

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

**ACR, SLICC, EULAR :
QUELLES SENSIBILITÉS DANS LE DIAGNOSTIC DU LUPUS CHEZ
LES PATIENTS AYANT UNE ATTEINTE RÉNALE ?**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR Nada JNYAH
Née le 16/12/ 1992 A Temara (MAROC)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : NÉPHROLOGIE

Sous la direction du Professeur : Tarik SQALLI HOUSSAINI

Session juin 2023

REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le fruit des efforts fournis et des sacrifices consentis par plusieurs personnes que je ne pourrai m'empêcher de remercier.

Mes remerciements s'adressent d'abord à Dieu, créateur de toutes choses, pour son souffle et tous ses innombrables bienfaits.

Je me dois de remercier plus particulièrement mes parents et mon petit frère pour tous les conseils, pour tous les encouragements et pour tous les incommensurables sacrifices consentis pour toute ma formation ; je me rappelle encore de leur fameuse phrase : « Il n'y a pas de secret, il n'y a que la sueur ».

Par ce travail je me dois de remercier mes maîtres pour toute la confiance qu'ils m'ont accordé pour la réalisation de ce travail et pour la transmission des clefs de notre exercice.

Pendant ces quatre années de résidanat, ils m'ont communiqué leur passion et leur rigueur nécessaire à la pratique du métier.

J'ai pu également apprécié leurs qualités humaines envers les patients.

Je saisis l'occasion pour remercier tous les collègues que j'ai côtoyés pendant ces quatre années pour tous les bons moments passés ensemble.

Enfin, que tous ceux qui, de loin ou de près, ont participé à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude et voyez ce travail comme le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

RESUME

ACR, SLICC, EULAR : Quelles sensibilités dans le diagnostic du lupus chez les patients ayant une atteinte rénale ?

Résumé

Introduction :

L'American College of Rheumatology (ACR), le groupe Systemic Lupus International Clinics (SLICC) et l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) sont trois classifications permettant de poser le diagnostic du lupus érythémateux disséminé avec des sensibilités et spécificités différentes.

But de l'étude :

Comparer la sensibilité de ces scores dans le diagnostic du lupus afin d'adopter la classification la plus pertinente dans notre pratique quotidienne.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique incluant les biopsies rénales objectivant une néphropathie lupique. Ces biopsies ont été réalisées au sein du service de néphrologie de Fès de Janvier 2010 à Décembre 2022 en vue de comparer la sensibilité de ces trois scores. Ont été exclues, les biopsies faites lors d'une rechute. Les données des patients ont été recueillies à partir des dossiers et du logiciel de gestion informatisé HOSIX. Les données socio-démographiques, clinico--biologiques et immunologiques ont été traitées par le logiciel SPSS. Le test de référence du calcul de la sensibilité a tenu compte de la décision du staff médical dirigé par le corps enseignant. La décision du staff médical pour définir les malades lupiques se base sur un faisceau d'arguments clinico--biologiques, immunologiques et anatomopathologiques.

Résultats obtenus :

Nous avons colligé 194 patients dont l'âge moyen est de 38.8 ± 12.5 [17-76 ans]. Cent soixante-dix-huit (178) patients (91.8%) de l'échantillon étudié valident 4 critères sur 11 de l'ACR, avec une sensibilité de 92% contre 174 patients (89,7%) pour le SLICC remplissant 4 critères sur 17, et 165 patients (85%) pour l'EULAR. Ainsi, la sensibilité est de 92% pour l'ACR, 98% pour le SLICC et de 93% pour l'EULAR avec des valeurs prédictives positives respectives de 94%, 99% et 89%.

Les modifications concernant les critères articulaires, neurologiques et dermatologiques apportées par le SLICC et l'EULAR ont respectivement permis d'obtenir 135 patients (69.6%) répondant au critère articulaire contre 37(19%) uniquement pour l'ACR. Suivant ces mêmes modifications, 35 patients (18 %) répondent au critère neurologique du SLICC contre 25 (12,8%) pour l'ACR et l'EULAR. Enfin, le SLICC et l'EULAR ont permis de diagnostiquer plus de patients atteints de manifestations dermatologiques du lupus dont 103 atteints de manifestations aiguës (53,1%) et 34 atteints de manifestations chroniques (17,5%) contre 98 (50,5%) atteints soit de photosensibilité ou de rash cutané qui ne sont autres que des sous entités des manifestations aiguës.

Conclusion :

La classification SLICC a fait preuve d'une sensibilité élevée dans notre étude et toutes les autres études menées dans ce sens. Cependant, les trois classifications ne devraient pas être utilisées de façon exclusive à l'échelle individuelle. C'est le sens clinique du médecin qui doit toujours prévaloir

LISTE DES ACRONYMES

LES	: Lupus Erythémateux Systémique
ACR	: Association des rhumatologues américains
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating
EULAR	: European League Against Rheumatism
ADN	: Anticorps anti-acide DésoxyriboNucléique
ENA	: Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles
IF	: Immunofluorescence Indirecte
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
MAT	: micrangiopathie thrombotique
SAPL	: Syndrome des anti-phospholipides
VPP	: Valeur Prédictive Positive
VPN	: Valeur Prédictive Négative
SRAA	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupiques

Figure 2 : Traitement Classe I / II selon KDIGO 2023

Figure 3: Traitement classe V selon KDIGO 2023

Figure 4: Répartition des patients selon la couverture sociale reflétant le niveau socio-économique

Figure 5 : Répartition de l'atteinte rénale dans notre population

Figure 6 : Répartition des manifestations cutanées dans notre population

Figure 7 : Autres atteintes cutanées retrouvées dans notre population

Figure 8: Répartition des patients selon les classes de la néphropathie lupique

Figure 9: Répartition de l'atteinte neurologique dans notre population

Figure 10 : Répartition de l'atteinte des séreuses dans notre population

Figure 11: Répartition des atteintes hématologiques dans notre population

Figure 12 : Répartition des patients selon l'atteinte immunologique

Figure 13 : Etapes suivies pour l'élaboration des critères de l'EULAR

Figure 14 : Sensibilité et spécificité des différents critères de classification

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique.

Tableau II : Classification ISN/RPN 2003 des glomérulonéphrites lupiques

Tableau III : Classification des manifestations dermatologiques de lupus (Classification de Gilliam et al)

Tableau IV : Les critères ACR 1982 du LES

Tableau V : Comparaison entre la sensibilité et spécificité des critères ACR 1982 et 1971

Tableau VI : Critères EULAR dans le diagnostic du lupus

Tableau VII : Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des 3 scores diagnostiques du LES selon la littérature.

Tableau VIII : Score d'activité du LED : SLEIDAI

Tableau IX : Sensibilités et valeurs prédictives positives des trois scores dans notre série.

Tableau X : Tableau résumant la sensibilité et spécificité des classifications ACR, SLICC et EULAR lors de la première consultation de rhumatologie pédiatrique CHU Rio dei Janeiro

Tableau XI : Tableau résumant la sensibilité et spécificité des classifications ACR, SLICC et EULAR lors de la consultation à 1 an de suivi au service de rhumatologie pédiatrique CHU Rio dei Janeiro

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	11
• Historique	12
• Présentation de la néphropathie lupique	13
• Importance du diagnostic précoce et précis de la néphropathie lupique.....	13
• Présentation des critères ACR, SLICC et EULAR pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES).....	13
II. REVUE DE LA LITTERATURE.....	14
• Epidémiologie de la néphropathie lupique.....	14
• Manifestations cliniques, biologiques et immunologiques de la néphropathie lupique.....	16
• Critères ACR pour le diagnostic du LES	27
• Critères SLICC pour le diagnostic du LES	30
• Critères EULAR pour le diagnostic du LES	30
• Comparaison des sensibilités des différents critères de classification du LES selon la littérature	32
• Score d'activité du LED : SLEDAI	33
• Principes du traitement selon les dernières recommandations des KDIGO 2023.....	34
III. MATERIELS ET METHODES	37
• Type de l'étude.....	38
• But de l'étude	38
• Critères d'inclusion	38
• Critères d'exclusion.....	38
• Recueil des données	38
• Test de référence.....	38
• Traitement des données	39

IV. RESULTATS.....	40
• Présentation des résultats de l'analyse statistique	41
• Présentation des résultats analytiques.....	49
• Comparaison des sensibilités des différents critères de classification du LES49	
V. DISCUSSION	50
• Comment se fait l'établissement des scores ?.....	51
• L'établissement des scores de classification ACR, SLICC et EULAR.....	53
• Les changements apportés par ces classifications au fil du temps	55
• Implications dans notre population	59
• Comparaison des résultats avec ceux de la littérature	59
• Limites des trois scores	64
• Les critères de classification ne sont-ils finalement pas utilisés à tort dans notre pratique quotidienne ?.....	66
VI. CONCLUSION	67
VII. BIBLIOGRAPHIE	69

INTRODUCTION

I. Introduction

1. Historique

Quatre auteurs sont attachés à la découverte du lupus (1) .En premier, Laurent-Théodore Biett a décrit une dermatose localisée au visage comme érythème centrifuge mais sans la publier.

Ce sont Cazenave P.L.A et Schédel H.E, ses élèves, qui ont publié ses leçons en 1828 (2).

Puis, Ferdinand von Hebra, autrichien, décrit en 1845 une dermatose localisée à la face similaire à celle décrite par Laurent-Théodore Biett, et l'a dénommée la séborrhée congestive.

Pierre-Louis-Alphée Cazenav, en 1851, présente quatre malades atteints de la même affection, et porte l'attention sur le fait qu'il s'agit d'une variété de lupus, ce dernier est jusque-là une forme de tuberculose cutanée.

Pour éviter toute confusion, Il propose d'appeler cette variété « lupus érythémateux ». C'est Cazenave qui a ainsi introduit cette nouvelle notion sémantique, qui existe désormais dans la littérature.

Cependant c'est Moritz Kohn-Kaposi, qui anticipe à la connaissance d'une entité clinique, le lupus érythémateux systémique (LES), qui a progressivement acquis ses titres de noblesse, mais seulement quelques décennies plus tard, par le truchement de la médecine interne et de l'immunologie.

La suite de l'histoire est mieux connue : description des multiples manifestations viscérales, découverte des cellules dites de Hargraves en 1948 et du « facteur de Haserick » en 1949, qui ont donné au LES ses premiers critères biologiques, faits d'anticorps antinucléaires et leurs diverses spécificités antigéniques.

2. Présentation de la néphropathie lupique

L'atteinte rénale est l'une des complications les plus sévères du lupus érythémateux disséminé (LED), influençant le traitement et le pronostic de cette maladie systémique.

Elle est suspectée chez tout patient lupique présentant une insuffisance rénale, une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire ou une hypertension artérielle. La ponction biopsie rénale joue un rôle primordial, elle permet de poser le diagnostic de la néphropathie lupique (NL), d'éliminer ainsi les diagnostics différentiels, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement spécifique.

3. Importance du diagnostic précoce et précis de la néphropathie lupique

L'atteinte rénale présente une manifestation fréquente au cours du lupus érythémateux systémique (30–60 %). L'apparition d'une néphropathie lupique est un tournant important et sévère au cours de l'histoire naturelle du LES. Le diagnostic précoce de la néphropathie lupique permet d'instaurer un traitement précoce et une surveillance étroite de la fonction rénale pour éviter ces complications graves.

4. Présentation des critères ACR, SLICC et EULAR pour le diagnostic du lupus érythémateux systémique (LES)

Le lupus systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organes, une définition purement clinique de la maladie lupique est impossible, vu le polymorphisme de ses modes de présentation. D'autre part, la spécificité des anticorps anti-ADN est de 95% à 98% et leur sensibilité ne dépasse pas 70% donc une définition purement immunologique serait absurde. Cette hétérogénéité avait justifié l'élaboration de critères

de classification permettant essentiellement d'homogénéiser les groupes de patients lors de la réalisation d'essais thérapeutiques ou d'autres types d'études. Les premiers critères de classification de lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'association des rhumatologues américains (ACR), puis en étaient révisés en 1997. Devant les nombreuses limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012. Puis, l'EULAR a publié en 2019 une nouvelle classification pour obtenir une meilleure sensibilité et spécificité.

II. Revue de la littérature

1. Epidémiologie de la néphropathie lupique

Le LES est une maladie ubiquitaire qui touche toutes les populations avec une large prédominance chez la femme en âge de procréer et un sex-ratio femme/homme de 9 avant la ménopause, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux, plus particulièrement des œstrogènes. La race noire est particulièrement touchée avec une sévérité clinique plus importante (3) (4) (5) (6) .

Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence, la prévalence, la mortalité et la morbidité proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord ; moins de données sont disponibles en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie.

Cette maladie est fréquente chez la population asiatique, les afro-américains, les hispano-américains et les caribéens par rapport aux caucasiens (7),(8).

Les taux d'incidence annuels aux États-Unis vont de 2 à 7,6 pour 100 000.

La prévalence varie encore plus largement de 19 à 159 pour 100 000 selon la définition de LES utilisée, les méthodes de constatation des cas, la standardisation selon l'âge et l'origine raciale et ethnique de la population (9).

De même, les chiffres en Europe montrent une variation considérable avec des taux d'incidence annuels entre 1 et 4.9 pour 100 000 et une prévalence de 28 à 97 pour 100 000.

En France, la prévalence serait d'environ 35 personnes atteintes pour 100 000 habitants (10) .

En Afrique : La prévalence est de 15 à 60/100000 habitants/an en occident (11) (12), (13)

Cependant le nombre de cas rapporté par les séries africaines demeure infirme ; 49 cas en 15 ans en Côte d'ivoire (2004) (14) (15).

En Afrique subsaharienne, depuis les premiers cas rapportés à Dakar, quelques séries hospitalières sont de plus en plus publiées (16) (17) (18) (19).

Les difficultés diagnostiques liées au polymorphisme du tableau clinique pourraient être à l'origine d'une sous-évaluation, du fait d'un certain nombre de cas non diagnostiqués (20) .

Au Maroc, le lupus érythémateux semble affecter plus de 5 millions de personnes dans le monde et au moins entre 15 à 20 000 au Maroc.

Sa prévalence se situe entre 2 à 15 pour 1 000 selon les ethnies, avec une prédominance féminine (9 femmes pour un homme), un pic de fréquence entre 20 et 30 ans, un début avant 16 ans dans 10 à 15 % des cas, et des évolutions plus sévères pour les individus à faible niveau de vie (21).

