

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

-----oOo-----

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

-----oOo-----



Université Mouloud MAMMERY Tizi-Ouzou  
Faculté de médecine  
Département de Pharmacie

جامعة مولود معمري تيزي وزو  
كلية الطب  
فرع الصيدلة

**MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**POUR LE**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté et soutenu publiquement

Le : 01 Juillet 2019

**Thème**

**Exploration immunologique des connectivites au sein du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou : profil en auto-anticorps antinucléaires et corrélation clinique.**

Réalisé par :

ALIOUAT Hanane  
IDDIR Sonia

MERABTINE Nedjma  
HASSANE Souméya

Encadrées par :  
Dr. TOUDERT Amar

Composition du Jury :

Dr. DAHMANI Dalila	M.A.H.U Faculté de médecine	Présidente de jury
Dr. SI SMAIL Nedjma	M.A.H.U Faculté de médecine	Examinatrice
Dr. ARHAB Yasmine	A.H CHU NEDIR Mohamed, T.O	Examinatrice
Dr. TOUDERT Amar	M.A.H.U Faculté de médecine	Encadreur

# Remerciements

*Louange à notre créateur qui nous a incité à acquérir le savoir et nous a donné la volonté et le courage pour y'arriver. C'est à lui que nous adressons toute notre gratitude en premier lieu.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promoteur, Docteur **TOUDERT Amar** pour nous avoir encadrées durant cette année, nous tenons également à lui exprimer notre profonde reconnaissance pour le temps précieux qu'il nous a consacré ainsi que pour ses conseils judicieux et généreusement prodigués.*

*Que les membres de jury trouvent ici nos plus vifs remerciements pour avoir accepté d'honorer par leur jugement notre travail.*

*Un grand merci également à Djellali Fatima, Madji Ryma, Chaalal Farida, Abbas Sandra et à toute personne qui, de près ou de loin, a contribué à ce que ce modeste travail voit le jour.*

# Dédicaces

*Je tiens en premier lieu à remercier « Dieu » le tout puissant, de m'avoir donné la force, la santé, la volonté et la patience pour mener à bien ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail :*

## *A mes très chers parents :*

*Aucune expression ne pourrait traduire ma profonde gratitude et ma reconnaissance pour toutes ces années de sacrifices et de dévouement*

*C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui*

*Puisse ALLAH vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois*

## *A mon frère AGHILES et ma sœur KENZA*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

## *A mes chers grands parents, oncles et tantes*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

## *A mes chères amies*

*NOURIA, ma cousine et amie CYLIA, LOUISA,  
HANANE, SABRINA et LYDIA*

*Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et réussir dans vos vies.*

**SONIA**

# Dédicaces

*À ceux avec qui ma vie prend tout son sens...*

*À mes très chers parents, Khedidja et Kamel qui ont forgé en moi la volonté d'aller toujours de l'avant, pour leur grand amour, tous leurs sacrifices, et leur énorme soutien. Les mots ne sauront exprimer ma gratitude pour vous.*

*À ma grand-mère Yamina tant fière de moi, pour toutes ses prières.*

*À mon grand-père Hocine qui me manque tellement, pour son amour infini.*

*À ma chère et unique sœur Faiza, pour sa présence et son soutien inconditionnel.*

*À ma tante Fatima, pour son appui et ses encouragements.*

*À ma TATA bien-aimée Kenza, qui avait l'habitude de récupérer mes relevés de notes scolaires et qui nous a quittés trop tôt, avant de voir la finalité de mon cursus.*

*À mes oncles Mohamed, Boualem, Smail, Rachid, Khelil qui n'ont jamais cessé d'être là.*

*À Imane avec qui j'ai partagé mes rires et mes larmes. À Meriem qui m'encourage sans relâche.*

*À tous mes cousins et cousines sans exception et à toute ma famille pour leur énorme soutien.*

*À ma famille du cœur qui m'appuie et me renforce. À Sonia, Louiza, Sabrina, Lydia, Celia-Lina, mon binôme Fafouche et Zineb.*

*À mon cher ami Sidali, pour sa disponibilité, sa générosité et ses encouragements.*

*À tous mes chers amis avec qui j'ai partagé les meilleurs moments.*

*À Souméya et Nedjma ayant supporté mon caractère, pour leur belle patience. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Je ne saurais vous dire MERCI d'être toujours là pour moi.*

"الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ"

*Hanane.*

# Dédicaces

A mes *très chers parents*, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes chers *frères et sœurs*, En souvenir des moments agréables que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A la mémoire de *ma grand-mère chérie*, J'aurais tant aimé que tu sois présente, Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.

A mes *chères amies Wissam, Nedjma*, ma cousine et amie *Dyhia*, Aux moments inoubliables que nous avons passé ensemble, vous avez toujours été là et où il faut et quand il faut.

*Souméya*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail à ma mère qui m'a submergée d'affection nécessaire pour réussir tout au long de mes études ; Que Dieu la garde en bonne santé.*

*A la mémoire de mon père, Que Dieu le miséricordieux l'accueille dans son vaste paradis.*

*A mon grand frère Ferhat qui a fait son possible pour m'assurer un bel avenir, ainsi qu'à tous mes frères.*

*A mes chères sœurs Nadia, Fadhila, Dalila et Moumah pour l'intérêt qu'elles portent à ma vie.*

*A mes neveux et mes nièces que j'aime tant.*

*A ma meilleure amie et binôme Souméya et à tous mes amis d'enfance, du lycée et d'université avec qui j'ai partagé de merveilleux souvenirs.*

*A toute âme qui m'aime, Qu'ALLAH consolide les liens qui nous unissent.*

*Nedjma*

## Liste des abréviations

**AAN:** Anticorps antinucléaires

**Ac:** Anticorps

**ACC:** Anticoagulants circulants lupiques

**ACL:** Anticorps anticardioline

**ACPA:** Anti-protéines citrullinés

**ACR:** American college of rheumatology

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ADNdb:** ADN double brin

**AECG :** American European consensus Group

**AIS:** Anti inflammatoire stéroïdien

**ANCA :** Anticorps anti cytoplasme des neutrophiles

**Anti MPO:** Anticorps anti-myéloperoxydase

**Anti PR3:** Anticorps anti protéinase 3

**Anti Sm:** Anticorps anti Smith

**Anti SRP :** Anti-Signal recognition particle

**Anti SSA:** Anti-Sjogren's Syndrome A

**Anti SSB :** Anti-Sjogren's Syndrome B

**Anti-bêta GPI:** Anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type I

**Anti-CCP :** Anti-peptides cycliques citrullinés

**Anti-Jo-1 :** Anti-Jo-1 anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase

**Anti-Mi-2 :** anticorps antinucléaire anti-hélicase/ATPase

**Anti-RNP :** Anti-ribonucléoprotéine

**Anti-Scl70** : Anti- topoisomérase I

**Anti-SRP** : anticorps anti-protéines de reconnaissance du signal

**Anti-U1-RNP**: Anti-famille U1 de ribonucléoprotéines

**APECED** : Autoimmune polyendocrinopathycondidiasis ectodermal dystrophy

**APL**: Anticorps antiphospholipides

**APS** : Antipaludéens de synthèse

**ARN** : Acide ribonucléique

**BCR** : B cell receptor

**c-ANCA** : ANCA cytoplasmique

**CI** : Complexes immuns

**CK** : Créatine kinase =CPK : créatine phosphokinase

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

**CPA** : Cellules présentatrices d'antigène

**CRP**: Proteine C reactive

**CTGF**: Connective tissue growth factor

**DM**: Dermatomyosite

**ENA** : extractable nuclear antigens (antigènes nucléaires solubles)

**EULAR**: European league against rheumatism

**FasL**: First apoptosis Ligand

**FasR**: First apoptosis signal receptor

**Fc**: Fragment crystallizable

**FR** : Facteur rhumatoïde

**GPA** : Granulomatose avec polyangéite

**HLA** : Human leukocyte antigen

**HRP** : horseradish peroxidase (peroxydase de raifort)

**HS** : Hypersensibilité

**HTA**: Hypertension artérielle

**HTAP**: Hypertension artérielle pulmonaire

**IFN- $\alpha$**  : Interferon  $\alpha$

**Ig** : Immunoglobuline

**IL**: Interleukine

**IPEX** : Immune dysrégulation, Polyendocrinopathy, aautoimmune Enteropathy, X-linked .

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**LB**: Lymphocytes B

**LBA**: Lavage Broncho alvéolaire

**LED**: Lupus érythémateux disséminé

**LT**: Lymphocytes T

**MAI** : Maladies auto-immunes

**MCP**: articulation métacarpo-phalangienne

**MCP1** : monocyte chemoattractant protein 1

**MCTD**: Mixed Connective Tissue Disease (Connectivites mixtes)

**MEC**: Matrice extracellulaire

**MMP**: Matrix Metaloprotease (métalloprotéase matricielle)

**MPA** : Polyangéite microscopique

**NK**: Natural killers

**NURD**: nucleosome remodeling histone deacetylase

**p-ANCA:** ANCA périnucléaire

**PDGF:** platelet-derived growth factor

**PGE2 :** Prostaglandine E

**PM :** Polymyosite

**PR :** Polyarthrite rhumatoïde

**RNP :** ribonucléoprotéines

**ScS :** Sclerodermie systémique

**SCS :** Syndrome de Churg et Strauss.

**SS :** Syndrome de Gougerot-Sjögren.

**TCR :** T cell receptor (récepteur des cellules T)

**TGF- $\beta$  :** Transforming growth factor (le facteur de croissance transformant)

**Th:** T helper cells (cellules T auxiliaires)

**TIMP:** Tissue inhibitors of Matrix Metalloprotease

**TMB :** 3,3',5,5' tétraméthylbenzidine

**TNF:** Tumor necrosis factor

**Treg:** Lymphocyte T régulateur

**VS:** vitesse de sédimentation

## Liste des tableaux

Tableau 1: Gènes HLA associés aux connectivites.....	11
Tableau 2: Réactions d'hypersensibilité intervenant dans le développement des maladies auto-immunes .....	14
Tableau 3: Classification des maladies auto-immunes.....	15
Tableau 4: Vascularites associées à leurs ANCA .....	16
Tableau 5: Critères de diagnostic du LED (1992, modifié en 1997).....	22
Tableau 6: Les criteres de classification ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoide.....	26
Tableau 7: Critères consensuels europeano-americain du SS 2002 .....	30
Tableau 8: Critères de classification ACR-EULAR de la sclérodermie systémique 2013.....	34
Tableau 9: Critères diagnostiques des polymyosites et dermatomyosites.....	38
Tableau 10: Critères diagnostiques de la mixed connective tissue disease (MCTD) .....	42
Tableau 11: Anticorps selon l'aspect de la fluorescence .....	47
Tableau 12: Association clinique des principaux ANA .....	47
Tableau 13: Répartition des réactifs dans les coffrets ELISA.....	58
Tableau 14 Interprétation des titres des anticorps-ANA obtenus.....	64
Tableau 15: Interprétation des titres des anticorps-ADNdb obtenus.....	64
Tableau 16: Interprétation des titres des anticorps anti- ENA obtenus .....	65
Tableau 17: Répartition de la population étudiée selon le sexe .....	67
Tableau 18 : Répartition de la population étudiée selon les services demandeurs.....	68
Tableau 19 : Répartition de la population selon les résultats de screening ANA.....	69
Tableau 20: Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	70
Tableau 21 : Répartition des patients selon le sexe.....	71
Tableau 22 : Répartition des patients selon les tranches d 'âge et le sexe .....	71
Tableau 23 : Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA.....	72
Tableau 24 : Répartition des patients selon la cible antigenique de leurs auto anticorps antinucléaires73	
Tableau 25 : Répartition des patients selon les signes cliniques .....	74

Tableau 26 : Etude des profils en auto-anticorps en fonction des différentes manifestations cliniques	75
Tableau 27: Etude des profils en auto-anticorps en fonction du diagnostic suspecté .....	77
Tableau 28 : Répartition de la population pediatrique selon le sexe .....	79
Tableau 29 : Répartition de la population pédiatrique selon les résultats du screening des ANA .....	80
Tableau 30 : Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA.....	80
Tableau 31 : Répartition de la population pédiatrique selon la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires.....	81
Tableau 32 : Répartition des patients lupiques selon le sexe .....	82
Tableau 33 : Répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA .....	83
Tableau 34 Répartition des patients lupiques selon les cibles antigéniques d'auto-anticorps identifiés	84
Tableau 35: Répartition des patients lupiques selon les signes cliniques.....	85
Tableau 36 : Etude des associations d'auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestations cliniques	86
Tableau 37: Répartition des patients selon leur sexe.....	87
Tableau 38: Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA.....	88
Tableau 39: Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés .....	89
Tableau 40 : Les données statistiques de notre population .....	95
Tableau 41: Comparaison des pourcentages de manifestations cliniques de notre étude à celles de Kun-YiWang et al.....	98
Tableau 42: Comparaison entre les fréquences des auto-anticorps anti cibles antigéniques entre notre étude et celle de C.Fitch-Rogalsky .....	99
Tableau 43: Comparaison des fréquences des atteintes cliniques de notre série avec d'autres séries	101
Tableau 44: Comparaison des fréquences des anticorps anti ENA de notre série avec d'autres séries	102

## Liste des figures

Figure 1: Faible reconnaissance = survie .....	4
Figure 2: Forte reconnaissance =mort .....	4
Figure 3: Mécanisme de l'anergie .....	5
Figure 4: Les différents facteurs intervenant au cours des maladies auto-immunes .....	9
Figure 5: Réaction croisée entre un antigène viral et un auto –antigène .....	12
Figure 6: Schéma explicatif de la physiopathologie du LED.....	18
Figure 7: Vespertilio : éruption érythémato-squameuse en ailes de papillon.....	19
Figure 8: Atteinte des articulations métacarpophalangienne au cours de la PR.....	24
Figure 9: Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SS.....	28
Figure 10: Mains en griffe avec des lésions dépigmentées de la face dorsale des doigts chez une patiente sclérodermique.....	32
Figure 11: Eruption cutanée caractéristique de la dermatomyosite: érythème violacé des paupières supérieures.....	36
Figure 12: Cascade de la recherche d'ANA.....	45
Figure 13: Fixation des auto-anticorps sur leurs antigènes spécifiques sur les cellules Hep-2 .....	46
Figure 14: Principaux aspects de fluorescence.....	46
Figure 15: Algorithme des actions permettant de valider un intervalle de référence préexistant selon la ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC .....	53
Figure 16: Incubateur, agitateur .....	57
Figure 17: Laveur automatique .....	57
Figure 18: Lecteur spectrophotomètre UV-Visible et logiciel de traitement de résultats.....	57
Figure 19 : Principe du test ELISA pour la détection des ANA dans le sérum humain.....	59
Figure 20: Microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADN .....	61
Figure 21: Microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA .....	63
Figure 22: Interprétation des résultats des absorbances en concentrations d'ADNdb par le logiciel traitant.....	64

Figure 23 : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	67
Figure 24: Répartition de la population selon les services demandeurs.....	69
Figure 25: Répartition de la population selon les résultats de screening ANA .....	69
Figure 26: Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	70
Figure 27: Répartition des patients selon le sexe .....	71
Figure 28 : Répartition des patients selon les tranches d'age et le sexe.....	72
Figure 29 : Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA .....	73
Figure 30 : Répartition des patients selon les cibles antigeniques de leurs auto anticorps .....	74
Figure 31 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques .....	75
Figure 32: Etude des profils en auto-anticorps en fonction des différentes manifestations cliniques...	77
Figure 33 : Etude des profils en auto anticorps en fonction du diagnostic suspecté .....	78
Figure 34: Répartition de la population pédiatrique selon le sexe .....	79
Figure 35 : Répartition de la population pédiatrique selon le titre des ANA .....	80
Figure 36 : Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA .....	81
Figure 37 : Répartition de la population pediatrique selon la cible antigenique des auto-anticorps antinucléaires.....	82
Figure 38 : Répartition des patients lupiques selon le sexe.....	83
Figure 39 : Répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA.....	83
Figure 40 Répartition des patients lupiques selon les cibles antigeniques d'auto-anticorps anti- nucléaires.....	84
Figure 41 : Répartition des patients lupiques selon la clinique .....	85
Figure 42 : Etude des associations des auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestions cliniques	87
Figure 43: Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA .....	88
Figure 44 : Répartition des patients selon le diagnostic suspecté.....	89
Figure 45 : Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés .....	90

Figure 46 : Algorithme des actions permettant de valider un intervalle de référence préexistant selon la ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC .....	92
Figure 47 : Répartition des valeurs de nos 20 individus de références .....	95

## Table des matières

Liste des abréviations .....	i
Liste des tableaux .....	v
Liste des figures .....	vii
Introduction générale et problématique.....	1
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS	
1. Système immunitaire .....	3
2. Tolérance du soi .....	3
3. Mécanismes de tolérance du soi .....	3
3.1. Tolérance centrale.....	3
<b>3.1.1. Mécanisme de tolérance centrale des Lymphocytes T(LT)</b> .....	3
<b>3.1.2. Mécanisme de tolérance centrale des Lymphocytes B (LB)</b> .....	5
3.2. Tolérance périphérique .....	5
<b>3.2.1. L'anergie</b> .....	5
<b>3.2.2. L'ignorance</b> .....	6
<b>3.2.3. Rôle des lymphocytes T régulateurs</b> .....	6
4. Auto immunité .....	6
<b>4.1. Auto-immunité physiologique</b> .....	6
<b>4.2. Auto-immunité pathologique</b> .....	7
CHAPITRE II : MALADIE AUTO-IMMUNES	
1. Définition .....	9
2. Physiopathologie des maladies auto-immunes .....	9
2.1. Mécanismes de rupture de la tolérance.....	9
<b>2.1.1. Rupture de l'ignorance</b> .....	9
<b>2.1.2. Rupture de l'anergie</b> .....	10
<b>2.1.3. Défaut des cellules T régulatrices</b> .....	10
2.2. Facteurs génétiques.....	10
<b>2.2.1. Gènes CMH</b> .....	10
<b>2.2.2. Autres gènes non-CMH</b> .....	11
2.3. Facteurs environnementaux .....	11
3. Mécanismes lésionnels au cours des maladies auto-immunes .....	13
4. Classification : .....	15
<b>4.1. Maladie auto immune spécifique d'organe</b> .....	15

