



Phénotype des maladies inflammatoires dans les familles de cas index atteints de lupus systémique.

Phenotype of inflammatory diseases in index case families known for systemic lupus

Niassse Moustapha, Sidibé Arona, Moréno Alvaro Junior Sousa, Diouck Fatou Sow, Ndong Omar, Guèye Yaye Aminata Niang, Diallo Saïdou

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, service de Rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec délocalisé à l'hôpital du C.O.U.D (Centre des Œuvres Universitaires de Dakar)

Auteur correspondant : Niassse Moustapha e-mail : moustaphaniassse4@yahoo.fr

Résumé

Introduction : Les études portant sur le lupus familial sont rares en Afrique. Nous rapportons des familles multiplex de maladies inflammatoires dont les cas index souffrent de lupus systémique.

Patients et méthode : L'étude était transversale, descriptive réalisée entre août 2024 et janvier 2025. A partir d'un cas index atteint de lupus systémique avéré, l'enquête familiale était réalisée à la recherche d'autres maladies inflammatoires.

Résultats : Au total 23 familles ont été explorées à partir de 23 cas index, dont 20 femmes et 3 hommes. L'âge moyen des *propositus* était de 36 ans au diagnostic. Le délai diagnostique moyen était de 2,84 ans \pm 3,84. Le lupus systémique était une forme articulaire isolée dans 13 cas et arthro-cutanée dans 10 cas. Des atteintes viscérales étaient notées dans 3 cas et des manifestations gynéco-obstétricales dans 10 cas. Le nombre total de maladies inflammatoires dans les familles était de 113 cas (prévalence familiale : 18,84%). Les maladies inflammatoires rhumatismales représentaient 80 cas (57 apparentés et les cas index), et les non rhumatismales, 33 cas. La prévalence familiale des rhumatismes inflammatoires était de 13,22%. Elles affectaient les apparentés au 1^{er} degré dans 23,36%, les 2^{ème} dans 9,63 % et les 3^{ème} degrés dans 4,76%. Les rhumatismes inflammatoires étaient : formes non explorées (32 cas), connectivites différenciées (23 cas, dont 2 cas de lupus systémique), connectivites indifférenciées (9 cas) et spondyloarthrites (2 cas). Les connectivites différenciées comprenaient : 6 cas de polyarthrite rhumatoïde, 5 cas de maladie de Sjögren et 1 cas de sclérodémie systémique. Les affections inflammatoires non rhumatismales étaient : 26 cas d'asthme, 5 cas de sinusites chroniques, 1 maladie de Basedow et 1 pemphigoïde bulleuse.

Conclusion : Notre étude était caractérisée par une agrégation familiale des maladies inflammatoires avec une variabilité du phénotype. La récurrence familiale du lupus systémique était faible.

Mots clés : lupus systémique familiale ; rhumatismes inflammatoires ; affections inflammatoires non rhumatismales.

Summary

Introduction: Studies on hereditary lupus are rare in Africa. We report multiplex families with inflammatory diseases whose index cases have systemic lupus.

Patients and methods: This was a cross-sectional, descriptive study conducted between August 2024 and January 2025. Based on an index case with confirmed systemic lupus, a family survey was conducted to identify other inflammatory diseases.

Results: A total of 23 families were investigated based on 23 index cases, including 20 women and 3 men. The average age of the *propositus* was 36 years at diagnosis. The average time to diagnosis was 2.84 years \pm 3.84. Systemic lupus was an isolated joint form in 13 cases and a joint and skin form in 10 cases. Visceral manifestations were noted in 3 cases and gynaecological and obstetric complications in 10 cases. The total number of inflammatory diseases in the families was 113 cases (family prevalence: 18.84%). Rheumatic inflammatory diseases accounted for 80 cases (57 relatives and index cases) and non-rheumatic diseases for 33 cases.