Son incidence est estimée à 6.25 cas pour 100 000 habitants pour la population générale d'après une étude menée dans la région de Marrakech. Celles calculées chez le sexe féminin et masculin étaient respectivement de 11.29 et de 1.10 cas pour 100 000 habitants (22).

Pour remédier à cette sous-estimation de prévalence et d'incidence à cause des difficultés diagnostiques, nous tenons à détailler les diverses classifications à visée diagnostique.

2. Manifestations cliniques, biologiques du lupus érythémateux disséminé

a. Manifestations cliniques

i. Manifestations rénales

Le clinicien peut néanmoins être confronté à plusieurs situations cliniques révélant une néphropathie lupique (Tableau 1).

Ses manifestations cliniques varient de la protéinurie asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive.

20 à 30 % des patients atteints de néphropathie lupique évoluent vers une insuffisance rénale terminale en cinq à dix ans 23, 24.

En dehors de la glomérulonéphrite lupique, responsable d'une protéinurie détectable à la simple bandelette urinaire, il existe d'autres modes de présentation, comme les formes vasculaires (micro-angiopathie thrombotique (MAT) et syndrome des anti-phospholipides (SAPL)) ou interstitielles (syndrome de Gougerot-Sjögren). Il faut signaler l'existence d'atteintes rénales isolées et inaugurales, telle une glomérulonéphrite extramembraneuse sans symptôme extra rénal, précédant parfois de quelques années l'apparition d'un véritable lupus systémique.

La ponction biopsie rénale joue un rôle diagnostique, pronostique et dans le suivi (tableau 2).

La décision de la réalisation d'une biopsie rénale est une décision pouvant être complexe. Deux cas de figure peuvent se présenter :

Au diagnostic : en cas d'insuffisance rénale, la biopsie ne se discute pas, mais en dehors de cette situation évidente les indications sont moins bien établies. Certains

auteurs préconisent une biopsie chez les patients avec une protéinurie supérieure 1000mg/24h et un sédiment urinaire anormal. D'autres recommandent le recours à l'histologie en cas de protéinurie supérieure à 500mg/24h.

Au suivi : l'intérêt d'une deuxième biopsie rénale 6 mois après le diagnostic de NL a déjà été évalué. Les patients chez qui les index d'activités glomérulaires et d'immunofluorescence ne diminuaient pas à M6 sont ceux qui vont doubler leur créatine sérique au cours du suivi. Les différentes études montrent que le meilleur indicateur d'une bonne survie rénale à long terme est la réponse précoce au traitement qui est évaluée sur les données cliniques.

La classification des lésions rénales a subi plusieurs modifications. Une première classification de l'OMS a été publiée en 1974 et a posé les grandes lignes de la classification actuelle. Elle a ensuite été modifiée en 1982 puis 1995 et enfin en 2003 par « The International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) (tableau 2), qui permet de classer les atteintes glomérulaires en six différents types, en fonction des données de la biopsie rénale.

Tableau 1 : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique

Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique.			
Syndrome	Signes cliniques	Signes biologiques	Pathologie rénale
Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Symptômes extrarénaux du lupus	Protéinurie non néphrotique (0,5 à 3 g/24 h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et parfois hypertension artérielle	GN lupique classe III et IV
Syndrome néphrotique	Syndrome œdémateux, complication thromboembolique	Protéinurie massive (> 3 g/24 h), hypoalbuminémie (< 30 g/L) ; l'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes	GN lupique classe V (parfois classe III ou IV)
Syndrome de GN rapidement progressive	Symptômes extrarénaux du lupus, vascularite lupique, oligo-anurie dans certain cas	Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3 g/24 h)	GN lupique classe III (ou IV)
Micro-angiopathie thrombotique (MAT) et SAPL catastrophique	HTA sévère, signes neurologiques, thromboses artérielles ou veineuses	Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, parfois présence d'anticorps anticardiolipine ou anti-β2GPI ; la protéinurie est parfois minime, tout comme l'hématurie	Lésions de MAT et thromboses artérielles
Néphropathie tubulo-interstitielle	Syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren	Protéinurie de faible débit, leucocyturie, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB	Infiltration cellulaire interstitielle

GN : glomérulonéphrite ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides.

Tableau II : Classification ISN/RPN 2003 des glomérulonéphrites lupiques.

Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques.

Classe I : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence

Classe II : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence

Classe III : moins de 50% des glomérules sont atteints

Classe III (A) : lésions actives

Classe III (C) : lésions chroniques

Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques

Classe IV : plus de 50% des glomérules sont atteints

Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives

Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques

Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques

Classe IV-G (A) : lésions globales actives

Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques

Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques

Classe V : glomérulonéphrite extra-membraneuse

Classe VI : glomérulosclérose avancée (> 90% des glomérules détruits)

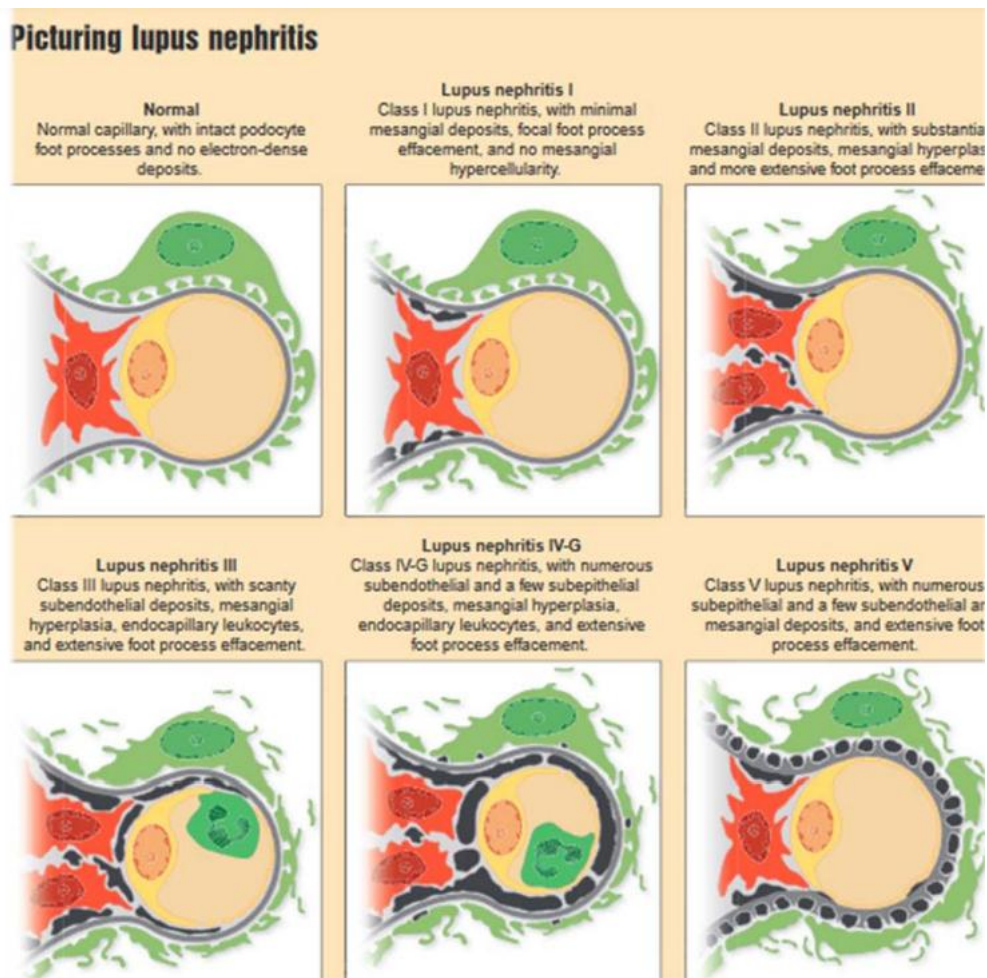


Figure 1 : illustration montrant l'atteinte glomérulaire selon la classification des néphropathies lupiques.

ii. [Manifestations rhumatologiques](#)

Elles sont souvent inaugurales. Des arthralgies aux arthrites vraies, le plus souvent aiguës que chroniques. Les polyarthrites aiguës touchent surtout les petites articulations des mains, des poignets, des genoux et des chevilles, parfois associées à des ténosynovites.

Rarement, il peut s'agir d'arthropathies déformantes liées à des lésions capsulaires et ligamentaires se traduisant par des subluxations réductibles des doigts appelées rhumatisme de Jaccoud.

Les manifestations osseuses, généralement plus tardives que les atteintes articulaires, sont de deux types :

- ostéonécroses aseptiques, touchant les têtes épiphysaires surtout des fémurs et des humérus.
- ostéopathie fragilisante (ostéoporose) parfois fracturaire, secondaire à une corticothérapie et à d'autres facteurs (carence en vitamine D, apport insuffisant en calcium, réduction de l'activité physique, ménopause précoce induite par un immunosuppresseur).

Les myalgies sont assez fréquentes alors qu'une myosite confirmée histologiquement est beaucoup plus rare.

iii. [Manifestations dermatologiques](#)

Les manifestations cutanéomuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique sont très caractéristiques et révélatrices de la maladie dans 20 à 30 % des cas et sont présentes dans 80 % des cas 26. Ces manifestations sont schématiquement classées en 3 groupes : (tableau 3).

- Les lésions lupiques avec atteinte histologique de la jonction dermo-épidermique.
- Les manifestations vasculaires.
- Les manifestations non lupiques non vasculaires

- Les lésions lupiques principalement observées au cours du LES sont des lésions de lupus érythémateux aigu. Les lésions de lupus subaigu ou chronique sont plus rares.

Le lupus cutané aigu comporte :

- L'érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
- Le lupus bulleux
- La nécrolyse toxique épidermique lupique
- L'éruption maculo-papuleuse lupique
- L'éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite

Le lupus cutané subaigu est défini par les lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies.

Les lésions chroniques (laissant des cicatrices) comprennent :

- Le lupus discoïde, le plus fréquent
- Le lupus timidus
- Le lupus engelure
- La panniculite
- Les lésions lupiques non spécifiques :

- Lésions vasculaires :

Certaines lésions vasculaires du LES sont très fréquentes telles que le syndrome de Raynaud, l'érythème palmaire ou périunguéal ne justifiant pas d'investigation complémentaire. D'autres plus rares tels les ulcères de jambes ou les lésions purpuriques

Un phénomène de Raynaud est présent chez 15 à 45% des malades pouvant précéder de longue date l'apparition du lupus systémique. L'apparition d'une nécrose digitale doit faire suspecter une thrombose ou une vasculite associée (27).

Le livedo est en fait significativement associé au cours du lupus à la présence d'anticorps antiphospholipides. Ce livedo est habituellement diffus à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets (livedo racemosa ou ramifié), localisés sur les membres et le tronc.

Les ulcères de jambes sont observés chez 3% environ des malades ayant un lupus systémique. Plus souvent, il s'agit d'ulcères superficiels en rapport avec une vasculite ou plus souvent une thrombose cutanée.

Des lésions d'urticaire ont été notées dans 4 à 13% des grandes séries de lupus systémique, correspondant histologiquement à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels dermiques.

➤ Manifestations non lupiques et non vasculaires :

Les manifestations non lupiques et non vasculaires forment un groupe hétérogène de manifestations dermatologiques dont certaines sont fréquentes, telle l'alopecie, alors que d'autres sont rares comme le lupus bulleux, la mucinose ou la pustulose amicrobienne. L'alopecie est une chute diffuse des cheveux, contemporaine des poussées de LES, peut donner au cuir chevelu un aspect clairsemé allant exceptionnellement jusqu'à l'alopecie totale.

Le lupus bulleux se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées, et qui disparaissent sans laisser de cicatrice. Très rarement, cette manifestation bulleuse peut être inaugurale de la maladie lupique.

Tableau III : Classification des manifestations dermatologiques de lupus (Classification de Gilliam et al.) 28

Lésions lupiques
● Lupus érythémateux aigu Érythème enespertilio Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse – prédominante dans les zonesphoto-exposées – atteinte des zones interarticulaires sur le dos desmains Lésions érosivesbuccales ● Lupus érythémateux subaigu Formeannulaire Forme psoriasiforme Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell) Lupus néonatal ● Lupus érythémateux chronique Lupusdiscoide – localisé(céphalique) – disséminé – buccal lichénoïde Lupustumidus Lupus à type d'engelures Panniculite lupique
Lésions vasculaires
Syndrome de Raynaud Érythralgie Livédo Ulcères de jambes Urticaire et oedème de Quincke Hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales Nécroses cutanées extensives Érythème palmaire, télangiectasies péri-unguéales Purpura Atrophie blanche ou pseudo-maladie de Degos
Manifestations non lupiques et non vasculaires
Photosensibilité, alopecie, lupus bulleux, mucinose papuleuse, anétodermie, calcifications, pustulose amicrobienne des plis

iv. Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neurologiques sont fréquentes, mais cliniquement très hétérogènes :

19 syndromes ont été définis par le collège américain de rhumatologie (12 syndromes neurologiques centraux et sept syndromes neurologiques périphériques).

Parmi les atteintes centrales les plus sévères, on distingue schématiquement :

- Les crises comitiales (15 %)
- Les manifestations focales dominées par les accidents vasculaires cérébraux constitués ou transitoires, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps antiphospholipides.

• Les manifestations diffuses : troubles mnésiques et cognitifs fréquents, mais généralement mineurs, troubles de conscience d'importance variable.

Les manifestations psychiatriques peuvent associer un syndrome hallucinatoire, syndrome délirant et syndrome confusionnel chez un sujet jeune ayant éventuellement d'autres signes de poussée lupique. Des syndromes catatoniques, des troubles de la personnalité ou obsessionnels compulsifs peuvent également se voir.