<b>4.2. Maladies auto immune non spécifique d'organe</b> .....	16
5. Les connectivites.....	17
5.1. Le lupus érythémateux disséminé (LED) .....	17
5.1.1. Physiopathologie.....	17
5.1.2. Clinique.....	18
5.1.3. Biologie.....	20
5.1.4. Diagnostic .....	21
5.2. La Polyarthrite Rhumatoïde.....	23
5.2.1. Physiopathologie.....	23
5.2.2. Clinique.....	23
5.2.3. Biologie.....	25
5.2.4. Diagnostic .....	25
5.3. Syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN .....	27
5.3.1. Physiopathologie.....	27
5.3.2. Clinique.....	29
5.3.3. Biologie.....	29
5.3.4. Diagnostic .....	30
5.4. Sclérodermie systémique .....	31
5.4.1. Physiopathologie.....	31
5.4.2. Clinique.....	32
5.4.3. Biologie.....	33
5.4.4. Diagnostic .....	33
5.5. Polymyosite/ dermatomyosite .....	34
5.5.1. Physiopathologie.....	34
5.5.2. Clinique.....	35
5.5.3. Biologie.....	36
5.5.4. Diagnostic .....	37
5.6. Connectivites mixtes.....	39
5.6.1. Physiopathologie.....	39
5.6.2. Clinique.....	40
5.6.3. Biologie.....	41
5.6.4. Diagnostic .....	41
6. Traitement des connectivites.....	43

6.1. Traitements de fond .....	43
6.2. Traitement symptomatique .....	44
7. Exploration immunologique des connectivites .....	45
<b>Chapitre III : ÉTABLISSEMENT ET TRANSFERT D'UN INTERVALLE DE RÉFÉRENCE DANS UN LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE</b>	
1. Introduction.....	49
2. Terminologie.....	49
3. Etablissement d'un intervalle de référence .....	49
4. Transférabilité (Portabilité) d'un intervalle de référence.....	51
<b>4.1. Comparaison de systèmes analytiques :</b> .....	51
<b>4.2. Comparaison de populations</b> .....	52
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
Cadre de l'étude .....	54
<b>PARTIE 1 : ETABLIR UN PROFIL CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DES PATIENTS EXPLORÉS POUR DES CONNECTIVITES, AU NIVEAU DU LA BORATOIRE DE BIOCHIMIE DE TIZI-OUZOU.</b>	
<b>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES</b>	
1. Type d'étude .....	55
2. Démarche d'étude .....	55
2.1. Exploration immunologique des connectivites au sein du laboratoire de Biochimie du CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou : .....	55
<b>2.1.1. Etape pré-analytique</b> .....	55
<b>2.1.2. Etape analytique</b> .....	56
<b>2.1.3. Etape post analytique</b> .....	63
2.2. Etude statistique.....	65
<b>CHAPITRE II : RESULTATS</b>	
1. Caractéristiques de la population étudiée .....	67
<b>1.1. Age moyen</b> .....	67
<b>1.2. Sexe ratio</b> .....	67
<b>1.3. Répartition selon les services demandeurs</b> .....	68
<b>1.4. Répartition de la population étudiée selon le résultat du screening des ANA</b> ...	69
2. Caractéristiques des patients à ANA positif .....	70
<b>2.1. Age moyen</b> .....	70
<b>2.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge</b> .....	70

2.3. Sexe ratio .....	71
2.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe .....	71
2.5. Répartition des patients selon le degré de positivité du dépistage des ANA :....	72
2.6. Répartition des patients selon la cible antigénique de leurs auto-anticorps anti-nucléaires identifiés.....	73
2.7. Répartition des patients selon les signes cliniques .....	74
2.8. Etude des associations d'auto-anticorps et des manifestations cliniques .....	75
L'analyse de l'association des auto-anticorps antinucléaires avec les manifestations cliniques permet de constater :.....	76
2.9. Etude des associations d'auto-anticorps et des diagnostics suspectés .....	77
3. Caractéristiques de la population pédiatrique .....	79
3.1. L'âge moyen .....	79
3.2. Répartition de la population pédiatrique selon le sexe .....	79
3.3. Répartition de la population pédiatrique selon les résultats du screening des ANA.....	80
3.4. Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA .....	80
3.5. Répartition de la population pédiatrique selon la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires.....	81
4. Caractéristiques des patients lupiques confirmés .....	82
4.1. L'âge moyen .....	82
4.2. Sexe ratio .....	82
4.3. Répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA.....	83
4.4. Répartition des patients lupiques selon les cibles antigéniques d'auto-anticorps identifiés.....	84
4.5. Répartitions des patients lupiques selon les signes cliniques.....	85
4.6. Etudes des associations des auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestations cliniques .....	86
5. Exploration des patients à bilan ANA positif et bilan d'identification des cibles antigéniques des auto-anticorps négatif .....	87
5.1. Age moyen .....	87
5.2. Sexe ratio .....	87
5.3. Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA .....	88
5.4. Répartition des patients selon le diagnostic suspecté .....	88
5.5. Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés.....	89

PARTIE 02 : VALIDATION DE LA VALEUR DE REFERENCE DE LA THECHNIQUE  
ELISA UTILISEE POUR LE DEPISATGE DES AUTO-ANTICORPS ANTINUCLEAIRES

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES68

1. Type et période de l'étude .....	92
2. Démarche de l'étude .....	92
2.1. Recrutement des individus de référence .....	92
2.2. Le prélèvement .....	93
<b>2.2.1. Matériels du prélèvement</b> .....	93
<b>2.2.2. Matériels biologiques</b> .....	93
<b>2.2.3. Déroulement du prélèvement</b> .....	93
2.3. Préparation des spécimens pour l'analyse .....	93
2.4. L'analyse des échantillons .....	94
2.5. Analyse et interprétation des résultats .....	94

CHAPITRE II : RESULTATS

1. Caractéristique de notre population .....	95
1.1. Age moyen.....	95
1.2. Sexe ratio .....	95
2. Distribution des valeurs de références de notre population de référence .....	95
3. Validation de l'intervalle de référence.....	96

CHPITRE III : DISCUSSION

CHAPITRE IV : CONCLUSION GENERALE ET RECOMMANDATIONS ..... 108

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

ANNEXE I

ANNEXE II

ANNEXE III

ANNEXE IV

ANNEXE V

RESUME

ABSTRACT

## **Introduction générale et problématique**

Les connectivites sont un groupe de pathologies auto immunes non spécifiques d'organes englobant le lupus érythémateux systémique, la maladie de Gougerot Sjögren, la sclérodermie, les polymyosites, la polyarthrite rhumatoïde et les connectivites mixtes. Elles ont comme point commun, des désordres immunitaires, responsables d'altération des composants du tissu conjonctif en divers sites anatomiques, ce qui est à l'origine de multiples signes cliniques [1].

A l'inverse d'une clinique variée, le marqueur immunologique de ces pathologies est la présence d'auto anticorps anti nucléaires. La recherche et la caractérisation des ces derniers constitue la base de l'exploration immunologique des connectivites [2].

Ces anticorps jouent un rôle important dans le diagnostic et le suivi de ces pathologies. En outre, il est important de caractériser la spécificité antigénique de ces anticorps, car chaque spécificité est associée à des signes cliniques particuliers et à une connectivite donnée. C'est pour cela que la démarche d'exploration immunologique des connectivite est organisée en deux étapes : Une étape de recherche ou Screening, et une étape d'identification des cibles antigéniques si la recherche est positive [2]. A noter que la réalisation adéquate de cette démarche nécessite des moyens qui ne sont pas toujours accessibles, notamment en Afrique.

Dans le Centre Hospitalo-Universitaire de TIZI OUZOU, l'exploration immunologique des maladies auto immunes a commencé en 2018. Et l'exploration des connectivites constitue l'activité majeure de la paillasse d'auto-immunité. C'est dans ce cadre que nous avons initié cette étude descriptive, dont l'objectif principal est d'établir un profil clinique et immunologique des patients suivis pour connectivites, et donc de décrire leurs aspects épidémiologiques, cliniques et immunologiques, et ceci dans le but de tirer les caractéristiques des patients de la population locale.

La technique de Screening d'AAN de référence est l'Immunofluorescence indirecte sur cellule HEp-2 (Human *epithelium* pharynx 2), avec une limite de positivité de l'ordre de 1/80. Alternativement, cette étape peut être réalisée par une technique ELISA utilisant un extrait antigénique de la cellule HEp-2, technique utilisée dans notre laboratoire. Par cette technique, le seuil de positivité proposé par le fournisseur du réactif est 20 UA/ml, valeur de référence décisive qui conditionne la suite de la démarche immunologique (Rendre le résultat négatif ou réaliser l'identification des cibles antigéniques). Cependant, une valeur de référence peut varier d'une population à une autre. Il est donc nécessaire que chaque laboratoire établisse des

valeurs de références qui lui sont propres. C'est ainsi que nous nous sommes proposés pour étudier et valider cette valeur de référence.

### **Objectifs**

- **Objectif principal** : Etablir un profil clinique et immunologique des patients suivis pour connectivites, explorés au niveau du Laboratoire De Biochimie du CHU De TiziOuzou.
- **Objectif secondaire** : Validation de la valeur de référence de la recherche d'Anticorps anti nucléaires par technique ELISA, utilisée dans notre laboratoire.

# **RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

# CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS

## **1. Système immunitaire**

Le système immunitaire est un système de défense de l'organisme des agressions internes et/ou externes, constitué d'un ensemble complexe de composants et capable de:

- Distinguer le soi du non-soi et du soi modifié.
- Tolérer le soi et certains agents du non-soi
- Maintenir l'intégrité du corps face aux agents pathogènes externes et au soi modifié [3].

Une dérégulation du système immunitaire est un des éléments clefs de la pathogénie de nombreuses affections [4]. Un déficit de l'immunité favorise l'apparition d'infections graves et parfois d'affections néoplasiques. Inversement, un "excès d'immunité" ou une réaction immunitaire "mal adaptée" provoque des maladies inflammatoires allergiques et auto-immunes[4].

## **2. Tolérance du soi**

C'est la capacité du système immunitaire de l'organisme à accepter la présence d'auto-antigènes sans manifester de réaction immunitaire de défense [5].

## **3. Mécanismes de tolérance du soi**

### **3.1.Tolérance centrale**

Il s'agit d'une « éducation » des précurseurs hématopoïétiques de lymphocytes B et T lors de leur maturation. Elle apparaît dès le stade embryonnaire[6].

#### **3.1.1. Mécanisme de tolérance centrale des Lymphocytes T(LT)**

Se fait dans le thymus, où les lymphocytes T acquièrent leur récepteur de reconnaissance de l'antigène. La distinction par le récepteur de cellules T (TCR) des éléments du soi et du non soi résulte de deux étapes de sélection : une sélection dite « positive » et une sélection dite « négative » [6].

##### **3.1.1.1.La sélection positive**

Concerne les thymocytes double positifs, CD4+/CD8+ et a lieu dans le cortex qui renferme des cellules épithéliales corticales thymiques. Ces dernières expriment une variété de complexes d'histocompatibilité (CMH). Seuls les lymphocytes T qui reconnaissent des

complexes CMH-peptides survivent et se multiplient. Plus de 90% des cellules passant dans le thymus meurent lors de cette 1ère étape de sélection [6].

### 3.1.1.2. La sélection négative

Elle concerne les lymphocytes T naïfs simple-positifs CD4+ ou CD8+ et se réalise dans la zone médullaire thymique. Les cellules épithéliales médullaires thymiques sont essentielles à ce processus *via* l'expression du facteur de transcription Aire. Celui-ci régule l'expression de nombreux antigènes spécifiques des tissus périphériques. Des mutations du gène codant pour Aire sont responsables du syndrome auto-immun appelé APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*).

Ces antigènes sont soit directement présentés par les cellules épithéliales thymiques soit cross-présentés par les cellules dendritiques aux thymocytes.

Les cellules qui interagissent fortement avec les auto-antigènes subissent une apoptose. C'est ce phénomène qui permet l'élimination précoce des lymphocytes T auto-réactifs de forte affinité. Les lymphocytes T d'une affinité faible ne sont pas tous éliminés et passent dans la circulation sanguine périphérique ce qui nécessite des mécanismes de régulation périphérique [6-8].

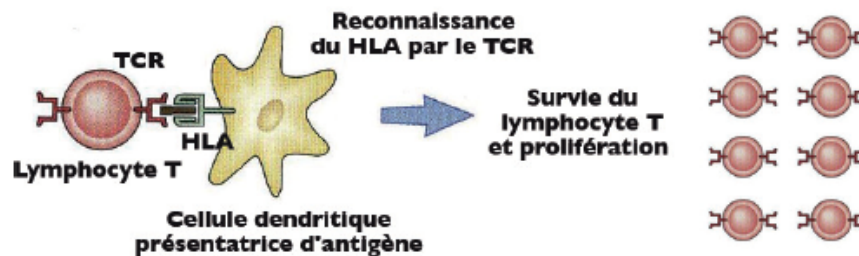


Figure 1: faible reconnaissance = survie [6]

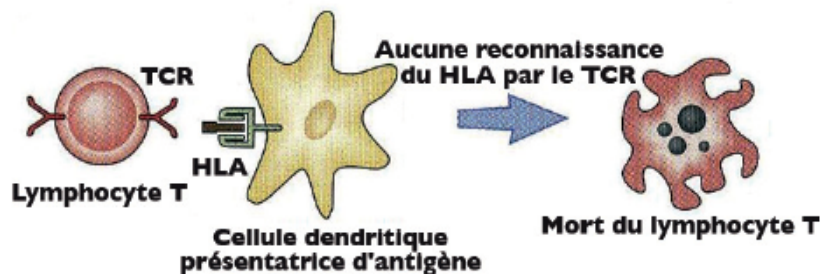


Figure 2: forte reconnaissance = mort [6]

### 3.1.2. Mécanisme de tolérance centrale des Lymphocytes B (LB)

Le répertoire de cibles des lymphocytes B est modelé par sélection négative dans la moelle osseuse. Les lymphocytes B fortement réactifs aux auto-antigènes présentés par des cellules stromales sont soit détruits par apoptose ou subissent une réactivation de la recombinaise, pour générer une deuxième chaîne légère et changer la spécificité du récepteur (un processus appelé *receptor editing* ou révision du récepteur) [9,10].

### 3.2. Tolérance périphérique

Les différents mécanismes de tolérance périphérique sont :

#### 3.2.1. L'anergie

##### 3.2.1.1. Chez les LT

Pour être activé, un lymphocyte T doit recevoir deux signaux de la cellule présentatrice d'antigène activée:

Signal 1 : présentation de l'antigène associé à une protéine HLA (Human leukocyte antigen)

Signal 2 : présence de molécules de surface, dites de **co-stimulation**.

Dans le cas de lymphocyte T auto-réactif, il y a absence du signal 2 sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) immatures. Donc le LT n'est pas activé [6].

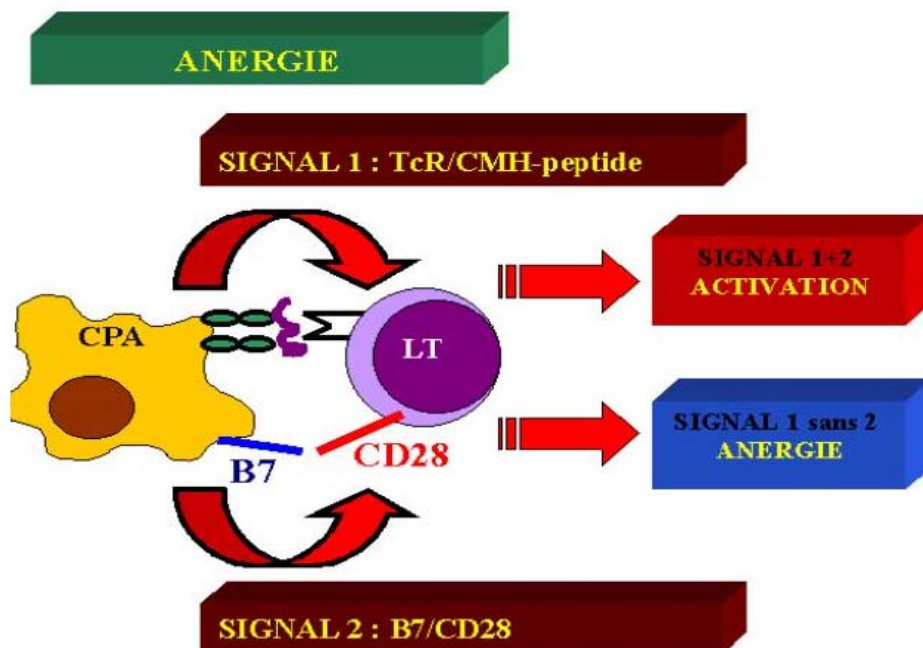


Figure 3: Mécanisme de l'anergie [11]

### **3.2.1.2. Chez les LB**

Les lymphocytes B matures qui rencontrent des antigènes du soi sans coopération des lymphocytes T sont inactivés d'un point de vue fonctionnel et deviennent incapables de répondre à cet antigène [6].

## **3.2.2. L'ignorance**

### **3.2.2.1. Antigènes du soi dans des sites privilégiés**

Il existe quelques lieux dans l'organisme, où il n'y a pas d'infiltration par les LT grâce à une barrière tissulaire, que l'on qualifie de sites immunologiquement privilégiés. Ces sites comprennent le cerveau (barrière hémato-encéphalique), une partie de l'œil, les testicules et l'utérus (fœtus) [6].

### **3.2.2.2. Le self cryptique**

Les épitopes cryptiques, sont ignorés du système immunitaire à cause de leur localisation au sein de la molécule antigénique et vis-à-vis desquels les cellules lymphoïdes n'ont pas acquis de tolérance [12].

### **3.2.2.3. Une concentration faible d'Ag (myocarde).**

## **3.2.3. Rôle des lymphocytes T régulateurs**

Dans les organes périphériques, les T régulateurs inhibent l'activation des lymphocytes auto-réactifs potentiellement nocifs par sécrétion des cytokines immunosuppressives (TGF-B et IL10).

Le facteur de transcription FoxP3 est important pour la fonction suppressive des T régulateurs naturels. Des mutations du gène FoxP3 aboutissant à sa perte de fonction entraînant chez l'homme le syndrome d'IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, autoimmune Enteropathy, X-linked) [6].

## **4. Auto immunité**

### **4.1. Auto-immunité physiologique**

Les filtres de la tolérance qui ont éliminé les lymphocytes auto-réactifs de forte affinité permettent la prolifération de lymphocytes B et T auto-réactifs de faible affinité, considérés comme suffisamment tolérants pour ne pas agresser leur hôte (13).

➤ **Les auto-anticorps naturels :**

Les LB1a Cd5+ dérivant du foie fœtal sont à l'origine d'anticorps naturels dont les caractéristiques sont :

- Isotype IgM,
- Faible affinité
- Poly réactifs
- Ne dépendent pas d'une immunisation préalable.
- Ont un rôle dans les défenses contre les infections et élimination des globules rouges sénescents [13].

**4.2.Auto-immunité pathologique**

Le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant. Il apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de LB auto agressifs, soit par la prolifération de LT auto agressifs de forte affinité [14].