The familial prevalence of inflammatory rheumatism was 13.22%. It affected first-degree relatives in 23.36% of cases, second-degree relatives in 9.63% of cases, and third-degree relatives in 4.76% of cases. Inflammatory rheumatism included: unexplored forms (32 cases), differentiated connective tissue diseases (23 cases, including 2 cases of systemic lupus), undifferentiated connective tissue diseases (9 cases) and spondyloarthritis (2 cases). Differentiated connective tissue diseases included: 6 cases of rheumatoid arthritis, 5 cases of Sjögren's syndrome and 1 case of systemic scleroderma. Non-rheumatic inflammatory conditions included: 26 cases of asthma, 5 cases of chronic sinusitis, 1 case of Graves' disease and 1 case of bullous pemphigoid.

Conclusion: Our study was characterised by familial aggregation of inflammatory diseases with phenotypic variability. The familial recurrence of systemic lupus was low.

Keywords: familial systemic lupus; inflammatory rheumatism; non-rheumatic inflammatory conditions.



Introduction

Le lupus systémique (LS) est une maladie d'origine multifactorielle, relevant de facteurs de risque génétique [1] et épigénétique [2]. Les études familiales représentent une des stratégies pour appréhender la composante génétique de cette maladie [3]. Dans la littérature occidentale, Dieudé P et al [3] ont montré que les familles de maladies systémiques sont caractérisées par une agrégation des pathologies inflammatoires qui affectent plus les apparentés au premier degré avec une variabilité du phénotype. Des conclusions similaires ont été déduites dans les études sénégalaises portant sur les familles de *propositus* atteints de polyarthrite rhumatoïde [4] et de syndrome de Gougerot-Sjögren [5].

L'objectif principal de ce travail était de déterminer les différents types de maladies inflammatoires (rhumatismales et non rhumatismales) chez les apparentés de cas index souffrant d'une maladie lupique. L'objectif secondaire consistait à préciser la répartition des maladies inflammatoires rhumatismales suivant les degrés d'apparenté avec les cas index.

Patients et méthode

L'étude était transversale, descriptive réalisée entre août 2024 et janvier 2025 dans le service de Rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec, actuellement délocalisé à l'hôpital du C.O.U.D (Centre des Œuvres Universitaires de Dakar). Nous avons inclus des familles dont les *propositus* souffraient d'un LS et ayant au moins un autre cas de maladie inflammatoire chronique. Le diagnostic de la maladie lupique reposait sur les critères de l'ACR-EULAR 2019 [6]. Les patients lupiques en apparence sporadiques (absence d'autres maladies inflammatoires retrouvées chez les parents) n'ont pas été inclus. Pour chaque cas index de LS avéré, le pedigree était confectionné à partir des informations qu'il fournissait. Ensuite, un dépistage familial concernant les apparentés au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degré désignés malades par le cas index a été effectué, après un consentement éclairé requis. Ce dépistage consistait à rechercher des maladies inflammatoires rhumatismales et non rhumatismales chez les apparentés. Le diagnostic de ces affections inflammatoires reposait sur des arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques propres à ces maladies, en accord avec des critères de classification pour celles qui en avaient.

Pour chaque famille nous avons précisé :

- les caractéristiques des cas index
 - épidémiologiques : sexe et âge
 - les formes cliniques du LS
 - les types d'auto-anticorps associés

- les données pronostiques : l'activité de la maladie appréciée par le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), les manifestations extra-articulaires et les complications systémiques
- les données thérapeutiques et évolutives.
- les caractéristiques des parents atteints
 - démographiques
 - le nombre total de membres dans les familles
 - le nombre de femmes et d'hommes dans les familles
 - le taux de consanguinité
 - la prévalence familiale des maladies inflammatoires
 - la répartition de ces affections suivant le degré d'apparenté
 - l'âge au début apparent de la maladie
 - l'âge au moment du diagnostic
- les données diagnostiques
 - les différents types de maladies inflammatoires
 - rhumatismales (rhumatismes indifférenciés, connectivites, rhumatismes auto-inflammatoires et mixtes)
 - non rhumatismales (maladies auto-immunes spécifiques d'organes, asthme, sinusites...)

