyarteritis. Diagn Radiol; 121:595–598.
- Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, et al., 2007. The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. J Periodontol; 78:467–74.
- Koffler D, Schur PH, Kunkel HG., 1955. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J Exp Med 1967; 126:607 24.
- Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ., 1995. Apparent hepatic dysfunction in SLE. Arch Intern Med; 95:669–676.
- Koh WH, Fong KY, Boey ML, Feug PH., 1994. Systemic Lupus erythematosus in 61 oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. Br J Rheumatol; 33:339–42.
- Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B et al., 2004. Cognition and immunity; antibody impairs memory. Immunity; 21:179–88.
- Kraus A, Cabral AR, Sifuentes-Osornio J, et al., 1991. Listeriosis in patients with connective tissue disease. J Rheumatol; 18:1328–31.
- Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G., 2007. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. JDDG; 5(12):1124-37.

- Kuznik A, Bencina M, Svajger U *et al*., 2011. Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. *J Immunol*; 186 : 4 794-4 804.
- Laing TJ., 1988. Gastrointestinal vasculitis and pneumatosis intestinalis due to systemic lupus erthematosus: successful treatment with pulse intravenous cyclophosphamide. Am J Med; 85:555–558.
- Laurence, J, Wong, JE, Nachman, R., 1992. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Systemic Lupus Erythematosus, 2d Ed, Lahita, RG (Ed), Churchill Livingstone, New York.
- Lea WI, Lee YH., 2012. The associations between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. Joint Bone Spine; 79:370–4.
- Lee CK, Han JM, Lee KN, et al., 2002. Concurrent occurrence of chylothorax, chylous ascites, and protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 29:1330–1333.
- Lee YH, Ji JD, Song GG., 2009. Association between interleukin 1 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. J Rheumatol;36:12–5.
- Lee YH, Nath SK., 2005. Systemic lupus erythematosus susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis. Hum Genet; 118:434–43.
- Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D. & Song, G. G., 2016. Overall and cause- specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta- analysis. *Lupus* 25, 727–734.
- Lemarie R, Jacomet F, Goutte B, et al., 2011. "Les anticorps anti-ADN natif : validation d'une strategie de detection en deux temps." Ann Biol Clin 69 (1) : 47-53.
- Li, P.; Chang, Y. U. K. K.; Shek, K. A. W. A. I.; Lau, Y. U. L., 2011. Lack of Association of TYK2 Gene Polymorphisms in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol*, *38*, 1–3.
- Li, S., Gong, T., Peng, Y., Nieman, K. M. & Gilbertson, D. T., 2020. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus and associated outcomes in the 2009–2016 US Medicare population. *Lupus* 29, 15–26.
- Liam CK, Wang F., 1992. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus; 1:379–85.

- Lin J, Qin H,Wang Y, Liang J, Xu J., 2016. Analysis of interleukin 19 serum levels and single nucleotide polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Gene Mol Res*.; 15(2).),
- Lin, Y. J.; Wan, L.; Huang, C. M.; Chen, S. Y.; Huang, Y. C.; Lai, C. H.; Lin, W. Y.; Liu, H. P.; Wu, Y. S.; Chen, C. M.; Tsai, Y. H.; Tsai, C. H.; Sheu, J. J.; Tsai, F. J., 2009. Polymorphisms in the DNA Repair Gene XRCC1 and Associations with Systemic Lupus Erythematosus Risk in the Taiwanese Han Chinese Population. *Lupus*, *18*, 1246–51.
- Liphaus, B. L, M. H. Kiss,. 2010. "The role of apoptosis proteins and complement components in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus." Clinics (Sao Paulo) 65(3) : 327-33.
- Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, et al., 1995. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Clin Exp Immunol; 100:480.
- Liu K, Mohan C., 2006. What do mouse models teach us about human SLE? Clin Immu-nol, 119:123–30.
- Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A., 2003. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. Lupus; 12:860-865.
- Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N., 2003. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. La Revue de Médecine Interne; 24(12):768-74.
- Love LA., 1994. New environmental agents associated with lupus-like disorders. Lupus; 3: 467–471.
- Magnusson V, Nakken B, Bolstad AI, Alarcon-Riquelme ME., 2001. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. Scand J Immunol 54(1–2):55–61.
- Magro, R. & Borg, A., 2018. Characterisation of patients with systemic lupus erythematosus in Malta: a population based cohort cross- sectional study. *Biomed. Res. Int*; 2385386 (2018).
- Mahler M, Miyachi K, Peebles C, et al., 2012."The clinical significance of autoantibodies to the proliferating cell nuclear antigen (PCNA)." Autoimmun Rev11(10): 771-775.

- Makol A, Petri M., 2010. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors—a review of the Hopkins lupus cohort. J Rheumatol; 37:341–345.
- Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN., 1997. Systemic lupus erythematosus in India. Lupus;6:690–700.
- Manger K, Repp R, Spriewald BM, Raseu A, Geiger A, Wassmuth R et al., 1998. Fcg receptor IIa polymorphism in caucasion patients with systemic lupus erythematosus. Association with clinical symptoms. Arthritis Rheum; 41: 1181-1189
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al., 2009. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature, 461:747–753.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al., 1997. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol; 145: 408–415.
- Manzi S., 2001. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Am J Manag Care.; 7(Suppl 16):S474-S479.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY *et al*., 2011. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*; 118 : 415-422.
- Martin M. U. and Wesche H., 2002. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta* 1592, 265-80.
- Martinez FJ, Lynch JP III., 1994. Collagen vascular diseaseassociated bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. In: Epler G, ed. *Diseases of the bronchioles.* New York: Raven Press, 1994: 347–66.
- Mathian A, Arnaud L, Amoura Z, et al., 2014. La Revue de médecine interne 35 ;503–511.
- Matínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J., 2006. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford); 45: 994-998.
- Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, et al., 2009. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. Thromb Haemost; 102:371.
- Mc Alindon T, Giannotta L, Taub N, et al., 1993. Environmental factors predicting nephritis in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 52:720–4.

- Mc Bride J, Wallace D, Yao Z, et al., 2009. Dosedependent modulation of interferon regulated genes with administration of single and repeat doses of rontalizumab in a phase I, placebo controlled, double blind, dose escalation study in SLE. Arthritis Rheum, 60 : 2072.
- Mc Clain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, et al., 2005. Early eventsin lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry.Nat Med, 11:85–9.
- Mc Closkey LJ, Christner P, Jacobs-Kosmin D, et al., 2010. "Myth and reality: practical test system for the measurement of anti-DNA antibodies in the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE)." J Clin Lab Anal 24(2): 77-84.
- Medina F, Ayala A, Jara LJ, et al., 1987. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. Am J Med; 103:100–105.
- Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors., 2000. Les maladies systémiques. Paris : Flammarion-Médecine Sciences ;p.131–368.
- Michel M, Johanet C, Meyer O, Francès C, Wittke F, Michel C, et al., 2001. Familial Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Features of 125 Multiplex Families. Medicine; 80(3):153-8.
- Michel M, Lee K, Piette JC, et al., 2002. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. Br J Haematol; 119:354.
- Michelle Petri, M.D. M.P.H., Ana-Maria Orbai, M.D., Graciela S. Alarcón et al., 2012. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheum; 64(8): 2677–2686.
- Michlewska S, McColl A, Rossi AG, Megson IL, Dransfield I., 2007. Clearance of dying cells and autoimmunity. Autoimmunity; 40:267–73.
- Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, et al., 2005."Anti-Sm and anti-RNP antibodies."Autoimmunity 38(1): 47- 54.
- Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD., 1984. The liver in SLE. Q J Med; 211:401–409.
- Miyachi, K, Fritzler MJ, Tan EM, et al, 1978."Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells." J Immunol121(6): 2228-34.
- Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al., 2005. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. J Immunol, 175 : 8 392-8 400.

- Moez, P.; Soliman, E., 2012. Association of PTPN22 Gene Polymorphism and Systemic Lupus Erythematosus in a Cohort of Egyptian Patients: Impact on Clinical and Laboratory Results. *Rheumatol. In*, *32*, 2753–8.
- Mohammadoo-Khorasani M, Salimi S, Tabatabai E, Sandoughi M, Zakeri Z., 2013. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene 86bp VNTR polymorphism with systemic lupus erythematosus in south east of Iran. *Zahedan J Res Med Sci*; 16(12).
- Mohammadoo-Khorasani M, Salimi S, Tabatabai E, Sandoughi M, Zakeri Z, Farajian-Mashhadi F., 2016. Interleukin-1beta (IL-1beta) & IL-4 gene polymorphisms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) & their association with susceptibility to SLE. *Indian J Med Res*; 143(5):591–6.
- Mohammadoo-Khorasani, M., Musavi, M., Mousavi, M., Moossavi, M., Khoddamian, M., Sandoughi, M., et al., 2016. Deoxyribonuclease I gene polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus. Clin. Rheumatol. 35, 101–105.
- Mok CC, Ying KY, Mak A, et al., 2006. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. J Rheumatol; 45:425–429.
- Mok MY, Wong RWS, Lau CS., 2000. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. Lupus; 9:11–18.
- Molina JF, Brown RF, Gedalia A, et al., 1998. Protein-losing enteropathy as the initial manifestation of childhood systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 23:1023–1028.
- Moossavi, M., Shojaee, M., Mollashahi, A., Poodineh, J., Moossavi, S.Z., Alaei, M., Ibrahimi, M., Mohammadoo Khorasani, M., 2018. Effects of Interleukin Families Polymorphisms on Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Interleukin-1. Gene, Cell Tissue In Press, 1–6.
- Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, et al., 2009. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes Immun, 10:373–9.
- Mostowska, A.; Lianeri, M.; Wudarski, M.; Olesioska, M.; Jagodzi ski, P. P., 2013. Vitamin D Receptor Gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI Polymorphisms and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus. *Mol. Biol. Rep, 40*, 803–10.
- Munoz LE, Van Bavel C, Franz S, et al., 2008. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lupus 2008, 17 : 371-375.

- Muraki, Y., Tsutsumi, A., Takahashi, R., Suzuki, E., Hayashi, T., Chino, Y., et al., 2004. Polymorphisms of IL-1 beta gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 31, 720–725.
- Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA., 1998. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998;19:641–65.
- Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, et al., 2006. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. Rheumatology (Oxford); 45:150).
- Namazi S, Ziaee V, Rezaei N., 2015. The role of cytokines in systemic lupus erythematosis. *Tehran Univ Med J*; 73(6):397–404.
- Narvaez J, Perez-Vega C, Castro-Bohorquez FJ, et al., 2003. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol; 32:191–195.
- Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al., 2014. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in selected cities from three commonwealth of independent states countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). Lupus; 23:213–219.
- Navarra SV, Guzman RM, Gallache AE *et al*., 2011. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 377 : 721-731.
- Nearmeen, M.R., Manar, H.S., Amal, S.E., Dina, S., Ghada, M.S., 2019. Effect of interleukin-1β gene polymorphisms on clinicopathological features and disease activity of systemic lupus erythematosus. The Egyptian Journal of Internal Medicine 31, 237–244.
- Nesher G, Breuer GS, Temprano K, et al., 2006. Lupus-associated pancreatitis. Semin Arthritis Rheum; 35:260–267.
- Nesher G, Hanna VE, Moore TL, et al., 1994. Thrombotic microangiographic hemolytic anaemia in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum; 24:165.
- Nicklin MJ, Barton JL, Nguyen M, FitzGerald MG, Duff GW, Kornman K. A, 2002. Sequence based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. Genomics; 79:718–25.
- Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, et al., 2012. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the

majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 71: 463–8.

- Nived O, Sturfelt G, Wollheim F., 1985. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med*; 55: 271–287.
- Nived O, Sturfelt G, Wollheim F., 1985. Systemic lupus erythematosus in an adult population in southern Sweden: incidence, prevalence and validity of ARA revised classification criteria. *Br J Rheumatol*; 24: 147–154.
- Nossent JC, Swaak AJ., 1991. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med. ; 80(291):605-12.
- Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III., 1994. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*; 20:159–93.
- Ossandon A, Bombardieri M, Coari G, et al., 2002. Protein losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: role of diet and octreotide. Lupus; 11:465–466.
- Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M., 2003. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. Arthritis & Rheymatism; 48:157–65
- Othmani S, Louzir B., 2002. Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive. La Revue de Médecine Interne; 23(12):983-90.
- P. K. Sasidharan, M. Bindya, and K. G. Sajeeth Kumar., 2012. Haematological Manifestations of SLE at Initial Presentation: Is It Underestimated? ISRN Hematol; 961872.
- Palejwala NV, Walia HS, Yeh S., 2012. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. Autoimmune Dis ;2012:290898.
- Paradowska-Gorycka A, Sowinska A, Stypinska B, Grobelna MK, Walczyk M, Olesinska M, et al., 2016. Genetic Variants in IL-12B and IL-27 in the Polish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol*; 84(1):49–60.
- Parker MD., 1973. Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma, and mixed connective tissue disease. J Lab Clin Med; 82:769-75.

- Parks CG, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al., 2004. Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin 1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States. Ann Rheum Dis 63: 91–94.
- Parks CG, Pandey JP, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, et al., 2004. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF-beta in a population-based study of systemic lupus erythematosus: associations and interaction with the interleukin-1alpha-889 C/T polymorphism. *Hum Immunol*; 65(6):622–31.
- Pawlotsky P., 1995. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Rev Prat, 45: 1019-27.
- Peponis V, Kyttaris VC, Tyradellis C, et al., 2006. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review. Lupus; 15:3–12.
- Pepys MB, Lanham JG, de Beer FC., 1982. C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. Clin rheumatol Dis; 8:91–103.
- Perednia DA, Curosh NA., 1990. Lupus-associated protein-losing enteropathy. Arch Intern Med ;150:1806–1810.
- Perl A., 2010. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity*; 43(1):32–47.
- Perlemuter G, Chaussade S, Wechsler B, et al., 1998. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. Gut; 43:117–122.
- Petri M, Genovese M., 1992. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*; 19: 1559–1565.
- Petri M., 1998. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North America*; 24: 423–456.
- Petri M., 1998. The effect of race on incidence and clinical course in systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. [Abstract]. J Am Med Womens Assoc; 53: 9- 12.
- Philippe Dieudé., 2015. Lupus érythémateux systémique, service de rhumatologie DHU FIRE, Paris.
- Piette J, Papo T, Amoura Z, Godeau P., 2004. Lupus erythemateux systemique. *Traite de Medecine*, Fourth edition. Paris.