Les symptômes psychotiques comme les hallucinations visuelles ou auditives et les épisodes maniaques sont beaucoup moins fréquents que l'anxiété, l'insomnie ou l'irritabilité.

v. [Manifestations cardiaques](#) :

L'atteinte des trois tuniques est possible :

- péricardite
 - myocardite
 - valvulopathie mitrale ou aortique à type d'épaississement diffus ou localisé (endocardite de Libman–Sacks), fortement associée à la présence d'antiphospholipides.
- l'insuffisance coronarienne est rare, résultant de thromboses dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) et/ou d'une athérosclérose accélérée par la corticothérapie prolongée.

vi. [Manifestations vasculaires](#)

- le phénomène de Raynaud est fréquent (35 %).
- l'hypertension artérielle est souvent présente en cas de glomérulopathie grave, de forte corticothérapie, voire de microthromboses intrarénales ;
- les thromboses veineuses, artérielles, ou microvasculaires, sont parfois révélatrices, fortement associées à la présence d'anticorps antiphospholipides et spontanément récidivantes dans le cadre d'un SAPL.

vii. Manifestations respiratoires

On distingue :

- l'atteinte respiratoire la plus fréquente qui est l'atteinte pleurale avec ou sans épanchement (pleurite « sèche »). Elle est exsudative et lymphocytaire.
- plus rarement, l'hypertension pulmonaire : sa prévalence est estimée entre 2,8 % et 14 % au diagnostic en fonction des séries et des critères diagnostiques.
- les atteintes pulmonaires parenchymateuses de traduction clinique inconstante : toux, dyspnée, parfois hémoptysie ou anomalies auscultatoires.

La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LES traité impose d'écarter une origine infectieuse, notamment tuberculeuse.

Ces atteintes parenchymateuses peuvent être :

- pneumopathies interstitielles diffuses chroniques,
- pneumopathie lupique aiguë,
- hémorragie intra-alvéolaire (HIA),

le syndrome des poumons rétractés ou shrinking lung syndrome, rare, mais caractéristique du LES.

viii. Manifestations hépato-gastro-entérologiques

Les manifestations hépato-gastro-entérologiques rencontrées au cours du lupus sont : l'hépatomégalie, la dysphagie, les douleurs abdominales, parfois accompagnées de nausées, voire de vomissements. Elles relèvent de causes variées (ulcère gastroduodéal, péritonite, infarctus mésentérique, pancréatite, etc.).

Certaines manifestations sont toutefois liées à l'activité spécifique de la maladie :

- ascite dans le cadre d'une sérite, témoignant de l'activité de la maladie lupique ;
- pancréatite aiguë pouvant survenir au cours d'une poussée lupique inaugurale, notamment dans les formes pédiatriques ;

- entérite ou « vascularite » mésentérique lupique ;
- thromboses des vaisseaux digestifs dans le cadre du SAPL : syndrome de Budd–Chiari, thrombose mésentérique ou porte ;
- hépatopathie : hépatite lupique dont l'individualisation est discutable ;
- stéatohépatite (corticoïdes), hépatite médicamenteuse (acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines, méthotrexate, azathioprine, léflunomide, etc.), cholestase, atteinte vasculaire (foie cardiaque, pélioïse, hyperplasie nodulaire régénérative, artérite, etc.).

b. Manifestations biologiques

i. Hématologiques

- Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs positif immunoglobuline
- (IgG)–complément (5–10 %), souvent corticosensible, est parfois révélatrice.
- Les autres causes d'anémie (carence martiale, insuffisance rénale, érythroblastopénie, hypothyroïdie associée, microangiopathie thrombotique, syndrome d'activation macrophagique, etc.) sont plus rares ;
 - une leucopénie modérée, résultant d'une lymphopénie T et parfois d'une neutropénie est fréquente ;
 - une thrombopénie périphérique (15 % à 25 %) accompagne parfois les poussées et peut précéder le LES.
 - les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique (25 %).

ii. Immunologiques

Les anomalies sérologiques sont dominées par la présence de facteurs antinucléaires (FAN). Les FAN sont généralement dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Leur présence à titre élevé est pratiquement constante au

cours du LES, mais elle est peu spécifique, car également retrouvée dans d'autres connectivites, certaines hépatopathies et hémopathies, voire chez certains sujets sains.

Au cours du LES, divers aspects de fluorescence sont possibles :

- homogène : le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1 / 500 ;
- périphérique : rare, mais plus spécifique ;
- moucheté : lié à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles. Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites ;
- nucléolaire : rare dans le LES, plus fréquent dans la sclérodermie.

La présence de FAN ne constituant qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leur spécificité.

La recherche d'anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire (ou natif) par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test enzyme linked immunosorbent assay (Elisa), est un examen moins sensible (70 % à 85 %) que l'étude des FAN, mais beaucoup plus spécifique du LES.

Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-extractible nuclear antigens (ENA) ou extrait de cellules thymiques sont détectés par immunoprécipitation, Elisa ou Blot.

On en distingue divers types, parfois associés :

- anticorps anti-Sm, peu fréquents (20 %), mais hautement spécifiques ;
- anticorps anti-Ro/SSA, et anticorps anti-La/SSB plus rares, dirigés contre des antigènes nucléaires et cytoplasmiques, rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren et/ou du LES, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néonatal ;

- anticorps antiribonucléoprotéines (anti-RNP), présents dans 30 % des LES et constamment par définition dans le syndrome de Sharp (une forme de connectivite mixte).

Divers autoanticorps distincts des FAN sont souvent rencontrés : facteur rhumatoïde (20 %), anticorps antihématies, antiplaquettes, antilymphocytes, antipolynucléaires, anticorps antiphospholipides.

L'hypocomplémentémie est également fréquente.

3. Critères ACR pour le diagnostic du LES et de la néphropathie lupique

L'Association des rhumatologues américains (ACR) a défini des critères de classification de la maladie lupique en 1971 (29) puis révisés en 1982.

Les modifications apportées sont l'inclusion des critères immunologiques, absents initialement dans l'ACR 1971, à savoir les AAN, anti ADN et anti SM.

Le phénomène Raynaud a été exclu ainsi que l'alopecie vu la faible sensibilité et spécificité de ces deux manifestations. Les critères ACR 1982 ont une sensibilité de 96 % et une spécificité de 96 par rapport à l'ACR 1971.

Tableau IV : 30 les critères ACR 1982 du LES

***Critères diagnostiques du Lupus érythémateux systémique ·
critères de l'American Collège of Rhumatologie 1982***

4 critères sont nécessaires et suffisants pour conclure au diagnostic

Érythème malaire	Oui/Non
Lésions de lupus discoïde	Oui/Non
Photosensibilité	Oui/Non
Ulcérations buccales	Oui/Non
arthrite non érosive	Oui/Non
Pleurésie ou péricardite	Oui/Non
Atteinte hématologique (anémie hémolytique/lymphopénie <1500 /mm ³ /leucopénie < 4000/mm ³ à, thrombopénie <100 00000/mm ³)	Oui/Non
Atteinte rénale : protéinurie > à 0,5g/24h, cylindre urinaire	Oui/Non
Atteinte neurologique : convulsions, psychose, atteinte du SNC	Oui/Non
Présence d'un taux anormal anticorps antinucléaires	Oui/Non
Désordre immunologique (Ac anti ADN natif/sérologie vphilitique dissociée)	Oui/Non

Tableau V 31: Comparaison entre la sensibilité et spécificité des critères ACR 1982 et 1971

Table 1. Comparison of sensitivity and specificity of elements in the 1982 and 1971 patient database

Element	Sensitivity*		Specificity†	
	1982	1971	1982	1971
Malar rash	101/177 (57)	(64)	156/162 (96)	(98)
Discoid rash	31/177 (18)	(17)	161/162 (99)	(99)
Alopecia	99/177 (56)	(43)	143/162 (88)	(97)
Photosensitivity	76/176 (43)	(37)	155/162 (96)	(99)
Oral ulcers	47/177 (27)	(15)	155/162 (96)	(99)
Raynaud's	51/176 (29)	(20)	132/162 (81)	(99)
Arthritis	152/177 (86)	(86)	60/162 (37)	NA‡
Proteinuria	89/177 (50)	(61)	148/157 (94)	(82)
Urinary casts	64/176 (36)	(48)	152/157 (97)	(89)
Dementia	11/177 (6)	NA	160/162 (99)	NA
Seizures	21/177 (12)	(13)	160/162 (99)	(98)
Coma	8/177 (5)	NA	162/162 (100)	NA
Psychosis	22/176 (13)	(19)	161/162 (99)	(95)
Focal neurologic	21/177 (12)	(11)	155/161 (96)	(92)
Pleurisy	92/177 (52)	(60)	144/162 (89)	(91)
Pericarditis	31/177 (18)	(19)	155/162 (96)	(97)
Hemolytic anemia	31/176 (18)	(16)	160/161 (99)	(98)
Leukopenia	82/177 (46)	(40)	144/161 (89)	(94)
Thrombocytopenia	37/177 (21)	(11)	160/161 (99)	(98)
LE cells	58/79 (73)	(92)	46/48 (96)	(98)
Sm antibody	34/108 (31)	NA	59/62 (95)	NA
Serologic test for syphilis	19/129 (15)	(12)	80/80 (100)	(99)
Renal biopsy	57/69 (83)	NA	10/10 (100)	NA
Skin biopsy	47/69 (68)	NA	13/16 (81)	NA
Antinuclear antibody	174/175 (99)	NA	68/139 (49)	NA
DNA antibody	113/168 (67)	NA	84/91 (92)	NA
CH50	84/120 (70)	NA	33/47 (70)	NA
C3	88/137 (64)	NA	69/76 (91)	NA
C4	65/102 (64)	NA	33/51 (65)	NA
C2	0/0	NA	0/0	NA

* Sensitivity was determined on the SLE population and is expressed as the number of patients who were positive or abnormal for the element over the number of patients in whom the test was determined. Numbers in parentheses indicate percentages. Data from 1971 were obtained from Cohen et al (1), and only information on percentages was available.

† Specificity was determined on the control population and is expressed as the number of patients who were negative or normal for the element over the number of patients in whom the test was determined.

‡ NA = data not available from the 1971 criteria study.

Enfin, ont été élaborés les critères ACR en 1997. Les nouveautés apportées par cette classification sont l'inclusion des anticorps anti SM et anti phospholipides, et l'inclusion des ulcération naso pharyngées en plus des ulcérations buccales.

4. Critères SLICC pour le diagnostic du LES

Les critères SLICC ont été élaborés en 2012, validés par la présence de ≥ 4 critères dont au moins 1 clinique et 1 immunologique. Ils ont une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

Cette classification est plus détaillée (on passe de 11 critères à 17 critères), elle prend en compte les avancées récentes des connaissances sur le lupus. Il faut soit 4 critères comme précédemment, mais avec maintenant au moins 1 critère clinique et un critère immunologique, soit une atteinte rénale prouvée histologiquement (classification de l'ISN/RP de 2003) avec des anticorps antinucléaires ou des anticorps anti-ADN natif (les auteurs rappelant que la présence d'anticorps anti-ADN natif en l'absence d'anticorps antinucléaires est un phénomène rare qui doit généralement être interprété comme une erreur de laboratoire).

5. Critères EULAR pour le diagnostic du LES

Les nouveaux critères de classification EULAR/ACR utilisent les anticorps antinucléaires (ANA) comme critère d'entrée. La fièvre (non infectieuse) est le seul nouveau critère. Tous les items des critères ont maintenant des poids individuels et sont cotés de 2 à 10 (tableau 6). Dix points suffisent pour poser le diagnostic selon la classification EULAR.

Tableau VI : Critères EULAR dans le diagnostic du LES 32

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score.			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5g/24h$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

6. Comparaison des sensibilités des différents critères dans le diagnostic du LES

La sensibilité est déterminée sur une population de patients dont le statut « malade » est connu grâce au test de référence. C'est la probabilité (p) du résultat positif du test (T+) chez les sujets porteurs de la maladie (M+) telle qu'elle est définie par le gold standard appelée également taux de vrais positifs. Elle est utilisée quand :

- Le but de la démarche diagnostique est d'exclure la maladie.
- La maladie est d'autant plus curable que le traitement est plus précoce.
- Un résultat faussement positif n'a pas de conséquence sérieuse.
- La maladie est rare et l'on se trouve dans une situation de dépistage.

Les critères de l'ACR, du SLICC et de l'EULAR ont été établis pour le diagnostic général de la maladie, et non spécifiquement pour la néphropathie lupique.

Pour poser le diagnostic du lupus, l'ACR 1997 est plus sensible et spécifique selon les données de la littérature.

Tableau VII (30) : Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des 3 scores diagnostiques du LES selon la littérature.

	Sensibilité	Spécificité
Critères ACR 1997	96 %	96%
Critères SLICC 2012	94%	92%
Critères EULAR 2019	96%	93%

7. Score d'activité du LED : SLEDAI

Il a pour intérêt d'évaluer l'activité de la maladie lupique.

IL repose sur 24 variables, les résultats varient de 0 à 105.

Les manifestations décrites dans le tableau (VIII) sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents.

Tableau VIII : Score d'activité du LED : SLEDAI

Valeur	Manifestations	Définition	Score
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses	
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse	
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.	
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétinienne, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.	
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien	
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.	
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.	
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.	
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).	
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.	
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges	
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.	
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h > 5 GB/champ en l'absence d'infection	
4	Pyurie		
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.	
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales	
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.	
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.	
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire	
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire	
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse	
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³	
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.	

8. Principes du traitement selon les dernières recommandations des KDIGO 2023

Le traitement repose sur la classe retrouvée à la biopsie rénale.

a) Classe I / II :

Le traitement dépend de la protéinurie.

Si elle est d'ordre néphrotique, le traitement sera celui d'une podocytopathie type lésion glomérulaire minime. Cependant, il faut ajouter un traitement d'entretien à base d'immunosuppresseur en gardant une faible dose de corticoïdes à la fin des 6 mois de corticothérapie.

Dans le cas où la protéinurie est minime, le traitement immunosuppresseur sera guidé par les autres atteintes.

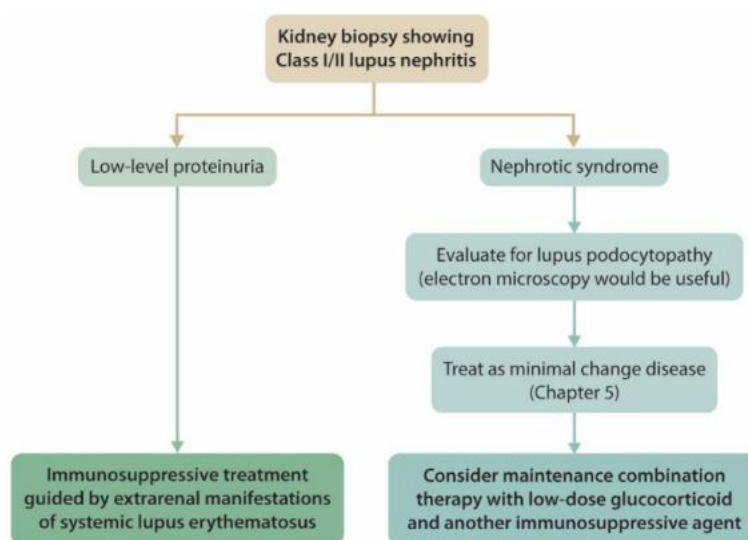


Figure 2 : Traitement Classe I / II selon KDIGO 2023

b) Classe III ou IV :

• Traitement d'attaque :

Il repose idéalement sur les analogues de l'acide Mycophénolique ou le Cyclophosphamide, ou le Belimumab associé à une faible dose de Mycophénolate Mofétil ou de Cyclophosphamide.