Résultats

- Description des cas index

Au total 23 familles ont été explorées à partir de 23 cas index, dont 20 femmes et 3 hommes. L'âge moyen des *propositus* était de 33 ans au début apparent de la maladie et de 36 ans au moment du diagnostic. Le délai diagnostique moyen était de 2,84 ans \pm 3,84. Le LS se manifestait par une atteinte articulaire isolée dans 13 cas et arthro-cutanée dans 10 cas. Trois cas présentaient des complications viscérales et 10 patientes avaient des manifestations gynéco-obstétricales (tableau I).



Tableau I : Répartition des manifestations extra-articulaires chez les cas index.

Types de manifestations extra-articulaires	Nombre de cas
Avortement	6
Infertilité primaire	3
Rétention d'œuf mort	1
Néphropathie lupique (glomérulonéphrite proliférative)	1
Pneumopathie interstitielle diffuse	1
Fibrose pulmonaire	1
Alopécie cicatricielle	4
Erythème en vesperilio	3
Photosensibilité	3
Phénomène de Raynaud	1
Nécrose digitale	1

Les auto-anticorps antinucléaires détectés chez 22 cas étaient des anti-Sm dans 18 cas, des anti-DNA natifs dans 2 cas, des anti-histones dans 1 cas et des anti-nucléosomes dans 1 cas. L'activité de la

maladie appréciée par le SLEDAI chez 22 cas index était élevée dans 10 cas et très élevée dans 5 cas (figure 1).