- Pipili C, Sfritzeri A, Cholongitas E., 2008. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. European Journal of Internal Medicine; 19(7):482-7.
- Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J., 1992. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. Eur J Clin Invest; 22:396–402.
- Pollak VE, Grove WJ, Kark RM, et al., 1958. Systemic lupus erythematosus simulating acute surgical conditions of the abdomen. N Engl J Med; 259:258–266.
- Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, et al., 2002. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. Nat Genet, 32:666–9.
- Pruitt RE, Tumminello VV, Reveille JD., 1988. Pneumatosis cystoides intestinalis and benign pneumoperitoneum in a patient with antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 15:1575–1577.
- Pujol M, Ribera A, Vilardell M, et al., 1995. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Br J Haematol; 89:137.
- Purnell DC, Baggenstoss AH, Olsen AM., 1955. Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus. Ann Intern Med; 42: 619–628.
- Rahman, A.; Isenberg, D.A., 2008. Systemic Lupus Erythematosus, *358*(9), 929–939.
- Rahman MT, Uddin MS, Sultana R, Moue A, Setu M., 2013. Polymerase Chain Reaction (PCR): A Short Review. Anwer Khan Mod Med Coll J; 4(1):30-6.
- Ramal LM, Lopez-Nevot MA, Sabio JM, Jaimez L, Paco L, Sanchez J, de Ramon E, Fernandez-Nebro A, Ortego N, Ruiz-Cantero A, Rivera F, Martin J, Jimenez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves., 2004. Systemic lupus erythematosus in southern Spain: a comparative clinical and genetic study between caucasian and gypsy patients. Lupus; 13:934-940.
- Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C, et al., 2010. Expan-ding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutieres syndrome. Arthritis Rheum,62:1469–77.
- Ramirez-Mata M, Reyes PA, Alarcon-Segovia D, et al., 1974. Esophageal motility in systemic lupus erythematosus. Am J Dig Dis; 19:132–136.
- Rasmussen A, Sevier S, Kelly JA, et al., 2011. The lupus family registry and repository. Rheumatology (Oxford), 50 : 47-59.

- Ravelli A, Viola S, De Benedetti F, Magni Manzoni S, Martini A., 2002. Visceral leishmaniasis as a cause of unexplained fever and cytopenia in systemic lupus erythematosus. Acta Paediatr; 91:246–7.
- Reddy S, Jia S, Geoffrey R, Lorier R, Suchi M, Broeckel U, Hessner MJ, Verbsky J., 2009. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. N Engl J Med. 360(23):2438–2444.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al., 2017. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford); 56:1945–1961. Comprehensive review of worldwide incidence and prevalence of SLE.
- Reimenschneider TA, Wilson LF, Vernick RL., 1968. Glucocorticoid- induced pancreatitis in children. Pediatrics; 41:428–437.
- Reveille JD, Anderson KL, Schrohenloher RE, Acton RT, Barger BO., 1991. Restriction fragment length polymorphism analysis of HLA-DR, DQ, DP and C4 alleles in Caucasians with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 18: 14–18.
- Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Haethge R, Roseman J et al., 1998. For the Lumina study. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. I. The effect of HLA class II, C4 and CR1, socioeconomic factors and ethnicity at disease onset. Arthritis Rheum; 41: 1161-1172.
- Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, et al., 1982. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. Medicine.; 61:25–32.
- Richez C, Blanco P, Rifkin I, et al., 2011. Role for toll-like receptors in autoimmune disease : the example of systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine,78 : 124-130.
- Roberts WC, High ST., 1999. The heart in systemic lupus erythematosus. Curr Probl Cardiol; 24: 1–56.
- Ronnblom L, Elkon KB., 2010. Cytokines as therapeutic targets in SLE. Nat Rev Rheumatol 6(6):339–347.
- Ronnblom L., 2010. Potential role of IFNa in adult lupus. Arthritis Res Ther; 12(Suppl. 1): S3.
- Rood, M. J.; Keijsers, V.; van der Linden, M. W.; Tong, T. Q.; Borggreve, S. E.; Verweij, C. L.; Breedveld, F. C.; Huizinga, T. W., 1999. Neuropsychiatric Systemic

Lupus Erythematosus Is Associated with Imbalance in Interleukin 10 Promoter Haplotypes. *Ann. Rheum. Dis*, *58*, 85–9.

- Roussel-Vavasseur L., 2008. Caractérisation de l'interleukine-33, une cytokine nucléaire associée à la chromatine. [Mémoire de doctorat en ligne].Toulouse (France) : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier; .Disponible sur :
- Ruiz-Arguelles A, Llorente L., 2007. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis on autoimmune hemocytopenias. Autoimmun Rev; 6: 155-61.
- Ruiz-irastorza G, Ramos-casals M, Britozeron P *et al*., 2010. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Ann Rheum Dis*; 69 : 20-28.
- Runyon RA, LaBrecque DR, Asuras S., 1980. The spectrum of liver disease in SLE. Report of 33 histologically proved cases and review of the literature. Am J Med.; 69:187–194.
- Rus V, Atamas SP, Shustova V, Luzina IG, Selaru F, Magder LS, et al., 2002. Expression of cytokine- and chemokine-related genes in peripheral blood mononuclear cells from lupus patients by cDNA array. *Clin Immunol*; 102(3):283–90.
- Saab S, Corr MP, Weisman MH., 1998. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. J Rheumatol; 25:801–806.
- Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera-Lastra O, et al., 2012. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetaloutcomes during pregnancy. Clin Rheumatol, 31:813–9.
- Sakamoto O, AndoM, Yoshimatsu S, Kohrogi H, SugaM, AndoM., 2002. Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus-induced hemophagocytic syndrome and colitis. Intern Med; 41:151–5.
- Salloum R, Niewold TB., 2011. Interferon regulatory factors in human lupus pathogenesis. Transl Res, 157:326–31.
- Sato EI. et al., 2006. Systemic Lupus Erythematosus: skin involvement/articulate. Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo, v. 52, n. 6, p. 375-388,Nov/dez.
- Sato N, Ohsawa I, Nagamachi S, et al., 2011. "Significance of glomerular activation of the alternative pathway and lectin pathway in lupus nephritis." Lupus 20(13) :1378-86.
- Schenfeld L, Gray RG, Poppo MJ, Gaylis NB, Gottlieb NL, 1981. Bacterial monarthritis due to Neisseria meningitidis in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 8(1):145–8].

- Schett G, Firbas U, Füreder W, *et al*., 2001. Decreased serum erythropoietin and its relation to antierythropoietin antibodies in anaemia of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford); 40: 424-431.
- Schousboe JT, Koch AE, Chang RW., 1988. Chronic lupus peritonitis with ascites: review of the literature with a case report. Semin Arthritis Rheum;18:121–126
- Schramm AM, Clowse ME., 2014. Aspirin for prevention of pre-eclampsia in lupus pregnancy. Autoimmune Dis, 2014:920467.
- Schroder K, Zhou R, Tschopp J., 2010. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? Science. 327(5963):296–300.
- Schur P H, Berliner N., 2012. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. USA : Up To Date 2012.
- Schur PH., 1971. Systemic lupus erythematosus. In: Beeson PB, McDermott W, editors. Cecil-loeb textbook of medicine. 13th edn. Philadelphia: WB Saunders; p. 821.
- Scolnik, M. et al., 2014. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation- based study. *Lupus Sci. Med.* 1, e000021 .
- Seelen, MA, Trouw LA, Daha MR, et al., 2003."Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus." Curr Opin Nephrol Hypertens12(6) : 619-24.
- Segasothy, M. & Phillips, P. A., 2001. Systemic lupus erythematosus in Aborigines and Caucasians in central Australia: a comparative study. *Lupus* 10, 439–444.
- Shand AW, Algert CS, March L, et al., 2012. Second pregnancy outcomes forwomen with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 72:547–51.
- Shim, J. S., Sung, Y. K., Joo, Y. B., Lee, H. S. & Bae, S. C., 2014. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol. Int.* 34, 909–917.
- Shlomchik MJ., 2008. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. Immunity, 28: 18-28.
- Shoenfeld, Y, Ehrenfeld, M., 1996. Hematologic manifestations. In: The Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus, 2d Ed, Schur, PH (Ed), Lippincott, Philadelphia.

- Sibilia J., 2009. Proteine de fusion ou anticorps monoclonal : quel biomedicament choisir dans une maladie inflammatoire ? Med Sci (Paris), 25 : 1033-8.
- Siegel M, Lee SL., 1973. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum; 3: 1–54.
- Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, et al., 2005. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. Am J Hum Genet, 76:528–37.
- Simard, J. F., Sjowall, C., Ronnblom, L., Jonsen, A. & Svenungsson, E., 2014. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: what do national registers say? *Arthritis Care Res.* 66, 1710–1717.
- Simon JA, Seeded J, Cabiedes J, Ruiz Morals J, Alcocer J., 2002. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. Lupus; 11:287–92.
- Siracusa, M.C., Overstreet, M.G., Housseau, F., Scott, A.L., Klein, S.L., 2008. 17betaestradiol alters the activity of conventional and IFN-producing killer dendritic cells. J. Immunol. 180, 1423–1431.
- Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, et al., 2007. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford); 46:1757–62.
- Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al., 2010. A systematic review and meta analysis of pregnancy outcomes in patients withsystemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol, 5:2060–8.
- Snaith ML, Isenberg DA., 1996. Systemic lupus erythematosus and related disorders. In: Weatherall DJ, Ledingham GG, Warrell DA. Oxford textbook of Medicine, Oxford University Press. UK. 3017-3026.
- Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ., 2007. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. Arthritis Rheum; 57: 612–618.
- Song, G.G., Kim, J.H., Seo, Y.H., Choi, S.J., Ji, J.D., Lee, Y.H., 2014. Associations between interleukin 1 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Hum. Immunol. 75, 105–112.
- Soulas P,Woods A, Jaulhac B, et al., 2005. Autoantigen, innate immunity, and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection. J Clin Invest; 115:2257–67.

- Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G., 2000. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*; 27: 685–691.
- Steinkasserer A, Koelble K, Sim RB., 1991. Length variation within intron 2 of the human IL-1 receptor antagonist protein gene (IL1RN). Nucleic Acids Res; 19:5095.
- Steve P. Crampton, Peter A. Morawski, et al, 2014. Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus, Disease Models & Mechanisms 7, 1033-1046.
- Stegger JG, Schmidt EB, Tjønneland A, Kopp TI, Sørensen TI, et al., 2012. Single nucleotide polymorphisms in IL1B and the risk of acute coronary syndrome: a Danish case-cohort study. PLoS One; 7:e36829.
- Stone, R. C.; Du, P.; Feng, D.; Dhawan, K.; Rönnblom, L.; Eloranta, M.-L.; Donnelly, R.; Barnes, B. J., 2013. RNA-Seq for Enrichment and Analysis of IRF5 Transcript Expression in SLE. *PloS One*, *8*, e54487.
- Stylianou E, Saklatvala J., 1998. Interleukin-1. Int J Biochem Cell B; 30:1075–9.
- Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY., 2012. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol*: 347141.
- Su, H., Rei, N., Zhang, L., Cheng, J., 2018. Meta-analyses of IL1A polymorphisms and the risk of several autoimmune diseases published in databases. PLoS One 13, 1–18.
- Suárez, A.; López, P.; Mozo, L.; Gutiérrez, C., 2005. Differential Effect of IL10 and TNF{alpha} Genotypes on Determining Susceptibility to Discoid and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*, *64*, 1605–10.
- Sugimoto, K.; Fujita, S.; Yanagida, H.; Shimada, Y.; Tabata, N.; Yagi, K.; Okada, M.; Takemura, T., 2008. Clinical Manifestations and Analyses of the Cytotoxic T-lymphocyte Associated-4 Gene in Two Japanese Families with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Exp. Nephrol*, *12*, 149–54.
- Sultan SM, Begum S, Isenberg DA., 2003. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology (Oxford); 42:230.
- Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA., 1999. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 38:917–932.

- Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W., 1986. Predictive value of complement profiles and anti-ds DNA in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis; 45:359 66.
- Tahmasebi Z, Akbarian M, Mirkazemi S, Shahlaee A, Alizadeh Z, Amirzargar AA, et al., 2013. Interleukin-1 gene cluster and IL-1 receptor polymorphisms in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*; 33(10):2591–6.
- Talaat RM, Alrefaey SA, Bassyouni IH, Ashour ME, Raouf AA., 2016. Genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian patients with systemic lupus eythematosus. *Lupus*; 25(3):255–64.
- Tateno S, Hiki Y, Hamaguchi K, Tsuchida H, Shigumatsu H, Robayashi Y., 1991. Study of lupus nephritis in males. Q J Med; 81:296–1039.
- Taylor, K. E.; Remmers, E. F.; Lee, A. T.; Ortmann, W. A.; Plenge, R. M.; Tian, C.; Chung, S. a; Nititham, J.; Hom, G.; Kao, A. H. Demirci, F.Y.; Kamboh, M.I.; Petri, M.; Manzi, S.; Kastner, D.L.; Seldin, M.F.; Gregersen, P.K.; Behrens, T.W.; Criswell, L.A., 2008. Specificity of the STAT4 Genetic Association for Severe Disease Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS Genet*, *4*, e1000084.
- Ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG., 1990. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. Arthritis Rheum; 33:634 43.
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al., 2010. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the french autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheum, 62: 2458-66.
- Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P., 2004. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. Trends Pharmacol Sci. 25(11):563–568.
- Theoharides TC, Tsilioni I, Conti P., 2019. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. Int J Mol Sci. 20(15):3701.
- Theoharides TC. 2016. Danger signals and inflammation. Clin Ther. 38(5):996–999.
- Todd NW, Wise RA., 1996. Respiratory complications in the collagen vascular diseases. *Clin Pulm Med*; 3:101–12.
- Toews G, Lynch JP., 1990. Pathogenesis and clinical features of pulmonary infections. In: Cannon G, Zimmerman G, eds. *The lung in rheumatic diseases*. NewYork: Marcel Dekker. 45:179-226.

- Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr et al., 2004. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis Rheum; 50: 3947–3957.
- Tower C, Mathen S, Crocker I, et al., 2013. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. Am J Reprod Immunol, 69:588–95.
- Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G, et al., 2007. "Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus." Autoimmunity, 40(8): 560-6.
- Tsai LJ, Lan JL, Lin CY, Hsiao SH, Tsai LM, et al., 2006. The different expression patterns of interleukinn-1 receptor antagonist in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens 68: 493–501.
- Tsao CH, Chen CY, Ou LS, Huang JL., 2002. Risk factors ofmortality for salmonella infection in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol; 29: 1214–8.
- Tsokos GC., 2011. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, 365:2110–21.
- Tu Y-L, Yeh K-W, Chen L-C, et al., 2011. Differences in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus patients presenting with acute abdominal pain. Semin Arthritis Rheum; 40:447–454.
- Umare, V., Pradhan, V., Rajadhyaksha, A., Ghosh, K., Nadkarni, A., 2017. Predisposition of IL-1β (- 511 C/T) polymorphism to renal and hematologic disorders in Indian SLE patients. Gene 641, 41–45.
- Ungprasert, P. et al., 2017. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus* 26, 240–247.
- Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE., 1999. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950Y1992. Arthritis Rheum; 42:46-50.
- Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri A-F., 1999. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. Lupus;8(9):713-5.
- Uwatoko S, Aotsuka S, Okawa M, et al., 1984. "Characterization of C1q binding IgG complexes in systemic lupus erythematosus." Clin Immunol Immunopathologie,30(1):104-16.

- Valladares G, Atisha-Fregoso Y, Richaud-Patin Y, *et al*., 2006. Diminished expression of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in lymphocytes from systemic lupus eyrthematosus patients with lymphopenia. Lupus; 15: 600-5.
- Vamvakopoulos JE, Taylor CJ, Morris-Stiff GJ, Green C, Metcalfe S., 2002. The interleukin-1 receptor antagonist gene: a single-copy variant of the intron 2 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism. Eur J Immunogenet 29: 337–340.
- Van assen S, Agmon-levin N, Elkayam O *et al*., 2011. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*; 70 : 414-422.
- Vanaja SK, Rathinam VA, Fitzgerald KA., 2015. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights. Trends Cell Biol. 25(5):308–315.
- Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al., 2017. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. Clinic Rev Allerg Immunol;53(3):469-76.
- Vedove CD, Del giglio M, Schena D *et al*., 2009. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*; 301 : 99-105.
- Vergara-Fernandez O, Zeron-Medina J, Mendez-Probst C, et al., 2009. Acute abdominal pain in patients with systemic lupus erythematosus. J Gastrointestinal Surg; 13:1351–1357.
- Verro P, Levine SR, Tietjen GE., 1998. Cerebrovascular ischemic events with high positive anticardiolipin antibodies. Stroke, 29:2245–53.
- Voulgarelis M, Kokoria SI, Ioannidisb JP, *et al*., 2000. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. Ann Rheum Dis; 59: 217-222.
- Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW., 1998. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis; 57:540–4.
- Wakasugi D, Gono T., 2012. "Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures." J Rheumatol39(1): 79-85.
- Wakiyama S, Yoshimura K, Shimada M, et al., 1996. Lupus peritonitis mimicking acute surgical abdomen in a patient with systemic lupus erythematosus: report of a case. Surg Today; 26:715–718.

- Wallace DJ, Kalunian KC, Petri MA, et al., 2010. Epratuzumab demonstrates clinically meaningful improvements in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE): results from EMBLEM, a phase IIb study. Arthritis Rheum, 62: 1452.
- Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Rothfield NF., 1995. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 22: 1663–1668.
- Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M., 1997. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. Lupus;6(3):248-53.
- Wang GJ.et al., 2002. Clinical features of haematological abnormality in SLE-related haematological disorders. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi; 10(4): 359-61.
- Wang Y, Zhou B, Zhao Y, Yu X, Liu Y, Zhang L., 2016. Association of Plasma IL-32 Levels and Gene Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in Chinese Han Population. *Dis Markers*; 2016:2460206.
- Wang, B., Zhu, J.M., Fan, Y.G., Feng, C.C., Chen, G.M., Chen, H., Pan, H.F., Ye, D.Q., 2013. The association of IL1α and IL1β polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta -analysis. Gene 527, 95–101.
- WarcholT.; Mostowska, A.; Lianeri, M.; L cki, J. K.; JagodziLski, P. P., 2012. XRCC1 Arg399Gln Gene Polymorphism and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus in the Polish Population. *DNA Cell Biol*, *31*, 50–6.
- Ward MM, Studenski S., 1990. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. Arch Intern Med ; 150: 849- 853.
- Wataru M, Masuki Y, Higashimoto I, *et al*., 2004. TNF-related apoptosis inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythenatosus. Blood; 104 (1) 184-91.
- Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, Schur PH., 1978. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus. Radiology;126:313–7.
- Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, et al., 1999. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. J Natl Cancer Inst, 91:614–9.
- Winn DM, Wolfe JF, Lindberg DA, Fristoe FH, Kingsland L, Sharp GC., 1979. Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the sm antigen. Arthritis Rheum; 22:1334.

- Wozniacka A, McCauliffe DP., 2005. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol, 6 : 1-11.
- Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al., 2001. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. Nat Genet, 28:313 –4.
- Yeap, S. S., Chow, S. K., Manivasagar, M., Veerapen, K. andWang, F., 2001. Mortality patterns in Malaysian systemic lupus erythematosus patients. *Med. J. Malaysia*, 56, 308–312.)
- Yen, E. Y. & Singh, R. R., 2018. Lupus -an unrecognized leading cause of death in young females: a populationbased study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 70, 1251–1255.
- Yu C, Gershwin ME, Chang C., 2014. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. Journal of Autoimmunity; 48-49:10-3.
- Yu MC, Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ., 2004. Association of TAP2 gene polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*; 23(1):35–9.
- Yun JE, Lee SW, Kim TH, et al., 2002. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and arthritis patients in Korea. Clin Exp Rheumatol;20: 127–32.
- Zahr N, Arnaud L, Marquet P *et al.*, 2010. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum*; 62 : 2 047-2 054.
- Zamir D, Amar M, Groisman G, Weiner P., 1999. Toxoplasma infection in systemic lupus erythematosus mimicking lupus cerebritis. Mayo Clin Proc; 74:575–8.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y., 2005. Infections and SLE. Autoimmunity ;38:473–85.
- Zen, M., Ghiradello, A., Iaccarino, L., et al., 2010. Hormones, immune response and pregnancy in healthy women and pregnancy. Swiss Med. Wkly. 140, 187–201.
- Zheng WJ, Tian XP, Li L, et al., 2007. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Analysis of the clinical features of fifteen patients. J Clin Rheum; 13:313–316.
- Zhuang H, Kosboth M, Lee P, et al., 2006. Lupus-like disease and high interferon levels corresponding to trisomy of the type I interferon cluster on chromosome 9p.Arthritis Rheum, 54:1573–9.

- Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, et al., 2005. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. Ann Rheum Dis; 64:1366.
- Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, et al., 2001. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. Lupus; 10:505–10.

Annexes

Lupus Erythémateux Systémique :

Fiche d'exploitation :

Identité :……

Nom :……

Prénom :……

Age :…….

Sexe : masculin féminin

Statut marital : célibataire _ marié(e) _ veuf (ve) _ divorcé(e) _

Profession :……..

Revenu mensuel :……

Niveau d'instruction :…….

N° de téléphone :…….

Date d'hospitalisation : .....

Age d'apparition de la maladie :……

Poids :…….

Mode de vie :

Résidence : Urbain : Rurale :

Fumeur : oui : non : Ex-fumeur :

Alcoolique : oui : non : Ex-alcoolique :

Antécédents :

Personnels :…….

Médicaux :……..

Chirurgicaux :…….

Toxiques :……...

Allergiques :……...

Familiaux :……..

Etude de la qualité de vie des patients atteints de lupus érythémateux systémique

Durée d'évolution de la maladie :……...

Atteintes cliniques :

Atteintes dermatologiques : oui _ non_

Atteintes rhumatologiques : oui _ non_

Atteintes rénales : oui _ non_

Atteintes neurologiques : oui _ non_

Atteintes cardiaques : oui _ non_

Atteintes respiratoires : oui _ non _

Atteintes vasculaires : oui _ non_

Atteintes hématologiques : oui _ non_

Atteintes immunologiques : oui _ non_

Critères diagnostiques :

1. Rash malaire (vespertilio)_
2. Lupus discoïde_
3. Photosensibilité_
4. Ulcérations buccales_
5. Polyarthrite non érosive_
6. Pleurésie ou péricardite_
7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/24h ou cylindrurie_
8. Convulsions ou psychose_
9. **Atteinte hématologique**

a) anémie hémolytique _

b) ou leucopénie : < 4.000/mm3 _

c) ou lymphopénie : < 1.500/mm3 _

d) ou thrombopénie : < 100.000/mm3 _

Examen Biologique :

• FNS :

-Hb : résultats ……valeur de référence……

-VGM :résultats…… valeur de référence……

-CCMH : résultats…….. valeur de référence……

-GB :résultats ……..valeur de référence……

-GR : résultats ……valeur de référence……

-PLQ : résultats ……..valeur de référence……

-VS : résultats…… valeur de référence…….....

-CRP :résultats…… valeur de référence…….

-Vitamine D : résultats……valeur référence……

Bilan urinaire :

• Résultats de la bandelette réactive :

-Densité : .....

-Leucocyturie (g. blanc) : .....

-Hématurie (g. rouge) : .....

-Protéinurie de 24h : .....

Anomalie immunologique :

a) anticorps anti-DNA natifs _

b) ou anticorps anti-Sm _

c) ou présence d'un anticoagulant circulant lupique, ou fausse sérologie syphilitique, ou taux sérique élevé d'IgG ou d'IgM

d) anticardiolipine _

e) Complément : C3 C4 CH50

f)Présence d'un taux anormal d'anticorps antinucléaires en l'absence de médicament inducteur _

Traitement :

-Symptomatique :

-AINS : _

-APS : Plaquenil (Hydroxychloroquine) : _

-Corticoïdes

-Immunosuppresseurs :

Lupus en 100 questions :

1. Mieux comprendre le lupus et ses enjeux :

- **1.** Qu'est-ce que le système immunitaire et à quoi sert-il ?
- **2.** Qu'est-ce qu'une maladie auto-immune ?
- **3.** Quelles sont les principales maladies auto-immunes ?
- **4.** En quoi consiste le lupus ?
- **5.** Quelles sont les différentes formes ?
- **6.** Qu'est-ce qu'un lupus induit ?
- **7.** Qu'est-ce que le lupus néonatal ?
- **8.** Le lupus peut-il toucher l'enfant ?
- **9.** Qu'est-ce que le syndrome des anticorps antiphospholipides ?
- **10.** La recherche s'intéresse-t-elle au lupus ?
- **11.** Connaît-on la ou « les causes » d'un lupus ?
- **12.** Pourquoi le lupus touche-t-il surtout les femmes ?
- **13.** Y a-t-il une relation entre lupus et stress ?
- **14.** Le lupus peut-il être une conséquence de l'exercice de mon métier ?
- **15.** Est-ce que le lupus est contagieux ?
- **16.** Est-ce que le lupus peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes ?

2. Mieux comprendre comment se manifeste un lupus :

- **17.** Quels sont les premiers signes du lupus ?
- **18.** Comment fait-on le diagnostic d'un lupus ?
- **19.** Quels sont les examens nécessaires au diagnostic du lupus ?
- **20.** À quoi sert la recherche des anticorps antinucléaires ?
- **21.** Quelle est la fonction des anticorps anti-ADN ?
- **22.** A quoi sert le complément sérique ?
- **23.** Y a t-il un lien entre l'anémie et le lupus ?
- **24.** Le lupus peut-il faire baisser mes globules blancs ?
- **25.** Le lupus peut-il faire baisser les plaquettes ?
- **26.** Quelle est l'évolution du lupus ?
- **27.** Le lupus cutané risque-t-il d'évoluer vers un lupus systémique ?

