

Item 117 : Diagnostic des connectivites

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION	3
I Le lupus érythémateux systémique	4
I.1 Clinique	5
I.1.1 L'appareil locomoteur	5
I.1.2 La peau et les muqueuses	8
I.1.3 Le rein	9
I.1.4 L'appareil respiratoire	11
I.1.5 L'appareil cardiovasculaire	11
I.1.6 Le système nerveux	12
I.1.7 Le foie et l'appareil digestif	13
I.1.8 Les organes lymphoïdes	14
I.2 Biologie	14
I.2.1 Les Auto-anticorps AntiNucléaires (AAN)	14
I.2.1.1 Les anticorps anti-ADN natif	16
I.2.1.2 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles	16
I.2.2 Les anticorps anti-phospholipides	18
I.2.3 Le complément sérique	19
I.2.4 La Vitesse de Sédimentation globulaire (VS)	20
I.2.5 Numération formule sanguine	20
I.2.6 Protidogramme	21
I.3 Physiopathologie	22
II Bibliographie	23
III Annexes	24
Bibliographie	24

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.

INTRODUCTION

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales. Une telle communauté de symptômes peut rendre difficile le diagnostic différentiel des connectivites. Ce sont les caractéristiques cliniques, comme le type et la topographie de l'atteinte cutanée ou articulaire, et leur association avec certaines atteintes viscérales, qui vont orienter le diagnostic vers une maladie particulière. Quand une connectivite est mono- ou pauci-symptomatique, le diagnostic clinique peut être très difficile, voire impossible. Quand la symptomatologie est riche, le diagnostic est plus aisé mais le pronostic est généralement plus sérieux, du moins à court terme. Dans bien des cas, les examens biologiques constituent une aide précieuse pour préciser un diagnostic différentiel cliniquement hésitant. Ils permettent d'abord d'authentifier le syndrome inflammatoire général et de déceler une éventuelle consommation de certaines fractions du complément. Dès le stade préliminaire des investigations biologiques, certains profils protéiques peuvent orienter le diagnostic vers une connectivite particulière. Les lésions inflammatoires sont la conséquence d'une réaction auto-immune systémique au cours de laquelle sont produits divers auto anticorps le plus souvent non spécifiques d'organes. La détection d'auto-anticorps dans le sérum est une opération indispensable qui permet de distinguer les connectivites les unes des autres. Ces maladies étant toutes de cause inconnue, aucune investigation complémentaire n'est à l'heure actuelle disponible pour une recherche étiologique. Dans certains cas cependant, la survenue de la maladie est favorisée par le terrain génétique, et le phénotype de certains antigènes HLA peut étayer un diagnostic. Enfin, les investigations complémentaires biologiques et anatomo-pathologiques permettent de reconnaître les complications viscérales et d'en évaluer la gravité. Afin de retracer le cheminement diagnostique du praticien, le cas d'une patiente ou d'un patient consultant pour une éruption cutanée et des douleurs articulaires sera étudié selon plusieurs modalités d'expression clinique et selon diverses associations symptomatiques. On déterminera ainsi dans quel cas il est légitime d'envisager le diagnostic de lupus systémique, de dermatomyosite, de polyolomyosite, de sclérodermie, de périartérite noueuse, et de syndrome de Gougerot-Sjögren.

I LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

Le LES se caractérise par des atteintes pluritissulaires polymorphes, erratiques, mal systématisées, souvent déconcertantes. Plus les manifestations sont nombreuses, plus le diagnostic est aisé, mais plus le pronostic est péjoratif, pouvant aller jusqu'à mettre en jeu la vie du patient. Au contraire, lorsque la maladie est mono- ou pauci-symptomatique, le diagnostic est hésitant, et il peut errer plusieurs mois, mais la vie du patient n'est pas menacée en l'absence d'atteinte d'un organe vital. Des critères ont été définis en 1982, et révisés en 1997 par l'« American College of Rheumatology », pour le diagnostic de la maladie.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique (1982, modifiés en 1997)

- 1. Éruption malaire en aile de papillon
- 2. Éruption de lupus discoïde
- 3. Photosensibilité
- 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- 5. Polyarthrite non érosive
- 6. Pleurésie ou péricardite
- 7. Atteinte rénale :
 - protéinurie > 0,5 g/24h
 - ou cylindres urinaires
- 8. Atteinte neurologique
- 9. Désordres hématologiques :
 - anémie hémolytique avec hyperréticulocytose
 - ou leucopénie < 4000/mm³
 - ou lymphopénie < 1500/mm³
 - ou thrombopénie < 100 000/mm³
- 10. Désordres immunologiques :
 - présence d'anticorps anti-ADN natif
 - ou présence d'anticorps anti-Sm

- présence d'un anticorps anti-phospholipides (Ac IgG ou IgM anti-cardiolipine ou anticoagulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée : VDRL+, TPHA-
- 11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

Il est admis que qu'au moins 4 critères doivent être présents chez un patient pour que le diagnostic puisse être établi avec certitude. Dans la majorité des cas le LED survient chez une femme jeune entre 20 et 30 ans. Les trois manifestations cliniques les plus fréquentes sont articulaires, cutanées et rénales. Chacune de ces atteintes a des caractéristiques qui permettent de la rattacher à la maladie lupique. La présence de certains anticorps antinucléaires et une diminution du complément dans le sérum permettent de confirmer le diagnostic.