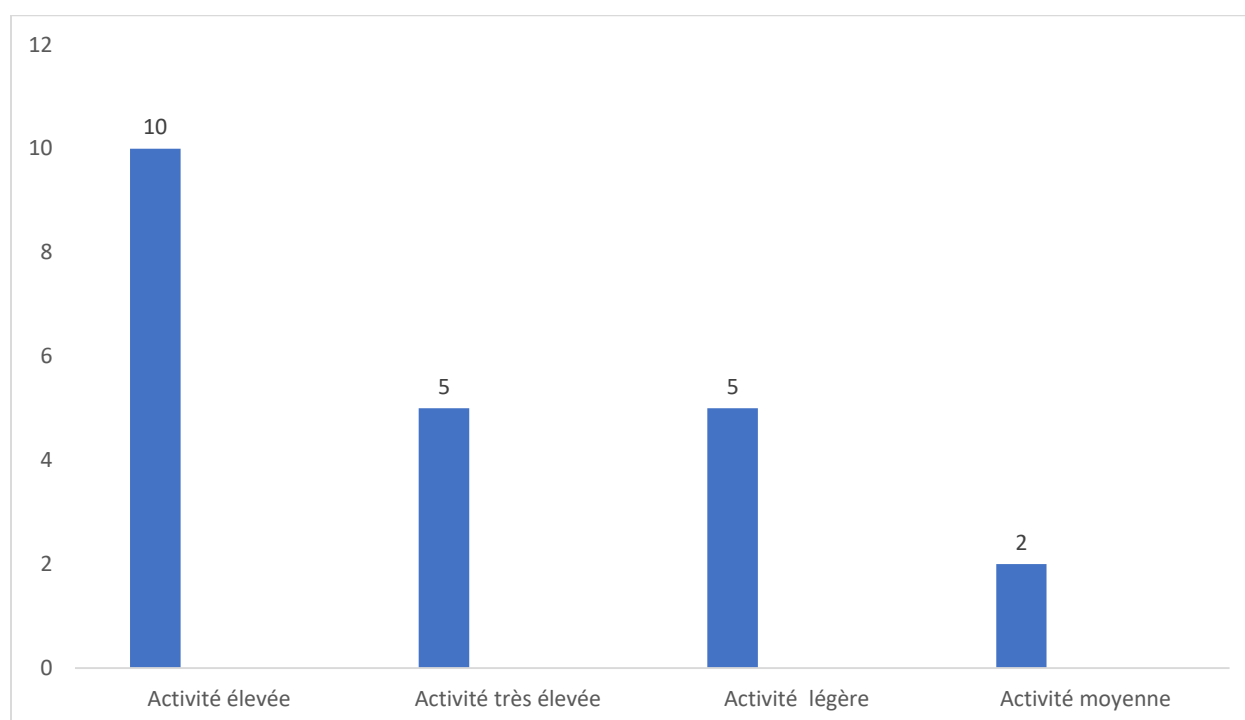


Figure 1 : Appréciation de l'activité du lupus systémique par le SLEDAI chez les cas index.

Le LS était associé chez les cas index à d'autres maladies systémiques : 12 cas de syndrome de Sjögren, 2 cas de polyarthrite rhumatoïde (rhupus), 2 cas de sclérodémie systémique et 1 cas de spondyloarthrite. La prise en charge thérapeutique faisait recours à l'hydroxychloroquine dans tous les cas, puis aux corticoïdes et au méthotrexate dans 21 cas. Aucun patient n'a été mis sous traitements innovants (biothérapies-biosimilaires ou traitements synthétiques innovants). L'évolution sous traitement était favorable, sauf dans 1 cas qui était décédé dans un contexte de néphropathie lupique associée à une tumeur cérébrale.

Les 23 familles totalisaient 605 membres (y compris les cas-index), réparties en moyenne entre 2 et 4 générations. Le taux de consanguinité était de 7,20%. L'âge moyen au début apparent de la maladie chez les apparentés était de 30 ans \pm 5,55 et 33,5 ans \pm 5,74 au moment du diagnostic. Le délai diagnostique moyen chez les parents était de 3,44 ans \pm 1,63. Le nombre total de maladies inflammatoires dans les familles (y compris les 23 cas index) était de 113 cas, soit une prévalence familiale globale de 18,84%. Les maladies inflammatoires rhumatismales représentaient 80 cas (57 apparentés et les 23 cas index lupiques) et les non rhumatismales, 33 cas (tableau II).

▪ Description des familles



Tableau II : Répartition des maladies inflammatoires chez les apparentés.

Maladies	Nombres de cas	Prévalence %
Rhumatismes inflammatoires non explorés	32	5,28
Asthme	26	4,30
Connectivites indifférenciées	9	1,48
Polyarthrite rhumatoïde	6	1
Syndrome de Sjögren primitif	5	0,82
Sinusite chronique	5	0,82
Lupus systémique	2	0,33
Spondyloarthrite	2	0,33
Sclérodémie systémique	1	0,16
Maladie de Basedow	1	0,16
Pemphigoïde bulleuse	1	0,16
Total	90	14,87

La prévalence familiale globale des rhumatismes inflammatoires était de 13,22%. Leur répartition suivant le degré d'apparenté était décroissante. Elles concernaient les apparentés au 1^{er} degré dans 23,36 %, au 2^{ème} degré dans 9,63 % et au 3^{ème} degré dans 4,76 %.

Des rhumatismes inflammatoires non explorés (patients n'ayant pas répondu à la consultation) étaient retrouvés dans 32 cas. Les rhumatismes avérés étaient des connectivites dans 23 cas, dont 2 cas de LS. Les connectivites comprenaient 9 formes indifférenciées, 6 cas de polyarthrite rhumatoïde, 5 cas de maladie de Sjögren et 1 cas de sclérodémie systémique. Deux (2) cas de spondyloarthrites étaient également notés. Pemphigoïdeons inflammatoires non rhumatismales étaient composées de 26 cas d'asthme, 5 cas de sinusite chronique, 1 maladie de Basedow et 1 pemphigoïde bulleuse.