- **28.** Est-ce que les lésions cutanées de mon lupus peuvent disparaître ?
- **29.** Le lupus cutanéo-articulaire a-t-il un risque d'évoluer vers un lupus avec atteinte rénale ?
- **30.** Comment peut-on être sûr que je n'ai pas d'atteinte rénale liée à mon lupus ?
- **31.** Comment évolue un lupus rénal ?
- **32.** Mon médecin peut-il savoir si mon lupus va être sévère ou pas ?
- **33.** Puis-je guérir de mon lupus ?
- **34.** Quelle est la relation entre mon lupus et la fatigue ?
- **35.** J'ai mal partout, est-ce à cause de mon lupus ?
- **36.** J'ai mal aux articulations, y a-t-il un risque de déformation des mains ?
- **37.** Mes doigts deviennent parfois « tout blanc », est-ce le phénomène de Raynaud ? Quel est le rôle de mon lupus ?
- **38.** J'ai les yeux secs et la bouche sèche, est-ce à cause de mon lupus ?
- **39.** La perte de mes cheveux est-elle liée à mon lupus ?
- **40.** J'ai des difficultés à digérer, est-ce à cause de mon lupus ?
- **41.** Est-ce que mes fréquents maux de tête sont liés à mon lupus ?
- **42.** Une phlébite peut-elle être liée au lupus ?
- **43.** J'ai fait un accident vasculaire cérébral, est-ce à cause de mon lupus ?
- **44.** Le lupus peut-il à l'origine de gros ganglions ?

3. Mieux comprendre comment prendre en charge un lupus ?

- **45.** De quels moyens dispose-t-on pour traiter le lupus ?
- **46.** Quel est l'objectif des médicaments ?
- **47.** Quels médicaments faut-il éviter dans le lupus ?
- **48.** Quels sont les médicaments qui vont agir sur l'évolution du lupus (traitements de fond) ?
- **49.** Qu'est-ce que la cortisone et quels sont les objectifs d'un traitement par la cortisone ?
- **50.** Quels sont les principes d'un traitement par la cortisone ?
- **51.** Comment s'administre la cortisone ?
- **52.** Quels sont les principaux risques de la cortisone et comment les prévenir ?

- **53.** Comment éviter les effets indésirables de la cortisone ?

- **54.** Quelles mesures alimentaires permettent de lutter contre les complications de la cortisone ?
- **55.** Peut-on ajuster soi-même son traitement par la cortisone ?
- **56.** L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est-il un traitement important pour mon lupus ?
- **57.** En quoi consiste la surveillance d'un traitement par l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ?
- **58.** Qu'est-ce qu'un médicament immunosuppresseur et quels sont les principaux traitements concernés ?
- **59.** Quels sont les principaux effets indésirables à craindre en cas de prise prolongée d'immunosuppresseurs ?
- **60.** Quel est l'intérêt d'une biothérapie dans le lupus ?
- **61.** Comment gérer un traitement anticoagulant et antiagrégant ?
- **62.** Comment améliorer la fatigue ?
- **63.** Comment traiter un syndrome de Raynaud ?
- **64.** Comment soulager les douleurs articulaires ?
- **65.** Comment traiter les signes cutanés ou muqueux ?
- **66.** L'homéopathie peut-elle améliorer mon lupus ?
- **67.** Que penser des médecines parallèles dans le traitement du lupus ?
- **68.** Est-il souhaitable de faire des cures thermales ou de la thalassothérapie ? Sont-elles remboursées ?

4. Mieux comprendre comment vivre avec un lupus ?

- **69.** Dois-je arrêter de fumer ?
- **70.** Le lupus augmente-t-il le risque d'allergie ?
- **71.** Doit-on suivre un régime alimentaire particulier dans le lupus ?
- **72.** Puis-je faire du sport ?
- **73.** Puis-je m'exposer au soleil avec un lupus ?
- **74.** Peut-on se faire opérer ?
- **75.** Peut-on aller chez le dentiste ?
- **76.** Atteint(e) d'un lupus, puis-je faire don de mes organes ?

- **77.** Atteint(e) d'un lupus, puis-je donner mon sang ?
- **78.** J'ai un lupus, puis-je prendre l'avion ?
- **79.** Puis-je prendre un autre antipaludéen (en plus de l'hydroxychloroquine) lors d'un voyage dans un pays à risque de paludisme ?
- **80.** Comment gérer ses vaccinations quand on a un lupus ?
- **81.** Puis-je avoir une vie sexuelle normale ?
- **82.** Quels moyens de contraception puis-je utiliser ?
- **83.** Le lupus est-il héréditaire ?
- **84.** Est-ce que je pourrai avoir des enfants ?
- **85.** Quelles sont les conséquences du lupus sur ma grossesse et de ma grossesse sur le lupus ?
- **86.** La fécondation in vitro est-elle possible lorsqu'on est atteint de lupus ?
- **87.** Est-il nécessaire d'avoir un suivi psychologique lorsqu'on est atteint de lupus ?
- **88.** Enfant, puis-je avoir une scolarité normale ? Adulte, puis-je travailler ?
- **89.** Dois-je m'arrêter de travailler à cause de mon lupus ?
- **90.** Quelle possibilité a-t-on lorsque la maladie ne me permet plus d'effectuer mon travail ?
- **91.** Le lupus est-il reconnu par la Maison du Handicap (MDPH) et la Commission Départementale de l'Éducation Spéciale (Corse) ?
- **92.** Qu'est-ce que la pension d'invalidité ?
- **93.** Est-il possible de bénéficier d'une aide à domicile pour les tâches ménagères et peut-on obtenir des avantages sociaux quand on est atteint d'un lupus ?
- **94.** Qu'est-ce que l'allocation aux adultes handicapés (AAH) ?
- **95.** Quel est le rôle de l'assistant(e) social(e) et comment la contacter ?
- **96.** Comment faire un emprunt immobilier et puis-je contracter une assurance ?
- **97.** Toutes les formes de lupus son telles prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie ?
- **98.** Dans quelles conditions le transport, pour se rendre à l'hôpital ou chez le médecin, peut-il être prise en charge ?

- **99.** À quoi servent les centres de référence et de compétence ?
- **100.** Existe-t-il des associations de malades pour le lupus ?

SANTÉ BIEN-ÊTRE
MAXIMA
LAURENT DU MESNIL EDITEUR

Sortie du livre :
Le Lupus
100 questions pour mieux gérer la maladie

Sous l'égide du CRI (Club Rhumatismes et inflammations) et de la Filière de santé FAI²R (Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares)

CRI Club Rhumatismes et Inflammations

FAI²R filière des Maladies Auto-immunes et Auto-inflammatoires Rares

Une collection de livres en librairie dirigée par le Pr Maxime Dougados – Hôpital Cochin – Paris



14 x 23 cm, Br., 200 p., 14,50 €
ISBN : 978 2 84001 887 2

Titre : Le Lupus

Auteurs :

- Pr Zahir AMOURA • Hôpital Pitié-Salpêtrière • Paris
- Dr Brigitte BADER-MEUNIER • Hôpital Necker • Paris
- Dr Alexandre BELOT • Hôpital Femme-Mère-Enfant • Lyon
- Pr Eric HACHULLA • Hôpital Huriez • Lille
- Dr Véronique LE GUERN • Hôpital Cochin • Paris
- Pr Jean SIBILIA • Hôpital Hautepierre • Strasbourg

Un livre publié par MAXIMA – Laurent du Mesnil Editeur

DISPONIBLE

à partir du 12/02/2018
en pré-commande sur Amazon et Cultura

le 08/03/2018
en librairie & sur les sites marchands

& sur le site
www.maxima.fr

LES AUTEURS

L'ouvrage a été rédigé par 6 spécialistes en médecine interne, en rhumatologie et en pédiatrie, issus de toute la France, en étroite collaboration avec les deux associations de malades : AFL+ et Lupus France.

Ces médecins sont tous spécialistes du lupus. Ils travaillent à la fois à l'hôpital et dans un centre de référence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares, pour la Filière de santé FAI²R et pour le CRI.

Le Lupus

- Il touche surtout la peau et les articulations, mais peut aussi atteindre le rein, le cœur et plus rarement le cerveau
- Il bouleverse la vie de près de 30 000 personnes en France

100 questions pour mieux gérer la maladie

- Très attendu par les patients et leurs proches
- Dédramatisant la maladie en l'abordant sous tous les angles
- Concret et accessible, comme l'ont souhaité les auteurs, avec des réponses claires, didactiques et compréhensibles aux questions les plus souvent posées par les malades
- Richement illustré avec un code couleur et un lexique simple pour une compréhension immédiate du lecteur

Quelques exemples de questions

- Quels sont les premiers signes du lupus ?
- Connaît-on la ou « les causes » d'un lupus ?
- Est-ce que les lésions cutanées du lupus peuvent disparaître ?
- Puis-je guérir d'un lupus ?
- De quels moyens dispose-t-on pour traiter un lupus ?
- Comment réduire la fatigue ?
- Est-ce que je pourrai avoir des enfants ?

SANTÉ BIEN-ÊTRE MAXIMA LAURENT DU MESNIL EDITEUR
www.maxima.fr
8, rue Pasquier 75008 Paris
Tél. : 01.44.39.74.00

SANTÉ BIEN-ÊTRE
MAXIMA
LAURENT DU MESNIL EDITEUR

Sortie du livre :

Le Lupus
100 questions pour mieux gérer la maladie



Sous l'égide du CRI (Club Rhumatismes et inflammations) et de la Filière de santé FAI²R (Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares)

CRI Club Rhumatismes et Inflammations

FAI²R filière des Maladies Auto-immunes et Auto-inflammatoires Rares

Une collection de livres en librairie dirigée par le Pr Maxime Dougados – Hôpital Cochin – Paris

Le lupus, qu'est-ce que c'est ?

Le lupus est une maladie auto-immune, qui touche surtout les femmes (9 femmes pour un homme). Il existe 2 formes de lupus : le lupus spontané, qui survient sans facteurs inducteurs, et le lupus induit, provoqué par l'exposition à des agents environnementaux, notamment certains médicaments. Concernant le lupus spontané, on distingue le lupus cutané, limité à la peau, et le lupus systémique, qui peut toucher plusieurs organes ou appareils (les articulations, les reins, le cœur, les vaisseaux...).

Le lupus débute souvent par une atteinte de la peau, celle-ci touchant 50 à 75% des patients. En quelques jours ou quelques semaines, d'autres signes s'associent progressivement : de la fatigue, parfois de la fièvre, des douleurs articulaires, des douleurs thoraciques, de l'essoufflement... Dans d'autres cas, seul un signe clinique prédomine.
Le lupus peut toucher l'enfant, même si c'est très rare. En revanche, les atteintes rénales sont beaucoup plus fréquentes que chez l'adulte et la maladie nécessite une prise en charge pédiatrique spécifique.

Le lupus est une maladie chronique pour laquelle certains médicaments permettent de traiter rapidement les symptômes, de prévenir les rechutes et de limiter à long terme les séquelles.

Au-delà de l'information, ce livre répond entièrement à l'objectif d'éducation thérapeutique du patient grâce à plusieurs tests d'auto-évaluation du lecteur, afin que celui-ci puisse mieux comprendre et donc mieux gérer cette maladie.

Les droits d'auteur de ce livre sont versés à la Fondation Arthritis qui finance la recherche contre le Lupus.

Ce livre est une mise à jour de l'ouvrage déjà publié en librairie en 2010.

LE SERVICE PRESSE

- Pour obtenir une interview d'un des auteurs
- Pour recevoir le livre
- Pour obtenir la couverture en JPEG ou en PDF

KATANA santé
Annie EGGERMANN
Tél. : 01 84 20 11 92
a.eggermann@katanasante.com

Sandrine CHAUVARD
Tél. : 01 84 20 11 95
s.chauvard@katanasante.com

MAXIMA
Laurence BUCHER
Tél. : 01 44 39 74 01
lbucher@maxima.fr

Les éditions MAXIMA - Laurent du Mesnil Éditeur se diversifient dans le secteur de la santé et du bien-être.
La collection "100 questions pour mieux gérer la maladie" est conçue pour le grand public, les malades et leur entourage.
Déjà en librairie : l'Arthrose, Du plaisir du jeu au jeu pathologique, le Gougerot Sjögren,
les Myosites, les Vaccinations, la Sclérodermie Systémique, l'Arthrite Juvénile Idiopathique
Prochain thème traité : la Polyarthrite Rhumatoïde

MIEUX COMPRENDRE **LE LUPUS** (*LUPUS ÉRYTHÉMATEUX)

* Cette infographie concerne le lupus erythémateux



Maladie inflammatoire auto-immune se manifestant par des lésions cutanées ou des douleurs articulaires comme l'arthrite.

Maladie auto-immune : se manifeste quand les cellules de défense de notre organisme, en particulier les lymphocytes B, commencent à identifier à tort nos propres cellules comme des corps étrangers.

Il existe trois sortes de lupus : LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX, LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ (LED) ET LE LUPUS TUBERCULEUX.

Causes

- Cause en général inconnue
- Cause génétique possible
- Production d'anticorps par les lymphocytes B qui attaquent l'organisme

Facteurs de risque

- Exposition au soleil
- Certains médicaments (ex. antiépileptiques, hypotenseurs ou antibiotiques)
- Carence en vitamine D
- Pilule contraceptive (hautement dosée)
- Stress et syndrome de stress post-traumatique

Symptômes

- Affections articulaires (rhumatismes, arthrites)
- Manifestations cutanées
- Chute de cheveux
- Fatigue (parfois extrême)
- Yeux secs
- Douleurs dans la poitrine
- Douleurs dans la bouche et parfois dans le nez

Traitements

Médicaments pour apaiser les symptômes

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Antipaludéens
- Corticoïdes

Conseils & Prévention

- Se protéger du soleil
- Avoir une alimentation pauvre en graisse et modérée en protéines (viande, poulet et poisson)
- Manger beaucoup de fruits et légumes
- Pratiquer de l'exercice (marche, sport)
- Utiliser une méthode contraceptive adéquate
- Éviter les traitements esthétiques (ex.toxine botulinique ou laser)
- Bien se reposer
- Manger davantage d'oméga-3 et moins d'oméga-6

Copyright Creapharma 2021
Sources : www.creapharma.ch/lupus.htm
PN-LUPU-F-V-1-0

vivantis

Nucleic Acid Extraction Kit HandBook



GF-1

VIRAL NUCLEIC ACID EXTRACTION USER GUIDE (Version 5.1)

CE IVD

FOR DIAGNOSTICS USE & RESEARCH USE ONLY

Catalog No.