I.1 CLINIQUE

I.1.1 L'appareil locomoteur

C'est l'appareil le plus fréquemment touché, puisqu'une atteinte articulaire ou osseuse est observée au moins une fois au cours de la maladie chez 95 % des malades. Les atteintes articulaires, présentes chez 60 % des patients, constituent schématiquement 2 tableaux selon leur allure évolutive :

- La polyarthrite aiguë se manifeste par l'atteinte fluxionnaire de plusieurs articulations: surtout les doigts, les poignets, les genoux, les chevilles et les orteils au début, avec une tendance à la généralisation.
- La polyarthrite subaiguë, moins inflammatoire, peut devenir chronique et être confondue avec une polyarthrite rhumatoïde. Les arthrites du LED, contrairement à celles de la polyarthrite rhumatoïde, n'évoluent pas vers la destruction articulaire. Elles peuvent en revanche se compliquer de ruptures tendineuses (« rhumatisme de Jaccoud ») entraînant des déformations: pouce en « z », doigts en « col de cygne », coup de vent cubital pouvant prêter à confusion avec une polyarthrite rhumatoïde. Les radiographies permettent de redresser le diagnostic en ne montrant aucune des destructions propres à cette dernière affection.

Le LES peut aussi se compliquer d'ostéonécroses aseptiques indépendamment de la corticothérapie qui peut aussi les favoriser. Ces infarctus osseux frappent électivement la tête et les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux. Ils peuvent survenir en dehors de toute poussée de la maladie et se traduisent par une douleur mécanique d'apparition brutale. La résonance magnétique nucléaire révèle les anomalies plus précocement que la radiologie standard. Les lésions de vascularite auxquelles on a pu attribuer l'ostéonécrose du lupus

n'ont jamais été observées par les anatomo-pathologistes. Cette complication, d'autre part, survient souvent en l'absence d'un syndrome des anti-phospholipides favorisant les thromboses vasculaires: autant dire que l'on n'en connaît pas l'étiologie. Les muscles peuvent aussi être affectés par le LES. Les patients se plaignent de myalgies d'horaire inflammatoire et l'on constate souvent une élévation modérée des enzymes musculaires dans le sérum. Lorsqu'elle est pathologique, la biopsie musculaire montre une atrophie des fibres avec parfois une vascularite et un infiltrat lymphoïde.

Tableau 2 : Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie lupique

Systemiques : - Fièvre, malaise, anorexie, nausées, perte de poids	95 %
Ostéo-articulaires : - Arthralgies, myalgies - Polyarthrite non érosive - Déformation des mains - Myopathies, myosites - Nécrose ischémique des os	95 % 95 % 60 % 10 % 40 %, 5 % 15 %
Cutanées : - Éruption malaire - Lupus discoïde - Photosensibilité - Ulcérations buccales - Alopécie - Vascularites - Panniculites	80 % 50 % 15 % 70 % 40 % 40 % 20 % 5 %
Hématologiques : - Anémie hémolytique - Leucopénie - Lymphopénie	85 % 10 % 65 % 50 %

- Thrombopénie	15 %
- Anticoagulant circulant	15 %
- Splénomégalie	15 %
- Lymphadénopathie	20 %
Neurologiques :	60 %
- Psychoses	10 %
- Comitialité	20 %
- Migraines	25 %
- Neuropathies périphériques	15 %
Cardiaques et pulmonaires :	60 %
- Pleurésie	50 %
- Péricardite	30 %
- Myocardite	10 %
- Endocardite	10 %
- Effusions pleurales	30 %
- Fibrose interstitielle	5 %
Rénales :	50 %
- Protéinurie, cylindres urinaires	50 %
- Œdème des membres inférieurs	
- Hypertension artérielle	
Gastro-intestinales :	45 %
Thromboses :	15 %
Avortement spontané :	30 %
Oculaires :	15 %

I.1.2 La peau et les muqueuses

Les signes cutanés varient de l'érythème en ailes de papillon (vespertilio) siégeant sur les ailes du nez, les pommettes, le front et le menton (15 % des éruptions cutanées), aux ulcérations semblables à des morsures de loup (lupus). L'érythème est déclenché par l'exposition aux rayons ultra-violets B plus qu'aux rayons ultra-violets A. A cause de cette photosensibilité, l'éruption ne se limite généralement pas au visage, mais peut s'étendre à toutes les zones cutanées exposées au soleil.

Environ 15 % des malades ayant un LES ne présentent pas de vespertilio, mais un lupus discoïde chronique (LDC) caractérisé par des lésions papulo-squameuses très infiltrées, à évolution centrifuge, qui peuvent laisser des cicatrices indélébiles. Il existe aussi des LDC isolés, non accompagnés de signes systémiques. Seulement 5 % d'entre eux évoluent vers le LES. Une forme particulière, le lupus cutané subaigu, s'individualise aussi bien cliniquement que biologiquement: les lésions érythémato-papuleuses extensives, souvent squameuses, ont un contour polycyclique et ont tendance à confluer. Après leur disparition, elles laissent souvent une dépigmentation avec parfois une atrophie épidermique. Le lupus cutané subaigu est fréquemment associé aux anticorps anti-Ro/SSA et à un déficit en fraction C2 du complément.

D'autres lésions non spécifiques du lupus peuvent séjurer sur d'autres parties du corps, notamment les membres. Ce peuvent être des lésions érythémateuses d'apparence banale ou, plus rarement, des bulles, un érythème polymorphe en cocardes, une urticaire, des lésions lichénoïdes ou une panniculite.

En dehors des lésions propres du tissu cutané, la vascularite qui caractérise le lupus peut toucher les vaisseaux de la peau et entraîner des lésions nécrotiques. Les lésions, parfois discrètes, punctiformes, traduisent toujours l'évolutivité de la maladie. Il faut les rechercher au pourtour des ongles et à la pulpe des doigts et des orteils où elles apparaissent sous forme de taches purpuriques parfois ulcérées, souvent minuscules.

Des lésions muqueuses, notamment buccales, mais aussi nasales, génitales et rectales peuvent être observées. Elles ressemblent à des aphtes mais sont moins creusantes. Parmi les phanères, ce sont surtout les cheveux qui sont atteints. Une alopecie en plaque, plus rarement diffuse, peut accompagner les poussées et régresse après la fin de la poussée.