Discussion

Nous avons mené une étude qui portait sur des familles dont les cas index souffraient d'une maladie lupique. Le LS était diagnostiqué après un délai moyen d'évolution des premiers symptômes de 2,84 ans chez les cas index. Cela met en exergue un retard diagnostique considérable. Ce diagnostic tardif de la maladie lupique a été souligné par plusieurs auteurs en Afrique Noire Francophone. En effet, dans deux revues de la littérature effectuées par Kane et al. et Zomalétho et al. [7, 8], les délais diagnostiques du LS variaient entre 1 an 3 mois et 3 ans 9 mois. Nous pouvons déduire ainsi que le concept du treat to target [9] était difficilement réalisable chez les lupiques dans nos régions. La prise en charge thérapeutique tardive consécutive au retard diagnostique pourrait être l'une des explications de la survenue des atteintes viscérales chez nos *propositus*, notamment, la fibrose pulmonaire, l'embolie pulmonaire et la néphropathie lupique. Dans le but de prévenir ces complications, une

enquête familiale systématique devant tout cas index avéré permettrait de raccourcir le délai diagnostique chez les apparentés présentant les mêmes types d'affections ou d'autres pathologies chroniques. L'intérêt de l'enquête familiale pourrait être justifié par le fait que le LS, ainsi que toutes les autres connectivites sont des pathologies multifactorielles avec une composante génétique héréditaire [1]. Les parents des *propositus* qui ont hérité les mêmes gènes sont ainsi susceptibles de développer la même maladie ou d'autres maladies inflammatoires [3]. Chez nos malades l'enquête familiale systématique avait permis d'accéder au diagnostic au stade indifférencié de 9 connectivites sur 23, soit 40%.

Cette démarche de médecine préventive ne date pas de ce jour, car depuis 1972 Larsen [10] insistait sur le fait que l'apparition de plus d'un individu dans un pedigree serait rarement le seul fait du hasard. Par ailleurs, il soulignait également que les études des cas index et les analyses généalogiques des familles ont révélé de multiples aberrations cliniques et sérologiques dans le LS [10].

C'est ainsi qu'en Europe, plusieurs études familiales de LS ont été réalisées. En France, Michel et al. [11] avaient rapporté 125 familles multiplex de LS et Beltoise [12], une famille de 3 générations contenant 4 cas de lupus engelure. Koskenmies [13] en Finlande avait colligé 53 familles lupiques. Par ailleurs Ulff-Moller et al. [14] avaient étudié les risques auto-immuns dans les familles de LS suivies entre 1973 et 2013 à Danemark. Ces études de familles de LS ont aussi concerné la région asiatique, en particulier l'Arabie Saoudite par Albishri [15] en 2015 et Taiwan par Kuo et al [16]. Ce dernier mettait en exergue, dans une étude similaire à la nôtre, l'agrégation familiale du LS et des autres maladies auto-immunes [16].

En Afrique les études familiales effectuées sur le LS sont rares voire exceptionnelles. En Afrique du Nord, Chebbi et al. [17], en Tunisie ont mené une étude sur 14 familles de LS en comparant leurs



manifestations avec celles de cas sporadiques. A notre connaissance il s'agissait de la seule étude sur les familles de LS dans cette région [17].

En Afrique subsaharienne les travaux scientifiques réalisés sur le LS sont principalement centrés sur ses aspects socio-démographiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques [7, 8, 18, 19]. Toutefois, Niasse et al. [20], à Dakar ont évalué en 2022, la prévalence des maladies auto-immunes dans les familles de *propositus* atteints de LS et l'avaient estimée à 26,7%. Outre ce travail, des études familiales ont été menées au Sénégal, mais sur d'autres pathologies, notamment la polyarthrite rhumatoïde [4], le syndrome de Sjögren [5] et les spondylarthrites [21]. Dans toutes ces études familiales quel que soit la population d'origine les auteurs concluaient à une agrégation familiale des maladies inflammatoires des cas index mais aussi d'autres affections inflammatoires différentes de celles des *propositus* [1, 3, 4, 5, 10-17]. Par ailleurs les prévalences des maladies inflammatoires étaient décroissantes suivant le degré d'apparenté [1, 3, 4, 5, 10-17].