SAMPLE: 5 preps
GF-RD-025: 25 preps
GF-RD-050: 50 preps
GF-RD-100: 100 preps
GF-RD-300: 300 preps

High Yield and Purity

Fast and Easy purification

Reliable and Reproducible

Eluted nucleic acid ready for use in downstream applications

No toxic or organic-based extraction required

GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit

For isolation of viral nucleic acid (DNA/RNA)
from biological samples

Version 5.1

MANUFACTURER
Vivantis Technologies Sdn Bhd
Headquarters
Revongen Corporation Center
Level 17, Top Glove Tower,
No. 16, Persiaran Setia Dagang,
Setia Alam, Seksyen U13,
40170 Shah Alam,
Selangor Darul Ehsan, Malaysia.

Tel: +6 03 3359 1166
Fax: +6 03 3358 0303

Email: info@vivantechnologies.com
Website: www.vivantechnologies.com

Manufacturing
Vivantis Technologies Sdn Bhd
Level 1, Enterprise 2,
Technology Park Malaysia,
Lebuhraya Puchong-Sg. Besi,
57000 Bukit Jalil,
Kuala Lumpur, Malaysia

EC REP

AUTHORIZED EUROPEAN REPRESENTATIVE
Obelis s.a.
Bd Général Wahis 53
1030 Brussels, Belgium

Tel: +(32)2732-59-54
Fax: +(32)2732-60-03
Email: mail@obelis.net

Introduction

The **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** is designed for rapid and efficient purification of viral DNA/RNA from samples such as serum, plasma, body fluid or virus-infected cell culture supernatant. The purification is based on the usage of denaturing agents to provide efficient viral lysis, denaturation of proteins and subsequent release of DNA or RNA. Special buffers provided in the kit are optimized to enhance the binding of DNA or RNA onto a specially-treated glass filter membrane for efficient recovery of highly pure DNA or RNA.

Intended Use

The **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** is designed for isolation and purification of viral DNA/RNA from biological samples such as serum, plasma, body fluid, saliva, biological swabs or biological cells in VTM and virus-infected cell culture supernatant. For research and in vitro diagnostic purpose only.

Principle of Test

The **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** consists of different special buffers and GF-1 columns with silica-based membrane. The simple 4-step procedure that involves lysis, binding, washing and elution is designed for efficient isolation of nucleic acid (DNA/RNA) from a broad range of viruses. Nevertheless, different virus species will have different yield performance. Procedures must be optimized by the user.

Quality Control

Each lot of **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** has been tested against predetermined specifications to ensure consistent product quality under ISO13485:2016 and ISO9001:2015 – certified Quality Management System.

Kit components

Product Catalog No.	5 Preps SAMPLE	25 Preps GF-RD-025	50 Preps GF-RD-050	100 Preps GF-RD-100
Components				
GF-1 columns	5	25	50	100
Collection tubes	5	25	50	100
Buffer VL	1.5ml	6ml	12ml	24ml
Wash Buffer 1 (concentrate)*	1.5ml	7ml	14ml	28ml
Wash Buffer 2 (concentrate)*	1.7ml	9ml	17ml	36ml
Carrier RNA*	0.3mg	0.5mg	1mg	2 x 1mg
Elution Buffer	1.5ml	2 x 1.5ml	8ml	20ml
Proteinase K*	0.26ml	1.3ml	2 x 1.3ml	3 x 1.7ml
Handbook	1	1	1	1

***** Please refer to **Reconstitution of Solutions** and **Storage and Stability.**

The **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** is available as 25, 50 and 100 purifications per kit.

The reagents and materials provided with the kit are for diagnostics use and research purposes only.

Sample Material

Tested sample types:

1. Blood, serum, plasma (fresh or frozen biological specimen)
2. Body fluid, saliva
3. Biological swabs or biological cells in VTM
4. Virus-infected cell culture supernatant

Storage and Stability

1. Store all solution at 20°C-30°C.
   Store **Wash Buffer** at room temperature with bottle capped tight after use.

2. **Proteinase K** and **Carrier RNA** are stable for up to 1 year after delivery when stored at room temperature or 4°C.
   To prolong the lifetime of Proteinase K and carrier RNA, storage at -20°C is recommended. **Carrier RNA solution** (after being reconstituted) can only be thawed not more than once.

3. Kit components are guaranteed to be stable for 18 months from the date of manufacture.

4. **Buffer VL** and **Wash Buffer 1** may exhibit salt precipitation due to cold temperature. If this occurs, simply warm the bottle at 55°C - 65°C with occasional mixing until completely dissolved.

5. Any remaining **Buffer VL** which contains **Carrier RNA** can only be stored at 4°C for not more than one week.

Chemical Hazard

Buffer VL and **Wash Buffer 1** contain guanidine salts which can be harmful when in contact with skin or swallowed. Always wear gloves and practice standard safety precautions. Do NOT disinfect guanidine or extraction waste in solutions containing bleach or any form of acid. To clean any items contaminated with the reagent, simply soak in detergent and water to remove all traces of guanidine before cleaning with bleach or acidic solutions.

Limitation

The **GF-1 Viral Nucleic Acid Extraction Kit** is intended for *in vitro* diagnostic purpose and research use only. The kit is not for the detection, prevention or treatment of a disease. Advise to do spectrophotometric and gel analysis on the extracted nucleic acid for downstream application.

Reconstitution of Solutions

The bottle labeled **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** contain concentrated buffer which must be diluted with absolute ethanol (>95%) before use.

For **SAMPLE (5 preps),**
Add **1.5ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **4ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Add **0.3ml** of **Elution Buffer** into the vial of **Carrier RNA** and mix well, prepare inaliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. Store at -20°C.

For **GF-RD-25 (25 preps),**
Add **7ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **21ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Add **0.5ml** of **Elution Buffer** into one of the vials of **Carrier RNA** and mix well, prepare in 15µl aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. Store at -20°C.

For **GF-RD-50 (50 preps),**
Add **14ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **40ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Add **1ml** of **Elution Buffer** into one of the vials of **Carrier RNA** and mix well, prepare in 15µl aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. Store at -20°C.

For **GF-RD-100 (100 preps),**
Add **28ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **84ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Add **1ml** of **Elution Buffer** into one of the vials of **Carrier RNA** and mix well, prepare in 15µl aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles. Store at -20°C. Store the other vial of **Carrier RNA** at -20°C and dissolve in **Elution Buffer** only prior to use.

Procedures

Reminder

- All steps are to be carried out at room temperature unless stated otherwise.
- **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** (concentrate) have to be diluted with absolute ethanol before use. Please refer to **Reconstitution of Solutions.**
- If precipitation forms in **Buffer VL**, incubate at 55°C - 65°C with occasional mixing until completely dissolved.

- Pre-set waterbath to 65°C.
- Prepare **Buffer VL** with **Carrier RNA** by adding 15µl of **Carrier RNA** into 200µl of **Buffer VL** per sample.

1. Sample lysis

Add 50µl of **Proteinase K** into 200µl of sample and mix thoroughly. Add 215µl of **Buffer VL** (containing **Carrier RNA**) and mix homogeneously by pulsed-vortexing. Incubate at 65°C for 10 min.

2. Addition of ethanol

Add 280µl of absolute ethanol. Mix immediately and thoroughly.

Mix immediately to prevent any uneven precipitation of nucleic acid due to high local ethanol concentrations.

3. Loading to column

Transfer the sample into a column assembled in the collection tube (provided). Centrifuge at 5,000 x g for 1 min. Discard flow through.

4. Column washing 1

Wash the column with 500µl **Wash Buffer 1** and centrifuge at 5,000 x g for 1 min. Discard flow through.

Ensure that ethanol has been added into the Wash Buffer 1 before use (refer to Reconstitution of Solutions).

5. Column washing 2

Wash the column with 500µl **Wash Buffer 2** and centrifuge at 5,000 x g for 1 min. Discard flow through. Wash column again with 500µl **Wash Buffer 2** and centrifuge at maximum speed for 3 min.

Ensure that ethanol has been added into the Wash Buffer 2 before use (refer to Reconstitution of Solutions). Perform centrifugation for 3 min to remove ethanol.completely.

6. DNA Elution

Place the column into a clean microcentrifuge tube. Add 30-50µl of **Elution Buffer** or nuclease- free water directly onto column membrane and stand for 2 min. Centrifuge at 5,000 x g for 1 min to elute DNA/RNA.

Ensure that the Elution Buffer is dispensed directly onto the center of the membrane for complete elution. Store DNA at 4°C to -20°C or RNA at -20°C to -80°C.

Troubleshooting

Please note that by not adhering to the recommended protocols, unsatisfactory results related to yield and quality of DNA/RNA may occur. If problems arise, please refer to the following:

Problem	Possibility	Suggestions
Low DNA/RNA yield	*Samples not fresh or not properly stored*	*Sample can only be thawed not more than once.*
	Carrier RNA *is not added to* **Buffer VL**	*Prepare* **Buffer VL** *with* **Carrier RNA** *as described in the procedures page.*
	Low quality of **Carrier RNA**	*Ensure that the* **Carrier RNA** *is aliquoted and can only be thawed not more than once. Please refer to page 3 for the "Storage and Stability".*
		Ensure that any precipitate formed in **Buffer VL** *is completely dissolved.*
	Inefficient nuclease inhibition during sample lysis step	*Ensure that* **Buffer VL** *is mixed homogeneously with the mixture of sample and* **Proteinase K**.
	Ethanol is not added after sample lysis	*Repeat purification with new sample.*
	Wash Buffer 1 *and* **Wash Buffer 2** *are reconstituted wrongly*	*Please refer to 'Reconstitution of Solutions". Repeat purification with new sample.*

Troubleshooting

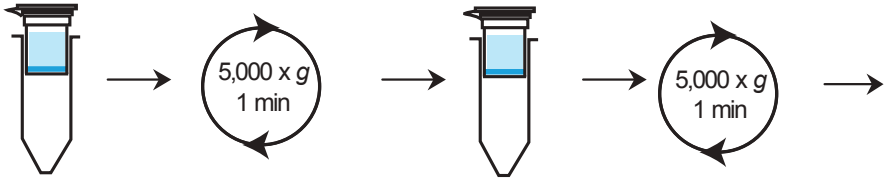
Problem	Possibility	Suggestions
	Column is not dried before addition of **Elution Buffer**	*Ensure that column is spun dried maximum speed for 3 minutes after addition of* **Wash Buffer 2**.
Poor performance of eluted DNA/RNA in downstream applications	*RNA degraded*	*Process sample immediately or sample is stored for later use, ensure that sample is thawed on ice.* *Use disposable plasticware and pipette tips.* *Ensure that the purification is performed in an RNase-free environment.*
	Eluted DNA/RNA contains traces of ethanol	*Ensure that the Column drying step is carried out prior to elution.*
	Low concentration of eluted DNA/RNA	*Reduce the amount of* **Elution Buffer** *but not less than 30µl*
	The amount of added carrier RNA is inappropriate	*User may optimize the amount of* **Carrier RNA** *to be added.*

Sample Lysis

Add 50µl **Proteinase K** into 200µl of sample and mix thoroughly. Add 215µl of **Buffer VL** (containing **Carrier RNA**) and mix by pulsed vortexing. Incubate at 65°C,10 min

Addition of ethanol

Add 280µl absolute ethanol and mix immediately.



Loading to column

Transfer sample to column

Centrifuge

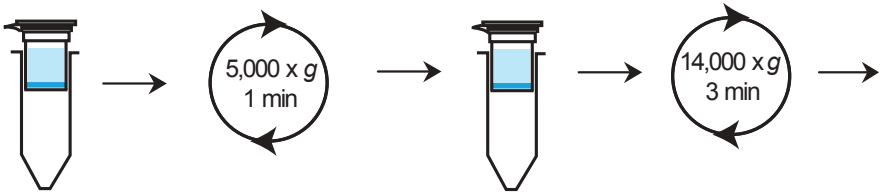
Discard flow through

Column Washing

Add 500µl **Wash Buffer 1**

Centrifuge

Discard flow through



Column Washing

Add 500µl **Wash Buffer 2**

Centrifuge

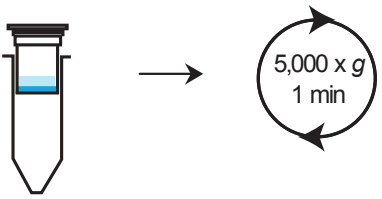
Discard flow through

Column Washing

Add 500µl **Wash Buffer 2**

Centrifuge

Discard flow through



Elution

Transfer column to a new microcentrifuge tube
Add 30-50µl **Elution Buffer** or water. Stand for 2 min.