On observe le dépôt en bande d'immunoglobulines et de fractions du complément le long de la membrane basale dermo-épidermique. Ce « Lupus Band Test » (LBT) est particulièrement caractéristique du LES quand les dépôts sont constitués d'IgG et de C1q. Le LBT est positif dans plus de 75 % des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau pathologique, et dans 50 % des cas en peau saine. La positivité est en faveur de l'évolutivité de la maladie. Des IgM, du C3 et d'autres fractions du complément peuvent se déposer mais ces dépôts sont moins caractéristiques du LES.

I.1.3 Le rein

L'insuffisance rénale est rare puisqu'elle ne se manifeste que dans environ 10 % des cas de LES. En fait, l'atteinte rénale est probablement beaucoup plus fréquente, mais le plus souvent silencieuse sur le plan clinique, se limitant à une protéinurie (chez environ la moitié des patients atteints de LES). Lorsqu'elle doit se manifester, l'atteinte rénale est généralement présente dès la première poussée et peut révéler la maladie dont elle conditionne le pronostic. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte générale et celle de la néphropathie. L'atteinte rénale se traduit par une hypertension artérielle, une augmentation de la créatininémie, une protéinurie et une hématurie microscopique avec une hyperleucocyturie. Il est utile de la caractériser pour déterminer le traitement à appliquer. Une ponction-biopsie rénale est indiquée lorsque le patient a une hypertension artérielle apparue dans le contexte du lupus ou des signes biologiques de souffrance rénale : protéinurie ou hématurie non expliquée par une cause urologique, élévation de la créatinine sérique. Les lésions histologiques observées après ponction-biopsie rénale sont rarement évolutives. Elles sont hiérarchisées par « classe » et ne changent en principe pas au cours de l'évolution du lupus, bien que certaines aggravations aient été observées (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification de l'OMS des glomérulonéphrites lupiques

	Clinique	Histologie	Traitement
Classe I Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de signes 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune lésion 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement
Classe II Glomérulonéphrite mésangiale pure <ul style="list-style-type: none"> • A : légère • B : modéré 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traduction clinique • Discrète protéinurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions glomérulaires minimales • Foyer de prolifération mésangiale endothéliale segmentaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement
Classe III Glomérulonéphrite segmentaire <ul style="list-style-type: none"> • A : nécrose • B : active + nécrose • C : sclérose 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie avec ou sans hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolifération mésangiale, endothéliale et épithéliale • Lésions en croissants 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie à forte dose
Classe IV Glomérulonéphrite diffuse <ul style="list-style-type: none"> • A : pure • B : nécrose • C : nécrose + sclérose • D : sclérose 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique impur avec hématurie • Élévation de la créatininémie • Hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Identique à la classe III avec en plus des lésions vasculaires en « fil de fer » 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes IV à très fortes doses
Classe V Glomérulonéphrite extramembraneuse <ul style="list-style-type: none"> • A : pure • B : nécrose • C : nécrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique avec hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Épaississement diffus • Dépôts granuleux de C3 et d'IgG sur le versant externe de la membrane glomérulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement corticoïdes

<ul style="list-style-type: none"> + sclérose • D : sclérose 		<ul style="list-style-type: none"> • Dépôts de C1q et C4 	
<p>Classe VI</p> <p>Glomérulonéphrite avec sclérose avancée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie • Insuffisance rénale chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérose glomérulaire généralisée • Fibrose interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie inefficace

I.1.4 L'appareil respiratoire

L'atteinte la plus fréquente est la pleurésie (50 % des cas), uni- ou bilatérale, parfois inaugurale, se manifestant par de la toux et des douleurs thoraciques. La ponction pleurale ramène un liquide inflammatoire riche en albumine et en cellules lymphoïdes, contenant parfois des anticorps antinucléaires. Leur détection ne s'impose généralement pas dans la mesure où ils sont présents avec une plus grande fréquence dans le sérum.

Plus rarement, on constate sur la radiographie et la tomodensitométrie du thorax, des infiltrats interstitiels dont la topographie varie au cours du temps. Les infiltrats de nature infectieuse sont de loin les plus fréquents au cours du LES. La nature lupique de lésions pulmonaires (20 % des cas) ne doit donc être admise qu'avec circonspection et lorsque les tests microbiologiques sont négatifs. Les infiltrats lupiques régressent en général rapidement grâce aux corticoïdes, mais on peut craindre dans certains cas l'évolution vers une fibrose interstitielle (5 % des cas) et l'insuffisance respiratoire chroniques qui ne seront plus sensibles à la corticothérapie. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif et une diminution de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone qui s'aggravent au fil du temps. Une hypertension artérielle pulmonaire est de survenue exceptionnelle au cours du LES.

I.1.5 L'appareil cardiovasculaire

Le cœur : Des trois tuniques cardiaques, c'est le péricarde qui est le plus souvent touché (30 %) des cas. Comme la pleurésie, la péricardite peut être latente, n'entraîne pas de tamponnade, régresse rapidement sous corticoïdes et n'évolue pas vers la constriction. La myocardite (10 % des cas), liée à une vascularite coronaire, est très rare. Elle se traduit par des troubles du rythme, une tachycardie et finalement par une insuffisance cardiaque. Depuis l'utilisation des corticoïdes, l'endocardite verruqueuse de Libman-Sacks est devenue l'exception. Elle touchait essentiellement les valves mitrales et aortiques.

Les vaisseaux : 20 % environ des patients éprouvent un syndrome de Raynaud aux doigts, mais aussi aux orteils et, plus rarement, au nez. Ces troubles vasomoteurs peuvent entraîner une gêne fonctionnelle, mais habituellement pas de nécrose des extrémités. La capillaroscopie montre une augmentation de la taille des capillaires mais aucun signe propre à la sclérodermie.

Les gros troncs vasculaires comme la crosse aortique ne sont en principe pas atteints. En revanche, surtout si un syndrome des anticorps anti-phospholipides est associé, des thromboses artérielles ou veineuses, centrales ou périphériques peuvent survenir.