Dans notre étude, la prévalence familiale globale des maladies inflammatoires était de 18,84%. Ces maladies étaient des affections rhumatismales (13,22%) et non rhumatismales (5,45%).

Les affections inflammatoires rhumatismales toutes confondues touchaient beaucoup plus les apparentés au 1^{er} degré et moins ceux au 2^{ème} degré et encore moins ceux au 3^{ème} degré. Cette décroissance de la prévalence suivant le degré d'apparenté était aussi observée dans toutes les études précédentes de familles de maladies systémiques sénégalaises [4, 5, 21].

Les maladies inflammatoires rhumatismales comportaient des connectivites et des pathologies auto-inflammatoires notamment des cas de spondyloarthrites. Les connectivites étaient variées à type de polyarthrite rhumatoïde, maladie de Sjögren et sclérodémie systémique. Par ailleurs, certains parents développaient des maladies inflammatoires non rhumatismales notamment de l'asthme, des sinusites et des pathologies auto-immunes spécifiques d'organes. Ainsi, nous constatons une importante variabilité du phénotype inflammatoire dans notre étude.

La décroissance de la fréquence suivant le degré d'apparenté suggère l'implication de facteurs génétique dans la genèse de la maladie [3] et le phénotype variable l'origine multifactorielle (une hérédité polygénique et l'intervention de facteurs épigénétiques) [3].

Signalons cependant que dans ce phénotype variable, la maladie lupique n'était revenue que 2 fois sur 23 connectivites chez les apparentés. La récurrence familiale du LS était ainsi très faible

comparée à celle de la polyarthrite rhumatoïde dans la série de Diallo et al. [4]. Dans cette étude, la polyarthrite rhumatoïde qui représentait l'affection des *propositus* revenait chez les parents dans 7 cas sur 10 patients présentant une connectivite ; ce qui correspondait à une forte récurrence familiale de la maladie. Les tests de génotypage n'ont pas été réalisés chez nos malades, l'existence d'une composante génétique dans les maladies systémiques est connue depuis des années ; cependant elle peut varier en fonction des peuples. Cet état de fait a été observé dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette pathologie est associée à l'antigène HLA-DRB1 chez le sujet caucasien [22] mais chez le noir sénégalais c'était plutôt HLA-DR10 qui a été retrouvé par Dièye et al. [23].

Conclusion

Les concernées étaient caractérisées par une agrégation familiale des maladies inflammatoires avec une décroissance de la prévalence suivant le degré d'apparenté. Ces affections inflammatoires étaient marquées par une variabilité du phénotype avec des pathologies inflammatoires rhumatismales et non rhumatismales. Les rhumatismes inflammatoires étaient composés d'affections auto-inflammatoires et auto-immunes, spécifiques d'organes et systémiques. La récurrence familiale du lupus systémique était faible. Il convient de déterminer les facteurs génétiques et épigénétiques impliquées dans la pathogénie de ces affections familiales dans l'optique d'instaurer une médecine prédictive.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Perdriger A, Werner-Leyval S, Rollot-Elamrani K. Génétique du lupus érythémateux systémique. *Rev Rhum* 2003 ; 70 : 210-16
2. Miceli-Richard C. Epigénétique et lupus. *Rev Rhum* 2014 ; 81 : 381-4
3. Dieudé P. Génétique des maladies systémiques. *Rev Rhum* 2007 ; 74 : 794-9
4. Diallo S, Diallo R, Niasse M, Diaw CAB et al. Formes familiales de polyarthrite rhumatoïde : étude de 17 familles multiplex au Sénégal. *Rhum Afr Franc* 2018 ; 1(2) : 28-35
5. Diallo S, Niasse M, Diallo R, Diaw CAB et al. Formes familiales du syndrome de Gougerot-Sjögren : étude de 22 familles multiplex. *Rev Mar Rhum* 2017 ; 39 : 50-5
6. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R et al. 2019 European League



- Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatol.* 2019; 71(9): 1400-12
7. Zomaheto Z, Assogba M, Agbodande A, Atadokpede F et al. Pattern of systemic lupus erythematosus in Benin and West African patients. *Tunis Med* 2014; 92(12): 707-10
 8. Kane B, Diack N, Niasse M, Sagez F et al. Caractéristiques du lupus systémique en Afrique subsaharienne. *Rev Rhum* 2019 ; 86S : A173-A323
 9. Kane BS, Lo B, Siddiki C, Berthe A et al. A l'ère du treat-to-target (T2T) dans le lupus systémique ? *RAFMI* 2023 ; 10(1-1) : 7-9
 10. Larsen RA. Family studies in systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1972; 25(4): 187-90
 11. Michel M, Johanet C, Meyer O, Francès C et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine (Baltimore)* 2001 ; 80(3) : 153-8
 12. Beltoise A-S, Audouin-Pajot C, Lucas P, Tournier E et al. [Familial chilblain lupus: Four cases spanning three generations]. *Ann Dermatol Venereol.* 2018 ; 145(11): 683-89
 13. Koskenmies S, Widen E, Kere J, Julkunen H. Familial systemic lupus erythematosus in Finland. *J Rheumatol.* 2001 ; 28(4) : 758-60
 14. Ulf-Møller CJ, Simonsen J, Kyvik KO, Jacobsen S et al. Family history of systemic lupus erythematosus and risk of autoimmune disease: Nationwide Cohort Study in Denmark 1977-2013 *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(6): 957-64
 15. Albishri JA, Alshehri SS, Altowairqi AM, Aljuaid RM. Familial Lupus and Clinical Characteristics in Saudi Arabia. *Int. J. Clin. Med.* 2015; 06(12): 899-905
 16. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1518-26
 17. Chebbi D, Jallouli M, Snoussi M, Damak C et al. Familial lupus in Tunisia: a series of 14 families. *Lupus.* 2020; 29(1): 92-5
 18. Jaume L, Fayard D, Francès C, Arnaud L et al. Caractéristiques du lupus érythémateux cutané chez les patients d'origine africaine subsaharienne de phototype V-VI, association au lupus systémique et réponse thérapeutique : une étude de cohorte rétrospective portant sur 141 patients. *ADV.* 2022 ; 2 : A105
 19. Iba Ba J, Ouédraogo M, Oliveira YS, Nseng Nseng I et al. Patients' Families' Perceptions of Lupus in Sub-Saharan Africa. *Med Sante Trop* 2017 ; 27(4): 407-10
 20. Niasse M, Diallo S, Diédhiou I, Diouck FS et al. Fréquence des maladies auto-immunes dans les familles de patients atteints de lupus systémique au Sénégal : étude préliminaire de 20 familles. *Rev Rhum* 2022 ; 89 : A223-A224
 21. Bah A, Diaw CAB, Kane DST, Doucouré A et al. Familial Forms of Spondyloarthritis Study of 100 Senegalese Multiplex Families. *OJRA.* 2024 ; 14(03): 132-43
 22. Cornelis F. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde : un tournant décisif. *Rev Rhum Monographies* 2010 ; 77 : 279-82
 23. Dieye A, Diallo S, Diatta, Thiam A et al. Identification des allèles HLA-DR de susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde au Sénégal. *Dakar Med.* 1997 ; 42 : 111-13