Un traitement d'attaque à base d'analogues de l'acide Mycophénolic associé aux inhibiteurs de calcineurine peut être utilisé si le DFG le permet.

Ces quatre immunosuppresseurs doivent toujours être associés à une corticothérapie.

La dégression de la corticothérapie doit se faire après amélioration de la fonction rénale et des manifestations extra rénales.

- Traitement d'entretien :

Un traitement d'entretien doit être entamé après le traitement d'attaque.

Il est recommandé de commencer par les analogues de l'acide Mycophénolic.

L'Azathioprine est une alternative aux analogues de l'acide Mycophénolic si intolérance à ce dernier ou inaccessibilité ou en cas de grossesse.

Pendant la durée d'entretien, la dose de corticoïdes doit être dégressée à la plus faible dose possible sauf quand le recours à une forte dose est requise pour manifestations extra rénales.

L'arrêt de la corticothérapie peut être envisagé chez les lupiques en rémission complète depuis plus de 12 mois.

c) Classe V :

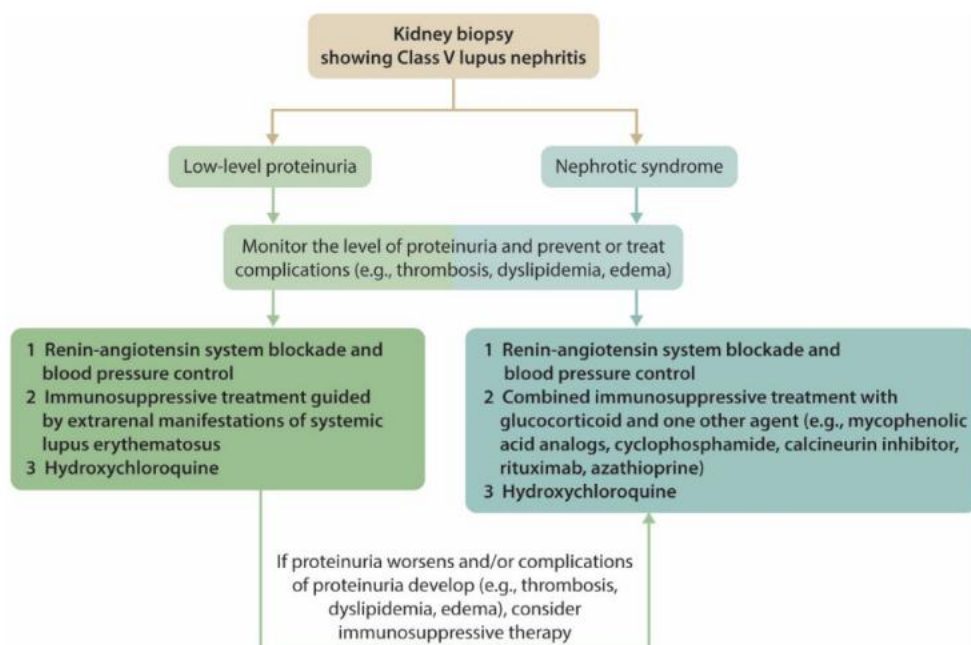


Figure 3: Traitement classe V selon KDIGO 2023

Le traitement dépend du degré de la protéinurie.

Il faut toujours prévenir et traiter les complications du syndrome néphrotique.

Si la protéinurie est faible, le traitement sera à base de bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) et hydroxychloroquine.

La mise sous immunosuppresseur sera guidée par les manifestations extra rénales.

Si la protéinurie est d'ordre néphrotique, en plus des bloqueurs du SRAA et de l'hydroxychloroquine, un traitement immunosuppresseur doit être considéré.

Il repose sur les mêmes molécules utilisées dans le traitement de la classe III ou IV.

Etant donné l'utilisation de fortes doses de corticoïdes et immunosuppresseurs, des mesures préventives doivent être prises quelque soit la classe.

il faut prévenir le risque cardio vasculaire, le risque infectieux, le risque de développer des cancers et les complications osseuses de la corticothérapie.

A côté de cela il faut limiter l'exposition au soleil et mettre sous contraception.

MATERIELS ET METHODES

III. Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique au sein du service de néphrologie du CHU HASSAN II Fès.

2. But de l'étude

Notre étude a pour but de comparer la sensibilité de l'ACR, SLICC et EULAR dans le diagnostic du lupus afin d'adopter la classification la plus pertinente dans notre pratique quotidienne.

3. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les biopsies réalisées au sein du service de néphrologie de Fès depuis janvier 2010 jusqu'à décembre 2022 en vue de comparer la sensibilité de ces scores.

4. Critères d'exclusion

Ont été exclues, les biopsies faites lors d'une rechute.

5. Recueil des patients

Les données des patients ont été recueillies à partir des dossiers et du logiciel de gestion informatisé HOSIX.

6. Test de référence

Le test de référence du calcul de la sensibilité a tenu compte de la décision du staff médical qui est une réunion quotidienne au service de néphrologie, ayant pour but de discuter les dossiers des malades hospitalisés et vus pendant la garde par les

médecins en cours de spécialité. Cette réunion se fait sous l'encadrement de quatre professeurs agrégés en néphrologie. La décision du staff médical pour définir les malades lupiques se base sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, immunologiques et anatomopathologiques.

7. Traitement des données

Les données socio-démographiques, clinico-biologiques et immunologiques ont été traitées par le logiciel SPSS.

RESULTATS

IV. Résultats

1. Présentation des résultats de l'analyse statistique

a) Données épidémiologiques

i. Age :

L'âge moyen dans notre population est de 38,81 années avec un écart type 12,5 années (17–76)

ii. Sexe :

Notre série comprend 21 hommes et 173 femmes avec un ratio homme/femme de 0.1.

iii. Couverture socio-économique :

Étant donné que le lupus est une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours, nous nous sommes penchés sur la couverture sociale des patients.

Dans notre série :

178 patients sont ramedistes (91,8%)

4 patients sont mutualistes de la CNSS (2,06%)

7 patients sont mutualistes de la CNOPS (3,6 %)

4 patients sont mutualistes des FAR (2,06%)

1 patient sans couverture social (0,5%)

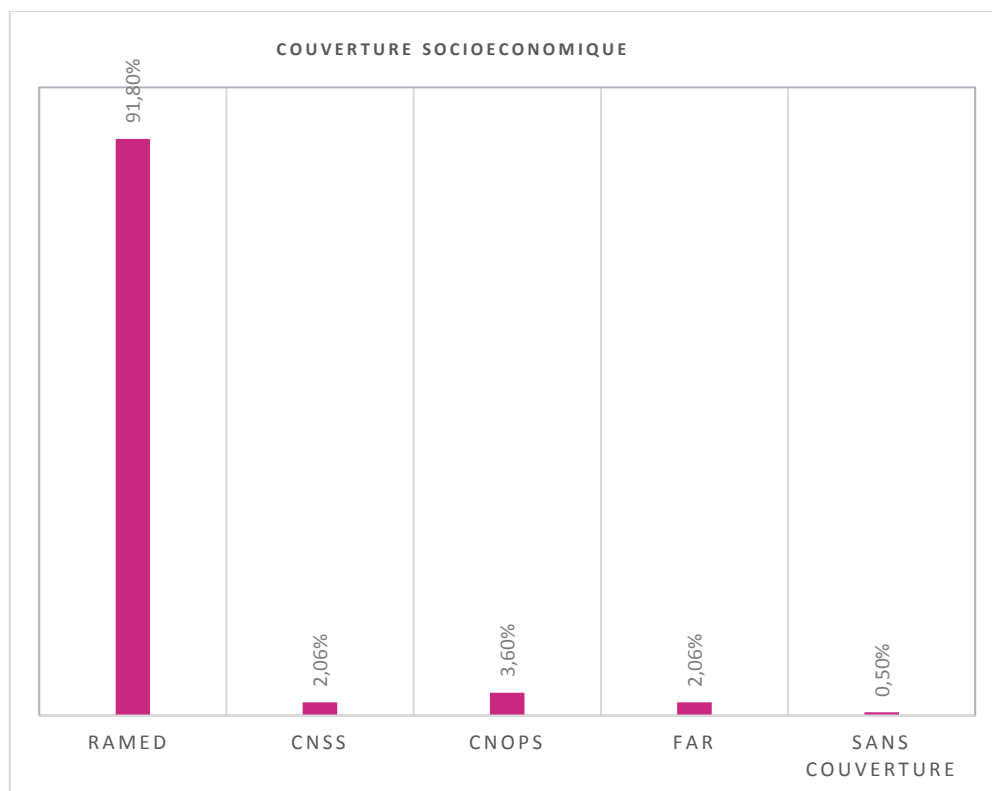


Figure 4 : Répartition des patients selon la couverture sociale reflétant le niveau socio-économique

a) Données cliniques

i. Signes généraux

Parmi nos patients, 20 patients ont présenté une fièvre soit 10 % de notre population.

ii. Atteinte rhumatologique

Dans notre série, 135 patients (69.6%) ont présenté des arthralgies inflammatoires contre 37 (19%) présentant une arthrite non érosive.

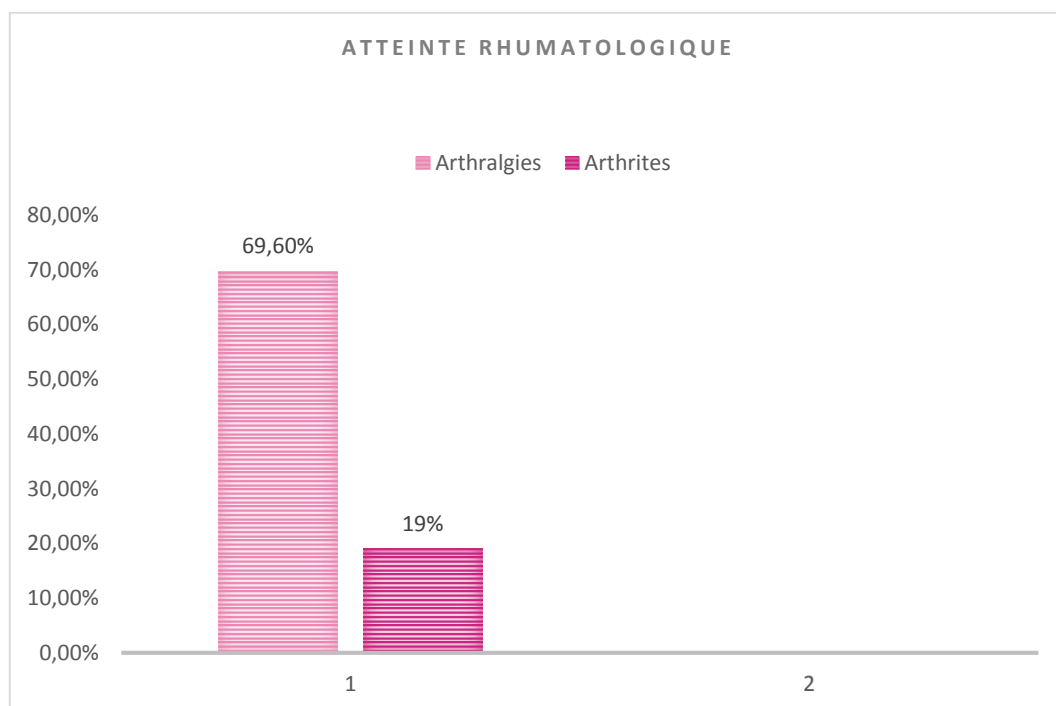


Figure 5: répartition de l'atteinte rénale dans notre population

iii. Atteinte dermatologique

Sur les 189 patients recensés, 103 patients ont présenté des manifestations aiguës (53,1 %) et 34 patients des manifestations chroniques (17,5%).

Parmi les 103 patients, 86 patients (44,3 %) ont présenté une photosensibilité et 12 patients (6,2%) un rash cutané–

Pour ce qui est des 5 patients restants, 3 ont présenté une nécrolyse toxique épidermique et 2 patients ont présenté une éruption maculo papuleuse lupique.

Toujours parmi les 189 patients recensés, 28 patients ont présenté une alopécie (14,4%).

11 patients (5,7 %) ont présenté des érosions et 8 patients (4,1 %) ont présenté des ulcérations buccales.