I.1.6 Le système nerveux

Au cours du LES, peuvent survenir des atteintes du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Le système nerveux central : la manifestation la plus fréquente est la céphalée, parfois d'allure migraineuse (25 % des cas). La deuxième manifestation par ordre de fréquence (20 % des malades) est la comitialité généralisée, avec des signes électro-encéphalographiques d'épilepsie essentielle. Cette comitialité est parfois accompagnée de troubles psychiques. Les crises peuvent être indépendantes des poussées de lupus.

Des troubles moteurs d'origine centrale, tels qu'une hémiplégie, une monoplégie, ou une paraplégie due à une myélite transverse, peuvent apparaître de façon brutale (15 % des cas). Ils accompagnent généralement une poussée de LES et sont généralement de mauvais pronostic. D'exceptionnelles thrombophlébites du sinus longitudinal supérieur ont été observées.

Le système nerveux périphérique est aussi souvent touché (15 % des cas). Les atteintes peuvent inclure les nerfs crâniens comme les nerfs oculomoteurs. La neuropathie périphérique se traduit généralement par une multi- ou une mononévrite due à une vascularite des vasa nervorum. Elle peut être confirmée par une biopsie neuromusculaire éventuellement guidée par un électromyogramme préalable.

Les phénomènes de vascularite responsables de l'ensemble des troubles neurologiques, aussi bien centraux que périphériques, peuvent faire partie d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides; dans ce cas, on pourra trouver des anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta 2-GP1 dans le sérum.

Un syndrome méningé peut survenir exceptionnellement à l'occasion d'une poussée. Le LCR est inflammatoire, avec essentiellement des éléments lymphocytaires. Le diagnostic différentiel avec une origine infectieuse peut être difficile. La normalité du taux de CRP sérique est en faveur d'une méningite purement inflammatoire entrant dans le cadre de la maladie lupique.

Le LES peut se compliquer de manifestations psychiatriques isolées qui inaugurent parfois la maladie. Il peut s'agir d'un syndrome dépressif, d'un délire, d'une désorientation, d'hallucinations ou d'une psychose paranoïde ou schizoïde. En l'absence d'autres signes cliniques évocateurs de la maladie, ou de syndrome inflammatoire, le diagnostic peut être très difficile.

Il faut inclure dans les atteintes neurologiques, les complications oculaires. Ce sont, avant tout, des conjonctivites et des épisclérites, mais, outre des paralysies oculomotrices dues à une neuropathie périphérique, on peut observer une vascularite rétinienne. Elle se traduit par des exsudats cotonneux typiques de la rétinite dysorïque. Ils sont non spécifiques du LES et sont souvent associés à des hémorragies (5 % des cas). Plus rarement, le fond d'œil révèle une thrombose de l'artère centrale de la rétine ou d'une artère cilio-rétinienne.

I.1.7 Le foie et l'appareil digestif

Le foie : Le diagnostic différentiel entre une hépatite auto-immune et une hépatite lupique est parfois très difficile. Les signes cliniques et biologiques de la cytolyse hépatique sont les mêmes quelle que soit l'étiologie. Une élévation isolée des transaminases sériques est observée chez 40 % des malades. L'association d'autres signes cliniques caractéristiques du LES, comme une atteinte cutanée ou rénale, peut permettre de clarifier le diagnostic. En leur absence, les investigations biologiques peuvent aussi orienter vers une étiologie: une hépatite auto-immune de type I s'accompagne d'anticorps anti-muscle lisse, une hépatite auto-immune de type II, d'anticorps anti-LKM-1. Dans les deux cas on peut détecter aussi des anticorps anti-nucléaires, mais en principe jamais d'anticorps anti-ADNn ni d'anticorps anti-Sm. Au contraire, au cours des atteintes hépatiques du LES ces derniers auto-anticorps sont souvent détectés, et si les anticorps caractéristiques des hépatites auto-immunes sont présents, c'est en général à des taux très modérés. L'histologie hépatique n'est pas toujours d'une grande aide pour le diagnostic différentiel.

Le tube digestif : les atteintes du tube digestif au cours du LES sont plus souvent d'origine iatrogénique, liées à la prise d'anti-inflammatoires, que spécifiques de la maladie. Les malades éprouvent dans 30 % des cas des nausées, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Les symptômes liés à une vascularite sont très rares et variables selon la topographie. En cas d'atteinte d'un gros tronc artériel, un syndrome pseudo-chirurgical peut survenir, aboutissant dans des cas exceptionnels, à une perforation intestinale. Une microvascularite peut entraîner un syndrome de malabsorption.

Tableau 4 : Critères d'évolutivité du LES

1. **Cliniques** (signes généraux et signes fonctionnels)
2. **Vitesse de sédimentation**
3. **Taux sérique de CH50, C3 et C4** (chez les patients n'ayant pas un déficit congénital)
4. **Variation du taux sérique d'Ac anti-ADN natif**

NB :

- La CRP n'augmente pas au cours des poussées de LES.
- Le titre des AAN détectés par IFI n'est pas un bon critère d'évolutivité du LES.

I.1.8 Les organes lymphoïdes

Une splénomégalie et des adénomégalies sont palpées dans 15 % des cas.

I.2 BIOLOGIE

On peut distinguer les examens biologiques permettant de poser le diagnostic de LES et ceux qui permettent d'apprécier l'évolutivité de la maladie (Tableau 4). Les examens complémentaires permettant de déceler les complications viscérales sont propres à chaque atteinte et ne sont pas envisagés ici. Le premier examen biologique qui a permis de caractériser la maladie lupique est la formation in vitro de cellules LE. Bien que cet examen soit aujourd'hui obsolète et remplacé par la détection des anticorps antinucléaires (AAN), les cellules LE reflètent un phénomène physiopathologique probablement à l'origine des poussées de LES. Le phénomène LE représente en effet la phagocytose de cellules en apoptose, qui déclenche la réaction auto-immunitaire aboutissant à la production d'auto-anticorps antinucléaires et aux manifestations cliniques de la maladie.