➤ **Les auto-anticorps immuns (pathologiques)**

Ils sont associés aux maladies auto-immunes et ont les caractéristiques suivantes :

- Isotype souvent IgG
- Forte affinité
- Spécifiques d'un Antigène[15].

## **CHAPITRE II : MALADIE AUTO-IMMUNES**

## 1. Définition

Les maladies auto-immunes sont des maladies multifactorielles chroniques dues à une hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme, en y provoquant ainsi des dommages structurels ou fonctionnels [14].

## 2. Physiopathologie des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle, englobant des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires [16,17].

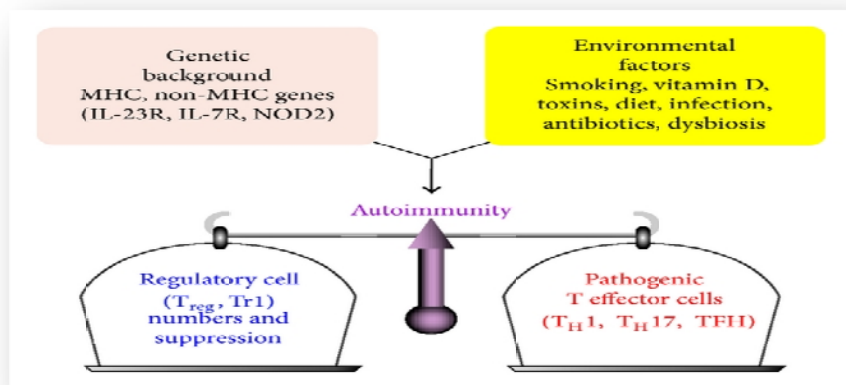


Figure 4: les différents facteurs intervenant au cours des maladies auto-immunes [16,17]

### 2.1. Mécanismes de rupture de la tolérance

#### 2.1.1. Rupture de l'ignorance

##### Auto-antigènes séquestrés

La libération des antigènes séquestrés lors d'un traumatisme induit le déclenchement d'une réaction auto-immune [18].

##### Le self cryptique

Ils peuvent susciter une réaction auto-immune si, à l'occasion d'une réaction inflammatoire, ils se trouvent présentés par les molécules du CMH [19].

### **2.1.2. Rupture de l'anergie**

#### **Le mimétisme moléculaire**

Certains virus présentent des épitopes identiques à ceux des auto-antigènes de l'organisme. À l'occasion d'une infection par un microorganisme qui exprime des Ag communs avec les auto-Ag du patient, l'organisme va déclencher une réponse immunitaire qui va détruire à la fois cet agent infectieux mais aussi ses propres cellules [18,20].

#### **Activation des cellules présentatrices d'antigènes par des adjuvants**

Toutes ces substances qui déclenchent une activation non spécifique de la réponse immunitaire innée inflammatoire, sont appelés des signaux « Danger » [20].

L'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), utilisé notamment dans le traitement de l'hépatite C, peut favoriser l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T auto-réactifs induisant l'émergence de maladies auto-immunes, en particulier de thyroïdite [21].

#### **Rôle d'une stimulation polyclonale non spécifique**

L'activation polyclonale insuffisante peut conduire à la levée de l'anergie de cellules potentiellement auto-réactives [19].

#### **Défaut de délétion des cellules auto-réactives :**

Les mutations des gènes Fas et FasL (First apoptosis signal receptor/First apoptosis signal ligand) impliqués dans la délétion périphérique des clones T auto-réactifs sont associées à une levée de l'anergie des lymphocytes B auto-réactifs [22].

### **2.1.3. Défaut des cellules T régulatrices**

Dans les organes périphériques, les T régulateurs inhibent l'activation des lymphocytes auto-réactifs potentiellement nocifs. Des déficits dans le nombre ou dans les fonctions des lymphocytes T régulateurs ont été prouvés au cours de maladies auto-immunes [6,23].

## **2.2. Facteurs génétiques**

La majorité des maladies auto-immunes sont polygéniques et associées à de multiples loci[19].

### **2.2.1. Gènes CMH**

L'association entre le système CMH et les maladies auto-immunes est reconnue.

- Elle peut impliquer la tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique.
- Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T [19].

**Tableau 1: Gènes HLA associés aux connectivites [24–29]**

<b>Connectivite</b>	<b>Gènes HLA</b>
Lupus Erythémateux disséminé (LED)	<b>DR2, DR3</b>
Polymyosite, Dermatomyosite	<b>DQA1</b>
Polyarthrite rhumatoïde	<b>DR3</b>
Sclérodermie systémique	<b>DR3, DR4, DR1</b>
Syndrome Goujerot- Sjögren	<b>HLA B8, HLA Dw3</b>
Connectivites mixtes	<b>DR4</b>

### 2.2.2. Autres gènes non-CMH

- ✓ Les déficits homozygotes en certaines protéines du Complément (C1q, C2 et C4) sont fortement associés au développement du lupus érythémateux systémique [30]
- ✓ Les polymorphismes des gènes codant des cytokines, ou des récepteurs au Fc des immunoglobulines [18].

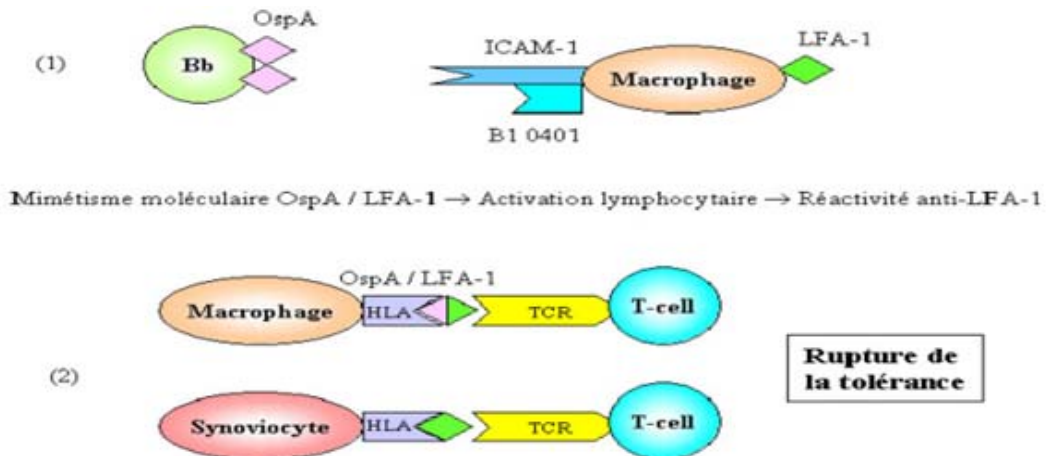
### 2.3. Facteurs environnementaux

- Tabac [31]
- Consommation de sodium [32]
- Traumatismes : entraîne une rupture d'un site immun privilégié [18]
- Régime alimentaire: consommation de blé et de lait [33–35].
- Déficit en vitamine D [36]
- La silice [18]
- Les rayons Ultra Violets [18]
- Adjuvants. [20]
- Les facteurs exogènes infectieux [20] :

- **Réactivité croisée entre un antigène viral et un auto-antigène**

L'homologie structurale entre les antigènes infectieux et les auto-antigènes est susceptible de déclencher une réaction auto-immune vis-à-vis des antigènes du soi. [37]

Exemple : la réaction croisée entre le streptocoque et le myocarde responsable du rhumatisme articulaire aigu.



**Figure 5: réaction croisée entre un antigène viral et un auto –antigène [37]**

- **Rôle de super antigène**

Le super antigène se lie au domaine V $\beta$  du TCR, une région variable du peptide  $\beta$ . Il peut stimuler toutes les cellules T portant la désignation particulière V $\beta$ , donc stimuler 20 à 30% du nombre total de lymphocytes T chez un individu.

Une stimulation de l'expansion non spécifique d'un seul clone mais du domaine V $\beta$  amplifie le clone qui manifeste une réactivité croisée envers un antigène endogène et engendre une perte de tolérance du soi [38].

- **Rôle indirect ("bystander")**

- ✓ Relargage important d'auto-antigènes par les tissus infectés par le virus.
- ✓ Modifications de facteurs locaux dans le tissu infecté par le virus.
- ✓ Sécrétion d'interféron de type 1 suite à la stimulation des récepteurs de l'immunité innée (Toll-like) récepteurs qui va stimuler l'immunité adaptative.
- ✓ Fixation par le virus de certains composants du soi devenant ainsi immunogènes [37].

- **Médicament**

Un certain nombre de médicaments et d'agents chimiques sont incriminés dans les maladies auto-immunes et en particulier dans le LES. Ce sont notamment, le procainamide (un anti-arythmique), l'hydralazine (un anti-hypertenseur) et le 5-azacytidine [14].

– **Les facteurs neuro-endocriniens**

• **Le stress**

Au cours du stress, les glucocorticoïdes et les catécholamines libérées par l'axe hypothalamo-hypophysaire vont modifier l'équilibre des balances cytokiniques des cellules auxiliaires (Thelper) Th1/Th2 et Th17/Treg (T régulateur) et être à l'origine d'une inhibition de l'immunité cellulaire, d'une diminution de la tolérance immunitaire et d'une stimulation de l'immunité humorale [39].

• **Les hormones sexuelles**

Les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme et à tout âge. Chez la femme, ces maladies sont retrouvées en période d'activité ovarienne ; alors que le syndrome de Gougerot Sjögren s'observe surtout dans la période de la ménopause [14]. Les hormones exogènes, que ce soit la pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif sont impliqués dans le développement des maladies auto-immunes [40].

– **Autres facteurs**

Certaines maladies auto-immunes sont d'origine néoplasique (expression de néo auto-antigènes liée aux évènements oncogènes) [18]

**3. Mécanismes lésionnels au cours des maladies auto-immunes**

Des réactions d'hypersensibilité sont impliquées dans le développement des lésions au cours des maladies auto-immunes : on distingue trois types d'hypersensibilités : HSII, HSIII et HSIV [41].

**Tableau 2: Réactions d'hypersensibilité intervenant dans le développement des maladies auto-immunes [41]**

Réaction d'hypersensibilité	Auto-antigène	Mécanisme lésionnel	Maladie auto-immune associée
<b>HSII</b> <b>Hypersensibilité</b> <b>cytotoxique</b>	Antigène cellulaire	Production d'IgG(et IgM) par les LB , qui se lient à ces Ag cellulaires entraînant la destruction des cellules par activation du système du complément et/ou par opsonisation des cellules phagocytaires cytotoxiques(monocytes et macrophages, lymphocytes tueuses naturelles NK).[42]	-Anémie auto-immune hémolytique -purpura thrombopénique auto-immun -Myasthénie gravidis -Syndrome de goodpasture
<b>HSIII</b> <b>hypersensibilité</b> <b>semi-retardée</b>	Antigène soluble	Formation et dépôt de complexes immuns(CI) à Ac de type IgM ou IgG. Ces CI entraînant la destruction des cellules par activation du système du complément.	-Lupus érythémateux systémique -cryoglobulinémie mixte essentielle
<b>HSIV</b> <b>hypersensibilité</b> <b>retardée</b>	Antigène cellulaire ou soluble	Cytotoxicité résultant du recrutement et de l'activation de cellules effectrices (monocytes, macrophages, lymphocytes T etc) sous l'effet cytokines secrétées par les lymphocytes T activés par l'antigène	-Polyarthrite rhumatoïde -Diabète insulino-dépendant -Sclérose multiple

#### 4. Classification :

Les maladies auto-immunes (MAI) peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou tissus et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes ou tissus encore appelées maladies systémiques [43].

**Tableau 3: classification des maladies auto-immunes**

<b>Maladies auto-immunes spécifiques d'organe</b>	<b>Maladies auto-immunes systémiques</b>
<b>1) Glandes endocrines :</b>	<b>1) Connectivites</b>
- Thyroïdites (Basedow, Hashimoto)	- Le lupus érythémateux disséminé
- Diabète type 1	- La polyarthrite rhumatoïde
- Maladie d'Addison	- Le syndrome de gougérot sjögren
<b>2) Foie et tube digestif :</b>	- Sclérodémie systémique
- Hépatopathie auto-immune	- Polymyosite et dermatomyosite
- Entéropathies inflammatoires	- Connectivites mixtes [1]
- Maladie coeliaque	<b>2) Vascularites à ANCA</b>
- Maladie de Biermer	<b>3) Syndrome des anti-phospholipides</b>
<b>3) Système neuromusculaire</b>	
- Sclérose en plaque	
- Myasthénie	
- Neuropathie auto-immune	
<b>4) Autres : uvéïte, vitiligo... [43]</b>	

##### 4.1. Maladie auto-immune spécifique d'organe

La cible de la réponse immunitaire dans ce type de MAI est un auto-antigène d'expression restreinte à un organe ou un tissu.[44]

## 4.2. Maladies auto immune non spécifique d'organe

La cible de la réponse immune est un auto antigène ubiquitaire aboutissant à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes [45]. Elles sont classées en trois catégories :

### 4.2.1. Les vascularites à ANCA

Elles se caractérisent par l'existence d'une inflammation de la paroi vasculaire intéressant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre (petites artères, artérioles, capillaires et veinules) et comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement dénommée granulomatose de Wegener), le syndrome de Churg et Strauss (SCS) et la polyangéite microscopique (MPA) [46].

Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) sont dirigés contre des antigènes cytoplasmiques des neutrophiles et des monocytes. Leur présence est fortement associée aux vascularites. La principale cible des ANCA cytoplasmiques (c-ANCA) est la protéinase 3 (PR3). Cependant l'antigène dominant des ANCA périnucléaires (p-ANCA) est la myéloperoxydase (MPO)[47].

**Tableau 4: Vascularites associées à leurs ANCA [48]**

Vascularite à ANCA	Auto-Anticorps
Granulomatose de Wegener (GPA)	c-ANCA anti PR3
Polyangéite microscopique (MPA)	p-ANCA anti MPO

### 4.2.2. Syndrome des anti phospholipides (SAPL)

Il est défini par l'association de manifestations thromboemboliques et/ou obstétricales et d'anticorps anti phospholipides détectables sur au moins 2 prélèvements espacés de plus de 12 semaines (conférence de consensus de Sydney de 2005).

Ces auto-anticorps sont les anticoagulants circulants lupiques (ACC), les anticorps anti cardiolipine (ACL) et les anticorps anti-bêta2 glycoprotéine de type I (anti- $\beta_2$ GPI). [49]

## **5. Les connectivites**

Connues auparavant sous le terme de collagénose. Actuellement, le terme de connectivite est généralement plus employé et dérive de la terminologie anglaise connective tissue diseases [1].

C'est un groupe de maladies qui ont comme point commun des désordres immunitaires responsables d'altération des composants du tissu conjonctif en divers sites anatomiques [50].

Elles regroupent :

- Le lupus érythémateux disséminé
- La polyarthrite rhumatoïde
- Le syndrome de gougerot sjögren
- Sclérodermie systemique
- Polymyosite et dematomyosite
- Connectivites mixtes [1].

### **5.1. Le lupus érythémateux disséminé (LED)**

Le mot « lupus » (loup en latin) fait référence à l'aspect caractéristique, en forme de masque, de l'atteinte du visage. Le terme « Erythémateux » (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutanée. [51]

Il s'agit d'une maladie systémique d'étiologie multifactorielle dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisée par la production d'une grande variété d'auto anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct [52].

#### **5.1.1. Physiopathologie**

Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.

1. Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent une exposition, anormale et prolongée des antigènes nucléaires.
2. Ceci conduit à une rupture de tolérance et une hyper réactivité lymphocytaire T et B aboutissant à la production d'auto-anticorps.
3. Les auto-Anticorps se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI) ;

4. Les CI activent la voie classique du complément (C1q)
5. La cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ;
6. Les CI activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes par le biais des récepteurs de type Toll-like receptors( TLRs) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires : l'IL-8, Tumor necrosis factor (TNF) et l'interféron alpha( IFN- $\alpha$ ) qui joue un rôle important dans la physiopathologie du lupus [53].

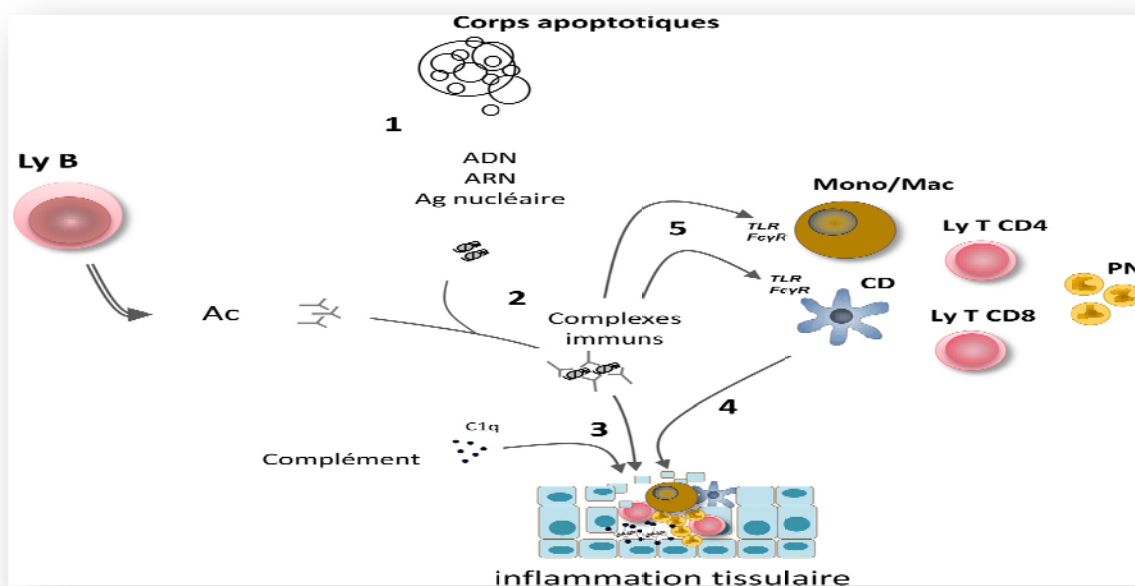


Figure 6:schéma explicatif de la physiopathologie du LED [53]

### 5.1.2. Clinique

- **Signes généraux**

La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80 % des cas). Elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids [54].

- **Manifestations cutanées**

Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité [54].

**Le lupus cutané aigu** avec érythème malaire (vespertilio) [54].

**Le lupus cutané subaiguës** Il peut prendre deux aspects : un aspect papulosquameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique [54].

**Le lupus cutané chronique** est dominé par les lésions de lupus érythémateux discoïde, plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulo- squameux, évoluant vers l'atrophie et la dyschromie [54]. (ANNEXE I)



Figure 7: vesperilio : éruption érythématosquameuse en ailes de papillon [55]

- **Manifestations articulaires**

Il s'agit d'arthralgies migratrices des petites articulations (doigts et poignets) (25 %), assez souvent d'arthrites (65 % des cas) avec parfois un véritable tableau de polyarthrite qui se différencie de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence de synovite importante et surtout d'érosions osseuses [56].