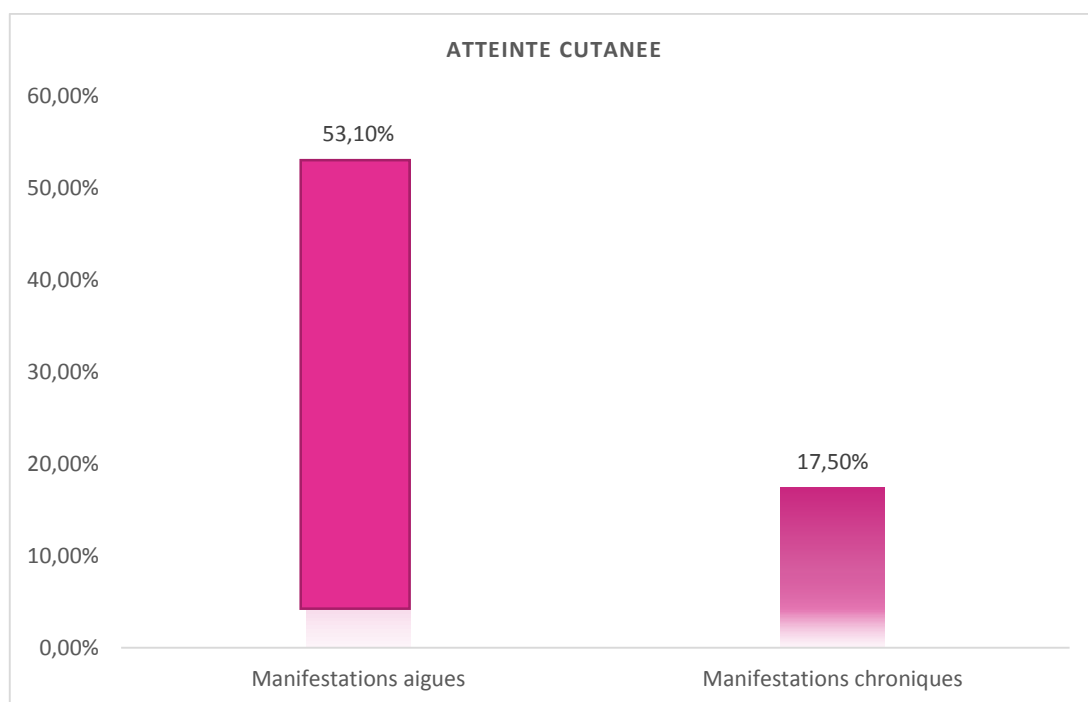


Figure 6 : Répartition des manifestations cutanées dans notre population

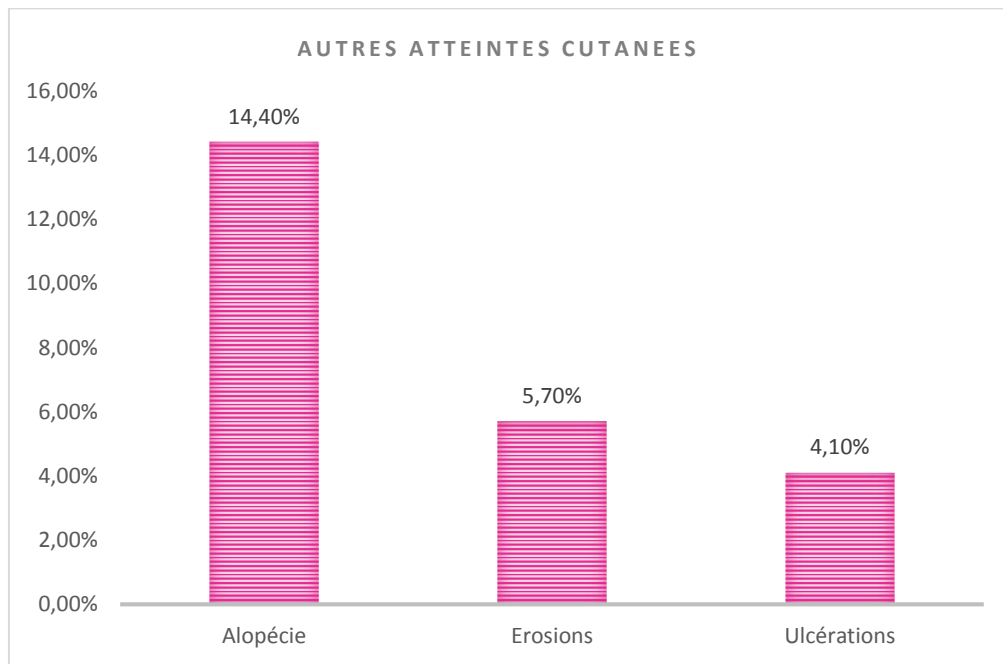


Figure 7 : Autres atteintes cutanées retrouvées dans notre population

iv. Néphropathie lupique

L'atteinte rénale était présente chez tous nos patients, 34 patients ont présenté une néphropathie lupique classe 1, 21 patients ont une néphropathie lupique classe 2, 53 patients ont une néphropathie lupique classe 3, 60 patients ont une néphropathie lupique classe 4, 16 patients ont une néphropathie lupique classe 5 et 10 patients ont une néphropathie lupique classe 6. (figure 8)

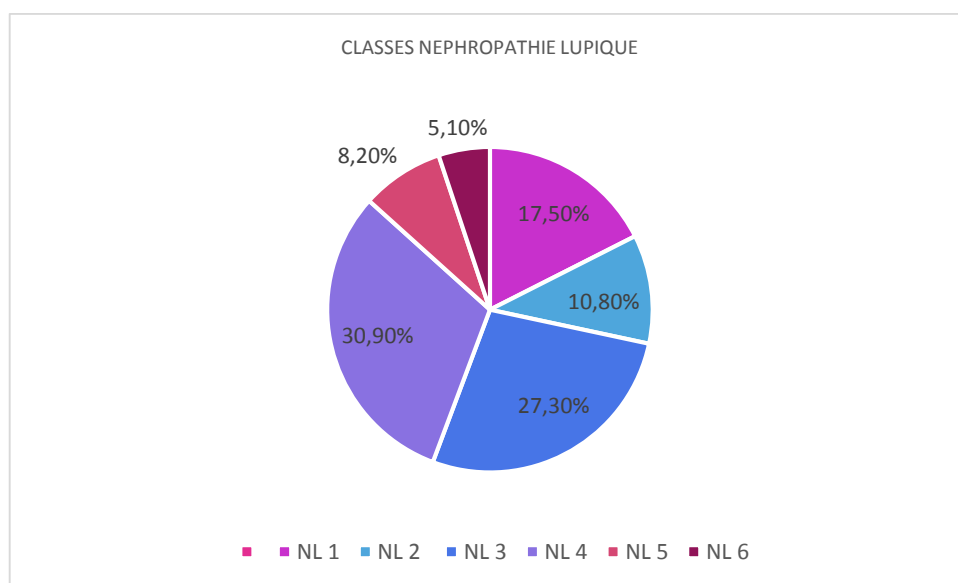


Figure 8 : Répartition des patients selon les classes de la néphropathie lupique

v. Atteinte neuro psychiatrique

L'atteinte neurologique a touché 35 patients (18 %), dont 15 ont présenté des convulsions, 10 ont présenté une psychose, 5 ont présenté une neuropathie périphérique et 5 patients ont présenté une mononévrite multiple.

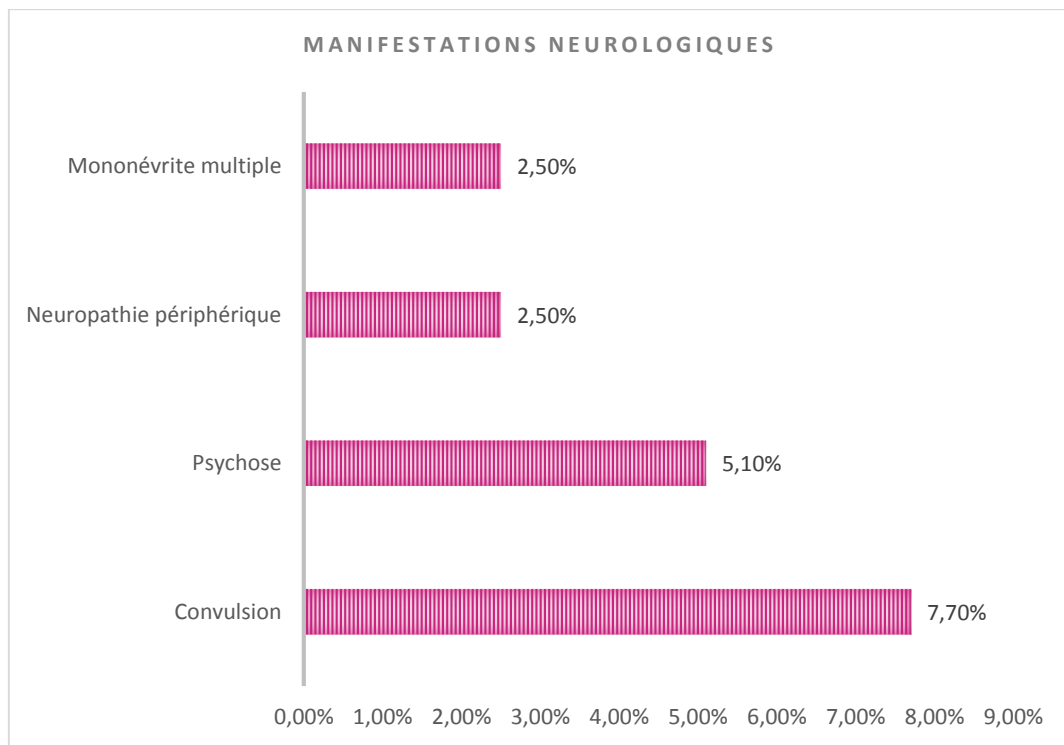


Figure 9 : Répartition de l'atteinte neurologique dans notre population

vi. Atteinte cardio vasculaire et respiratoire

L'atteinte cardio vasculaire et pulmonaire a touché 51 patients (26,3%), dont 30 ont présenté une péricardite et 21 ont présenté une pleurésie.

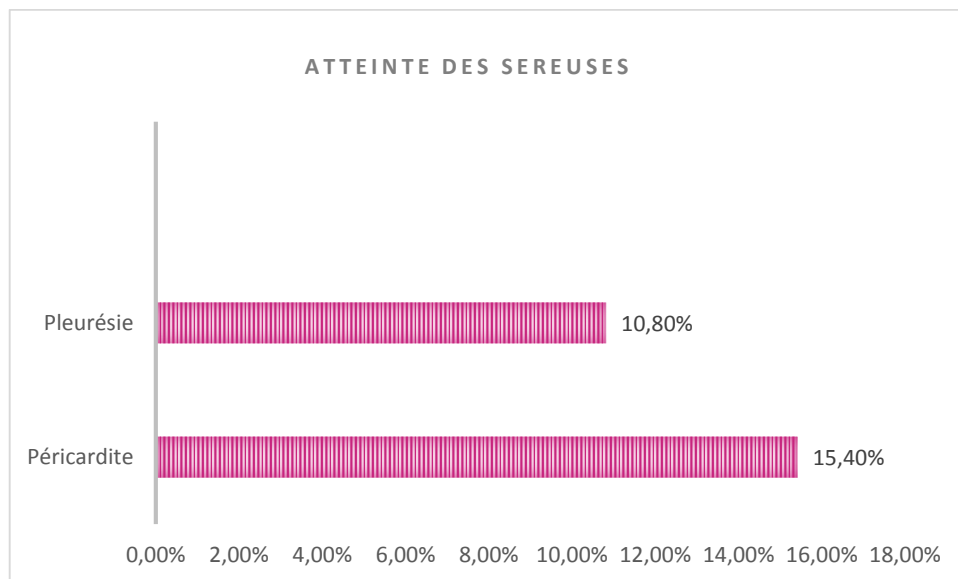


Figure 10 : Répartition de l'atteinte des séreuses dans notre population

b) Données biologiques

i. Manifestations hématologiques

L'anémie était présente chez 133 (68,6%), la thrombopénie chez 52 patients (26,8%) et la leucopénie chez 83 patients (42,8%).

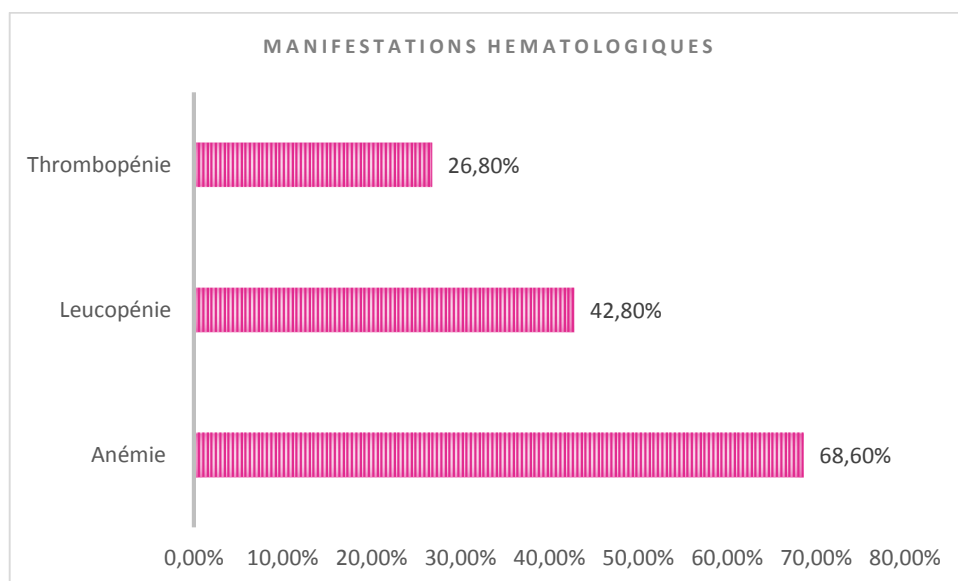


Figure 11: Répartition des atteintes hématologiques dans notre population

ii. Anomalies immunologiques

AAN et anti ADN

Les AAN étaient positifs chez 165 patients (85,1%), les anti ADN positifs chez 148 patients (76,3%), les anti Sm positifs chez 23 patients (11,9 %).

Anticorps anti-phospholipides

Dans notre série, 11 patients avaient des anticorps anti phospholipides (5,7 %), ces derniers étaient négatifs chez 26 patients (13,4%), et non faits chez 152 patients par faute de moyens.

Complément C3 et C4

Dans notre population, 99 patients ont soit un C3 ou un C4 positifs soit 51 % et 95 ont à la fois un C3 et un C4 positifs (42,8 %).

Le test de Coombs

Il n'a pas été réalisé chez la plupart de nos patients.