I.2.1 Les Auto-anticorps AntiNucléaires (AAN)

Les AAN sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques du LES. Ce sont des immunoglobulines spécifiques de différents composants nucléaires : acides nucléiques, histones, ribonucléoprotéines. Leur détection globale est réalisée en général par un test d'immunofluorescence indirecte sur un frottis cellules HEp-2, cellules malignes humaines

possédant un noyau volumineux et donc particulièrement propices à la détection des AAN. Les résultats sont rendus en titres d'anticorps.

L'interprétation d'une recherche d'AAN peut être difficile: d'une part, la présence d'AAN ne traduit pas toujours une maladie auto-immune. L'auto-immunité ne procède pas du mode « tout ou rien », et certains AAN (surtout lorsqu'ils sont de l'isotype IgM) peuvent être détectés chez des sujets ayant un syndrome inflammatoire non auto-immun. D'autre part, l'interprétation peut être rendue difficile par la faiblesse d'un titre d'anticorps. Un taux bas d'AAN peut n'avoir aucune signification pathologique chez un adulte, surtout s'il a plus de 70 ans. Un faible taux d'AAN peut cependant traduire dans certains cas une maladie débutante et, chez l'enfant, il est rarement dépourvu de signification pathologique. La présence d'AAN dans un sérum doit donc être interprétée en fonction de la clinique car, si des AAN sont détectés chez 99 % des patients ayant une poussée de LES, de nombreuses autres maladies inflammatoires auto-immunes ou non peuvent aussi en comporter. Pour permettre une interprétation du résultat des AAN, la confrontation clinico-biologique doit être doublée d'une détermination des spécificités de ces anticorps. Seules certaines spécificités permettent d'affirmer presque à tout coup le diagnostic de LES : ce sont les anticorps anti-ADN natif (AANn) ou à double brin, et les anticorps anti-Sm.

L'aspect de la fluorescence nucléaire des cellules HEp-2 peut être évocatrice: les anticorps anti-désoxyribonucléoprotéines (notamment anti-histones) confèrent une fluorescence homogène, les anticorps anti-ADNn une fluorescence périphérique et les anticorps anti-ribonucléoprotéines (dont les anticorps anti-Sm) une fluorescence mouchetée. D'autres aspects ont été décrits mais aucun aspect, même typique, ne dispense de la réalisation de tests complémentaires qui, seuls, permettent de caractériser avec certitude la spécificité des anticorps (Tableau 5).

Tableau 5 : Anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique

Type d'anticorps		Fréquence (%)
AAN totaux		99 %
Ac anti-Acides Nucléiques	Ac anti-ADN natif (IgG)	95 %*
	Ac anti-Histones	70 %
Ac anti-ECT	Ac anti-Sm	15 %***
	Ac anti-RNP	40 %
	Ac anti-Ro/SS-A	30 %
	Ac anti-La/SS-B	10 %
* Anticorps caractéristiques de la maladie lupique		
** 30 à 40 % aux USA		

I.2.1.1 Les anticorps anti-ADN natif

Leur dosage est indispensable en cas de positivité des AAN car leur présence témoigne généralement que le patient est atteint d'un LES. En effet, 70 % des malades ont au moins une fois des anticorps anti-ADNn au cours de l'évolution de leur maladie. La présence d'anticorps anti-ADNn est en effet exceptionnelle au cours d'autres affections que le LES. Etant donné le caractère capital de leur découverte pour le diagnostic et le pronostic, les anticorps anti-ADNn doivent être détectés par deux techniques reposant sur des principes méthodologiques différents. Les trois méthodes les plus couramment utilisées sont l'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*, la radio-immunologie (test de Farr) et les dosages immuno-enzymatiques (ELISA).

Seuls les anticorps anti-ADNn de forte affinité, c'est-à-dire généralement les IgG, sont caractéristiques du LES. Ces seuls anticorps sont détectés sur *Crithidia luciliae* et par le test de Farr. Les tests ELISA, en revanche, détectent aussi les anticorps IgM de faible affinité non caractéristiques du LES. Il est donc indispensable, lorsque les anticorps anti-ADNn sont recherchés par ELISA, de doser séparément les IgM et les IgG qui, seules, permettent de poser le diagnostic de LES.

On peut en effet rencontrer des IgM anti ADNn au cours d'autres connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde ou au cours d'infections virales comme les hépatites. Une forte concentration d'IgM anti-ADNn peut même entraîner, parfois, une faible positivité du test sur *Crithidia luciliae*.

Contrairement à la détection globale des AAN, la concentration des anticorps anti-ADNn peut apporter des renseignements sur l'évolutivité du LES. Une augmentation rapide du titre des anticorps anti-ADNn traduit généralement l'évolutivité de la maladie et doit faire craindre une atteinte viscérale. Un taux élevé mais stable n'a pas cette valeur indicative. Il faut noter que pour apprécier l'évolutivité, la clinique et le taux du complément sont plus fiables que le titre des anticorps anti-ADNn.

I.2.1.2 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Ces anticorps reconnaissent des épitopes peptidiques constitutifs de molécules ribonucléoprotéiques. Ils sont couramment recherchés par immunoprécipitation en gélose selon la technique d'Ouchterlony ou par contre-immuno-électrophorèse (électrosynérèse) en utilisant un extrait de cellules thymiques de lapin (ECT) comme substrat. La détection par immuno-empreinte (« Western blot ») procure des résultats parfois difficiles à interpréter et n'est donc pas utilisée pour le diagnostic médical. Des techniques immuno-enzymatiques sont en cours de développement. Les auto-antigènes ribonucléoprotéiques reconnus par les anticorps anti-ECT sont constitués de chaînes d'ARN U1, U2, U4, U5 ou U6 liées à des molécules protéiques A, B/B', C, D, E, F, G et à une molécule de 68 kDa.