- **Manifestations musculaires**

Myalgies assez fréquentes, myosites confirmées histologiquement, beaucoup plus rares.[57]

- **Manifestations rénales**

Dominées par les atteintes glomérulaires et accessoirement une atteinte vasculaire ou tubulointerstitielle, elles constituent la deuxième cause de mortalité de lupus érythémateux systémique[54]. Elle survient souvent au cours des premières années d'évolution.

Dans les formes sévères, l'évolution peut se faire vers une insuffisance rénale [56].

- **Manifestations neuro-psychiatriques**

Les atteintes neurologiques constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale.[55]

- **Manifestations cardiaques**

Péricardite, myocardite inflammatoire rare, insuffisance cardiaque troubles du rythme ou de la conduction et atteinte valvulaire fortement associée à la présence d'antiphospholipides (APL). [55]

- **Manifestations vasculaires**

Phénomène de Raynaud ,Hypertension artérielle ( HTA), Thromboses : fortement liées aux APL [58].

- **Manifestations respiratoires**

Pleurésies, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), hémorragie intra-alvéolaire rare, toux, dyspnée, hémoptysie, opacités alvéolaires (parfois poumon blanc), déglobulisation, liquide broncho-alvéolaire (LBA) rosé et sidérophages.[58]

- **Manifestations ophtalmologiques**

Syndrome sec oculaire, vascularite rétinienne occlusive rare liée dans près de 70 % des cas à la présence d'anticorps anti-phospholipides. [59]

- **Manifestations hépatogastro-entérologiques**

Une vascularite mésentérique, une entéropathie exsudative, une pancréatite aiguë ou chronique (exceptionnelle), des sérites et/ou ascites aiguës [60].

L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3 % des cas, souvent lié à une hémolyse.[55]

### **5.1.3. Biologie**

- **Syndrome inflammatoire**

- En cas de poussées de la maladie : accélération de la vitesse de sédimentation (VS).
- La CRP (Protéine C réactive) : peu élevée sauf en cas d'infection concomitante [61].

- **Bilan rénal**

- En cas d'atteinte rénale : élévation de la créatinine sanguine, protéinurie, hématurie et leucocyturie [62]

- **Auto-anticorps**

- Les anticorps antinucléaires (ANA) : dirigés contre toute structure du noyau (acides nucléiques, protéines ou complexes formés des deux), titre élevé constant mais peu spécifique. Il a un intérêt uniquement pour le diagnostic.
- Anticorps anti-ADN natif double brin (ADNdb) : moins fréquent (60-85 %) mais très spécifique, indicateur de l'activité du lupus. Il a un intérêt pour le diagnostic et le suivi.
- Anticorps anti-Sm (Smith) dirigés contre une famille de ribonucléoprotéines, peu fréquents (20 %) mais très spécifiques ;

Autres anticorps : anti-SSA (Anti-Sjogren's Syndrome A), anti-SSB (Anti-Sjogren's Syndrome), anti-RNP (anti-ribonucléoprotéines), anticoagulant circulant (ACC), anti-plaquettes, facteur rhumatoïde (FR), cryoglobuline. [63]

- **Complément**

- une « hypocomplémentémie » : elle touche essentiellement la première partie de la voie classique dans ses fractions C1q, C4 et C2. Elle est due soit à un déficit génétique ou bien à l'hyperconsommation pendant les poussées de la maladie lupique.[64]

- **Troubles hématologiques**

- Une anémie, le plus souvent inflammatoire, est présente lors des poussées. Une anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10 % des cas.
- Une leucopénie modérée.
- Une thrombopénie périphérique parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. [61]

#### **5.1.4. Diagnostic**

Des critères ont été définis en 1982, et révisés en 1997 par l'« American College of Rheumatology », pour le diagnostic de la maladie lupique.

**Tableau 5:critères de diagnostic du LED (1992, modifié en 1997)**

<ul style="list-style-type: none"><li>· 1. Éruption malaire en aile de papillon</li><li>· 2. Éruption de lupus discoïde</li><li>· 3. Photosensibilité</li><li>· 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées</li><li>· 5. Polyarthrite non érosive</li><li>· 6. Pleurésie ou péricardite</li><li>· 7. Atteinte rénale :<ul style="list-style-type: none"><li>• protéinurie &gt; 0,5 g/24h</li><li>• ou cylindres urinaires</li></ul></li><li>· 8. Atteinte neurologique</li><li>· 9. Désordres hématologiques :<ul style="list-style-type: none"><li>• anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose</li><li>• ou leucopénie &lt; 4000/mm<sup>3</sup></li><li>• ou lymphopénie &lt; 1500/mm<sup>3</sup></li><li>• ou thrombopénie &lt; 100 000/mm<sup>3</sup></li></ul></li><li>· 10. Désordres immunologiques :<ul style="list-style-type: none"><li>• présence d'anticorps anti-ADN natif</li><li>• ou présence d'anticorps anti-Sm</li><li>• présence d'un anticorps anti-phospholipides (Ac IgG ou IgM anti-cardiolipine ou anticoagulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée : VDRL+ (Venereal Disease Research Laboratory), TPHA-(Treponema Pallidum Hemagglutination)</li></ul></li><li>· 11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires</li></ul>
---

Il est admis qu'au moins 4 critères doivent être présents chez un patient pour que le diagnostic puisse être établi avec certitude. [54]

De nouveaux critères, en cours de validation, ont été établis en 2018 pour le diagnostic de lupus. (ANNEXE II)

## 5.2. La Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle se caractérise par une inflammation chronique des petites et moyennes articulations pouvant conduire à leur destruction.[65,66]

### 5.2.1. Physiopathologie

L'inflammation semble être la résultante de dysfonctionnements du système immunitaire, mettant en jeu aussi bien l'immunité cellulaire qu'humorale.

- Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4+ par les molécules du système HLA de classe II. Ces lymphocytes sécrètent alors l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et l'interleukine 2 (IL2). La localisation exacte de cette interaction pourrait être à distance de l'articulation [67].

- Recrutement des lymphocytes, T et B, des monocytes et des polynucléaires neutrophiles et déclenchement d'une cascade d'activation des autres cellules immunitaires dont les cellules synoviales (macrophages synoviaux, fibroblastes, cellules dendritiques) qui vont sécréter de nombreuses cytokines des métalloprotéases (MMPs) et également des prostaglandines (PGE2) responsables des lésions articulaires [68].

- L'activation des synoviocytes conduit au phénomène auto-entretenu de prolifération synoviale non compensée par l'apoptose, et à la formation du pannus qui résulte de l'accrochage de synoviocytes et de lymphocytes au cartilage grâce à des molécules d'adhésion [67].

- Les chondrocytes jouent également un rôle actif. Une hyperplasie des chondrocytes est observée, avec augmentation des lacunes périchondrocytaires.[67]

Malgré les processus réparatifs médiés par le facteur de croissance transformant (TGF $\beta$ ), L'IL10 et l'inhibiteur de métalloprotéases matricielles (TIMP), la compensation du processus de destruction est généralement insuffisante [67]

### 5.2.2. Clinique

- **Atteinte articulaire** : La polyarthrite rhumatoïde débute sous forme de :
  - **Oligoarthrite distale** : (sans signe extra articulaire ou axial associé) touchant les poignets, les articulations métacarpophalangiennes ou inter phalangienne et parfois les avants pieds. [69]

- on note au doigt, un aspect caractéristique de « fuseau » ; au poignet une tuméfaction avec parfois, ce qui est évocateur, une ténosynovite cubitale. [69] (ANNEXE I)



**Figure 8: atteinte des articulations métacarpophalangienne au cours de la PR [70]**

- **Polyarthrite aigüe fébrile.**

D'autres modes de début existent mais sont rares tels que l'atteinte rhizomelique touchant les hanches et les épaules.

D'autres modes de début sont possibles mais plus rares. [69]

• **Les manifestations extra articulaires**

Elles traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus.

- ❖ **Manifestation cardiaque** : Péricardite, atteinte de l'endocarde, l'insuffisance aortique...etc. Le risque cardiovasculaire de la PR représente le premier facteur de mortalité de cette maladie [69].
- ❖ **Vascularite rhumatoïde** : Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois aussi les veinules, avec des manifestations cutanées qui sont pratiquement constantes [69].
- ❖ **Atteinte oculaire et oto-rhino-laryngologique** : la sclérite « blanc de l'œil », l'épisclérite et l'atteinte de cartilage laryngé [69].
- ❖ **Atteinte rénale** : D'origine iatrogène, secondaire à une amylose, la glomérulonéphrite ...etc. [69].
- ❖ **Manifestations dermatologiques** : l'érythème vermillon des paumes des mains, le syndrome des ongles jaunes, le phénomène de Raynaud [69].

- ❖ **Syndrome de Gougerot-Sjögren** : Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR est plus bénin que le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif [69].

### 5.2.3. Biologie

- **Bilan inflammatoire**

- Un syndrome inflammatoire non spécifique dans 90% des cas. (mesure de la VS et dosage de la CRP) [69].
- Anémie modérée d'origine inflammatoire [69].

- **Auto-anticorps**

- **Facteur rhumatoïde**

Les FR constituent une famille hétérogène d'auto-Ac qui ont en commun de reconnaître la partie Fc des IgG [71].

Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. Cependant plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic[69].

Sa spécificité est de 75 à 85 % et sa sensibilité de 70 à 80 % [72].

- **Anticorps anti- protéines citrullinées (ACPA) ou anti-peptides cycliques citrullinés (anti -CCP)**

Les anti-CCP sont précoces, extrêmement spécifiques (> 95 %) et leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 70 % dans les PR de moins de 6 mois. Ils auraient une valeur prédictive, le titre d'anticorps étant corrélé à la sévérité de la maladie[69].

### 5.2.4. Diagnostic

La première étape de cette démarche est la confirmation d'au moins une synovite par le médecin, puis ce dernier doit éliminer les autres diagnostics qui pourraient mieux expliquer les synovites. On utilisera en suite les critères de classification de «American college of rheumatology» et de «European league against rheumatism» (ACR/EULAR 2010). [72]

Tableau 6: les criteres de classification ACR/EULAR de la polyarthrite rhumatoide [72]

<b>Critère</b>	<b>Score</b>
<b>A. Atteinte articulaire</b>	
<b>1 grosse articulation</b>	0
<b>2 –10 grosses articulations</b>	1
<b>1 – 3 petites articulations</b>	2
<b>4 – 10 petites articulations</b>	3
<b>&gt;de 10 articulations (avec au moins une petite articulation)</b>	5
<b>B. Sérologie</b>	
<b>FR et ACPA négatifs 0</b>	0
<b>FR ou ACPA faiblement positifs (&lt; 3 N)</b>	2
<b>FR ou ACPA fortement positifs (&gt; 3 N)</b>	3
<b>C. Marqueur d'inflammation aiguë</b>	
<b>CRP et VS normales</b>	0
<b>CRP ou VS anormale</b>	1
<b>D. Durée des symptômes</b>	
<b>&lt; 6 semaines</b>	0
<b>≥ 6 semaines</b>	1

Un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme atteint de la PR

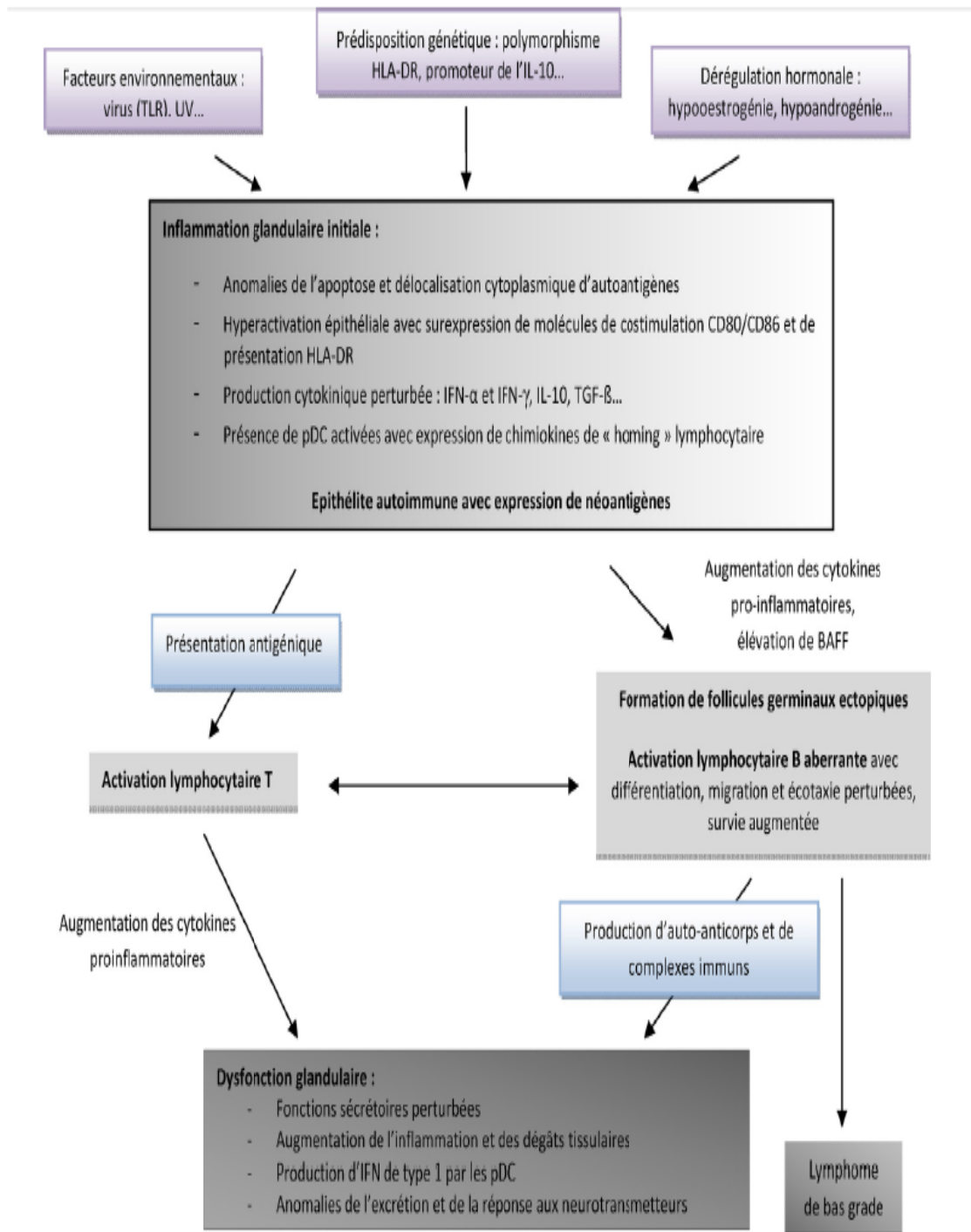
### **5.3. Syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN**

Le syndrome de Gougerot Sjögren maintenant appelé syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire (Syndrome sec), et par la production de différents auto-anticorps .L'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes (43).

#### **5.3.1. Physiopathologie**

Le processus pathogénique de cette maladie est complexe, multifactoriel et implique différentes molécules et cellules du système immunitaire [73]. Il pourrait être résumé avec la succession d'étapes suivantes :

- Activation des cellules épithéliales glandulaires (salivaires, lacrymales...) avec surexpression de molécules de costimulation CD80/CD86 entraînant une infiltration lymphocytaire composée majoritairement de lymphocytes T (surtout des LT CD4 et aussi des LT CD8).
- Recrutement des cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques (productrices d'IFN) et les LB.
- Activation des cellules immunitaires notamment des LB, ce qui aboutit à la production de plasmablastes et localement des auto-Ac anti-SSA et anti-SSB.
- Destruction des cellules épithéliales [74].



**Figure 9: schéma récapitulatif de la physiopathologie du SS [74]**

### 5.3.2. Clinique

- **Atteinte ophtalmique**

**La xérophtalmie** : Elle se caractérise par une diminution de la sécrétion de larmes. Cette hyposécrétion lacrymale peut être source de complications ophtalmologiques : blépharite, beaucoup plus rarement ulcérations de la cornée.[75][76] (**ANNEXE I**)

- **Atteinte buccale**

**Xerostomie** : La diminution de la sécrétion de salive favorisant la survenue de caries précoces et d'infections buccales notamment à candida. Une inflammation chronique des glandes salivaires peut être responsable de tuméfactions des glandes salivaires principales et notamment de la parotide. (**ANNEXE I**)

Le syndrome sec peut également concerner les muqueuses nasales, vaginales, et la peau[75].

- **Manifestations extraglandulaires systémiques**

Hormis une importante fatigue qui peut être extrêmement invalidante et d'explication difficile, l'atteinte articulaire, le phénomène de Raynaud, l'atteinte pulmonaire, l'atteinte rénale essentiellement tubulaire, la neuropathie périphérique, des adénopathies et de la fièvre peuvent se rencontrer au cours du SS[77].

### 5.3.3. Biologie

- **Bilan inflammatoire**

- Élévation de la vitesse de sédimentation.
- Hypergammaglobulinémie polyclonale[76].

- **Bilan hématologique** : une leuco-lymphopénie,

- **Bilan urinaire**

Le bilan initial retrouve parfois un pH alcalin, dû à une acidose tubulaire. Plus rarement, une protéinurie et une micro-hématurie qui doivent faire rechercher une atteinte rénale[76].

- **Auto-anticorps**

- Anti-SSA (Ro) dirigés contre diverses ribonucléoprotéines (dont les deux principales ont des poids moléculaires de 52 et 60 kD)
- Anti-SSB (La) reconnaissant une phosphoprotéine de 48– 52 kD qui pourrait être une protéase (ARN polymérase III) associée à certaines formes d'ARN.

Ces auto-anticorps, quel que soit leur taux, constituent le seul critère biologique parmi les critères diagnostiques de l'American European Consensus Group(AECG). Ils ne sont pas spécifiques au SGS. A l'inverse, leur absence n'exclut pas un SGS. [63,76]

#### 5.3.4. Diagnostic

Les CRITERES CONSENSUELS EUROPEANO-AMERICAINS DU SYNDROME DE SJOGREN adoptés par la communauté médicale internationale en 2002 sont les critères les plus utilisés jusqu'à présent dans la pratique clinique quotidienne. Ils reposent sur des critères cliniques subjectifs et objectifs ainsi que des critères paracliniques immunologiques et histologiques [78,79].