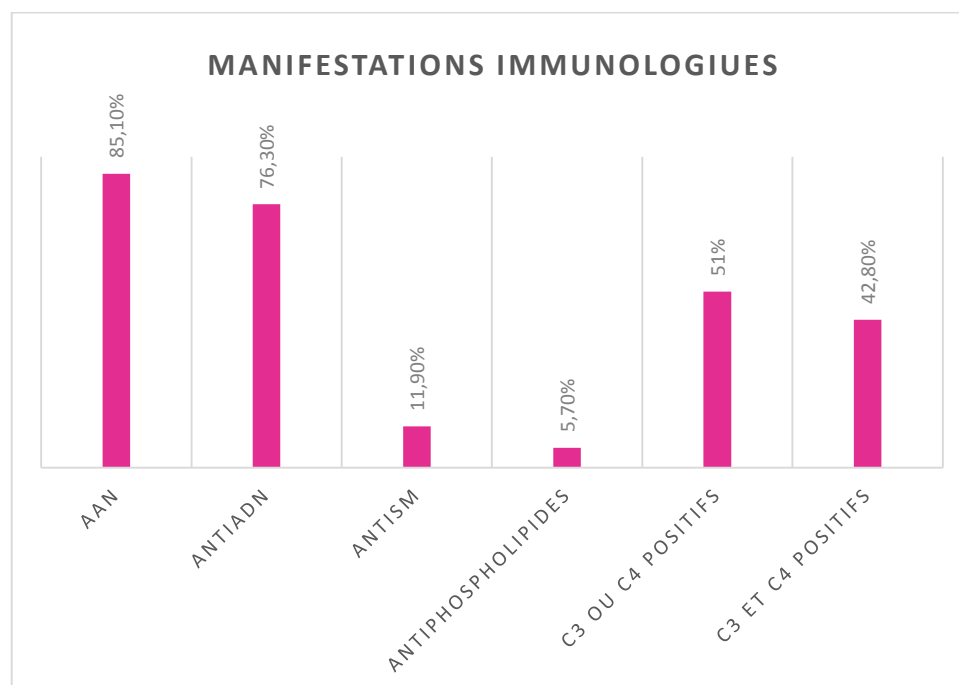


Figure 12 : Répartition des patients selon l'atteinte immunologique

2. Présentation des résultats analytiques

Le calcul de la sensibilité s' est basé sur la formule suivante :

$$\text{Sensibilité} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN}) \text{ et } \text{VPN}$$

Le calcul de la valeur prédictive positive s' est basé sur la formule suivante :

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

Tableau IX : Sensibilités et valeurs prédictives positives des trois scores dans notre série.

	SENSIBILITE	VPN
ACR	92 %	94%
SLICC	98 %	99%
EULAR	93%	89%

3. Comparaison des sensibilités des différents critères de classification du LES

Nos résultats ont permis d'obtenir une sensibilité plus élevée pour le SLICC suivi de la classification EULAR et enfin l'ACR.

Ce qui se rapproche aux données de la littérature où le SLICC a également la plus forte sensibilité, qui est de 96 % cependant il en est de même pour la classification ACR.

DISCUSSION

V. DISCUSSION

1. Comment se fait l'établissement des scores ?

Plusieurs scores sont utilisés dans les maladies auto-immunes notamment le lupus.

On distingue les critères diagnostiques, les critères de classification, les scores de suivi, les scores pronostiques qui nous permettent de dire si la maladie est grave et si elle peut être évolutive, les scores d'activité qui mesurent l'évolutivité et peuvent répondre aux questions : mon patient s'est-il amélioré ? aggravé ? et donc si dois-je changer de traitement ? et les scores de séquelles ou de dommages mesurant les atteintes irréversibles liées aux poussées antérieures. Les scores de qualité de vie qui abordent la maladie selon le malade.

Tous ces scores sont nés d'un besoin d'homogénéisation.

Ces critères diagnostiques doivent être bien différenciés des critères de classification. Les premiers permettent de différencier les patients souffrant d'une pathologie donnée des patients atteints d'une autre pathologie ou de la population générale, leurs objectifs est d'obtenir des patients comparables. Alors que les seconds sont utilisés pour déterminer, dans un groupe de pathologies, les différents types d'atteintes. Ils permettent de mieux comprendre la pathologie sans aider au diagnostic. Cette confusion est particulièrement fréquente dans le cas des vascularites (33). Les critères diagnostiques sont établis à partir d'un ensemble de critères.

Ils peuvent être déterminés par un ensemble d'experts ou par régression logistique ou partir d'une cohorte de patients représentative ou par une étude systématique de la littérature.

Ces critères doivent être discriminants, faciles à mesurer et reproductibles.

La validation interne doit être testée sur une cohorte de patients atteints qui correspondent au gold standard, celui-ci est bien défini par des praticiens assermentés. Elle est étudiée par la sensibilité et la spécificité.

Le choix du type de contrôles peut être réalisé soit parmi la population générale, soit parmi des patients souffrant de maladies apparentes. Ces sujets contrôles nous permettent de calculer la spécificité (34).

Les valeurs de validité externe quant à elle sont rarement mesurées, car elles dépendent de la prévalence de la maladie dans la population testée, et du fait de l'absence de travaux réalisés sur la population générale, la valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) sont rarement mesurées.

L'ensemble de critères doit être testé par une autre équipe sur un nouveau lot de patients. Une étape « facultative » de validation en condition courante peut être réalisée. (35).

Enfin, une dernière étape est systématiquement non réalisée dans le processus de création d'un score : la mesure de son efficience. C'est-à-dire qu'au-delà de sa validité scientifique, même si elle est vérifiée sur des patients de la « vie réelle », c'est l'étude de l'utilisation et de l'impact de celle-ci chez les praticiens que nous devons observer. Cette mesure d'efficience doit être réfléchie dès la conception du score, en définissant clairement le but qu'il poursuit (détections précoces de poussée, guider les changements thérapeutiques, justification de traitement coûteux ou novateurs). Ce n'est pour ainsi dire jamais fait, comme la délimitation du champ d'application (uniquement essais thérapeutiques ? Cohorte rétrospective ? Aide à la décision en pratique courante).

2. L'établissement des scores de classification du LES ACR, SLICC et EULAR

a. ACR :

Les premiers critères de l'ACR remontent à 1971 mais leur intérêt est limité. En 1982, après introduction de l'immunofluorescence indirecte (IF), les anticorps anti-Sm et les anti-ADN sont désormais utilisés (36).

Contrairement aux critères initiaux, ceux de 1982 ont bénéficié de travaux de validation sans que le « gold standard » ne soit réellement établi. En 1997, L'American College of Rheumatology les reprend à nouveau afin de mieux suivre les progrès de l'immunologie biologique. La notion de cellule « LE » est supprimée et la sérologie syphilitique dissociée est remplacée par la positivité d'un des tests pour les anti-cardiolipines. Ces modifications ont été réalisées grâce à un consensus d'experts et n'ont pas fait l'objet d'évaluation (37).

b. SLICC :

Pour pallier aux failles de la classification ACR, de nouvelles propositions de critères diagnostiques ont été proposés par le SLICC.

D'un point de vue méthodologique, les critères de classification ont été élaborés sur 702 patients évalués par des experts en utilisant le partitionnement récursif qui est une méthode statistique d'analyse multivariée. Cette technique a été par la suite affinée par les experts du SLICC. Le groupe SLICC a validé ainsi ses nouveaux critères de classification sur un nouvel échantillon dit « de validation », comprenant cette fois-ci 690 nouveaux candidats. Cette nouvelle classification entraînait moins d'erreurs que les critères de classification ACR (49 versus 70 ; $p = 0,008$), avait une plus grande sensibilité (94 % versus 86 % ; $p < 0,0001$) et une spécificité comparable (92 % versus 93 % ; $p = 0,39$). Dans l'échantillon de validation ($n = 690$), la classification du SLICC entraînait moins d'erreurs que la classification de l'ACR (62 versus 74 ; $p = 0,24$), avait une plus

grande sensibilité (97 % versus 83 % ; $p < 0,0001$), mais une plus faible spécificité (84 % versus 96 % ; $p < 0,0001$).

c. EULAR :

En 2017, l'EULAR et l'ACR se sont associés à un projet en quatre phases visant à développer des critères de classification plus sensibles et plus spécifiques (38),(39).

La première phase de ce projet a été conçue pour rassembler largement les candidats potentiels à travers le panel Delphi d'expert en lupus érythémateux disséminé et une étude de cohorte internationale de lupus systémique entre autres.

La deuxième phase consistait à réduire le nombre de candidats par la technique du groupe nominal.

La troisième phase concernait la définition des critères (basée sur la littérature) et la pondération (analyse de décision multiparamétrique) et la quatrième phase pour le test et la validation des critères par rapport à l'ACR 1997 et SLICC (40).

Ces critères reposent sur un système de notation pour chacun des critères cliniques et biologiques 41, et une positivité des anticorps antinucléaires (ANA) à un titre 1/80 ou plus par immunofluorescence comme critère d'entrée (42).

Le patient est ainsi classé atteint de lupus érythémateux disséminé si le score total est égal ou supérieur à 10.

Les critères EULAR ont été testés, simplifiés et validés dans une grande cohorte internationale ($n = 2.218$).

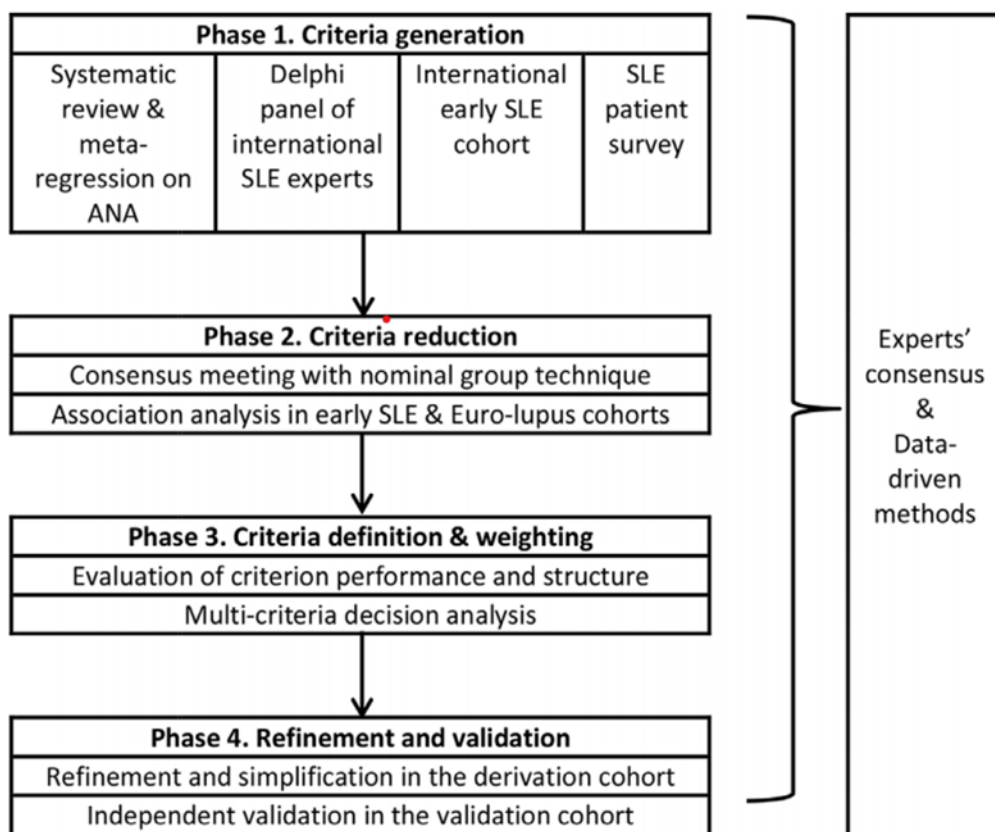


Figure 13: Etapes suivies pour l'élaboration des critères de l'EULAR du LES

3. Les changements apportés par ces classifications

Les principaux changements proposés par les critères du SLICC ont été l'élargissement des critères cutanés, articulaires, neurologiques et cutanés.

Les critères cutanés ont été élargis, de nouvelles entités ont été définies incluant la photosensibilité, le rash cutané et le lupus discoïde présents déjà dans l'ACR.

La 1^{ère} entité est le lupus cutané aigu, incluant l'érythème malaire, le lupus bulleux, la nécrolyse toxique épidermique lupique, l'éruption maculo-papuleuse lupique, l'éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite.

La 2^{ème} entité est le lupus cutané chronique qui inclut au moins l'un des critères suivants : le lupus discoïde classique localisé ou généralisé, le lupus hypertrophique ou verruqueux, la panniculite lupique ou lupus cutané profundus, le lupus chronique

muqueux, le lupus tumidus, lupus engelure ou la forme frontière lupus discoïde / lichen plan.

Enfin la 3^{ème} entité est le lupus cutané subaigu incluant les lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies.

L'alopecie non cicatricielle a été rajoutée aux critères dermatologiques et est un critère à part entière.

L'EULAR rejoint le SLICC en maintenant les critères du lupus cutané aigu et subaigu, cependant il ne garde parmi les critères cutanés chroniques que le lupus discoïde.

Concernant l'atteinte rénale, le rapport protéinurie/créatinine urinaire représentant une protéinurie > 500 mg/24 h est accepté pour le SLICC et l'EULAR au même titre que la protéinurie des 24 h.

Le critère articulaire a connu également des changements au fil du temps, le SLICC ne se limite plus aux arthrites non érosives de deux articulation ou plus comme ce qui est décrit dans l'ACR, mais inclut désormais toute arthralgie touchant plus de deux articulations. L'EULAR quant à lui est plus souple, il ne précise ni le type d'atteinte exigé ni le nombre d'articulations.

Les cytopénies sont désormais pour le SLICC et l'EULAR des critères individuels alors que la classification ACR comptait l'anémie, la leucopénie et la thrombopénie pour un seul critère.

Toutes les anomalies immunologiques incluant un titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, des anticorps anti-Sm positifs ou des anticorps antiphospholipides positifs (sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises à 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM) étaient confondus dans la classification de l'ACR, le SLICC individualise chaque anomalie à part entière, ce dernier inclut désormais le dosage du complément (C3, C4 et CH50) et le test de Coombs.

L'EULAR quant à lui, exige des AAN positifs comme critère d'entrée, cote chaque critère différemment, individualise les patients ayant et un C3 et un C4 consommés, et ceux ayant soit l'un soit l'autre, ne considère plus le test de Coombs comme critère du lupus (43).

Ainsi, toutes ces modifications ont mené aux sensibilités suivantes :

Une sensibilité de 96 % pour l'ACR et l'EULAR, et de 94% pour le SLICC.