Les anticorps anti-Sm se lient aux protéines B/B' D, E, F, G communes aux 5 chaînes d'ARN. Les anticorps anti-Sm, exceptionnellement trouvés en dehors du LES, sont aussi caractéristiques de cette maladie que les anticorps anti-ADNn. En revanche, ils sont beaucoup moins souvent positifs (Tableau 4). En outre, contrairement aux anticorps anti-ADNn, leur concentration ne reflète ni un risque d'atteinte viscérale, ni l'évolutivité du LES.

Les anticorps anti-U1 RNP reconnaissent la protéine de 68 kDa et les protéines A et C liées à la chaîne ARN U1. Ces anticorps, initialement décrits dans la connectivite mixte, sont fréquents dans le LES mais n'en sont pas spécifiques. On peut aussi les détecter au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la polymyosite, la sclérodermie systémique, et au cours des lupus médicamenteux. Les anticorps anti-Ro/SSA : Parmi les anticorps anti-ribonucléoprotéines figurent aussi les anticorps anti Ro/SSA. Comme les antigènes Ro/SSA sont peu représentés dans le thymus de lapin, on utilise généralement la rate humaine comme substrat pour leur détection. Les anticorps anti Ro/SSA reconnaissent soit une protéine de 52 kDa, soit une protéine de 60 kDa fixée sur une chaîne d'ARN, sans que des différences dans la présentation clinique ou les complications soient associées à l'une de ces deux spécificités. Ils sont présents dans 30 % des LES, mais peuvent être observés dans la polyarthrite rhumatoïde et surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren où ils ont été décrits.

Chez 1 % des patientes atteints de LES, on ne décèle pas d'AAN par immunofluorescence indirecte. Il semble que le pourcentage ait diminué depuis l'utilisation des cellules HEp-2, mais de telles situations s'observent toujours. Dans ces cas, on trouve généralement des anticorps anti-Ro/SSA par immunoprécipitation. Ils correspondent à des formes subaiguës de LES comportant une atteinte cutanée extensive, parfois généralisée, avec une très grande photosensibilité. La présence d'anticorps anti-Ro/SSA est fréquemment associée à un déficit congénital en fraction C2 ou C4 du complément.

En outre, il est indispensable de rechercher les anticorps anti-Ro/SSA chez toute femme enceinte atteinte d'une connectivite car ces anticorps peuvent, dans 5 % des cas, être pathogènes pour le myocarde fœtal et entraîner un bloc auriculo-ventriculaire congénital. En effet, les myocytes fœtaux expriment à leur surface des molécules de Ro (52 et 60 kDa) sur lesquelles peuvent se fixer des IgG maternelles anti-Ro qui ont franchi la barrière placentaire. Cette fixation peut entraîner un bloc-auriculo-ventriculaire congénital. La présence d'anticorps anti-Ro/SSA chez une femme enceinte rend donc nécessaire une surveillance cardiologique du fœtus et un accouchement dans un milieu obstétrical apte à donner les soins requis à la naissance.

Les anticorps anti-La/SSB reconnaissent une protéine de 47 kD fixée sur une chaîne d'ARN. Ils ne sont présents que dans 10 % des LES et sont toujours associés à un anticorps anti-Ro/SSA, sans que la réciproque soit vraie. Autres anticorps anti-nucléaires : des anticorps anti-PCNA (« Proliferating Cell Nuclear Antigen ») sont détectés chez moins de 10 % des malades atteints de LES. Ils reconnaissent une protéine auxiliaire d'ADN polymérase et caractérisent des formes graves de la maladie, avec atteintes rénale et neurologique

fréquentes. De nombreux autres AAN peuvent être détectés au cours du LES, mais leur valeur diagnostique est faible.

I.2.2 Les anticorps anti-phospholipides

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides a été initialement décrit par Soulier et Boffa en 1981. Il se caractérise par des avortements à répétition, des thromboses veineuses et artérielles centrales et périphériques.

L'association possible de ce syndrome à un LES, explique en partie les complications obstétricales observées au cours du lupus.

Tableau 6 : Lupus et grossesse

Le LES peut retentir sur le développement fœtal. Inversement, la grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus.

1. Pour éviter une poussée de LES pendant une grossesse :

- Déconseiller absolument la grossesse en cas de LES évolutif. Attendre un an de stabilité. En début de grossesse, arrêter tous les médicaments sauf les corticoïdes.
- *Surveiller les critères d'évolutivité et renforcer éventuellement la corticothérapie en fin de grossesse.*
- Penser qu'une contraception, même mini-dosée peut entraîner une poussée de LES et une thrombose en cas de syndrome des anti-phospholipides associé.

2. Pour éviter un accident obstétrical au cours du LES :

- En cas de syndrome des anti-phospholipides, associer un traitement par l'aspirine à la corticothérapie.
- *En présence d'un Ac anti-Ro/SS-A surveiller le cœur du fœtus.*
- *Surveiller l'existence d'une insuffisance surrénalienne fonctionnelle du nouveau-né.*
- L'accouchement doit avoir lieu dans une maternité où les pathologies de la mère et de l'enfant peuvent être prises en charge.

Cette association explique ce que l'on appelait autrefois la « fausse positivité » de la sérologie syphilitique. Au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides apparaissent en effet des anticorps anti-cardiolipine responsables de la positivité des réactions sérologiques de la syphilis utilisant la cardiolipine comme substrat. Ces anticorps peuvent, en outre, reconnaître d'autres phospholipides comme la phosphatidylsérine (proche de la cardiolipine), la phosphatidyléthanolamine, l'acide phosphatidique et le

phosphatidyinositol. Ce sont cependant les anticorps anti-cardiolipine qui sont les plus constamment présents au cours du syndrome des anti-phospholipides, et c'est eux qu'il convient de rechercher à des fins diagnostiques.