Centrifuge

Store DNA at 4°C or -20°C
Store RNA at -20°C or -80°C

MANUFACTURER
Vivantis Technologies Sdn Bhd
Headquarters
Revongen Corporation Center
Level 17, Top Glove Tower,
No. 16, Persiaran Setia Dagang,
Setia Alam, Seksyen U13, 40170 Shah Alam,
Selangor Darul Ehsan, Malaysia.
Tel: +6 03 3359 1166
Fax: +6 03 3358 0303
Email: info@vivantechnologies.com
Website: www.vivantechnologies.com

Manufacturing
Vivantis Technologies Sdn Bhd
Level 1, Enterprise 2,
Technology Park Malaysia,
Lebuhraya Puchong-Sg. Besi,
57000 Bukit Jalil,
Kuala Lumpur, Malaysia

EC REP
AUTHORIZED EUROPEAN REPRESENTATIVE
Obelis s.a.
Bd Général Wahis 53
1030 Brussels, Belgium
Tel: +(32)2732-59-54
Fax: +(32)2732-60-03
Email: mail@obelis.net

SAFETY DATA SHEET

This safety data sheet was created pursuant to the requirements of:
OSHA 29 CFR 1910.1200

Document Type US - OSHA GHS **Revision date** 04-Apr-2022 **Version** 6

1. Identification

Product identifier

Product name Taql-v2

Other means of identification

Product No R0149

Synonyms None

Recommended use of the chemical and restrictions on use

Recommended use This product is for research and development only

Restrictions on use No information available

Details of the supplier of the safety data sheet

Supplier Address
New England BioLabs
240 County Road
Ipswich, MA 01938
USA

Emergency telephone number

Company Phone Number 978-927-5054, 800-632-5227 (toll free)

Telefax 978-921-1350
E-mail address info@neb.com
24 Hour Emergency Phone Number 978-380-2125

2. Hazard(s) identification

Classification

This chemical is not considered hazardous by the 2012 OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200)

Hazards not otherwise classified (HNOC)
Not applicable

Label elements

Hazard statements
This chemical is not considered hazardous by the 2012 OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200)

The product contains no substances which at their given concentration, are considered to be hazardous to health.

Appearance Colorless **Physical state** Liquid **Odor** Mild

Other information
No information available.

3. Composition/information on ingredients

Substance

Not applicable.

Mixture

Chemical name	CAS No	Weight-%	Trade secret
Potassium Chloride	7447-40-7	1 - 5	*

4. First-aid measures

Description of first aid measures

Inhalation Remove to fresh air.

Eye contact Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes, lifting lower and upper eyelids. Consult a physician.

Skin contact Wash skin with soap and water.

Ingestion Rinse mouth.

Most important symptoms and effects, both acute and delayed

Symptoms No information available.

Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

Note to physicians Treat symptomatically.

5. Fire-fighting measures

Suitable Extinguishing Media Use extinguishing measures that are appropriate to local circumstances and the surrounding environment.

Large Fire CAUTION: Use of water spray when fighting fire may be inefficient.

Unsuitable extinguishing media Do not scatter spilled material with high pressure water streams.

Specific hazards arising from the chemical No information available.

Explosion data

Sensitivity to mechanical impact None.

Sensitivity to static discharge None.

Special protective equipment and precautions for fire-fighters Firefighters should wear self-contained breathing apparatus and full firefighting turnout gear. Use personal protection equipment.

6. Accidental release measures

Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Personal precautions Ensure adequate ventilation.

Methods and material for containment and cleaning up

Methods for containment Prevent further leakage or spillage if safe to do so.

Methods for cleaning up Pick up and transfer to properly labeled containers.

7. Handling and storage

Precautions for safe handling

Advice on safe handling Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Storage Conditions Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place.

8. Exposure controls/personal protection

Control parameters

Exposure Limits The following ingredients are the only ingredients of the product above the cut-off level (or level that contributes to the hazard classification of the mixture) which have an exposure

limit applicable in the region for which this safety data sheet is intended or other recommended limit. At this time, the other relevant constituents have no known exposure limits from the sources listed here.

Other information Vacated limits revoked by the Court of Appeals decision in AFL-CIO v. OSHA, 965 F.2d 962 (11th Cir., 1992).

Appropriate engineering controls

Engineering controls Showers
Eyewash stations
Ventilation systems.

Individual protection measures, such as personal protective equipment

Eye/face protection No special protective equipment required.

Skin and body protection No special protective equipment required.

Respiratory protection No protective equipment is needed under normal use conditions. If exposure limits are exceeded or irritation is experienced, ventilation and evacuation may be required.

General hygiene considerations Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

9. Physical and chemical properties

Information on basic physical and chemical properties

Physical state	Liquid
Appearance	Colorless
Color	No information available
Odor	Mild
Odor threshold	No information available

Property	**Values**	**Remarks • Method**
pH	No data available	None known
Melting point / freezing point	No data available	None known
Initial boiling point and boiling range	No data available	None known
Flash point	No data available	None known
Evaporation rate	No data available	None known
Flammability (solid, gas)	No data available	None known
Flammability Limit in Air		None known
Upper flammability or explosive limits	No data available	
Lower flammability or explosive limits	No data available	
Vapor pressure	No data available	None known
Vapor density	No data available	None known
Relative density	No data available	None known
Water solubility	No data available	None known
Solubility(ies)	No data available	None known
Partition coefficient	No data available	None known
Autoignition temperature	392.8 °C / 739 °F	
Decomposition temperature		None known
Kinematic viscosity	No data available	None known
Dynamic viscosity	No data available	None known

Other information

Explosive properties	No information available
Oxidizing properties	No information available
Softening point	No information available
Molecular weight	No information available
VOC Content (%)	No information available
Liquid Density	No information available
Bulk density	No information available

10. Stability and reactivity

Reactivity No information available.

Chemical stability Stable under normal conditions.

Possibility of hazardous reactions None under normal processing.

Conditions to avoid None known based on information supplied.

Incompatible materials None known based on information supplied.

Hazardous decomposition products None known based on information supplied.

11. Toxicological information

Information on likely routes of exposure

Inhalation Specific test data for the substance or mixture is not available.

Eye contact Specific test data for the substance or mixture is not available.

Skin contact Specific test data for the substance or mixture is not available.

Ingestion Specific test data for the substance or mixture is not available.

Symptoms related to the physical, chemical and toxicological characteristics

Symptoms No information available.

Acute toxicity

Numerical measures of toxicity

The following values are calculated based on chapter 3.1 of the GHS document

ATEmix (oral)	20,710.60 mg/kg
ATEmix (dermal)	20,000.00 mg/kg

Component Information

Chemical name	Oral LD50	Dermal LD50	Inhalation LC50
Potassium Chloride 7447-40-7	= 2600 mg/kg (Rat)	-	-

Delayed and immediate effects as well as chronic effects from short and long-term exposure

Skin corrosion/irritation No information available.

Serious eye damage/eye irritation No information available.

Respiratory or skin sensitization No information available.

Germ cell mutagenicity No information available.

Carcinogenicity No information available.

Reproductive toxicity No information available.

STOT - single exposure No information available.

STOT - repeated exposure No information available.

Aspiration hazard No information available.

Other adverse effects No information available.

Interactive effects No information available.

12. Ecological information

Ecotoxicity

Chemical name	Algae/aquatic plants	Fish	Toxicity to microorganisms	Crustacea
Potassium Chloride 7447-40-7	EC50: =2500mg/L (72h, Desmodesmus subspicatus)	LC50: =1060mg/L (96h, Lepomis macrochirus) LC50: 750 - 1020mg/L (96h, Pimephales promelas)	-	EC50: =825mg/L (48h, Daphnia magna) EC50: =83mg/L (48h, Daphnia magna)

Persistence and degradability No information available.

Bioaccumulation

Component Information

Other adverse effects No information available.

13. Disposal considerations

Waste treatment methods

Waste from residues/unused products Dispose of in accordance with local regulations. Dispose of waste in accordance with environmental legislation.

Contaminated packaging Do not reuse empty containers.

14. Transport information

DOT	Not regulated
TDG	Not regulated
MEX	Not regulated
ICAO (air)	Not regulated
IATA	Not regulated
IMDG	Not regulated
RID	Not regulated
ADR	Not regulated
ADN	Not regulated

15. Regulatory information

International Inventories

TSCA	Contact supplier for inventory compliance status.
DSL/NDSL	Contact supplier for inventory compliance status.
EINECS/ELINCS	Contact supplier for inventory compliance status.
ENCS	Contact supplier for inventory compliance status.
IECSC	Contact supplier for inventory compliance status.
KECL	Contact supplier for inventory compliance status.
PICCS	Contact supplier for inventory compliance status.
AIIC	Contact supplier for inventory compliance status.
NZIoC	Contact supplier for inventory compliance status.

Legend:
TSCA - United States Toxic Substances Control Act Section 8(b) Inventory
DSL/NDSL - Canadian Domestic Substances List/Non-Domestic Substances List
EINECS/ELINCS - European Inventory of Existing Chemical Substances/European List of Notified Chemical Substances
ENCS - Japan Existing and New Chemical Substances
IECSC - China Inventory of Existing Chemical Substances
KECL - Korean Existing and Evaluated Chemical Substances
PICCS - Philippines Inventory of Chemicals and Chemical Substances
AICS - Australian Inventory of Chemical Substances
NZIoC - New Zealand Inventory of Chemicals

US Federal Regulations

SARA 313
Section 313 of Title III of the Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 (SARA). This product does not contain any chemicals which are subject to the reporting requirements of the Act and Title 40 of the Code of Federal Regulations, Part 372.

SARA 311/312 Hazard Categories
Should this product meet EPCRA 311/312 Tier reporting criteria at 40 CFR 370, refer to Section 2 of this SDS for appropriate classifications.

CWA (Clean Water Act)
This product does not contain any substances regulated as pollutants pursuant to the Clean Water Act (40 CFR 122.21 and 40 CFR 122.42).

CERCLA
This material, as supplied, does not contain any substances regulated as hazardous substances under the Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability Act (CERCLA) (40 CFR 302) or the Superfund Amendments and Reauthorization Act (SARA) (40 CFR 355). There may be specific reporting requirements at the local, regional, or state level pertaining to releases of this material.

US State Regulations

California Proposition 65
This product does not contain any Proposition 65 chemicals.

U.S. State Right-to-Know Regulations
This product does not contain any substances regulated under applicable state right-to-know regulations

U.S. EPA Label Information

EPA Pesticide Registration Number Not applicable

16. Other information

NFPA	**Health hazards** 0	**Flammability** 1	**Instability** 0	**Special hazards** -
HMIS	**Health hazards** 0	**Flammability** 1	**Physical hazards** 0	**Personal protection** X

Key or legend to abbreviations and acronyms used in the safety data sheet

Legend Section 8: EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

TWA	TWA (time-weighted average)	STEL	STEL (Short Term Exposure Limit)
Ceiling	Maximum limit value	*	Skin designation

Key literature references and sources for data used to compile the SDS
Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
U.S. Environmental Protection Agency ChemView Database
European Food Safety Authority (EFSA)
EPA (Environmental Protection Agency)
Acute Exposure Guideline Level(s) (AEGL(s))
U.S. Environmental Protection Agency Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
U.S. Environmental Protection Agency High Production Volume Chemicals
Food Research Journal
Hazardous Substance Database
International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)
National Institute of Technology and Evaluation (NITE)
Australia National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)
NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
National Library of Medicine's ChemID Plus (NLM CIP)
National Library of Medicine’s PubMed database (NLM PUBMED)
National Toxicology Program (NTP)
New Zealand's Chemical Classification and Information Database (CCID)
Organization for Economic Co-operation and Development Environment, Health, and Safety Publications
Organization for Economic Co-operation and Development High Production Volume Chemicals Program
Organization for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set
World Health Organization

Prepared by	Environmental, Health and Safety 978-927-5054
Revision date	04-Apr-2022
Revision note	SDS is valid 3 years from revision date. Contact info@neb.com for latest revision.
Disclaimer	

The information provided in this Safety Data Sheet is correct to the best of our knowledge and belief at the date of publication. This information is intended only as a guide for safe handling, use, processing, storage, transportation, disposal and release and should not be taken as a warranty or quality specification. The information relates only to the specific material and may not be valid for such material used in combination with any other materials or in any process unless expressly specified in the text. New England Biolabs will not be liable for any damages resulting from handling or contact with the product.

End of Safety Data Sheet

SAFETY DATA SHEET

This safety data sheet was created pursuant to the requirements of:
OSHA 29 CFR 1910.1200

Document Type US - OSHA GHS **Revision date** 04-Apr-2022 **Version** 2

1. Identification

Product identifier

Product name rCutsmart Buffer

Other means of identification

Product No B6004

Synonyms None

Recommended use of the chemical and restrictions on use

Recommended use This product is for research and development only

Restrictions on use No information available

Details of the supplier of the safety data sheet

Supplier Address
New England BioLabs
240 County Road
Ipswich, MA 01938
USA

Emergency telephone number

Company Phone Number 978-927-5054, 800-632-5227 (toll free)

Telefax 978-921-1350
E-mail address info@neb.com
24 Hour Emergency Phone Number 978-380-2125

2. Hazard(s) identification

Classification

This chemical is not considered hazardous by the 2012 OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200)

Hazards not otherwise classified (HNOC)
Not applicable

Label elements

Hazard statements
This chemical is not considered hazardous by the 2012 OSHA Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200)

The product contains no substances which at their given concentration, are considered to be hazardous to health.

Appearance Clear **Physical state** Liquid **Odor** None

Other information
No information available.

3. Composition/information on ingredients

Substance

Not applicable.

Mixture

The product contains no substances which at their given concentration, are considered to be hazardous to health

4. First-aid measures

Description of first aid measures

Inhalation	Remove to fresh air.
Eye contact	Rinse thoroughly with plenty of water for at least 15 minutes, lifting lower and upper eyelids. Consult a physician.
Skin contact	Wash skin with soap and water.
Ingestion	Rinse mouth.

Most important symptoms and effects, both acute and delayed

Symptoms	No information available.

Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

Note to physicians Treat symptomatically.

5. Fire-fighting measures

Suitable Extinguishing Media Use extinguishing measures that are appropriate to local circumstances and the surrounding environment.

Large Fire CAUTION: Use of water spray when fighting fire may be inefficient.

Unsuitable extinguishing media Do not scatter spilled material with high pressure water streams.

Specific hazards arising from the chemical No information available.

Explosion data

Sensitivity to mechanical impact None.

Sensitivity to static discharge None.

Special protective equipment and precautions for fire-fighters Firefighters should wear self-contained breathing apparatus and full firefighting turnout gear. Use personal protection equipment.

6. Accidental release measures

Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Personal precautions Ensure adequate ventilation.