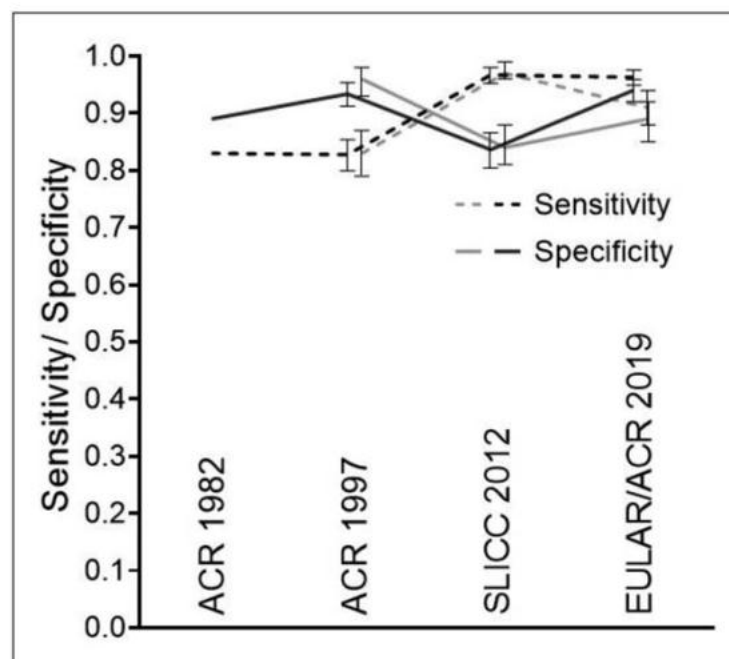


Figure 14 : Sensibilité et spécificité des différents critères de classification 44

4. L'élaboration du critère d'activité SLEDAI

Le SLEDAI a été élaboré en 1985, à partir d'une régression logistique des caractéristiques de 574 patients classés selon l'activité mesurée par 24 cliniciens. Il n'a été décrit et publié en détail par Bombardier et al qu'en 1992. Depuis, deux autres versions se sont succédées (SELENA-SLEDAI, SLEDAI 2000 ou SLEDAI 2K) 45. Il couvre 11 organes, pour lesquels le praticien répond à 24 items sur le mode binaire (oui/non). Le score maximal est de 105. Il présente une reproductibilité interindividuelle et intraindividuelle plutôt élevée au vu de sa simplicité de 79 % et 98 % respectivement 46. Le caractère courant des éléments cotés rend possible son calcul a posteriori notamment dans des études rétrospectives (47) (48) (49).

Les modifications apportées par le Safety of Estrogens in Lupus National Assessment (SELENA) sont : la rédaction d'un glossaire permettant une définition plus précise des atteintes neurologiques, l'ajout de certaines atteintes dont l'épisclérite. Il introduit la cotation d'atteintes chroniques, c'est à dire existantes depuis plus de 4 semaines, mais dont la présence persistante est un signe d'activité (protéinurie, alopecie, ulcérations muqueuses) (50).

La cohorte de 183 patientes n'était pas une cohorte de validation.

Le SLEDAI 2K a donc été écrit reprenant le score initial, mais cotant ces atteintes persistantes signant une activité même si elles ne sont pas apparues dans les derniers 10 jours. Il valide en réalité des modifications qui avaient été réalisées en pratique courante. Le SLEDAI 2K a été contrôlé sur une cohorte de 960 patients et est corrélé très fortement avec le score historique ($r=0,97$).

5. Implication sur notre population

Ces différentes améliorations apportées par les classifications SLICC et EULAR concernant les critères articulaires, neurologiques et dermatologiques , ont respectivement permis d'obtenir 135 patients (69.6%) répondant au critère articulaire contre 37(19%) uniquement pour l'ACR. Suivant ces mêmes modifications, 35 patients (18 %) répondent au critère neurologique du SLICC contre 25 (12,8%) pour l'ACR et l'EULAR. Enfin, le SLICC et l'EULAR ont permis de diagnostiquer plus de patients atteints de manifestations dermatologiques du lupus dont 103 atteints de manifestations aiguës (53,1%) et 34 atteints de manifestations chroniques (17,5%) contre 98 (50,5%) atteints soit de photosensibilité ou de rash cutané qui ne sont autres que des sous entités des manifestations aiguës.

6. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature

1. 1^{ère} étude : (51)

Une étude a été menée au service de rhumatologie pédiatrique du CHU de Rio de Janeiro entre 2000 et 2017 incluant les enfants atteints de LES et des enfants témoins atteints d'autres pathologies rhumatismales, tous deux avec des AAN supérieur à $\geq 1/80$.

Ces enfants ont été soigneusement choisis par des rhumatologues pédiatres ayant au moins 20 ans d'expérience (52), (53).

Les patients présentant un syndrome de chevauchement, ou ayant une durée de suivi de moins d'un an ont été exclus.

La collecte de données a été faite de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients par deux des auteurs et examinée par les trois autres auteurs .Les divergences ont été résolues après discussion en staff médical. Les scores ACR

1997, SLICC et EULAR ont été calculé pour tous les patients (cas et témoins) à leur première consultations et après un an de suivi.

L 'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS.

Ainsi suivant les critères d 'inclusion et exclusion, cette étude a inclus 122 patients atteints de LES dont 82,8% de sexe féminin, avec un âge médian d'apparition de 10,32 ans (2,8 – 17.1) et une durée médiane de suivi de 6,0 ans. Le nombre des patients témoins était de 89 patients dont 75,3% de filles avec un âge médian de début de 9 ans et durée médiane de suivi de 6 ans.

Les patients témoins étaient atteints d 'arthrite juvénile idiopathique, de dermatomyosite sclérose systémique juvénile, syndrome de Sjogren, de syndrome des anti phospholipides ou vascularites.

Le calcul et la comparaison des performances (sensibilité et spécificité) de ces trois scores a été faite lors de la première consultation et au bout d 'un an de suivi des malades et des témoins.

a. Evaluation des performances à la première consultation :

 ACR versus SLICC :

Le SLICC avait une meilleure sensibilité comparée à l 'ACR (89.3% versus 70.5%, $p < 0.001$), mais pas de différence de spécificité (80.9% versus 83.2%, $p = 0.791$).

 ACR versus EULAR :

Aucune différence statistiquement significative de sensibilité ni de spécificité entre l 'ACR et l 'EULAR avec respectivement une sensibilité et une spécificité de 76,2% contre 70,5% ($p = 0,189$) ; et 87,6% contre 83,2% ($p = 0.424$.)

SLICC versus EULAR :

La sensibilité du SLICC plus élevée a persisté (89,3% contre 76,2%, $p < 0,001$) et il n'y avait aucune différence de spécificité (87,6% contre 80,9% pour SLICC, $p = 0,109$).

b. Evaluation des performances après un suivi d'un an :

ACR versus SLICC

La sensibilité et la spécificité de l'ACR et du SLICC étaient respectivement de 97,5% contre 95,1% ($p = 0,250$) et de 76,4% pour les deux ($p = 0,999$).

ACR versus EULAR

IL n'y avait aucune différence statistiquement significative de sensibilité (91,0% contre 95,1% pour l'ACR 1997, $p = 0,063$) ni de spécificité (83,2% contre 76,4% pour ACR 1997, $p = 0,146$).

SLICC versus l'EULAR

La sensibilité SLICC plus élevée a persisté (97,5% contre 91,0%, $p = 0,008$). Il n'y avait aucune différence de spécificité (83,2% contre 76,4% pour SLICC, $p = 0,146$).

Tableau X: tableau résumant la sensibilité et spécificité des classifications ACR, SLICC et EULAR lors de la première consultation de rhumatologie pédiatrique CHU Rio dei

Janeiro

Tableau 4 Mesures de performance pour l'ACR 1997, le SLICC et les nouveaux critères EULAR / ACR, au départ / première visite

Système de classification	Point de coupure	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	PPV (%)	VAN (%)	Précision du point de coupure (IC 95%)
ACR 1997	≥ 4	70,5%	83,2%	85,2%	67,3%	75,8
	Critères	(61,6 - 78,4)	(73,7 - 90,3)			(69,5 - 81,4)
EULAR / ACR	Le total	87,7	67,4	78,7	80,0	79,2
	But $\geq$ dix	(80,5 - 93,0)	(56,7 - 77,0)			(73,0 - 84,4)
	Le total	76,2	87,6	89,4	72,9	81,0
	But ≥ 13	(67,9 - 83,5)	(79,0 - 93,7)			(75,1 - 86,1)
SLICC	≥ 4	89,3	80,9	86,5	84,7	85,8
	Critères	(82,5 - 94,2)	(71,2 - 88,5)			(80,3 - 90,2)

IC 95 - Intervalle de confiance à 95%, PPV valeur prédictive positive, NPV valeur prédictive négative, ACR Collège américain de rhumatologie, SLICC Critères des cliniques collaboratrices internationales de lupus systémique, EULAR / ACR Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) / ACR

Tableau XI : Tableau résumant la sensibilité et spécificité des classifications ACR, SLICC et EULAR lors de la consultation à 1 an de suivi au service de rhumatologie pédiatrique

CHU Rio dei Janeiro

Tableau 5 Mesures de performance pour l'ACR 1997, le SLICC et les nouveaux critères EULAR / ACR, à un an de suivi

Système de classification	Point de coupure	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	PPV (%)	VAN (%)	Précision du point de coupure (IC 95%)
ACR 1997	≥ 4 critères	95,1 (89,6 - 98,2)	76,4 (66,2 - 84,8)	84,7	91,9	87,2 (81,9 - 91,4)
EULAR / ACR	Score total ≥ dix	95,1 (89,6 - 98,2)	58,4 (47,5 - 68,8)	75,8	89,7	79,6 (73,6 - 84,8)
	Score total ≥ 13	91,0 (84,4 - 95,4)	83,2 (73,7 - 90,3)	88,1	87,1	87,7 (82,5 - 91,8)
SLICC	≥ 4 critères	97,5 (93,0 - 99,5)	76,4 (66,2 - 84,8)	85,0	95,8	88,6 (83,6 - 92,6)

IC 95 - Intervalle de confiance à 95%, PPV valeur prédictive positive, NPV valeur prédictive négative, ACR Collège américain de rhumatologie, SLICC Critères des cliniques collaboratrices internationales de lupus systémique, EULAR / ACR Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) / ACR

2. 2ème étude (54)

Trois centres européens ont mené une étude visant à comparer les performances de l'ACR et l'EULAR.

Cette étude a inclus le centre de néphrologie pédiatrique du Great Ormond Street Hospital de Londres, le centre Instituto Gianni na Gaslini à Genève de rhumatologie pédiatrique et le centre de l'université Hacettepe d'Ankara.

Cette étude rétrospective a inclus 154 enfants lupiques entre janvier 2000 et décembre 2012 dont l'âge moyen est de 12,7 années. Les patients témoins étaient au nombre de 123 dont l'âge moyen était de 8,9 années. Ils étaient atteints d'une pathologie autre que le lupus mais avec des AAN positifs. L'analyse des données a été faite par le PASW 18.0 Windows .

La sensibilité et la spécificité de l'ACR étaient respectivement de 76.6% et 93.4% contre 98.7% et 85.3% pour le SLICC.

Ainsi la sensibilité du SLICC est significativement meilleure ($p < 0.001$) par rapport à l'ACR mais il en est pas de même pour sa spécificité.

3. 3^{ème} étude (55) :

Une autre étude a été menée à l'unité de rhumatologie pédiatrique à l'institut de puériculture et pédiatrie de l'université de Rio de Janeiro entre 2010 et 2015 en vue de comparer la sensibilité et la spécificité de l'ACR, de la classification Boston Weighted (BW) et du SLICC.

Cette étude a inclus 173 patients de moins de 18 ans, 81 cas atteints de lupus et 92 patients contrôles. La comparaison des performances de ces trois scores a été faite à la première consultation puis après un an de suivi.

Les résultats ont montré une sensibilité meilleure du SLICC par rapport à l'ACR (82.7% contre 58%, $P < 0.001$) et également après un an de suivi (96.3% vs 91.3%, $P = 0.125$).

4. 4^{-ème} étude :(56)

Une étude prospective britannique a été menée entre 2006 et 2017, incluant des enfants atteints de lupus érythémateux de 21 centres différents remplissant les critères de l'ACR et du SLICC avec des fois des enfants ayant une forte suspicion de lupus sans forcément remplir tous les critères.

Cette étude a inclus 226 patients dont l'âge médian du diagnostic était de 12.8 années (2.0–17.9) avec un sexe ratio de 5,1. La durée médiane du suivi était de 3,6 années.

Cette étude a conclu que le SLICC est plus sensible que l'ACR non seulement au moment du diagnostic (92.9% versus 84.1% $p < 0.001$) mais également après une année de suivi (100% versus 92.0% $p < 0.001$).

7. Limites des trois scores

a. La classification ACR

Ces critères 1997 ont été beaucoup critiqués, on leur reproche leur incapacité à reconnaître les formes « non systémiques » des lupus, dont le lupus cutané chronique isolé.

Également, ils apportent peu de précision concernant l'atteinte neurologique. Ils ont exclu les atteintes articulaires érosives. Ils ne précisent pas les seuils de positivité des facteurs immunologiques. Et enfin, les atteintes cutanées ont un poids démesuré dans les critères puisqu'à elle seules, elle représentant 4 critères sur 11. 57

b. La classification SLICC

Ce que l'on reproche à cette classification est la non exclusion des patients ayant un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) primaire. Nous avons déjà souligné en 1992, le fait que les patients ayant un SAPL primaire pouvaient remplir 6 critères de l'ARA. 58

Les patients ayant un SAPL primaire peuvent maintenant théoriquement remplir 9 critères du SLICC. Cette limite est particulièrement vraie dans le contexte de SAPL artériel (59) voire de syndrome catastrophique des anti-phospholipides.

Les critères concernés sont les ulcérations nasales (60), l'épanchement pleural satellite d'une embolie pulmonaire (qui n'est pas un critère d'exclusion), la protéinurie 61, les convulsions, l'anémie hémolytique (le caractère auto-immun n'étant pas requis dans les critères du SLICC); la thrombopénie, les anticorps antinucléaires (le taux ne devant pas dépasser 1/320^e pour pouvoir parler de SAPL primaire et bien sûr la biologie anti-phospholipides.

Si on ajoute à cela la faible spécificité de la photosensibilité, de la lymphopénie, du taux bas de C4 (déficit congénital plus fréquent dans cette population), voire la

possibilité d'avoir un C3 bas au cours du SAPL primaire (62), il est facile de classer à tort un patient ayant un SAPL primaire comme ayant un lupus systémique.

Les conséquences thérapeutiques d'une telle méprise peuvent être particulièrement dramatiques.

c. La classification EULAR

Les limites indiquées par les auteurs étaient la possible classification erronée des patients présentant des syndromes qui se chevauchent et la non-inclusion de nouveaux biomarqueurs (63).

D'autres auteurs ont souligné que le manque de données détaillées sur l'expression longitudinale de l'ANA pourrait affecter l'application des critères de classification dans lesquels l'expression d'ANA est le point d'entrée (64).

Par ailleurs, pour toutes ces classifications, les cas ont souvent été bien décrits, il en est pas de même pour les malades témoins. On ne sait que récemment dans les articles publiés s'ils sont atteints ou non de maladies auto immunes, mais souvent on n'ignore dans quelles proportions, ni comment ils ont été défini ni leur gravité, etc..