Les anticorps anti-phospholipides peuvent, en outre, se fixer sur certaines enzymes de la coagulation et exercer in vitro une activité anticoagulante. L'anticoagulant de type lupique se définit par un allongement du temps de céphaline-kaolin ou du test au venin de vipère dilué, et cet allongement n'est pas corrigé par l'addition de plasma normal. Les phospholipides en phase hexagonale II neutralisent cet anticoagulant. L'expression « anticoagulant du lupus » est d'ailleurs erronée puisqu'in vivo, ces anticorps entraînent au contraire des thromboses. Les anticorps anti-phospholipides peuvent aussi se fixer sur les plaquettes et entraîner une thrombopénie. Ils sont dosés par ELISA en présence d'un cofacteur, la bêta 2-GP1 apportée par le sérum utilisé pour saturer les puits de la plaque de microtitration. En présence de la bêta 2-GP1, la cardiolipine forme un complexe reconnu par des anticorps polyclonaux de spécificité variable. Certains ne reconnaissent que la cardiolipine. Ils ne sont pas spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides et peuvent apparaître au cours de syndromes inflammatoires variés comme les infections virales, la cirrhose, la sarcoïdose et certains cancers. En revanche, les anticorps qui reconnaissent un épitope conformationnel du complexe cardiolipine-bêta 2-GP1 sont très spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides associé ou non à un LES.

I.2.3 Le complément sérique

Au cours du LES, le CH50 peut être abaissé de façon permanente à cause d'un déficit congénital en C2 ou en C4, ou de façon transitoire à cause d'une consommation de certaines fractions du complément lors des poussées de la maladie.

Un patient sur deux a un déficit hétérozygote en C2 ou en C4. Dans ces cas, le CH50 est constamment abaissé, généralement autour de la limite inférieure de la normale. Ces déficits sont associés aux gènes HLA A1, B8 et DR3. En l'absence d'un déficit congénital, le CH50 est normal en dehors des poussées.

En revanche, le LES est la seule connectivite où le CH50 est abaissé pendant les poussées. L'abaissement du CH50 est dû à une consommation de C3, de C4, et souvent de facteur B, traduisant l'activation du complément par les deux voies directe et alterne.

Lorsque le LES est évolutif, on observe donc simultanément une diminution du taux sérique de CH50, C3, de C4 et de facteur B.

I.2.4 La Vitesse de Sédimentation globulaire (VS)

Elle est accélérée pendant les poussées et revient, en principe, à la normale pendant les phases de rémission. Une accélération de la VS n'est nullement caractéristique du LES, mais peut traduire un syndrome inflammatoire de n'importe quelle origine.

La concentration plasmatique de la « C-Reactive Protein » (CRP), n'est jamais augmentée au cours du LES, même pendant les poussées. Une augmentation de la CRP au cours d'un LES doit faire suspecter une complication infectieuse.

I.2.5 Numération formule sanguine

On constate très souvent une anémie au cours de la maladie. Elle peut avoir plusieurs causes :

- normochrome, normocytaire et hyposidérémique, l'anémie reflète le syndrome inflammatoire, mais elle peut être aussi, dans ce cas, hypochrome et microcytaire.
- hypochrome, microcytaire et hyposidérémique, l'anémie peut traduire un saignement d'origine digestive consécutif aux traitements anti-inflammatoires. Elle est généralement modérée. Le diagnostic entre anémie d'origine inflammatoire peut être difficile. Il peut être résolu grâce au dosage de la transferrine (diminuée au cours de l'inflammation, normale ou élevée en cas de carence en fer) et de la ferritine (normale au cours de l'inflammation, basse en cas de carence en fer).
- normochrome, normocytaire, normosidérémique ou hypersidérémique et associée à une réticulocytose, elle suggère une hémolyse et doit faire prescrire un test de Coombs. En fait, les anémies hémolytiques sont rares au cours du LES, ou alors elles se manifestent d'emblée, dans le cadre d'un syndrome d'Evans. En revanche le test de Coombs direct est positif dans 20 à 25 % des cas, même en l'absence d'hémolyse, révélant la fixation d'IgG autologues et de complément sur les hématies.

Une leucopénie, portant sur les lignées granuleuse et lymphocytaire, est très fréquemment observée. Son origine n'est pas univoque et peut être centrale ou périphérique, liée dans ce dernier cas à la production d'auto-anticorps anti-polynucléaires et anti-lymphocytes. De même, des anticorps anti-plaquettes peuvent expliquer la survenue d'un purpura thrombopénique parfois inaugural.

I.2.6 Protidogramme

Il montre, surtout pendant les poussées, une hypergammaglobulinémie polyclonale qui n'a rien de spécifique du LES.

Tableau 7 : Lupus induit par les médicaments

1. Signes fonctionnels

- Identique au LES idiopathique mais également répartis entre les deux sexes.
- *Complications viscérales rares. Atteinte rénale généralement bénigne.*

2. Signes généraux et physiques

- Identique au LES.

3. Signes biologiques

- Présence quasi-constante d'**Ac anti-histones** (surtout anti-H2A et anti-H2B). IgG et IgM anti-histones en cas de manifestations cliniques. IgM seules en cas de manifestations biologiques isolées. L'absence d'anticorps anti-histone doit suspecter un LES idiopathique.
- Des AAN, des **Ac anti-ADN dénaturé**, et même des **Ac anti-cardiolipine** peuvent être observés au cours du lupus induit par les médicaments.
- Les taux de **CH50, C3, C4 et de facteur B** sont en principe normaux.

4. Médicaments les plus fréquemment en cause

- Béta-bloquants
- Chlorpromazol
- Hydralazine
- Procainamide
- Isoniazide
- Minocycline

Devant l'apparition d'un syndrome lupique, tout médicament pris de façon prolongée doit être suspecté et, si possible, remplacé par une molécule ayant les mêmes propriétés mais appartenant à une autre classe pharmacologique.