**Tableau 7: critères consensuels europeano-americain du SS 2002**

<b>1. Symptômes oculaires</b>	<p>Au moins un des 3 critères ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois.</li> <li>- sensation fréquente de "sable dans les yeux"</li> <li>- utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour</li> </ul>
<b>2. Symptômes buccaux</b>	<p>Au moins un des 3 critères ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois</li> <li>- à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien</li> <li>- consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs</li> </ul>
<b>3. Signes objectifs d'atteinte oculaire</b>	<p>Au moins un des 2 tests ci-dessous positifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- test de Schirmer &lt; 5 mm/5 minutes</li> <li>- Score de Van Bijsterveld &gt; 4 (après examen au vert de Lissamine)</li> </ul>
<b>4. Signes objectifs d'atteinte salivaire</b>	<p>Au moins un des 3 tests ci-dessous positifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- scintigraphie salivaire</li> <li>- scintigraphie parotidienne</li> <li>- flux salivaire sans stimulation &lt; 1.5 ml/15 minutes (0,1 ml/mn)</li> </ul>
<b>5. Signes histologiques</b>	<p>Sialadénite avec focus score &gt; 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires. (focus score = nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire, un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)</p>
<b>6. Autoanticorps</b>	<p>- Présence d'Anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La)</p>

**Le diagnostic de syndrome de Sjögren primitif :** est porté devant : la présence de 4 sur 6 critères avec présence obligatoire du critère 5 (histologie) ou du critère 6 (sérologie) ou la présence de 3 des 4 critères objectifs (critères 3 à 6).

**Le diagnostic de syndrome de Sjögren secondaire :** est porté devant la présence du critère 1 ou 2 associé à deux des critères 3, 4, et 5[78].

#### **5.4. Sclérodermie systémique**

La sclérodermie (ScS) est une maladie caractérisée avant tout par le durcissement de la peau. Elle existe sous plusieurs formes : soit la maladie ne touche que certains endroits de la peau donc elle est localisée, soit elle n'est pas circonscrite et atteint également les organes internes c'est une sclérodermie systémique (ScS) [80].

##### **5.4.1. Physiopathologie**

La physiopathologie est caractérisée par trois éléments principaux, une dysrégulation immunitaire, une microangiopathie et une fibrose.

Une agression vasculaire engendre une activation des cellules endothéliales vasculaires qui conduit à :

- L'expression de molécules d'adhésion favorisant le recrutement de cellules inflammatoires.
- La perturbation du contrôle du tonus et de la perméabilité vasculaires, dont l'origine est un excès de synthèse d'endothéline (vasoconstricteur puissant) et une moindre production de monoxyde d'azote et de prostacyclines [81].
- Un épaissement de la paroi des vaisseaux sous l'action de molécules pro-fibrosantes (TGF- $\beta$ , Connective tissue growth factor (CTGF), platelet-derived growth factor (PDGF) et différentes autres cytokines et chémokines (monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP1), IL-1, 4, 6, 13 et TNF $\alpha$ )) qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses et la synthèse de composants de la matrice extracellulaire (MEC) provoquant une fibrose vasculaire [81,82].
- Une raréfaction capillaire par l'oblitération des petits vaisseaux et une altération des mécanismes compensatoires : l'angiogenèse (croissance compensatrice de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux résiduels) et la vasculogenèse (formation de nouveaux vaisseaux *de novo*) [81,82].

Par ailleurs, on observe une fibrose, une des caractéristiques les plus importantes de la SSc, au niveau de la peau, des poumons et d'autres organes, caractérisée par un dépôt excessif de matrice extracellulaire.

Son origine est une activation transitoire des fibroblastes.

- Le TGF- $\beta$  est un stimulateur très important de ce phénomène. De plus, il inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire en diminuant la synthèse des métalloprotéinases (MMP) et en augmentant la synthèse des inhibiteurs des MMP[82].
- Les molécules pro-fibrosantes responsables de microangiopathies y sont en parallèle incluses [82].
- Des anticorps dirigés contre les fibroblastes ont le potentiel de les activer et d'être impliqués dans la pathogénie de la SSc [81,82].

#### 5.4.2. Clinique

- **Le phénomène de Raynaud** Chez les patients sclérodermiques, 95 % en sont atteints [83].
- **Atteinte cutanée :**
  - L'épaississement cutané, marqué au niveau des doigts réalisant une sclérodactylie (doigts boudinés, éventuellement scléreux, luisants
  - Anomalies de pigmentation de la peau, avec la possibilité d'une hyperpigmentation quelquefois spectaculaire, ou de plages dépigmentées, qualifiées de « pseudo-vitiligo ».
  - Télangiectasies. [84] (ANNEXE I)



**Figure 10: mains en griffe avec des lésions dépigmentées de la face dorsale des doigts chez une patiente sclérodermique [85]**

#### ❖ **Atteinte digestive**

- Dysfonctionnements des muscles œsophagiens causant des régurgitations et des brûlures.
- Troubles de la motilité intestinale pouvant causer une dénutrition grave qui pourra nécessiter le recours à une alimentation parentérale[83].

#### ❖ **Atteinte pulmonaire**

- Hypertension artérielle pulmonaire
- Fibrose pulmonaire[86].

#### ❖ **Atteinte cardiaque**

- Myocardiopathie sclérodermique.
- Péricardite.
- Insuffisance cardiaque secondaire à l'augmentation de la pression dans les artérioles pulmonaires.[87]

#### ❖ **Atteinte musculo-squelettique**

- Myalgies
- Arthralgies
- Myopathie inflammatoire
- Calcinoses sous cutanées, le plus souvent au niveau de la pulpe des doigts[87].

❖ **Crise rénale sclérodermique** : Elle se manifeste par une hausse subite et très marquée de la tension artérielle, et par une insuffisance rénale[88].

### **5.4.3. Biologie**

- **Bilan inflammatoire** : syndrome inflammatoire non spécifique.[80]
- **Auto-anticorps** :
  - Anticorps anti-topoisomérase I appelé aussi anti-Scl70 : Il s'agit d'anticorps dirigés contre la topo-isomérase de type 1, dont le poids moléculaire est de 86 à 100 kD. Ils s'observent dans 34 à 70 % des sclérodermies diffuses dont ils sont hautement spécifiques.
  - Anti-SSB (anti-ARN polymérase III).
  - Anti-centromères : Ils se rencontrent essentiellement au cours du syndrome de CREST (sclérodermie systémique localisée) (80 à 100 % des cas) [63]

### **5.4.4. Diagnostic**

Dès le stade de l'évaluation initiale, la plupart des patients valident les critères de classification EULAR/ACR 2013 : [89]

**Tableau 8:critères de classification ACR-EULAR de la sclérodermie systémique 2013 [89]**

<b>Domaine</b>	<b>Critères *</b>	<b>Score#</b>
<b>Epaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)</b>	Epaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
	Ulcères pulpaux digitaux	2
<b>Lesion pulpaux (ne tenir compte que du score le plus élevé)</b>	Cicatrices déprimées	3
<b>Télangiectasies</b>		2
<b>Anomalies capillaroscopiques</b>		2
<b>Atteinte pulmonaire</b>	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
<b>Phénomène de Raynaud</b>	Anti-topoisomérase I	3
<b>Anticorps spécifiques de la ScS</b>	Anticorps anti-centromères	3
	Anti-ARN polymérase de type III	

*ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodermie systémique.*

*\* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.*

*# Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total.*

*Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.*

## **5.5. Polymyosite/ dermatomyosite**

On distingue au sein des myopathies inflammatoires primitives la polymyosite et la dermatomyosite. A l'exception de l'atteinte cutanée propre à la dermatomyosite, elles partagent la plupart des manifestations cliniques. [90]

### **5.5.1. Physiopathologie**

- Les caractéristiques histopathologiques sont la présence des infiltrats endomysiaux de cellules inflammatoires composées principalement de cellules T CD8 +, ainsi que de cellules T CD4+, de macrophages et de cellules dendritiques dans la polymyosite.
- Une infiltration périvasculaire et périnysiale de cellules T CD4 +, de macrophages, de cellules dendritiques et de cellules B dans la dermatomyosite[91].
- La dermatomyosite est une vasculopathie caractérisée par une atteinte primitive des capillaires musculaires, médiée principalement par un mécanisme humoral

(lymphocytes B et TCD4+) et une attaque du complément (fragment lytique terminal C5bC9). Cette vasculopathie est responsable d'occlusions capillaires puis d'une ischémie et d'une nécrose musculaire [92].

- Dans la polymyosite, il n'existe aucune preuve d'ischémie musculaire. Les dommages cytotoxiques provoqués par les lymphocytes T et les macrophages semblent causer des lésions aux cellules musculaires, comme le suggèrent des études immunohistochimiques et structurales [93].

### 5.5.2. Clinique

#### ➤ Les Polymyosites

Elles touchent les adultes de tous les âges, mais pas les enfants.

#### ❖ Atteinte musculaire

- Faiblesse musculaire,
- Myalgie à la palpation musculaire est inconstante.
- Déficit moteur pouvant aller d'une simple gêne fonctionnelle à une paralysie flasque, il prédomine sur les muscles proximaux, notamment sur les ceintures scapulaires et surtout pelviennes et sur les muscles cervicaux.

❖ **Les troubles oesopharyngés** : résultent de l'atteinte de la musculature striée du pharynx, et se traduisent par une dysphonie, une dysphagie, des troubles de la déglutition et des fausses routes.

#### ❖ Les manifestations articulaires

- Arthralgies inflammatoires, oligoarticulaires, principalement au niveau des poignets, genoux, épaules, interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes.

❖ **Atteinte cardiaque** : le plus souvent troubles du rythme divers et/ou parfois de la conduction.

#### ❖ Des manifestations pulmonaires

- *Pneumopathie de déglutition*, secondaire à l'atteinte pharyngée,
- Hypoventilation par faiblesse de muscle respiratoire,
- Pneumopathie interstitielle,
- Pneumopathies infectieuses (germes opportunistes) ou pneumopathie iatrogène (méthotrexate)[92,94].

#### ➤ Dermatomyosite

Elle touche tous les âges, y compris les enfants et est relativement bénigne pour peu que le traitement ne soit pas différé. Elle comporte une atteinte cutanée constante, et une atteinte

musculaire inconstante, ne se distingue absolument pas de la PM du point de vue de la clinique et de l'imagerie musculaire [92,94].

❖ **Atteinte cutanée** [95]

Présence de lésions dans les parties photoexposées mais une atteinte des zones non exposées à la lumière est possible.

Plusieurs aspects fréquents et très caractéristiques : L'érythème œdémateux, l'érythème orbitaire en lunettes, l'érythème maculeux en bande du dos des mains, l'atteinte de la sertissure de l'ongle, l'érythème flagellé du tronc, des mégacapillaires des gencives et d'autres aspects moins spécifiques tels que l'érythème étendu de visage, l'érythème en forme V du décolleté et les lésions poikilodermiques... (ANNEXE I)



**Figure 11: éruption cutanée caractéristique de la dermatomyosite: érythème violacé des paupières supérieures[96]**

❖ **Atteintes systémiques** : sont superposables à celles observées dans la PM [92].

### 5.5.3. Biologie

➤ **POLYMYOSITE**

Les examens de laboratoire *sont peu spécifiques et montrent* :

- Une élévation des créatines kinase (CK), qui peuvent cependant être normaux [97].

➤ **DERMATOMYOSITE**

*Les examens de laboratoire montrent* :

- Une élévation des CK semblable à celle de la PM.
- La présence d'autoanticorps antinucléaire anti-hélicase/ATPase connu sous le nom d'anti-Mi-2. Cet anticorps reconnaît le complexe protéique nucléaire NURD

(nucleosome remodeling histone deacetylase) impliqué dans la transcription de l'ADN. Ils sont maintenant considérés comme spécifiques de la DM [97,98].

#### **5.5.4. Diagnostic**

Il n'existe pas de signe spécifique de la maladie et le diagnostic repose sur un ensemble de données :

**Critères diagnostiques des polymyosites et dermatomyosites :[99]**

**1-Critères cliniques :** présence des signes cliniques évocateurs

**2-Élévation des enzymes musculaires CPK (Créatine phosphokinase)**

**3- Autres critères para-cliniques :**

- 1) Électromyographie
- 2) IRM musculaire
- 3) Auto-anticorps spécifiques des myosites dans le sérum
- 4) Biopsie musculaire

**Tableau 9:critères diagnostiques des polymyosites et dermatomyosites [100]**

	<b>Polymyosite</b>	<b>Dermatomyosite</b>
<b>Critères cliniques</b>	Age > 18 ans Début subaigu Parésie proximale Atteinte des fléchisseurs du cou	Atteinte juvénile ou >18 ans Début subaigu Parésie proximale Atteinte des fléchisseurs du cou Atteinte cutanée typique
<b>Laboratoire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation des CK</li> <li>- Electroneuromyogramme : Potentiel de fibrillation et de décharge à front raide</li> <li>- IRM : Hyperintensité focale</li> <li>- Auto-anticorps : spécifique et non spécifiques.</li> </ul> <p>Les auto-anticorps spécifiques permettent de définir certaines entités nosologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Jo-1 : syndrome des antisynthetases</li> <li>• Anti- SRP : myopathie auto-immune nécrosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- élévation des CK</li> <li>- Electroneuromyogramme : Potentiel de fibrillation et de décharge à front raide</li> <li>- IRM : Hyperintensité focale</li> <li>- Auto-anticorps : anti Mi-2 très spécifique mais exprimé dans 10% des DM.</li> </ul>
<b>Biopsie musculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrats inflammatoires endomisiaux de cellules T CD8+ envahissant ou entourant des fibres musculaires non nécrotiques</li> <li>- Expression ubiquitaire des molécules de CMH de classe I.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrat inflammatoire panaché (LB, Cellules dendritiques plasmacytoïdes, LT CD4+) perivasculaires et perimesiaux.</li> <li>- Expression de molécules de CMH de classe I au niveau des fibres perifasciculaires.</li> <li>- Atrophie perifasciculaire</li> <li>- Dépôt de C5-C9 (complexe d'attaque membranaire) dans les petits vaisseaux.</li> </ul>

Un bilan large doit être effectué pour exclure une maladie neurologique, toxico-métabolique, infectieuse, endocrinienne ou une maladie de système.

## **5.6. Connectivites mixtes**

La connectivite mixte (*Mixed Connective Tissue Disease* MCTD) intègre par définition des signes et symptômes d'autres connectivites (LES, Scl, PR, PM/DM). Dans de nombreux cas, cet ensemble mixte de symptômes est dominé par des symptômes caractéristiques de l'une des connectivites, et auxquels s'associe de manière constante un titre élevé d'anticorps anti-(U1)-RNP (Anti- la famille U1 de ribonucléoprotéines) dirigés contre un constituant du noyau, les ribonucléoprotéines (RNP). [101].[102]

### **5.6.1. Physiopathologie**

L'étiopathogénie de la connectivite mixte reste encore largement incomprise. Elle est caractérisée par une réponse immune dirigée contre des ribonucléoprotéines (RNP) [103].

#### **- Rôle des antigènes modifiés.**

En réponse à un stimulus extérieur et sous certaines conditions immunologiques, l'apparition d'antigènes (U)-RNP modifiés via une apoptose pourrait être le point de départ d'une réponse auto-immune pathologique et conduire à l'apparition de plusieurs auto-anticorps dirigés contre les protéines des RNP (ribonucléoprotéine). Ces conditions dans la connectivite mixte pourraient comprendre un défaut d'élimination des antigènes modifiés, une tolérance insuffisante des lymphocytes B et T aux antigènes modifiés et enfin les effets immunostimulateurs conférés aux protéines par leurs ARN.[104]

#### **- Développement de la réponse immunitaire**

L'immunité humorale à elle seule n'est pas suffisante pour induire des lésions tissulaires dans la connectivite mixte.[104]

L'initialisation de la réponse immune B implique une dépendance vis-à-vis des lymphocytes T.

Ces LT présentent un phénotype helper (CD4+, CD3+, exprimant les TCR  $\alpha/\beta$  de surface) et produisent des cytokines jouant un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire B (IFN- $\gamma$ , IL4, IL6 et IL10).[103]

Les lymphocytes B activés sécrètent des auto-anticorps fixant le complément responsable des lésions tissulaires avec production de matériel apoptotique ce qui entretient la réaction. [104]

### 5.6.2. Clinique

- **Phénomène de Raynaud** : quasiment constant dès le début [105].
- **Atteinte articulaire et tendineuse** : les arthralgies et les arthrites sont retrouvées précocement et fréquemment, parfois sévères, érosives, déformantes et destructives [101].
- **Atteinte du système musculaire** : des myalgies, pouvant être associées à une véritable myopathie inflammatoire, identique cliniquement et histologiquement à la PM [101].
- **Atteinte cutanéomuqueuse** : développement d'une acrosclérose de type sclérodermique, de nodules rhumatoïdes dans les formes de passage vers une PR, une ischémie sévère, voire une nécrose digitale provoquées par le phénomène de Raynaud. Un syndrome sec occulo-buccal témoigne de la présence d'un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire.  
Un phénomène de tuméfaction des mains et l'aspect boudiné et gonflé des doigts sont fréquents [101,105].
- **Atteinte pulmonaire** : dominée par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la pneumopathie interstitielle [101,105].
- **Atteinte cardiaque** : La péricardite est la manifestation la plus fréquente sous forme d'un épaissement ou d'un épanchement péricardique. Des anomalies électrocardiographiques sont notées [101].
- **Atteinte rénale** : correspond à une :
  - Glomérulonéphrite membraneuse asymptomatique ou avec un syndrome néphrotique.
  - Une atteinte vasculaire rénale liée à une prolifération intimale semblable à la vasculopathie qui peut se compliquer parfois d'une hypertension artérielle maligne et d'une insuffisance rénale aiguë, comparables à la crise rénale aiguë de la sclérodermie.
- **Atteinte gastro-intestinale** : Un trouble de la motilité œsophagienne semblable à la sclérodermie se manifestant par un pyrosis et une dysphagie représente l'atteinte digestive la plus fréquente.[101,105]
- **Atteinte osseuse** : ostéo-nécrose aseptique.
- **Atteinte neurologique**
  - Céphalées

- Manifestations centrales (atteinte cérébelleuse, myélite transverse, hémorragie intracérébrale...)
- Manifestations périphériques [105].

### 5.6.3. Biologie

- **Bilan inflammatoire**

- un syndrome inflammatoire (élévation VS, CRP) [106].

- **Atteinte hématologique** anémie, leucopénie, rarement une thrombocytopénie [101,105].

- **Bilan immunologique**

- Présence d'anticorps anti-(U1) RNP : dirigé contre un constituant du noyau cellulaire la Ribonucleoprotéine U1 [103].

D'autres auto-anticorps sont parallèlement retrouvés chez les patients souffrant de la MCTD :

- Les anticorps anti-DNA natif et anti-Sm sont rares, respectivement dans 16 et 3% des cas.
- Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 57% des cas.
- Des anticorps anti-phospholipides de type anti-cardiolipine sont retrouvés dans 7 à 15% des séries.
- La présence d'anticorps anti-Scl70 traduit un chevauchement avec la sclérodernnie systémique
- Les anticorps anti-SSA et anti-SSB traduit un chevauchement avec un syndrome de Sjôgren [106] .