Methods and material for containment and cleaning up

Methods for containment Prevent further leakage or spillage if safe to do so.

Methods for cleaning up Pick up and transfer to properly labeled containers.

7. Handling and storage

Precautions for safe handling

Advice on safe handling Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Storage Conditions Keep container tightly closed in a dry and well-ventilated place.

8. Exposure controls/personal protection

Control parameters

Exposure Limits This product, as supplied, does not contain any hazardous materials with occupational exposure limits established by the region specific regulatory bodies.

Appropriate engineering controls

Engineering controls Showers
Eyewash stations
Ventilation systems.

Individual protection measures, such as personal protective equipment

Eye/face protection No special protective equipment required.

Skin and body protection No special protective equipment required.

Respiratory protection No protective equipment is needed under normal use conditions. If exposure limits are exceeded or irritation is experienced, ventilation and evacuation may be required.

General hygiene considerations Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

9. Physical and chemical properties

Information on basic physical and chemical properties

Physical state	Liquid
Appearance	Clear
Color	No information available
Odor	None
Odor threshold	No information available

Property	**Values**	**Remarks • Method**
pH	7.9	
Melting point / freezing point	No data available	None known
Initial boiling point and boiling range	No data available	None known
Flash point	No data available	None known
Evaporation rate	No data available	None known
Flammability (solid, gas)	No data available	None known
Flammability Limit in Air		None known
Upper flammability or explosive limits	No data available	
Lower flammability or explosive limits	No data available	
Vapor pressure	No data available	None known
Vapor density	No data available	None known
Relative density	No data available	None known
Water solubility	No data available	None known
Solubility(ies)	No data available	None known
Partition coefficient	No data available	None known
Autoignition temperature	No data available	None known
Decomposition temperature		None known
Kinematic viscosity	No data available	None known
Dynamic viscosity	No data available	None known

Other information

Explosive properties	No information available
Oxidizing properties	No information available
Softening point	No information available
Molecular weight	No information available
VOC Content (%)	No information available
Liquid Density	No information available
Bulk density	No information available

10. Stability and reactivity

Reactivity	No information available.
Chemical stability	Stable under normal conditions.
Possibility of hazardous reactions	None under normal processing.
Conditions to avoid	None known based on information supplied.
Incompatible materials	None known based on information supplied.
Hazardous decomposition products	None known based on information supplied.

11. Toxicological information

Information on likely routes of exposure

Inhalation	Specific test data for the substance or mixture is not available.
Eye contact	Specific test data for the substance or mixture is not available.
Skin contact	Specific test data for the substance or mixture is not available.
Ingestion	Specific test data for the substance or mixture is not available.

Symptoms related to the physical, chemical and toxicological characteristics

Symptoms No information available.

Acute toxicity

Numerical measures of toxicity

ATEmix (dermal)	1,408,450.70

Delayed and immediate effects as well as chronic effects from short and long-term exposure

Skin corrosion/irritation	No information available.
Serious eye damage/eye irritation	No information available.
Respiratory or skin sensitization	No information available.
Germ cell mutagenicity	No information available.
Carcinogenicity	No information available.
Reproductive toxicity	No information available.

STOT - single exposure	No information available.
STOT - repeated exposure	No information available.
Aspiration hazard	No information available.
Other adverse effects	No information available.
Interactive effects	No information available.

12. Ecological information

Ecotoxicity

Persistence and degradability	No information available.
Bioaccumulation	There is no data for this product.
Other adverse effects	No information available.

13. Disposal considerations

Waste treatment methods

Waste from residues/unused products	Dispose of in accordance with local regulations. Dispose of waste in accordance with environmental legislation.
Contaminated packaging	Do not reuse empty containers.

14. Transport information

DOT	Not regulated
TDG	Not regulated
MEX	Not regulated
ICAO (air)	Not regulated
IATA	Not regulated
IMDG	Not regulated
RID	Not regulated
ADR	Not regulated
ADN	Not regulated

15. Regulatory information

International Inventories

TSCA	Contact supplier for inventory compliance status.
DSL/NDSL	Contact supplier for inventory compliance status.
EINECS/ELINCS	Contact supplier for inventory compliance status.
ENCS	Contact supplier for inventory compliance status.
IECSC	Contact supplier for inventory compliance status.
KECL	Contact supplier for inventory compliance status.
PICCS	Contact supplier for inventory compliance status.
AIIC	Contact supplier for inventory compliance status.
NZIoC	Contact supplier for inventory compliance status.

Legend:
TSCA - United States Toxic Substances Control Act Section 8(b) Inventory
DSL/NDSL - Canadian Domestic Substances List/Non-Domestic Substances List
EINECS/ELINCS - European Inventory of Existing Chemical Substances/European List of Notified Chemical Substances
ENCS - Japan Existing and New Chemical Substances
IECSC - China Inventory of Existing Chemical Substances
KECL - Korean Existing and Evaluated Chemical Substances
PICCS - Philippines Inventory of Chemicals and Chemical Substances
AICS - Australian Inventory of Chemical Substances
NZIoC - New Zealand Inventory of Chemicals

US Federal Regulations

SARA 313
Section 313 of Title III of the Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 (SARA). This product does not contain any chemicals which are subject to the reporting requirements of the Act and Title 40 of the Code of Federal Regulations, Part 372.

SARA 311/312 Hazard Categories
Should this product meet EPCRA 311/312 Tier reporting criteria at 40 CFR 370, refer to Section 2 of this SDS for appropriate classifications.

CWA (Clean Water Act)
This product does not contain any substances regulated as pollutants pursuant to the Clean Water Act (40 CFR 122.21 and 40 CFR 122.42).

CERCLA
This material, as supplied, does not contain any substances regulated as hazardous substances under the Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability Act (CERCLA) (40 CFR 302) or the Superfund Amendments and Reauthorization Act (SARA) (40 CFR 355). There may be specific reporting requirements at the local, regional, or state level pertaining to releases of this material.

US State Regulations

California Proposition 65
This product does not contain any Proposition 65 chemicals.

U.S. State Right-to-Know Regulations

Chemical name	New Jersey	Massachusetts	Pennsylvania
Water 7732-18-5	-	-	X

U.S. EPA Label Information

EPA Pesticide Registration Number Not applicable

16. Other information

NFPA	**Health hazards** 0	**Flammability** 0	**Instability** 0	**Special hazards** -
HMIS	**Health hazards** 0	**Flammability** 0	**Physical hazards** 0	**Personal protection** X

Key or legend to abbreviations and acronyms used in the safety data sheet

Legend Section 8: EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

TWA	TWA (time-weighted average)	STEL	STEL (Short Term Exposure Limit)
Ceiling	Maximum limit value	*	Skin designation

Key literature references and sources for data used to compile the SDS

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
U.S. Environmental Protection Agency ChemView Database
European Food Safety Authority (EFSA)
EPA (Environmental Protection Agency)
Acute Exposure Guideline Level(s) (AEGL(s))
U.S. Environmental Protection Agency Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
U.S. Environmental Protection Agency High Production Volume Chemicals
Food Research Journal
Hazardous Substance Database
International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)
National Institute of Technology and Evaluation (NITE)
Australia National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)
NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)
National Library of Medicine's ChemID Plus (NLM CIP)
National Library of Medicine’s PubMed database (NLM PUBMED)
National Toxicology Program (NTP)
New Zealand's Chemical Classification and Information Database (CCID)
Organization for Economic Co-operation and Development Environment, Health, and Safety Publications
Organization for Economic Co-operation and Development High Production Volume Chemicals Program
Organization for Economic Co-operation and Development Screening Information Data Set
World Health Organization

Prepared by	Environmental, Health and Safety 978-927-5054
Revision date	04-Apr-2022
Revision note	SDS is valid 3 years from revision date. Contact info@neb.com for latest revision.

Disclaimer

The information provided in this Safety Data Sheet is correct to the best of our knowledge and belief at the date of publication. This information is intended only as a guide for safe handling, use, processing, storage, transportation, disposal and release and should not be taken as a warranty or quality specification. The information relates only to the specific material and may not be valid for such material used in combination with any other materials or in any process unless expressly specified in the text. New England Biolabs will not be liable for any damages resulting from handling or contact with the product.

End of Safety Data Sheet

Thermo SCIENTIFIC

PRODUCT INFORMATION

Eco88I (AvaI)

#ER0381 1000 u

Lot: **Expiry Date:**

5'...**C↓Y C G R G**...3'
3'...**G R G C Y↑C**... 5'

Concentration: 10 u/µl
Source: *E.coli* that carries the cloned *eco88IR* gene from *E.coli* RFL88
Supplied with: 1 ml of 10X Buffer Tango

Store at -20°C



BSA included

www.thermoscientific.com/fermentas

RECOMMENDATIONS

1X Thermo Scientific Tango Buffer (for 100% Eco88I digestion)

33 mM Tris-acetate (pH 7.9), 10 mM magnesium acetate, 66 mM potassium acetate, 0.1 mg/ml BSA.

Incubation temperature

37°C.

Unit Definition

One unit is defined as the amount of Eco88I required to digest 1 µg of lambda DNA in 1 hour at 37°C in 50 µl of recommended reaction buffer.

Dilution

Dilute with Dilution Buffer (#B19): 10 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 25°C), 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA and 50% glycerol.

Double Digests

Tango™ Buffer provided simplifies buffer selection for double digests. 98% of Thermo Scientific restriction enzymes are active in a 1X or 2X concentration of Tango Buffer. Please go to www.fermentas.com/doubledigest to choose the best buffer for your experiments.

Storage Buffer

Eco88I is supplied in: 10 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 25°C), 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA and 50% glycerol.

Recommended Protocol for Digestion

- Add:

nuclease-free water	16 µl
10X Buffer Tango	2 µl
DNA (0.5-1 µg/µl)	1 µl
Eco88I	0.5-2 µl

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37°C for 1-16 hours.

The digestion reaction may be scaled either up or down.

Recommended Protocol for Digestion of PCR Products Directly after Amplification

- Add:

PCR reaction mixture	10 µl	(~0.1-0.5 µg of DNA)
nuclease-free water	18 µl	
10X Buffer Tango	2 µl	
Eco88I	1-2 µl	

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37°C for 1-16 hours.

Thermal Inactivation

Eco88I is inactivated by incubation at 65°C for 20 min.

ENZYME PROPERTIES

Enzyme Activity in Thermo Scientific REase Buffers, %

B	G	O	R	Tango	2X Tango
100	50-100	0-20	0-20	**100**	20-50

Methylation Effects on Digestion

Dam: never overlaps – no effect.
Dcm: never overlaps – no effect.
CpG: completely overlaps – cleavage impaired.
EcoKI: never overlaps – no effect.
EcoBI: never overlaps – no effect.

Stability during Prolonged Incubation

A minimum of 0.2 units of the enzyme is required for complete digestion of 1 µg of lambda DNA in 16 hours at 37°C.

Digestion of Agarose-embedded DNA

A minimum of 5 units of the enzyme is required for complete digestion of 1 µg of agarose-embedded lambda DNA in 16 hours.

Compatible Ends

C↓CCGGG - BshTI, BsaWI, Cfr9I, Cfr10I, Kpn2I, MreI, NgoMIV, SgrAI
C↓TCGAG - SalI, SgrDI, SmoI, XhoI

Number of Recognition Sites in DNA

λ	ΦX174	pBR322	pUC57	pUC18/19	pTZ19R/U	M13mp18/19
8	1	1	1	1	1	2

For **CERTIFICATE OF ANALYSIS** *see* back page

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Overdigestion Assay

No detectable change in the specific fragmentation pattern is after a 160-fold overdigestion with Eco88I (10 u/µg lambda DNA x 16 hours).

Ligation/Recutting Assay

After a 50-fold overdigestion (3 u/µg DNA x 17 hours) with Eco88I, more than 95% of the digested DNA fragments can be ligated at a 5'-termini concentration of 0.1 µM. More than 95% of these sites can be recut.

Labeled Oligonucleotide (LO) Assay

No detectable degradation of single-stranded or double-stranded labeled oligonucleotides occurred during incubation with 10 units of Eco88I for 4 hours.

Blue/White Cloning Assay

pUC57 was incubated with 10 units of Eco88I for 16 hours. After religation and transformation the background level of white colonies was <1%.

Quality authorized by:  Jurgita Zilinskiene

PRODUCT USE LIMITATION

This product is developed, designed and sold exclusively *for research purposes and in vitro use only.* The product was not tested for use in diagnostics or for drug development, nor is it suitable for administration to humans or animals.

Please refer to www.thermoscientific.com/fermentas for Material Safety Data Sheet of the product.

© 2011 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

Quick Start Protocol

GelRed® &GelGreen® Nucleic Acid Gel Stains

Catalog nos. 41002, 41003, 41004, 41005

Precast agarose gels

1. **Add GelRed® or GelGreen® to molten agarose at 1X final concentration.**
   For example, add 5 uL of 10,000X GelRed® or GelGreen® to 50 mL agarose.

2. **Cast gel and run samples.**
   Recommended loading is 50-200 ng DNA or ladder per lane, or 2-5 uL PCR product. If DNA concentration is unknown, run 1/2 to 1/3 the amount you would normally load on an EtBr gel. Overloading DNA can lead to poor band migration. If you need to load more DNA, use the post-staining protocol (other side).

3. **Image gel.**
   GelRed®: use UV light box with EtBr filter.
   GelGreen: use UV light box with SYBR® Green filter, or blue light illuminator such as a Dark Reader®.

Visit www.biotium.com for complete protocols, troubleshooting tips, and answers to frequently asked questions (FAQs).

Rev: November 9, 2018

biotium

Post-staining agarose or acrylamide gels

1. **Run samples on gel with no DNA gel stain added.**

2. **Dilute GelRed® or GelGreen® in water at 3X final concentration.**
   For example, add 15 uL 10,000X GelRed® or GelGreen® to 50 mL water.