I.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que plus de mille publications soient consacrées chaque année à la recherche sur la physiopathologie du LES, on compte encore dans ce domaine plus d'incertitudes que de connaissances assurées. Il est cependant établi aujourd'hui que la maladie résulte de la rupture de la tolérance naturelle vis-à-vis d'une série d'épitopes présents au sein des nucléosomes. Cette auto-immunisation est favorisée à la fois par le terrain génétique et par la survenue d'une agression capable d'induire la mort des cellules cibles par apoptose, comme des radiations ultra-violettes ou un agent infectieux.

Au cours de la mort cellulaire par apoptose, un des premiers phénomènes observés est la fragmentation de la chromatine qui entraîne la production de nucléosomes constitués de molécules d'histones (H1, H2A, H2B, H3 et H4) entourées d'un double brin de 150 à 180 paires de bases d'ADN enroulé selon deux tours de spire. Très rapidement, les nucléosomes sont exprimés à la surface de la cellule en apoptose. Certains vont être relargués dans le milieu extérieur, d'autres vont être phagocytés avec la cellule apoptotique par des macrophages.

Les macrophages vont traiter les différents auto-antigènes de la cellule phagocytée et présenter à leur surface, par l'intermédiaire de leurs molécules HLA de classe II, des peptides dérivés des histones nucléosomiales. Ces peptides sont reconnus par des lymphocytes T CD4+ auto-réactifs. La phagocytose des cellules en apoptose est en outre suivie d'une forte production d'IL-6 et d'IL-10 par les macrophages. Dans le contexte inflammatoire lié à l'infection ou à l'agression physique, la reconnaissance des auto-antigènes est capable de lever leur anergie et l'environnement cytokinique favorise leur différenciation en lymphocytes TH-2.

D'autre part, les nucléosomes libérés dans le milieu extérieur peuvent être captés par le récepteur d'antigène de certains lymphocytes B (BcR) auto-réactifs, comme par exemple des lymphocytes B reconnaissant l'ADN natif constitutif des nucléosomes. Les lymphocytes B se comportent comme des CPA, endocytent les nucléosomes, les traitent, et exposent des peptides d'histones sur leurs molécules HLA de classe II membranaires. Des lymphocytes TH-2 spécifiques des peptides d'histone les reconnaissent et induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps. Les anticorps produits sont des auto-anticorps spécifiques de l'antigène reconnu par le BcR, c'est-à-dire de l'ADN natif. C'est ainsi que des nucléosomes produits par des cellules en apoptose engendrent d'une part une réaction auto-immune de type TH-2 dirigée contre des histones (essentiellement H2A et H2B), et d'autre part la production d'anticorps anti-ADN natif par des lymphocytes B stimulés par les lymphocytes TH-2 anti-histones. Les mécanismes de production des autres auto-anticorps est probablement assez semblable car les autres auto-antigènes nucléaires sont aussi exposés à la surface des cellules apoptotiques.

Ni les lymphocytes TH-2 ni les anticorps anti-ADN ne sont directement pathogènes. Ce sont les complexes formés entre les auto-anticorps et les auto-antigènes libérés lors de l'apoptose, qui induisent des phénomènes inflammatoires par l'intermédiaire de l'activation du complément dans les tissus où ils se déposent. Ceci explique la chute du CH50 et la consommation des fractions du complément observées au cours des poussées du LES. Le fréquent déficit hétérozygote en C4 diminue les capacités des malades d'éliminer les complexes immuns et augmente le risque d'inflammation tissulaire.

Lors d'une poussée ultérieure, dont l'élément déclenchant reste à préciser, les auto-anticorps seront prêts à se combiner avec les auto-antigènes fraîchement libérés et à former des complexes délétères pour les tissus. D'autre part, les lymphocytes TH-2 auto-réactifs à mémoire stimuleront de manière accélérée de nouveaux lymphocytes B pour leur faire produire de nouveaux anticorps dont l'ascension pourra être constatée dans le sérum.

Si les phénomènes d'apoptose cellulaire n'entraînent pas la survenue d'un lupus systémique chez tous les individus, c'est que le patrimoine génétique joue un rôle dans le déclenchement des phénomènes d'auto-immunisation. La présentation des auto-antigènes par les molécules HLA des CPA est déterminée qualitativement et quantitativement par l'affinité de ces molécules entre elles. Certaines molécules HLA sont beaucoup plus efficaces que d'autres pour présenter des auto-antigènes, et les sujets qui en sont porteurs sont prédisposés aux maladies auto-immunes. Le lupus systémique peut donc être considéré comme une vascularite systémique provoquée par des complexes immuns. Les constituants auto-antigéniques de ces complexes résultent d'une réaction auto-immunitaire de type TH-2 vis-à-vis de composants nucléosomiaux rendus accessibles lors d'une apoptose cellulaire massive.

II BIBLIOGRAPHIE

Lectures

Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY : McGraw-Hill ; 1998. p. 1874-1880.

Meyer O. Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. *Maladies et syndromes systémiques*. 2000. p. 131-368 bis.

Critères de classification Lupus systémique

Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Novembre 1982 ; 25 (11) : 1271-1277.

Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Septembre 1997 ; 40 (9) : 1725.

The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 ; 50 : 3418-3426.

Cas clinique de Pittsburgh

Aggarwal N, Rabin B. Antibodies to dsDNA - Clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine - Department of Pathology. : <http://path.upmc.edu/cases/case641.html>

III ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal N, Rabin B. : Antibodies to dsDNA - Clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine - Department of Pathology.
- Hahn BH. : Systemic Lupus Erythematosus. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY : McGraw-Hill ; 1998. p. 1874-1880.
- Hochberg M. : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Septembre 1997 ; 40 (9) : 1725.
- Meyer O. : Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. *Maladies et syndromes systémiques*. 2000. p. 131-368 bis.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Novembre 1982 ; 25 (11) : 1271-1277.
- The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 ; 50 : 3418-3426.