Ceci ressort dans les résultats différents obtenus après comparaison ultérieure des performances, ceci probablement revient aux choix des contrôles 65.

Le gold standard est fréquemment convenu par un centre expert, ce qui semble le moindre mal selon recommandations émises par l'EULAR pour la création de ce type de critères (66), (67). Cependant, on peut regretter que le type de patients ne soit pas mieux décrit, que les experts ne soient pas plus clairement nommés.

Enfin, même si, dans les classifications récentes la méthodologie est plus claire, on regrettera toujours que le choix et la pondération des critères soit plus habituellement réalisée par des experts que par une revue exhaustive de la littérature et une pondération sur une régression logistique à partir d'une cohorte de patients. Il existe, dès 1990, une alternative connue, qui permettrait de s'affranchir la

problématique de pondération des critères et de la limitation temporelle posée par une liste

prédéfinie. Par exemple, d'authentiques patients lupiques peuvent mettre jusqu'à 10 ans pour réunir les 4 critères 68. Plutôt que d'exiger la présence sans limitation de temps de quatre des 11 critères, il a été proposé des arbres décisionnels partant des critères individuels ayant la meilleure précision pour un critère donné. La précision est définie par le rapport entre nombre de patients malades et de témoins correctement identifiés avec le critère en question, sur le nombre total de malade et de témoins. L'arbre est construit en ajoutant successivement des critères connus comme étant performants. Ces arbres ont souvent des qualités intrinsèques supérieures à leur équivalent sous forme de liste. C'est le cas des arbres créés en 1990 par l'ACR parallèlement aux listes connues pour le diagnostic des vascularites nécrosantes des petits vaisseaux. Leur performance est systématiquement meilleure (69).

7. Les critères de classification ne sont-ils finalement pas utilisés à tort dans notre pratique quotidienne ?

L'objectif des critères de classification n'est jamais clairement défini, ont-ils un but diagnostic dans la pratique clinique ou seraient ils établis dans un but d'essais thérapeutiques ou d'étude épidémiologique ?

Seul l'ACR en 1990 avait clairement limité l'utilisation de sa classification à la recherche (70), (71) , (72), (73) .

CONCLUSION

I. CONCLUSION

Il est vrai que notre étude a abouti aux mêmes résultats retrouvés dans la littérature, cependant ces critères de classification qui ont fait l'objet de comparaison ne sont pas des critères diagnostiques à utiliser exclusivement à l'échelon individuel, c'est le sens clinique du médecin qui doit toujours prévaloir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Holubar, K, and B Maurer. "Concernant l'éditorial de E. Grosshans et R. Tomb: 1492–1992: Il y a 500 ans Christophe Colomb redécouvrait L'Amérique. De la redécouverte des dermatoses déjà décrites" [Apropos of the editorial by E. Grosshans and R. Tomb: 1492–1992: 500 years ago Christopher Columbus rediscovered America. Rediscovery of dermatoses already described]. *Annales de dermatologie et de venerologie* vol. 119,6–7 (1992): 489–91.
2. Martin PR. Dictionnaire biographique des dermatologues et syphiligraphes de France. 2ème éd. Angers: Éditions du Martinet; 2003.].
3. McCarty, D J et al. "Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences." *Arthritis and rheumatism* vol. 38,9 (1995): 1260–70. Colangelo, Kim et al. "Self-reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and fibromyalgia." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 50,4 (2011): 703–8.
4. Colangelo, Kim et al. "Self-reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis and fibromyalgia." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 50,4 (2011): 703–8.
5. Durán, Sergio et al. "Poverty, not ethnicity, accounts for the differential mortality rates among lupus patients of various ethnic groups." *Journal of the National Medical Association* vol. 99,10 (2007): 1196–8
6. Tsokos, George C. "Systemic lupus erythematosus." *The New England journal of medicine* vol. 365,22 (2011): 2110–21.
7. Pons-Estel, Guillermo J et al. "Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 39,4 (2010): 257–68.
8. Peter H Schur, MD Bevra H Hahn, MD Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus April, 2019

9. Kaul, Arvind et al. "Systemic lupus erythematosus." *Nature reviews. Disease primers* vol. 2 16039. 16 Jun. 2016,
10. Chae, David H et al. "Discrimination and Cumulative Disease Damage Among African American Women With Systemic Lupus Erythematosus." *American journal of public health* vol. 105,10 (2015): 2099–107.
11. López, P et al. "Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features." *Lupus* vol. 12,11 (2003): 860–5. Mok, C C, and C S Lau. "Lupus in Hong Kong Chinese." *Lupus* vol. 12,9 (2003): 717–22.
12. Mok, C C, and C S Lau. "Lupus in Hong Kong Chinese." *Lupus* vol. 12,9 (2003): 717–22.
13. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. EMC rhumatologieorthopédie 2005; 1–32.)
14. Kombate, K et al. "Le lupus systémique à Lomé, Togo" [Systemic lupus erythematosus in Lomé, Togo]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial* vol. 68,3 (2008): 283–6.
15. Daboiko JC, Gueret M, Eti E, Ouali B, Ouattara B, Gbané M, Kouakou NM. Profil clinique et évolutif du lupus érythémateux systémique à Abidjan : a propos de 49 cas colligés au CHU de Cocody. *Med Afr noir* 2004 ; 51: 143–6
16. BASSET A., HOCQUET P., SOW A.M., RICHIR C.L. A propos d'un cas de lupus érythémateux disséminé. *Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lgue Frse*, 1960 ; 5 : 172–5.
17. Iba Ba J, Nzenze JR, Biteghe B, Missounga L, Bignoumba Ibouili R, Moussavou Kombila JB et coll. Profil clinique, biologique et évolutif du lupus systémique en milieu hospitalier à Libreville. *Médecine d'Afrique Noire* 2011;5812:551–559
18. Fall S, Pouye A, Ndiaye FS, Ndongo S, Leye Y, Dioum A et coll. Présentation initiale du lupus érythémateux systémique au Sénégal. *Médecine d'Afrique Noire* 2011; 5803:156–160

19. Daboiko JC, Gueret M, Eti E, Ouali B, Ouattara B, Gbane M et coll. Profil clinique et évolutif du lupus érythémateux systémique à Abidjan : à propos de 49 cas colligés au CHU de Cocody. *Médecine d'Afrique Noire* 2004;5103:143–146
20. Johnson, A E et al. “Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community.” *Lancet (London, England)* vol. 347,8998 (1996): 367–9.
21. Saïd EL KETTANI Profil épidémiologique du lupus érythémateux systémique dans un cabinet libéral de Médecine Interne 2017 :03–05
22. F. Z. ELHATTAB, L. ESSAADOUNI Incidence du lupus systémique à Marrakech 2013 :108–13
23. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus : clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 ; 38(10) : 953–8. Epub 1999/10/27
24. Markowitz GS, D’Agati VD. Classification of Lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. (2009) May ; 18 (3) : 220–225.
25. Richard L. Pullen, Jr., EdD, MSN, RN, CMSRN. Managing lupus nephritis
26. Y. Ben Ariba, F. Ajili, S. Sayhi, N. Boussetta, B. Arfaoui, R. Abid, B. Louzir, J. Labidi, S.Othmani. Les manifestations cutanéomuqueuses au cours du lupus érythémateux systémique 76e congrès SNFMI, Paris, 6 au 8 décembre 2017 *La Revue de médecine interne* 38S (2017) A109–A248
27. Akhiate, T et al. “Lupus bulleux. A propos d'un cas” [Bullous lupus. About one case]. *La Revue de medecine interne* vol. 28,9 (2007): 655–6.
28. BESSIS D, FRANCESC, GUILLOT B, GUILHOU JJ. Lupus érythémateux *Dermatologie et Médecine*, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées, Springer-Verlag, France, 2006 : 1.1–1.18

29. Hochberg, M C. "Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis and rheumatism* vol. 40,9 (1997): 1725.
30. Aurélie Saunier. Critères diagnostiques et scores d'activité en médecine interne : des travaux préliminaires du PHRC INFections et IMmunité à leur utilisation en pratique clinique. Médecine humaine et pathologie. 2015.
31. Tan, E M et al. "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis and rheumatism* vol. 25,11 (1982): 1271–7.
32. Aringer M, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;**78**:1151–1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
33. Basu, Neil et al. "EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 69,10 (2010): 1744–50. doi:10.1136/ard.2009.119032
34. Dougados, Maxime, and Laure Gossec. "Classification criteria for rheumatic diseases: why and how?." *Arthritis and rheumatism* vol. 57,7 (2007): 1112–5.
35. Boers, Maarten et al. "How to choose core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT 11 approves filter 2.0." *The Journal of rheumatology* vol. 41,5 (2014): 1025–30. doi:10.3899/jrheum.131314
36. Gordon, C et al. "EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 68,4 (2009): 470–6.
37. Guilleving L, Meyer O, Sibilia J. Traité des maladies et syndromes systémiques. 5^{ème} édition. Paris: Flammarion médecine–sciences; 2008. 1499 p.)
38. Aringer, M et al. "Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint." *Lupus* vol. 25,8 (2016): 805–11.
39. (Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF, et al. Comment les patients atteints de lupus érythémateux disséminé nouvellement diagnostiqué se présentent-ils? Une cohorte multicentrique de lupus érythémateux systémique

précoce pour informer le développement de nouveaux critères de classification.

Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (1): 91 – 8

40. Aringer M, Costenbader KH, Brinks R, Boumpas D, Daikh D, Jayne D, et al. Validation of New Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria. In: 2018 ACR/AHRP annual meeting. Chicago; 2018. <https://acrabstracts.org>. Accessed 24 Oct 2018
41. ¹ Schmajuk, Gabriela et al. “Multicenter Delphi Exercise to Identify Important Key Items for Classifying Systemic Lupus Erythematosus.” *Arthritis care & research* vol. 70,10 (2018): 1488–1494.
42. Leuchten, Nicolai et al. “Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data.” *Arthritis care & research* vol. 70,3 (2018): 428–438.
43. Petri, Michelle et al. “Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.” *Arthritis and rheumatism* vol. 64,8 (2012): 2677–86.
44. Aringer, Martin, and Michelle Petri. “New classification criteria for systemic lupus erythematosus.” *Current opinion in rheumatology* vol. 32,6 (2020): 590–596.
45. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, Taghavi-Zadeh S, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. *J Rheumatol*. Nov 2011;38(11):2395–9.
46. Guillevin L, Meyer O, Sibilia J. Traité des maladies et syndromes systémiques. 5ème édition. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. 1499 p.
47. Vanquaethem H, Couzi L, Lazaro E, Raffray L, Dieval C, Richez C, et al. Le rituximab dans l’indication « néphropathie lupique » : étude rétrospective du CHU de Bordeaux, France. *Rev Médecine Interne*. déc 2012;33, Supplement 2:A83–4

48. Brah S, Chiche L, Bernit E, Thomas G, Ebbo M, Mazodier K, et al. Utilisation répétée du rituximab dans le traitement des thrombopénies auto-immunes : étude monocentrique sur 12 cas. *Rev Médecine Interne*. juin 2011;32, Supplement 1:S50.
49. ¹ FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus*. 1999;8(8):638–44.
50. ¹ Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*.
51. Rodrigues Fonseca, Adriana et al. “Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus.” *Advances in rheumatology (London, England)* vol. 59,1 20. 15 May. 2019, doi:10.1186/s42358-019-0062-z
52. Petty, Ross E et al. “International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001.” *The Journal of rheumatology* vol. 31,2 (2004): 390–2.
53. ¹ Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 41–7
54. Sag, E et al. “Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study.” *Clinical and experimental rheumatology* vol. 32,3 (2014): 440–4.
55. Gaspar-Elsas MIC, Land MGP, de Oliveira SKF. Comparaison entre trois systèmes de critères de classification dans le lupus érythémateux systémique juvénile. *Rhumatologie (Oxford)*. 2015; 54: 241 – 7

56. ¹ Lythgoe, H et al. "Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis." *Lupus* vol. 26,12 (2017): 1285–1290.
57. Vitali, C et al. "Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community." *Arthritis and rheumatism* vol. 36,3 (1993): 340–7.
58. Piette, J C et al. "Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria." *The Journal of rheumatology* vol. 19,12 (1992): 1835–7.
59. Costedoat-Chalumeau, N et al. "Le syndrome des antiphospholipides en 2012: son hétérogénéité impose une prise en charge personnalisée" [The antiphospholipid syndrome in 2012: its heterogeneity requires personalized care]. *La Revue de medecine interne* vol. 33,4 (2012): 173–5.
60. Vignes, S et al. "Perforation de la cloison nasale et maladies systémiques" [Nasal septal perforation and systemic disease]. *La Revue de medecine interne* vol. 23,11 (2002): 919–26.
61. Nochy, D et al. "The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 10,3 (1999): 507–18.
62. Oku, K et al. "Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 68,6 (2009): 1030–5.
63. Fonseca, Adriana R et al. "Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 54,2 (2015): 241–7.
64. Pisetsky, David S, and Peter E Lipsky. "Role of Antinuclear Antibody Determinations in Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus: Comment on the Article by Leuchten et al." *Arthritis care & research* vol. 71,5 (2019): 696.

65. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 29 févr 2000;19(4):453–73
66. Singh, Jasvinder A et al. “Development of classification and response criteria for rheumatic diseases.” *Arthritis and rheumatism* vol. 55,3 (2006): 348–52.
67. Dougados, Maxime, and Laure Gossec. “Classification criteria for rheumatic diseases: why and how?.” *Arthritis and rheumatism* vol. 57,7 (2007): 1112–5.
68. Guillevin L, Meyer O, Sibilia J. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5ème édition. Paris: Flammarion médecine–sciences; 2008. 1499 p
69. Masi, A T et al. “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).” *Arthritis and rheumatism* vol. 33,8 (1990): 1094–100.
70. Masi, A T et al. “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).” *Arthritis and rheumatism* vol. 33,8 (1990): 1094–100.
doi:10.1002/art.1780330806
71. Leavitt, R Y et al. “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis.” *Arthritis and rheumatism* vol. 33,8 (1990): 1101–7.
72. Lightfoot, R W Jr et al. “The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa.” *Arthritis and rheumatism* vol. 33,8 (1990): 1088–93.
73. DeREMEE, R A et al. “Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification.” *Mayo Clinic proceedings* vol. 51,12 (1976): 777–81