3. **Place gel in clean container with enough 3X gel stain to cover gel and incubate with rocking for 30 min.**
   Bands may begin to be detectable after 5 min.

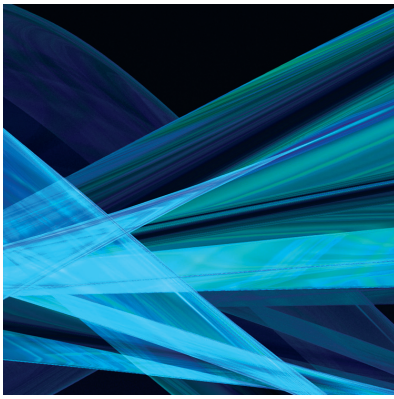
4. **Image gel.**
   GelRed®: use UV light box with EtBr filter.
   GelGreen®: use UV light box with SYBR® Green filter, or blue light illuminator such as a Dark Reader®.

Visit www.biotium.com/support for complete protocols, troubleshooting tips, and answers to frequently asked questions (FAQs).

For research use only. GelRed® and GelGreen® are covered by US and international patents. Dark Reader is a registered trademark of Clare Chemical; SYBR is a registered trademark of Thermo Fisher Scientific.

biotium





Modules and Upgrades

iCycler® Thermal Cycler

Features and Benefits

- High-performance Peltier design
- Direct upgrade to real-time PCR
- Exceptional reliability
- Innovative thermal gradient capability



For more information, visit us on the Web at
www.bio-rad.com/amplification/

BIO-RAD

The iCycler Has the Versatility Today's Laboratory Requires



96-Well Reaction Module

- 15–100 µl reaction volumes in standard sample and plate formats
- Innovative thermal gradient design
- Temperature monitoring and control: algorithm, block, or in-sample probe
- Exceptional accuracy and uniformity



Dual 48-Well Reaction Module

- 15–100 µl reaction volumes
- 2 independently functioning reaction modules
- Temperature monitoring and control: algorithm or block
- On-screen status indicators for each module



60-Well Reaction Module

- 50–200 µl reaction volumes
- Increased volumes ideal for preparative PCR
- Temperature monitoring and control: algorithm, block, or in-sample probe
- Ramp rates optimized for large sample volumes



384-Well Reaction Module

- 5–20 µl reaction volumes
- Designed for high throughput
- Temperature monitoring and control: algorithm or block
- Ramp rates optimized for small volumes



iCycler Chassis

- Interchangeable sample blocks
- 1/4 VGA screen
- Intuitive user interface
- Protocols in easy-to-understand PCR terminology
- Upgradable to real-time quantitative PCR (with 96-well reaction module)



The iQ™5 Multicolor Real-Time PCR Detection System

Upgrade to iQ5 System for Quantitative Real-Time PCR

- Quantitative analysis of multiple gene targets in a single tube
- Built-in melt-curve analysis
- Data presented in real time

Ordering Information

Catalog #	Description
iCycler Thermal Cycler*	
170-8720	iCycler Thermal Cycler With 96-Well Reaction Module
170-8722	iCycler Thermal Cycler With 2 x 48-Well Reaction Module
170-8724	iCycler Thermal Cycler With 60-Well Reaction Module
170-8726	iCycler Thermal Cycler With 384-Well Reaction Module
*Includes PCR tubes, power cord, quick-reference card, instructions	
iCycler Accessory Blocks	
170-8703	iCycler Thermal Cycler 96-Well Reaction Module
170-8705	iCycler Thermal Cycler 2 x 48-Well Reaction Module
170-8707	iCycler Thermal Cycler 60-Well Reaction Module
170-8709	iCycler Thermal Cycler 384-Well Reaction Module
iQ5 System	
170-9780	iQ5 Multicolor Real-Time PCR Detection System
PCR Reagents	
170-8870	iTaq™ DNA Polymerase, 5 U/µl, includes 250 U polymerase, 1.25 ml 10x PCR buffer, 1.25 ml 50 mM $MgCl_2$ solution
172-5301	iProof™ High-Fidelity DNA Polymerase, 2 U/µl, 100 U, includes 5x reaction buffers, $MgCl_2$ solution
172-5310	iProof HF Master Mix, 100 x 50 µl reactions, includes 2x master mix, DMSO (for highest fidelity with most templates)
Vessels and Sealers	
TWI-0201	0.2 ml Tubes With Domed Caps, natural, 1000 (2 bags of 500)
TBS-0201	0.2 ml 8-Tube Strips, natural, 125
TCS-0801	Domed 0.2 ml 8-Cap Strips, natural, 130
TBS-1201	0.2 ml 12-Tube Strips, natural, 100
TCS-1201	0.2 ml 12-Cap Strips, natural, 200
MLP-9601	Multiplate™ 96-Well 0.2 ml Unskirted PCR Plates, natural, 25
MSB-3842	Microseal® 384-Well PCR Plates, version 2.0, natural, 50
MSB-1001	Microseal 'B' Seals, 100
TBI-0502	0.5 ml Tubes With Flat Caps, natural, 800 (8 bags of 100)

Purchase of this instrument conveys a limited non-transferable immunity from suit for the purchaser's own internal research and development and for use in applied fields other than Human In Vitro Diagnostics under one or more of U.S. Patents Nos. 5,656,493, 5,333,675, 5,475,610 (claims 1, 44, 158, 160–163 and 167 only), and 6,703,236 (claims 1–7 only), or corresponding claims in their non-U.S. counterparts, owned by Applera Corporation. No right is conveyed expressly, by implication or by estoppel under any other patent claim, such as claims to apparatus, reagents, kits, or methods such as 5' nuclease methods. Further information on purchasing licenses may be obtained by contacting the Director of Licensing, Applied Biosystems, 850 Lincoln Centre Drive, Foster City, California 94404, USA.

Bio-Rad's iQ5 real-time thermal cyclers are licensed real-time thermal cyclers under Applera's United States Patent No. 6,814,934 B1 for use in research and for all other fields except the fields of human diagnostics and veterinary diagnostics.

BIO-RAD

Bio-Rad Laboratories, Inc.

Life Science Group

Web site *www.bio-rad.com* ***USA*** *800 4BIORAD* ***Australia*** *02 9914 2800* ***Austria*** *01 877 89 01* ***Belgium*** *09 385 55 11* ***Brazil*** *55 21 3237 9400* ***Canada*** *905 712 2771* ***China*** *86 21 6426 0808* ***Czech Republic*** *420 241 430 532* ***Denmark*** *44 52 10 00* ***Finland*** *09 804 22 00* ***France*** *01 47 95 69 65* ***Germany*** *089 318 84 0* ***Greece*** *30 210 777 4396* ***Hong Kong*** *852 2789 3300* ***Hungary*** *36 1 455 8800* ***India*** *91 124 4029300/5013478* ***Israel*** *03 963 6050* ***Italy*** *39 02 216091* ***Japan*** *03 5811 6270* ***Korea*** *82 2 3473 4460* ***Mexico*** *55 5200 05 20* ***The Netherlands*** *0318 540666* ***New Zealand*** *64 9415 2280* ***Norway*** *23 38 41 30* ***Poland*** *48 22 331 99 99* ***Portugal*** *351 21 472 7700* ***Russia*** *7 095 721 14 04* ***Singapore*** *65 6415 3188* ***South Africa*** *27 0861 246 723* ***Spain*** *34 91 590 5200* ***Sweden*** *08 555 12700* ***Switzerland*** *061 717 95 55* ***Taiwan*** *886 2 2578 7189/2578 7241* ***United Kingdom*** *020 8328 2000*

Labnet
Labnet International, Inc.

25 YEARS



ENDURO™ GEL XL

COMPLETE ELECTROPHORESIS SYSTEM

POWER 150v/400ma

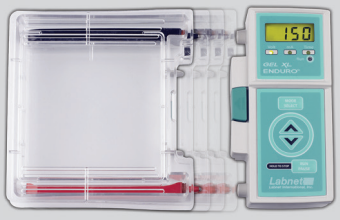
CONTROL set voltage, amperage and time

FLEXIBILITY runs 6x6cm to 12.5x12cm gels

THROUGHPUT up to 112 samples at once

CONVENIENCE casting set and combs included

DIRECT CONNECT



POWER SUPPLY

ENDURO™
Electrophoresis Systems

Enduro™ Gel XL Complete Electrophoresis System

Built-in convenience and safety

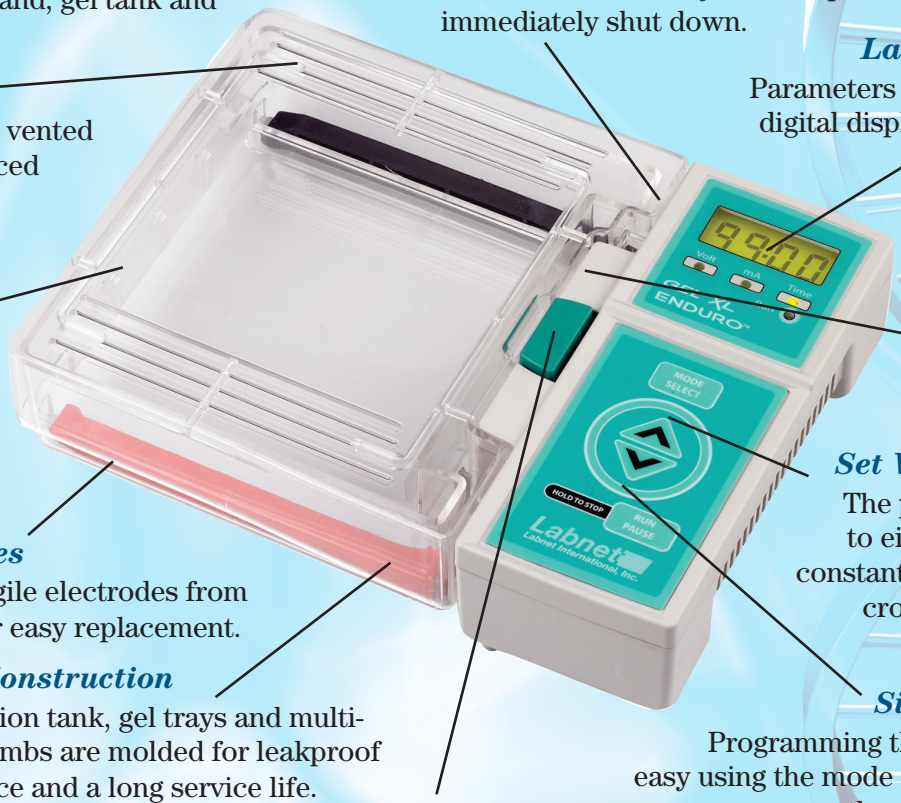
Complete System
Labnet's Enduro Gel XL includes all components necessary to cast and run horizontal gels: gel trays, combs, casting stand, gel tank and digital power supply.

Vented Lid
The lid of the gel box is vented to dissipate heat produced during electrophoresis.

High Throughput
One larger gel with multiple combs will accommodate up to 112 samples. Or run two small gels or four micro gels at the same time.

Electrode Cassettes
Cassettes protect fragile electrodes from damage and allow for easy replacement.

Molded Construction
The migration tank, gel trays and multi-channel combs are molded for leakproof performance and a long service life.



Built-in Safety
A magnetic sensor allows current to flow to the electrodes only when the lid is in place. If the lid is removed while the system is operating, current is immediately shut down.

Large Digital Display
Parameters are shown on the large digital display that is easily visible from a distance.

No Tangled Leads
The direct connection of the power supply into the gel box eliminates the need for power leads.

Set Voltage or Amperage
The power supply can be set to either constant voltage or constant current with automatic crossover between the two parameters.

Simple Operation
Programming the power supply is easy using the mode and arrow pads on the membrane keypad.

Removable Power Supply
Pressing the eject button separates the gel box and power supply. Reconnecting is easy- just press the two pieces together.

Specifications

Overall dimensions (WxLxH)	24.5 x 17.0 x 6.2 cm
Gel tank dimensions (WxLxH)	18.3 x 16.4 x 5.6 cm
Power supply dim. (WxLxH)	7.5 x 17.0 x 6.2 cm
Maximum sample capacity	112 (4-28 tooth combs)
Gel capacity	
Large (12.5 x 12 cm)	1 each
Small (12.5 x 6 cm)	2 each
Micro (6 x 6 cm)	4 each
Buffer capacity	300 ml
Input voltage	1AC 100-240V, 50/60 Hz
Output voltage	10 - 150 V
Output current	10 - 400 mA
Timer	99 hours, 59 minutes or continuous
Memory	Last programmed parameters saved

Ordering Information

Cat. No.	Description
E0160	Enduro Gel XL Electrophoresis System, includes gel tank, power supply and standard casting set
E0161	Large Gel Tray Set (12.5 x 12 cm), pack of 2
E0162	Small Gel Tray Set (12.5 x 6 cm), pack of 2
E0163	Micro Gel Tray Set (6 x 6 cm), pack of 4
E0164	Large Comb Set, 14/28 teeth, reversible, pk of 2
E0165	Small Comb Set, 5/8 teeth, reversible, pack of 2
E0166	Micro Casting Set, includes 4 micro gel trays, 2 small combs and a casting stand
E0167	Casting Stand, for all gel sizes
E0168	Standard Casting Set, includes 1 large and 2 small gel trays, 4 large combs and a casting stand

Labnet International, Inc.

P.O. Box 841 • Woodbridge, NJ 07095 • USA • website: http://www.labnetlink.com
US • toll free: 888-LABNET1 • fax: 732 417-1750 • email: labnet@labnetlink.com
International • phone: +1-732-417-0700 • fax: +1-732-417-1750 • email: international@labnetlink.com

April 2009. Subject to change without notice.