### 5.6.4. Diagnostic

En 1987, au cours du symposium international de Tokyo, quatre systèmes distincts de critères diagnostiques de la connectivite mixte ont été proposés .Ces derniers ont été évalués par la suite, ce qui a montré que les deux versions « simplifiées » de Alarcon-Segovia et Kahn étaient moins sensibles, mais gagnaient nettement en spécificité [107].

**Tableau 10: Critères diagnostiques de la mixed connective tissue disease (MCTD) [107]**

Critères de Sharp	Critères de Kasukawa	Critères de Alarcon-Segovia	Critères de Kahn
<p><b>A) Critères majeurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Myosite sévère</li> <li>2. Atteinte pulmonaire : – DLCO &lt; 70 % – HTAP – lésions histologiques vasculaires prolifératives</li> <li>3. Phénomène de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne</li> <li>4. Mains gonflées ou sclérodactylie</li> <li>5. Anticorps anti-ECT &gt; ou = 1/10 000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs</li> </ol> <p><b>B) Critères mineurs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alopécie</li> <li>2. Leucopénie</li> <li>3. Anémie</li> <li>4. Pleurésie</li> <li>5. Péricardite</li> <li>6. Arthrite</li> <li>7. Névralgie du trijumeau</li> <li>8. Rash malaire</li> <li>9. Thrombopénie</li> <li>10. Myosite modérée</li> <li>11. Antécédent de main gonflée</li> </ol> <p><b>MCTD certaine si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 critères majeurs</li> <li>– absence d'anti-Sm</li> <li>– anti-RNP &gt; 1/4 000</li> </ul> <p><b>MCTD probable si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 3 critères majeurs et absence d'anticorps</li> <li>– ou 2 critères majeurs et un critère mineur et anti-RNP &gt; 1/1 000</li> </ul>	<p><b>A) Symptômes communs :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phénomène de Raynaud</li> <li>2. Doigts gonflés</li> </ol> <p><b>B) Anticorps anti-RNP</b></p> <p><b>C) Symptômes :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De lupus systémique : – polyarthrite – adénopathies – rash malaire – péricardite ou pleurésie – leucopénie ou thrombopénie</li> <li>2. De sclérodémie systémique : – sclérodactylie – fibrose pulmonaire ou symptôme restrictif ou baisse de la DLCO – hypomotilité ou dilatation œsophagienne</li> <li>3. De polymyosite : – faiblesse musculaire – élévation des enzymes musculaires – tracé myogène à l'EMG</li> </ol> <p><b>MCTD si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– présence d'au moins un des deux symptômes communs</li> <li>– et anticorps anti-RNP +</li> <li>– et présence d'au moins un signe d'au moins deux connectivites : LED, SS ou PM</li> </ul>	<p><b>A) Critères sérologiques :</b> anticorps anti-RNP &gt; 1/1 600</p> <p><b>B) Critères cliniques :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mains gonflées</li> <li>2. Synovite</li> <li>3. Myosite prouvée (biologiquement ou histologiquement)</li> <li>4. Phénomène de Raynaud</li> <li>5. Acrosclérose, avec ou sans sclérodémie proximale</li> </ol> <p><b>MCTD si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– critère sérologique</li> <li>– et au moins trois critères <i>cliniques</i> (mais si 1, 4 et 5 sont présents, un des deux critères restants [2 ou 3] doit être présent)</li> </ul>	<p><b>A) Critère sérologique :</b> présence de titres élevés d'anticorps anti-RNP, correspondant à des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté, ≥ 1/2 000</p> <p><b>B) Critères cliniques :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phénomène de Raynaud</li> <li>2. Synovite</li> <li>3. Myosite</li> <li>4. Doigts gonflés</li> </ol> <p><b>MCTD si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– critère sérologique</li> <li>– et phénomène de Raynaud</li> <li>– et au moins 2 des 3 signes restant</li> </ul>

RNP : ribonucléoprotéine ; DLCO : capacité de diffusion pulmonaire de l'oxyde de carbone ; ECT : extrait de cellules thymiques ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; LED : lupus érythémateux disséminé ; SS : sclérodémie systémique ; PM : polymyosite ; EMG : électromyogramme.

## 6. Traitement des connectivites

Chaque maladie dans ce groupe est gérée par un schéma thérapeutique qui lui correspond. Les traitements ont pour objectifs de gérer les symptômes et de contrôler le processus auto-immun tout en essayant de maintenir une fonction immunitaire satisfaisante.

### 6.1. Traitements de fond

Ils permettent de diminuer le nombre de poussées et ralentir la progression de la maladie.

- **La corticothérapie** par voie générale constitue le traitement de première intention du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur global [108].
- **La sulfasalazine** : action anti-inflammatoire [109]
- **Les antipaludéens de synthèse (APS)** : On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (*Plaquenil*®) à action anti-inflammatoire et antalgique [110].
- **Les agents alkylants** :
  - ❖ Cyclophosphamide : Il peut être utilisé aussi en seconde intention lorsque la maladie est cortico-résistante ou devient cortico-dépendante. Son action s'exerce sur les cellules en multiplication : il diminue la prolifération des lymphocytes [108].
- **Immunosuppresseurs**
  - ❖ **Méthotrexate** : Ce traitement immunosuppresseur est habituellement prescrit en cas de corticodépendance à haut niveau [111].
  - ❖ **Le léflunomide** : Immunosuppresseur sélectif inhibant la prolifération des lymphocytes et le processus auto-immun [112,113]
  - ❖ **les inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine** [114] et **le tacrolimus**, [115] des **traitements de troisième ligne**.
- **La plasmaphérèse** : consiste à « filtrer » le sang du patient pour en éliminer les auto-anticorps toxiques[116]
- **Biothérapies** : Ce sont des médicaments de seconde intention prescrits en cas de réponse inadéquate, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements de fond classiques (méthotrexate, etc.)
  - ❖ **Les anti-TNF $\alpha$** : **L'infliximab, L'etanercept, L'adalimumab, Le Certolizumab Pegol (CDP870) et le golimumab** [112,113].
  - ❖ **Les autres traitements biologiques** :
    - **tocilizumab** : anti-corps monoclonal anti-récepteur de l'IL-6. Bloque l'action de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire [112,113].

- **L'anakinra** : Protéine se fixant sur le récepteur de l'interleukine 1 (IL-1) et bloque son action[112,113].
- **L'abatacept** : bloque la cellule présentant l'antigène aux lymphocytes T. Inhibition de l'activation lymphocytaire T[112,113].
- **Le rituximab** : anti-corps monoclonal (IgG1) anti-CD20 des lymphocytes B, bloque l'activation des lymphocytes B. [112,113].

## 6.2. Traitement symptomatique

### Traitements de la crise

Prescrits par voie orale ou locale. Leur objectif est de réduire le plus rapidement possible l'inflammation et les douleurs s'y rattachant.

#### - Antalgiques :

Le paracétamol est le plus utilisé pour ses propriétés antalgiques et antipyrétiques. Les antalgiques de palier 2 sont parfois recommandés. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés sauf en cas de phénomène aigu [112,113].

#### - Anti-inflammatoires non stéroïdiens

#### - Anti inflammatoires stéroïdiens : AIS-glucocorticoïdes [112,113].

### Traitement de pathologies associées et mesures hygiéno-diététiques

Varié selon la maladie et les organes atteints. Nous citons quelques exemples dans ce qui suit :

- La salive artificielle et les agonistes cholinergiques : *Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®), cevimeline (Evoxac®)* dans la **xérostomie** [117].
- La combinaison d'une oxygénothérapie et d'un traitement inhibiteur calcique (nifédipine ou diltiazem) dans l'**hypertension artérielle pulmonaire**.
- Les mesures hygiéno-diététiques (suppression de l'alcool, du tabac...).

## 7. Exploration immunologique des connectivites

L'exploration des connectivites repose sur une démarche en cascade :

toute recherche d'ANA commence par un dépistage à l'aide d'une immunofluorescence indirecte IFI sur cellule Hep-2 ou de l'ELISA, puis, si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification dont l'objectif est la caractérisation de la ou les cible(s) antigénique(s) reconnue(s) par l'ANA, et cela par la méthode immuno-dot, ELISA ou Crithidia luciliae[118].

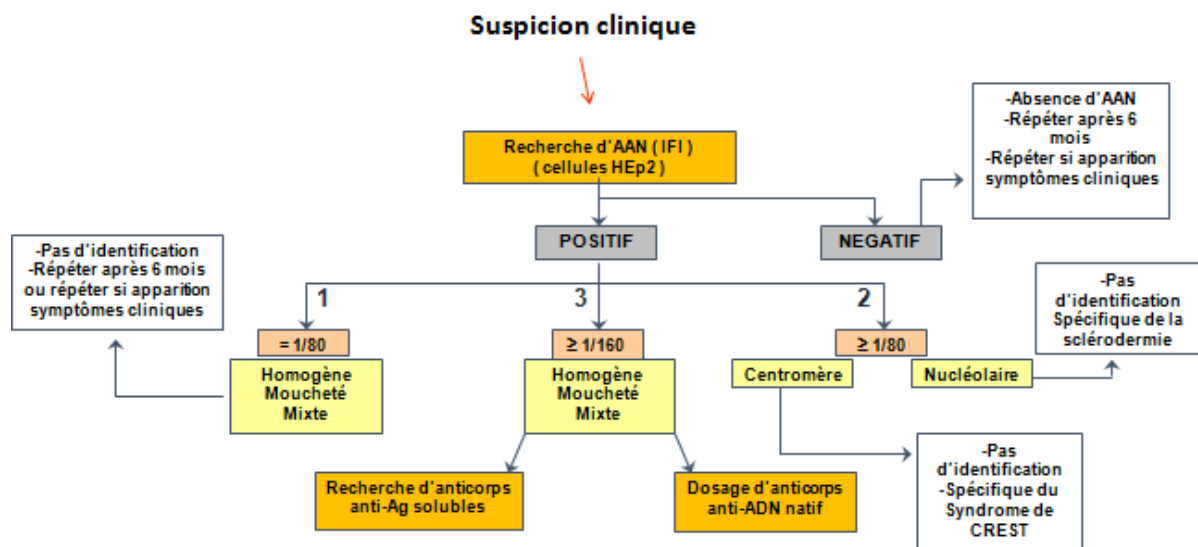


Figure 12: Cascade de la recherche d'ANA

### ➤ Etape de dépistage des ANA

L'Immunofluorescence Indirecte (IFI) sur cellule Hep-2 est la technique de référence pour le diagnostic des connectivites et est toujours la plus utilisée pour sa sensibilité, la spécificité de la réponse, la reproductibilité et la facilité d'exécution. Le principal inconvénient de la technique IFI est sa subjectivité dans l'interprétation des résultats, hautement dépendante de l'expérience de l'opérateur.

#### • Principe de l'immunofluorescence indirecte(IFI)

On utilise des cellules HEP-2 (*human epithelial cell line type 2*), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines, qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du

patient.

Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEp-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les anticorps fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. En cas de résultat positif, le titre des ANA (1/80, 1/160...) correspond à la dilution du sérum à laquelle la fluorescence disparaît. La fluorescence observée peut avoir différents aspects[119] .

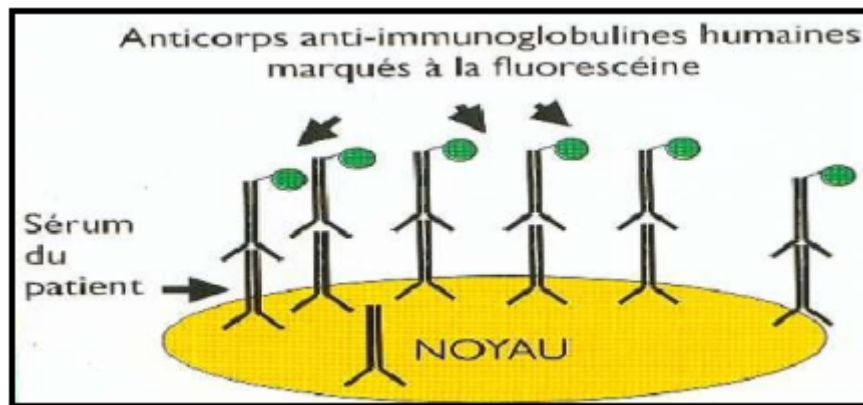


Figure 13: Fixation des auto-anticorps sur leurs antigènes spécifiques sur les cellules Hep-2 [120]

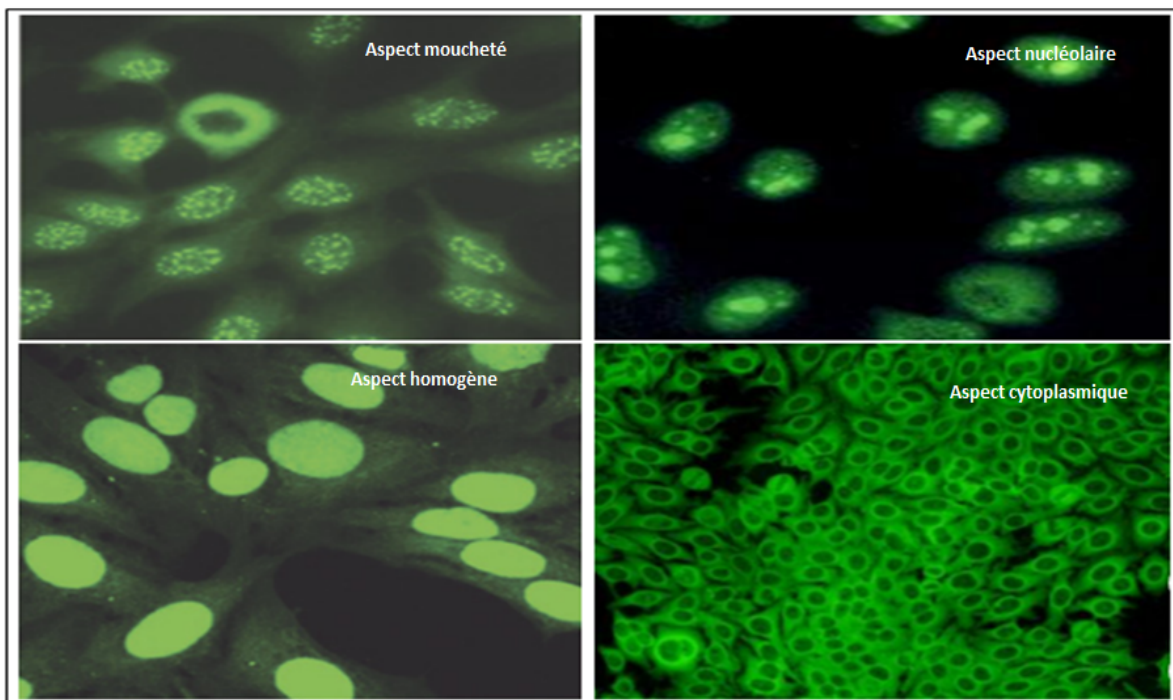


Figure 14: Principaux aspects de fluorescence [121]

Tout aspect peut orienter vers un ou plusieurs auto-anticorps.

Tableau 11: Anticorps selon l'aspect de la fluorescence

<b>Fluorescence moucheté</b>	<b>Gros grains : Ac anti-RNP, Ac anti-Sm</b>
	<b>Grains fins : Ac anti-SSA, Ac anti-SSB</b>
<b>Fluorescence homogène</b>	<b>Ac anti-ADN-n</b>
<b>Fluorescence nucléolaire</b>	<b>Ac anti- Scl 70</b>
<b>Fluorescence cytoplasmique</b>	<b>Ac anti ARNt synthétase (JO1)</b>
<b>Fluorescence centromérique</b>	<b>Ac anti-centromère</b>

➤ **Etape d'identification des ANA** : caractérisation des antigènes ciblent.

Pour l'identification des Ac anti-ENA, les techniques disponibles sont l'immunodiffusion double d'Ouchterlony, l'Elisa, l'immunodot et la technologie Luminex.

La méthode de référence est l'ELISA.

**Interprétation** : pour une connectivite donnée, on retrouve un ou plusieurs auto-anticorps qui nous oriente grâce au degré de spécificité et de sensibilité de cet auto-anticorps pour cette connectivite.

Tableau 12: Association clinique des principaux ANA [118]

<b>Auto-anticorps</b>	<b>Maladie associée (sensibilité %)</b>
<b>Anti-ADN natif</b>	Lupus érythémateux disséminé LED (50-70%)
<b>Anti-RNP</b>	Connectivite mixte (95%) LED (10- 15%)
<b>Anti-Sm</b>	LED (15-25%)
<b>Anti-SSA</b>	Syndrome de Gougerot Sjogren (60-80%) LED (20-40%)
<b>Anti-SSB</b>	Syndrome de Gougerot Sjogren (50-70%), LED (10-20%)
<b>Anti-scl70</b>	Sclérodemie 30%
<b>Anti-centromère</b>	Syndrome de CREST (85%)

**Chapitre III : ÉTABLISSEMENT ET TRANSFERT D'UN INTERVALLE  
DE RÉFÉRENCE DANS UN LABORATOIRE DE BIOLOGIE  
MÉDICALE**

## 1. Introduction

Les résultats des examens de biologie médicale doivent être associés, le cas échéant, à des limites de références dans le compte rendu délivré aux patients et aux prescripteurs conformément à l'exigence de la norme NF EN ISO 15189.[122]

La norme NFEN ISO 15189 est utilisée par les laboratoires de biologie médicale qui veulent élaborer un système de management de qualité .Elle leur permet d'améliorer leur organisation, d'apporter la preuve de leur compétence technique et d'assurer la fiabilité de leurs résultats. [123]

## 2. Terminologie

Les définitions qui suivent ont été approuvées par la Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire (IFCC-LM), l'*International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) ainsi que par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), puis par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

- **Valeur observée** : valeur d'un analyte, obtenue par une observation ou une mesure d'un sujet à tester, qui doit être comparée à des valeurs de référence, une distribution de référence, des limites de référence ou un intervalle de référence.
- **Valeurs de référence** : la valeur obtenue par l'observation ou la mesure d'une quantité définie sur un individu de référence.
- **Individu de référence** : une personne sélectionnée sur la base de critères bien définis.
- **Population de référence** : un groupe constitué de tous les individus de référence.
- **Distribution de référence** : la distribution des valeurs de référence.
- **Intervalle de référence** : l'intervalle entre deux limites de référence (celles-ci incluses).
- **Limites de référence** : une valeur dérivée de la distribution de référence et utilisée dans un but descriptif. [124]

## 3. Etablissement d'un intervalle de référence

- La ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC est la source de référence la plus largement utilisée dans ce domaine. [124]

En voici un résumé simplifié du protocole :

- Etablir la liste des facteurs de variations biologiques et analytiques (à partir des données de la littérature).
- Déterminer les critères d'exclusion et de partition sur la base d'un questionnaire adapté.
- Rédiger un formulaire de consentement écrit et le faire signer par les individus sélectionnés.
- Classer les individus de référence potentiels sur la base des données du questionnaire ou d'autres modes d'évaluation de l'état de santé.
- Exclure les individus de l'échantillon de référence en fonction de critères prédéterminés.
- Définir le nombre adéquat d'individus de référence (>120).
- Préparer les individus sélectionnés pour la collecte de l'échantillon en adéquation avec les procédures habituellement utilisées pour les patients au laboratoire.
- Recueillir et traiter les échantillons.
- Collecter les valeurs de référence : analyser les spécimens suivant des méthodes bien définies et décrites.
- Contrôler les valeurs de référence. Établir un histogramme pour évaluer la distribution des données.
- Identifier de possible erreurs et/ou des valeurs aberrantes (*outliers*).
- Analyser les valeurs de référence : sélectionner une méthode statistique puis calculer les limites de référence et l'intervalle de référence.[125]

### **3.1. Les types de sélection**

- **La sélection à posteriori**

-Population importante (généralement > 1000 sujets).

-Préparer les sujets pour le prélèvement, et à leur faire remplir le questionnaire.

-Effectuer le prélèvement, le traiter et en suite l'analyser.

-Avec les résultats obtenus, on sélectionne des échantillons de référence à partir des critères de partition et d'exclusion.

-Etablir les VR après le traitement statistique des résultats et vérification de la représentativité par rapport à la population générale.

- **La sélection à priori**

- Echantillon limité de la population (généralement entre 50 à 150 sujets) ;

- On sélectionne d'emblée notre échantillon de référence sur la base des critères de partition et d'exclusion.
- Après préparation des sujets choisis, le prélèvement est réalisé ;
- Le spécimen biologique est traité et analysé ;
- On traite statistiquement les résultats et on détermine les VR [126].

### **3.2. Les critères de la sélection :**

Ils sont le gage de sécurité des participants et de la cohérence des résultats qui pourront par la suite être applicables à une population plus large.

- **Les critères d'inclusion**

Sont des critères positifs décrivant les caractéristiques que doivent présenter les sujets pour être inclus dans l'étude.

- **Les Critères d'exclusion :**

Sont des critères négatifs, ils décrivent les caractéristiques que ne doivent pas présenter les sujets pour être inclus dans l'étude. Ces critères sont, par définition non maitrisables. Ils entraînent un biais incontrôlable, variable d'un individu à l'autre. [126]

Les principaux critères d'exclusions sont : La présence d'une maladie aigue ou chronique, tabagisme et/ou alcoolisme, prise des médicaments...

## **4. Transférabilité (Portabilité) d'un intervalle de référence**

Les difficultés rencontrées dans l'utilisation de la procédure de base ont été reconnues par les experts de l'IFCC et du CLSI et permettent maintenant aux laboratoires individuels d'adopter, par transfert et vérification, les intervalles de référence établis ailleurs [124].

Les recommandations IFCC/CLSI comportent plusieurs cas de figure :

### **4.1. Comparaison de systèmes analytiques :**

Si le laboratoire décide de changer de méthode, la transférabilité à l'intérieur du même laboratoire vers un autre couple méthode-instrument se résume à une « comparaison de systèmes analytiques ». Il n'est donc pas nécessaire, dans ce cas, de sélectionner des individus de référence. Deux cas peuvent se présenter :

- Il n'existe pas de différence systématique entre les deux méthodes :

- la pente de la droite de régression est voisine de 1 ( $\pm x \%$ ).

- l'ordonnée à l'origine (positive ou négative) est faible.

- l'étendue du domaine de mesure est similaire.

Les valeurs des deux méthodes sont comparables, les IR de l'ancienne méthode peuvent être utilisés.

- Il existe une différence systématique caractérisée entre les deux méthodes :

- la pente de la droite de régression s'écarte de 1 de plus de  $\pm x \%$ .

- l'ordonnée à l'origine (positive ou négative) est faible

- l'étendue du domaine de mesure est similaire.

Les limites de référence pour la nouvelle méthode peuvent être recalculées en utilisant l'équation de la droite de régression [122,127].

#### **4.2.Comparaison de populations**

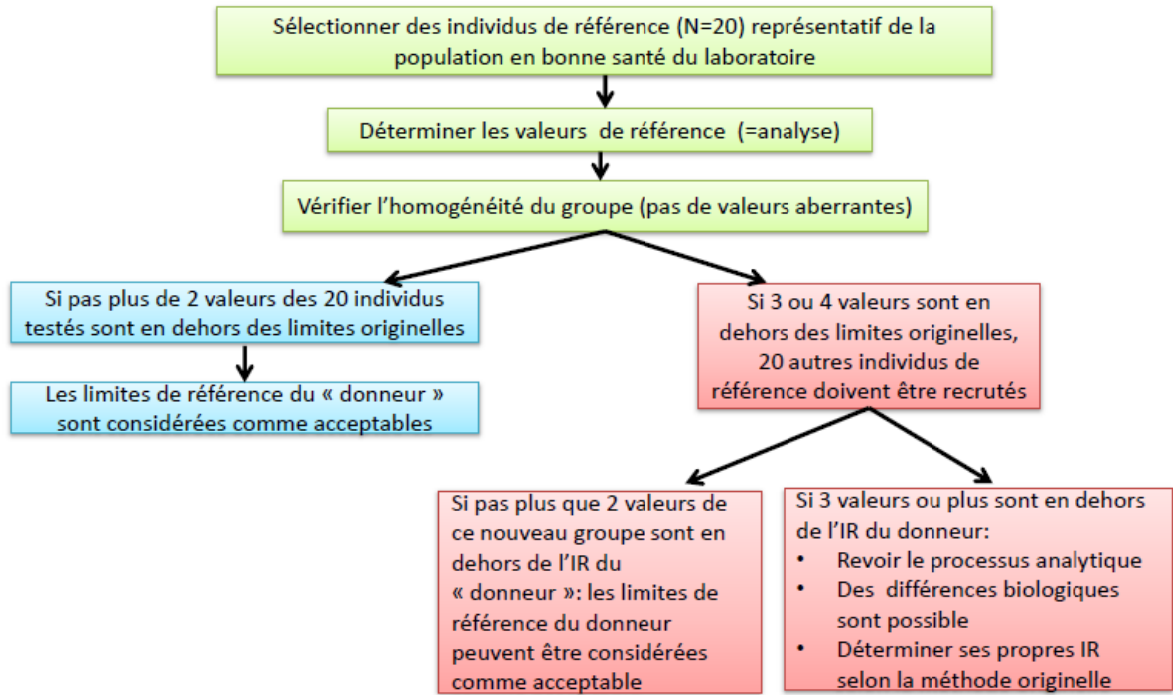
Lorsqu'un laboratoire souhaite transférer les intervalles de référence établis par un autre laboratoire ou par un fabricant de matériel ou de réactifs, la traçabilité de l'intervalle de référence dépasse le cadre strict d'une comparaison de systèmes analytiques, elle devient une question de comparaison de populations de référence.

- Méthode subjective

On vérifiera que les éléments essentiels de l'étude originelle sont en cohérence avec les conditions de travail et la population du laboratoire. La difficulté à disposer de l'ensemble des informations requises reste la principale limite.

- Vérification de l'intervalle de référence à partir d'un échantillon de sujets apparemment sains (Si la méthode subjective n'est pas applicable)[125] .

La validation de l'IR dans ce cas se fera en testant une série de 20 individus de référence selon le schéma ci-dessous :



IFCC/CLSI 2010 C28 A3c

Figure 15: algorithme des actions permettant de valider un intervalle de référence préexistant selon la ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC [127]

## **PARTIE PRATIQUE**

### **Cadre de l'étude**

Notre étude s'est déroulée dans le laboratoire d'exploration biochimique et immunologique au sein du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou, Algérie, dans le cadre de son activité de recherche scientifique.

Ce travail se décompose en deux parties :

**Partie I** : Son objectif est d'explorer les données d'analyses immunologiques et décrire l'état des lieux afin d'avoir une vue objective de la situation actuelle du diagnostic des maladies auto-immunes au sein du laboratoire mais aussi d'établir le profil clinique et immunologique des patients explorés pour des connectivites afin de mettre en évidence les spécificités reliées à la population locale.

**Partie II** : Son objectif est de valider la valeur de référence de la technique ELISA utilisée pour le dépistage d'auto-anticorps anti-nucléaires au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou qui concorde avec les particularités de la population autochtone, afin de garantir la qualité des résultats transmis par l'unité d'immunologie.

**PARTIE 1 : ETABLIR UN PROFIL CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE  
DES PATIENTS EXPLORÉS POUR DES CONNECTIVITES, AU  
NIVEAU DU LA BORATOIRE DE BIOCHIMIE DE TIZI-OUZOU.**

# **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

## **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude épidémiologique mono-centrique rétrospective observationnelle à visée descriptive et comparative.

## **2. Démarche d'étude**

Cette étude descriptive a eu lieu au sein du laboratoire de biochimie du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohammed Tizi-Ouzou, où s'est déroulé le recueil et le traitement de données portant sur **1000** patients chez qui des maladies auto-immunes systémiques ont été recherchées entre janvier 2018 et novembre 2018.

### **2.1. Exploration immunologique des connectivites au sein du laboratoire de Biochimie du CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou :**

En pratique, le laboratoire de Biochimie médicale où nous avons effectué ce travail suit une démarche précise pour réaliser les bilans immunologiques afin de garantir la traçabilité et la qualité de tout résultat obtenu.

Cette démarche est constituée principalement de trois (3) étapes :

- Une étape pré-analytique.
- Une étape analytique.
- Une étape post-analytique.

#### **2.1.1. Etape pré-analytique**

Elle est constituée de trois phases :

##### **Prélèvement et acheminement**

L'échantillon est du sang veineux recueilli dans un tube sec et acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais.

- Les échantillons sont laissés à température ambiante pour permettre la coagulation du sang.
- Les échantillons hémolysés ou lipémiques sont à éviter.
- Tout échantillon doit être accompagné d'une prescription et d'une fiche de renseignements remplie par le médecin traitant.

### **Centrifugation**

Elle est effectuée à 3500 tours pendant 3 min, afin de séparer le sérum sur quoi l'analyse sera effectuée, du culot globulaire.

### **Enregistrement et conservation**

Chaque patient est inscrit sur une liste de patients préexistante avec l'âge, le sexe, la date de réception, le nom du médecin prescripteur et le service demandeur. Chaque tube est étiqueté et codifié.

Après séparation, il est possible de conserver les échantillons à température ambiante pour une durée maximale de 8 heures. Si le test n'est pas fait, ils sont conservés au niveau du laboratoire sous une température de +4°C.

#### **2.1.2. Etape analytique**

Lors de la suspicion d'une maladie auto-immune, une démarche en cascade du diagnostic immunologique est suivie pour établir les bilans des patients que nous avons utilisés au cours de notre étude.

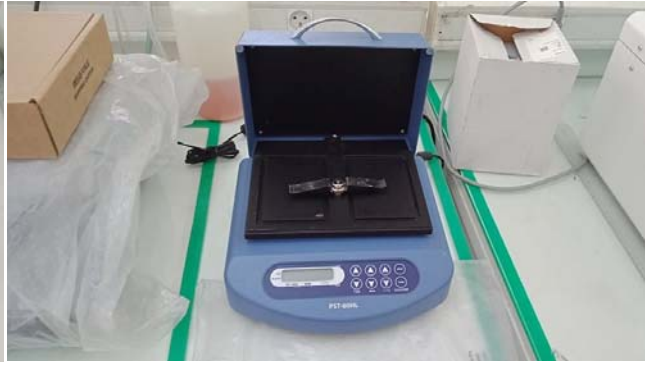
La démarche consiste en une première étape de dépistage dont le but est la détection des anticorps anti-nucléaires ANA à un titre positif ou négatif.

Si l'étape de dépistage s'avère positive une deuxième étape est effectuée dans le but de caractériser le(s) antigène(s) cible(s) qui constituent une brique importante pour l'établissement du diagnostic de la maladie.

#### **✓ Matériel**

- Micropipettes simple et multicanaux
- Cônes jetables
- Récipient pour tampon de lavage HRP dilué
- Tubes secs en plastiques ou en verre pour la dilution des échantillons

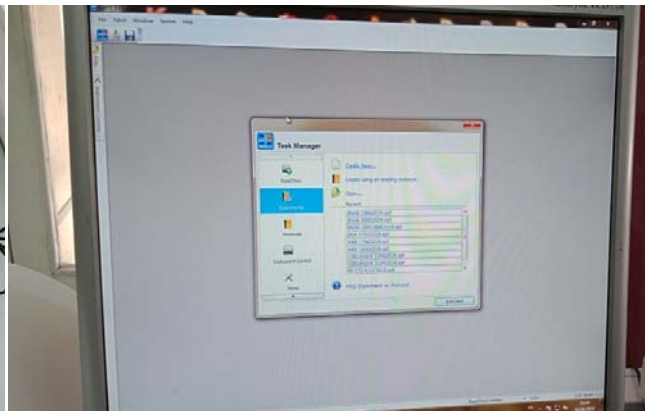
**Appareillage** : qui consiste en une « chaine Elisa » constituée d'un incubateur agitateur, un laveur, un lecteur de microplaques par spectrophotométrie UV-Visible et enfin un logiciel de traitement de résultats en titre de densité optique « Gen5 ».



**Figure 16: Incubateur, agitateur**



**Figure 17: Laveur automatique**



**Figure 18: Lecteur spectrophotomètre UV-Visible et logiciel de traitement de résultats**

✓ Réactifs

**Tableau 13: Répartition des réactifs dans les coffrets ELISA**

Réactifs	Coffret ELISA		
	ANA	ENA	ADNdb
Plaques de microtitration ELISA ANA avec support	+		
Plaques de microtitration à puits, recouvertes d'antigènes ADN db			+
Plaques de microtitration recouvertes d'antigènes ENA		+	
Contrôle ELISA anti-ANA Négatif pré-dilué	+		
Contrôle ELISA anti-ANA faiblement positif ANA pré-dilué			
Contrôle ELISA anti-ANA fortement positif ANA pré-dilué			
Contrôle négatif Elisa pour le test Elisa ADN db			+
Calibrateurs ADN db aux concentrations connues			
Contrôle positif ADN db			
Contrôle ADN sb (sérum humain pré-dilué)			
Diluant pour échantillons	+	+	+
Tampon lavage HRP concentré			
Conjugué			
Substrat chromogène TMB			
Solution d'arrêt HRP (acide sulfurique 0.344 M)			
Contrôle seuil profil Elisa ENA, Contrôle positif profil Elisa ENA		+	
Eau distillée	Fournis par le laboratoire		

+ : présence du réactif dans le coffret

✓ **Étape de screening : dépistage des ANA**

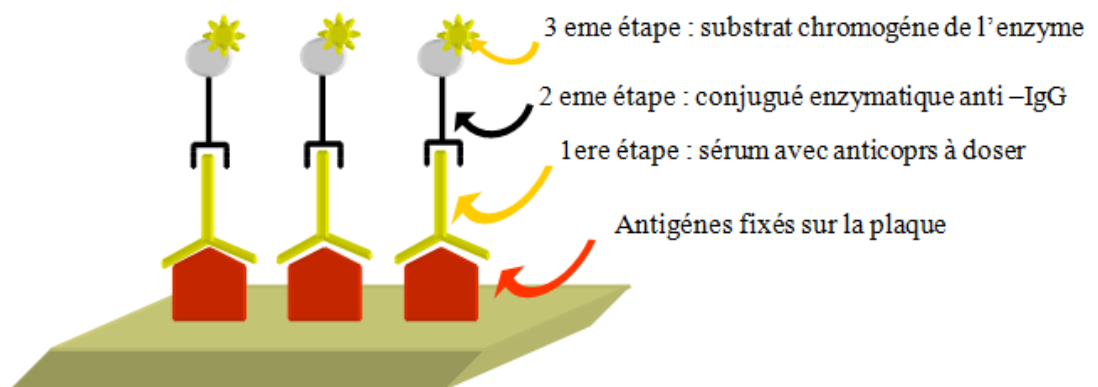
Le laboratoire utilise la technique ELISA.

- **Principe du test**

Des antigènes extraits de cellules HEp-2 séparément puis hautement purifiés par affinité sont fixés sur les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent leur état natif. Ces antigènes sont : les nucléosomes (ADNdb et histones), Sm/RNP, SSA, SSB, Scl-70, centromère, PCNA, Jo-1, Mitochondrie M2 et Ribosome P.

Les contrôles pré-dilués et les sérums dilués des patients sont ajoutés dans différents puits où va se produire une liaison entre les anticorps anti-ANA si présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits. On élimine les molécules non liées par lavage.

Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est ajouté pour révéler les auto-anticorps du patient. Après incubation et élimination du conjugué non fixé par lavage, l'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration développée.



**Figure 19 : principe du test ELISA pour la détection des ANA dans le sérum humain**

- **Procédé**

- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant de les utiliser. Placer uniquement le nombre nécessaire de micro-puits ou de barrettes sur le portoir.

- Les contrôles et les échantillons sont dilués au 1/41 dans le diluant échantillon ANA HRP
- Distribuer 100µL de chacun des 3 contrôles (négatif, faiblement et fortement positif) pré dilués et 100µl de chaque sérum pré dilué.
- Recouvrir et incuber pendant 30 minutes à dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage : par le tampon dilué 3 fois. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant pour enlever tout le liquide de lavage résiduel
- Distribuer 100µl de conjugué dans chaque puits (prélever le conjugué dans des conditions aseptiques ; en une seule fois la quantité nécessaire pour toute la série)
- Recouvrir les barrettes et incuber pendant 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage
- Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber à l'obscurité 30 min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Ajouter 100µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits.
- Lire la densité optique de chaque puits (DO) à 450nm.

✓ **Identification**

➤ **Dosage des Anti ADN natif**

- **Principe**

Les micropuits sont recouverts de l'antigène ADNdb du thymus de veau. Les calibrateurs, les contrôles et les échantillons dilués sont déposés dans les puits permettant ainsi la liaison spécifique de l'anticorps à l'ADN db fixé.

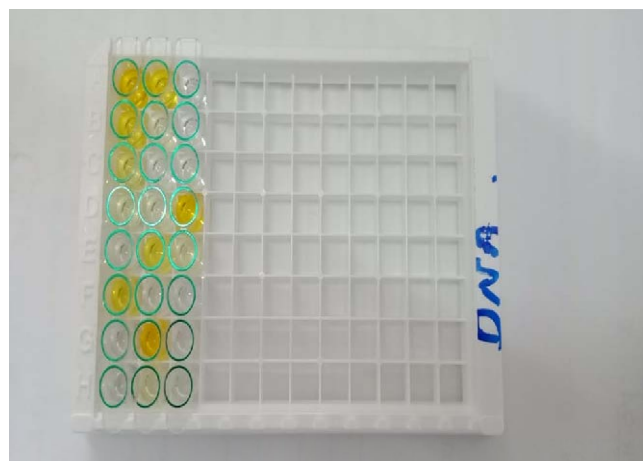
Après avoir rincé les puits pour éliminer toute trace de protéines non accrochées, un anticorps de chèvre anti Ig G humaine purifié et conjugué à la peroxydase est déposé. Au cours de l'incubation, le conjugué enzymatique se lie aux IgG ayant reconnu l'ADN db. L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé par des lavages. Le conjugué accroché est visualisé en utilisant du 3,3', 5,5' tetraméthyl benzidine(TMB). En présence de peroxydase, on obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt. L'intensité de la couleur produite dépend de la concentration dans l'échantillon d'IgG spécifiques de l'antigène. L'acide sulfurique

est ajouté à chaque puits pour arrêter la réaction. Le produit final induit est coloré en jaune et la densité optique est lue à 450nm.

- **Mode opératoire**

- Dépôt de l'échantillon : Déposer 100µl de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilué (1/101) dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque. Incuber pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Lavage de la plaque : Après incubation laver 3 fois la plaque avec 200µl à 300µl de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique. Après lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.
- Addition du conjugué : Déposer 100µl de conjugué par puits. Incuber dans un incubateur agitateur pendant 30min à température ambiante.
- Lavage de la plaque : de même façon que précédemment.
- Addition du substrat TMB : Déposer 100µl de TMB dans chaque puits. Incuber dans l'obscurité pendant 30min dans un incubateur agitateur à température ambiante.
- Arrêt de la réaction : Ajouter 100µl de solution d'arrêt dans chaque puits ; ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune. Incuber et agiter pendant 30 min à température ambiante.
- Mesure de la densité optique : La DO de chaque puits est lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

A	A1 : Contrôle négatif
B	B1 : Contrôle positif
C	C1 : Calibrateur A
D	D1 : Calibrateur B
E	E1 : Calibrateur C
F	F1 : Calibrateur D
G	G1 : Calibrateur E
H	A partir de H1 : Echantillon



**Figure 20: microplaque ELISA sensibilisée pour l'identification de l'anti-ADN**

➤ **Dosage des Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles**

Pour l'identification des Anticorps anti-ENA, dont les principaux antigènes identifiés en routine sont : Sm, RNP, SSA/Ro 60, SSA/Ro 52, SSB/La, Scl70, JO1, le laboratoire utilise la technique ELISA.

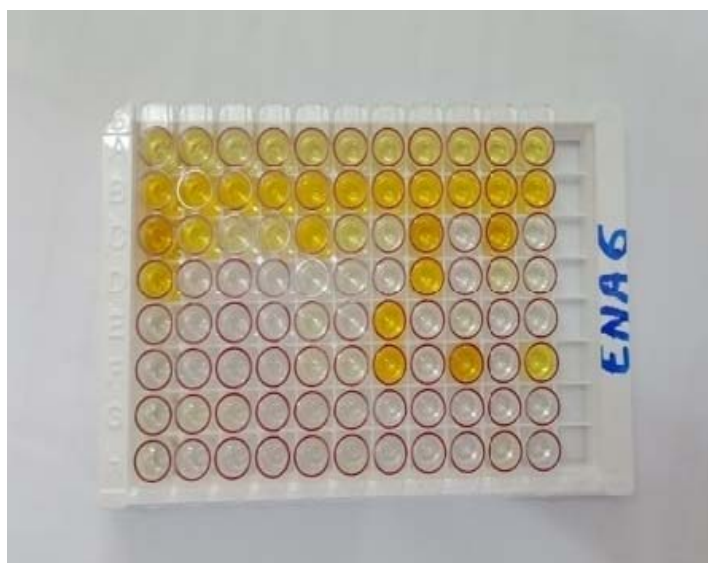
- **Principe**

À l'intérieur d'une barrette de 8 puits, est fixé dans chacun l'un des antigènes suivant : SSA/Ro (60 et 52 kD), SSB/La, Sm, Sm-RNP, Scl70, JO1. Les contrôles pré-dilués et les échantillons de patients dilués sont ajoutés aux puits et les anticorps reconnaissant les antigènes se lient pendant la période d'incubation. Un anticorps anti-IgG humaine conjugué à la peroxydase est déposé puis sera révélé par le TMB qui produit une réaction colorée dont l'intensité dépend de la concentration d'auto-anticorps.

- **Mode opératoire**

- Déposer 100 µl de chaque contrôle et échantillon dilué à 1/101 dans les puits appropriés.
- Incuber pendant 30 minutes dans un incubateur agitateur à température ambiante puis laver.
- Ajouter 100 µl de conjugué par puits.
- Incuber pendant 30 minutes puis laver.
- Ajouter 100 µl de substrat par puits.
- Incuber pendant 30 minutes.
- Ajouter 100 µl de solution d'arrêt par puits.
- Mesurer l'absorbance à 450 nm.

(A)	A1 → A12 Contrôle seuil
(B)	B1 → B12 Contrôle positif
(C)	C1 → C12 Ligne test SSA
(D)	D1 → D12 Ligne test SSB
(E)	E1 → E12 Ligne test Sm
(F)	F1 → F12 Ligne test Sm/RNP
(G)	C1 → C12 Ligne test Scl70
(H)	C1 → C12 Ligne test Jo1



**Figure 21: microplaques sensibilisées pour l'identification des anticorps anti-ENA**

### 2.1.3. Etape post analytique

Calcul, interprétation et remise des résultats dans un délai de 7 jours. Les résultats sont interprétés selon les valeurs en unités comme suit :

#### ❖ Calcul des résultats

##### a. Calcul des résultats du test ELISA ANA

$$\text{Valeur de l'échantillon} = \frac{\text{DO de l'échantillon}}{\text{DO du contrôle faible}} \times \text{valeur du contrôle faible (unités)}$$

La valeur du contrôle faible est mentionnée sur l'étiquette du flacon.

##### b. Calcul des résultats du test ELISA anti-ADNdb

Une courbe de calibration est tracée automatiquement et une lecture des concentrations en auto-anticorps est effectuée grâce au logiciel Gen5 associé.

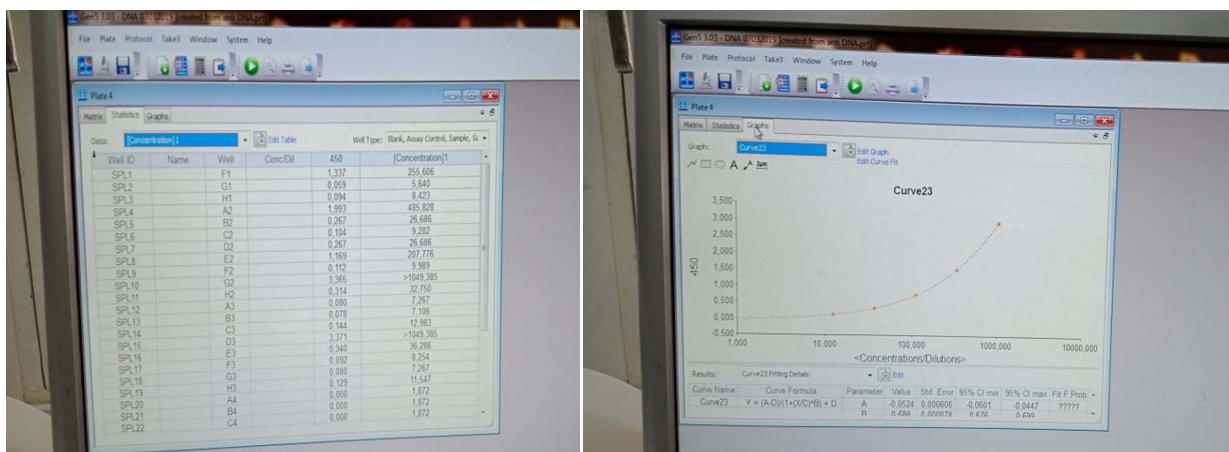


Figure 22: interprétation des résultats des absorbances en concentrations d'ADNdb par le logiciel traitant

c. Calcul des résultats du test ELISA anti-ENA

$$\text{Valeur de l'échantillon (U/ml)} = \frac{\text{DO de l'échantillon}}{\text{DO du contrôle seuil}} \times 10$$

❖ Interprétation des titres résultats

a. Interprétation des titres des anticorps-ANA obtenus

Tableau 14 Interprétation des titres des anticorps-ANA obtenus

Résultat ANA	Interprétation
<20UA/ml	Négatif
20-60UA/ml	Modérément positif
>60UA/ml	Fortement positif

UA : unité arbitraire

b. Interprétation des titres des anticorps-ADNdb obtenus

Tableau 15: Interprétation des titres des anticorps-ADNdb obtenus

Résultat anti ADNdb	Interprétation
< 30 UI/ml	Négatif
30- 75 UI /ml	Douteux
>75 UI/ml	Positif

UI: unité internationale

### c. Interprétation des titres des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles « ENA » obtenus

Tableau 16: Interprétation des titres des anticorps anti- ENA obtenus :

Résultat ENA	Interprétation
<8,0UA/ml	Négatif
8-12 UA/ml	Douteux
>12 UA/ml	Positif

UA : unité arbitraire.

#### 2.2. Etude statistique

Il s'agit de notre contribution au recueil et exploitation de données concernant les bilans immunologiques d'exploration des connectivites.

##### ➤ Etape 01 : recueil de données

A l'aide des fiches pré-analytiques (voir ANNEXE III) proposées par le laboratoire de Biochimie et remplies par les médecins prescripteurs, nous avons pu extraire les données suivantes concernant les patients étudiés :

- Service demandeur
- Age et sexe
- Date de début des troubles
- Diagnostic suspecté
- Signes cliniques associés
- Traitement éventuel
- Bilan biologique
- Bilan immunologique antérieur

Nous avons également utilisé les résultats des patients obtenus et archivés pour compléter notre collecte par les bilans de dépistage : le titre des anticorps anti-nucléaires (ANA) chez les patients lancés, et le bilan d'identification des cibles antigéniques auto-anticorps et leur titre :

- Titre des anti-ADNdb
- Titre des anti-SSA

- Titre des anti-SSB
- Titre des anti-Sm
- Titre des anti-Sm-RNP
- Titre des anti-Scl70
- Titre des anti-Jo-1

➤ **Etape 02 : le tri des patients**

Nous avons effectué un tri des patients explorés pour suspicion d'une connectivite en éliminant :

- Les patients sans bilan de dépistage ANA
- Les patients à fiches de renseignement vides ou incomplètes.
- Les patients dont la suspicion était un syndrome anti phospholipide ou vascularite.
- Les Patients dont la suspicion était une maladie auto-immune spécifique d'organes.

Nous avons donc retenu des patients ayant les critères suivants :

- Patients suspectés d'une ou plusieurs connectivites, chez qui des bilans de dépistage ont été effectués avec des fiches de renseignement suffisamment remplies.

➤ **Etape 03 : regroupement des informations**

Nous avons établi un tableau en utilisant le logiciel Microsoft office Excel 2007 regroupant toutes les informations citées précédemment.

➤ **Etape 04 : traitement des données**

Nous avons utilisé les informations assemblées pour réaliser notre étude épidémiologique.

➤ **Considérations éthiques**

La collecte des données a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.

## **CHAPITRE II : RESULTATS**

## 1. Caractéristiques de la population étudiée

A partir de 1000 patients de la population orientée vers le laboratoire de biochimie du centre hospitalo-universitaire Nedir Mohammed Tizi-ouzou, Algérie, pour des bilans immunologiques, nous avons extrait 778 patients ayant bénéficié d'un bilan de dépistage des anticorps antinucléaires (ANA).

### 1.1. Age moyen

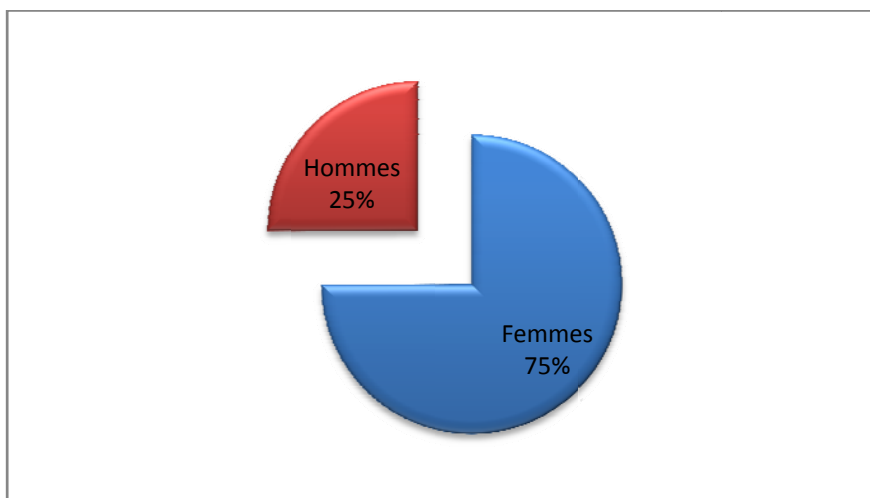
L'âge moyen de la population est de  $39,65 \pm 14,15$  ans, avec des extrêmes d'âge variant de 2 mois à 84 ans.

### 1.2. Sexe ratio

**Tableau 17: répartition de la population étudiée selon le sexe**

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage
Femmes	583	74,94%
Hommes	195	25,06%
Total	778	100%

74,94% de la population étudiée sont des femmes et 25,06% sont des hommes. Le sexe ratio est de 0,33 ce qui signifie 1 homme pour 3 femmes.



**Figure 23 : répartition de la population étudiée selon le sexe**

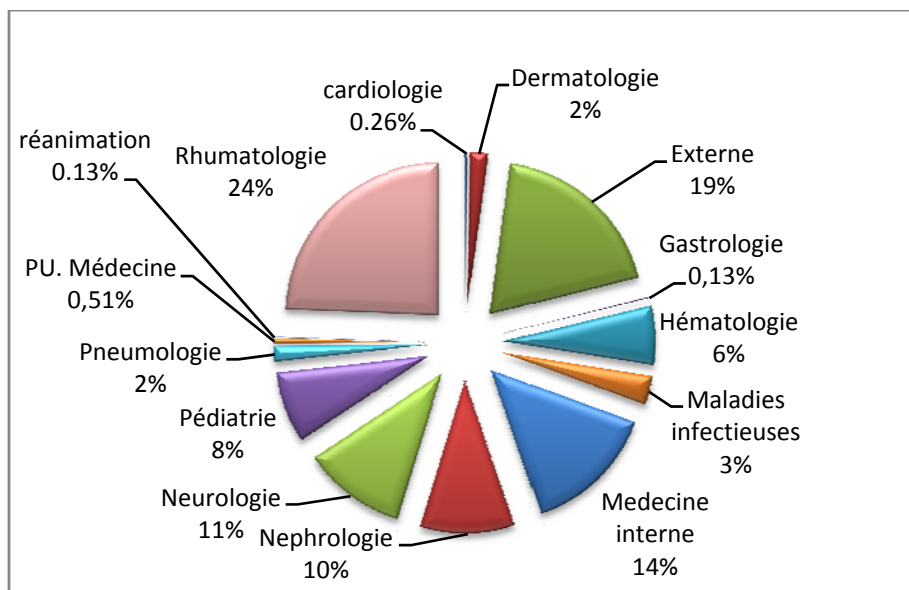
### 1.3. Répartition selon les services demandeurs

Tableau 18 : Répartition de la population étudiée selon les services demandeurs

service	nombre de patients	Pourcentage%
cardiologie	2	0,26%
Dermatologie	15	1,93%
Consultations Externes	147	18,89%
Gastrologie	1	0,13%
Hématologie	49	6,30%
Maladies infectieuses	24	3,08%
Médecine interne	110	14,14%
Néphrologie	78	10,03%
Neurologie	85	10,93%
Pédiatrie	59	7,58%
Pneumologie	13	1,67%
PU. Médecine	4	0,51%
Réanimation	1	0,13%
Rhumatologie	190	24,42%
Total	778	100%

La plus grande proportion de demandes de test screening d'ANA concerne le service de Rhumatologie avec un pourcentage de 24,42% de la population étudiée.

Les demandes d'origine externe prennent la 2ème plus grande part avec un pourcentage de 18,89% de l'ensemble des patients dépistés. Elle est suivie du service de médecine interne et de néphrologie dont les pourcentages sont respectivement 14,14%, et 10,03%. Une demande de la part du service de Neurologie relativement importante (10,93%) est observée. Le reste des patients sont distribués sur différents autres services.



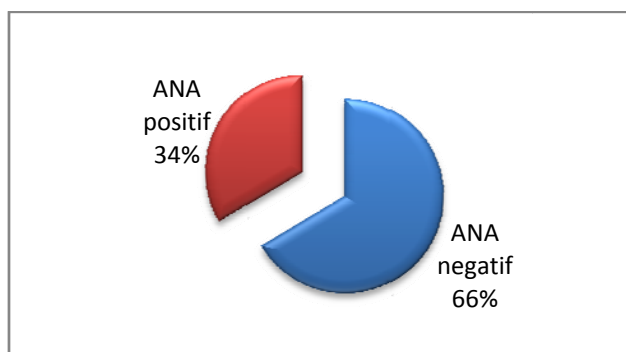
**Figure 24: Répartition de la population selon les services demandeurs**

#### 1.4. Répartition de la population étudiée selon le résultat du screening des ANA

**Tableau 19 répartition de la population selon les résultats de screening ANA**

ANA	Nombre	Pourcentage %
<20UA/ml	517	66,45%
≥20UA/ml	261	33,55%
<b>Total</b>	<b>778</b>	<b>100</b>

Sur l'ensemble des patients dépistés, près de 66,45% ont obtenu un titre d'ANA négatif (<20 UA/ml) et 33,55% étaient positifs (≥20UA/ml).



**Figure 25: Répartition de la population selon les résultats de screening ANA**

## 2. Caractéristiques des patients à ANA positif

### 2.1. Age moyen

Parmi les 261 patients ANA positifs, l'âge était précisé pour 229 patients. L'âge moyen était de  $39.36 \pm 17.83$  ans avec un âge minimal de 6 mois et un âge maximal de 79 ans.

### 2.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tableau 20: répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	[ 1 ; 14]	] 14 ; 30]	] 30 ; 50]	>50	Total
Nombre de patients	28	37	91	73	229
pourcentage	12,23%	16,16%	39,74%	31,88%	100%

La tranche d'âge située entre 30 et 50 ans était la plus touchée avec un pourcentage de 39.74% et la moins touchée était la tranche pédiatrique entre 1 et 14 ans avec 12.23% de cas.

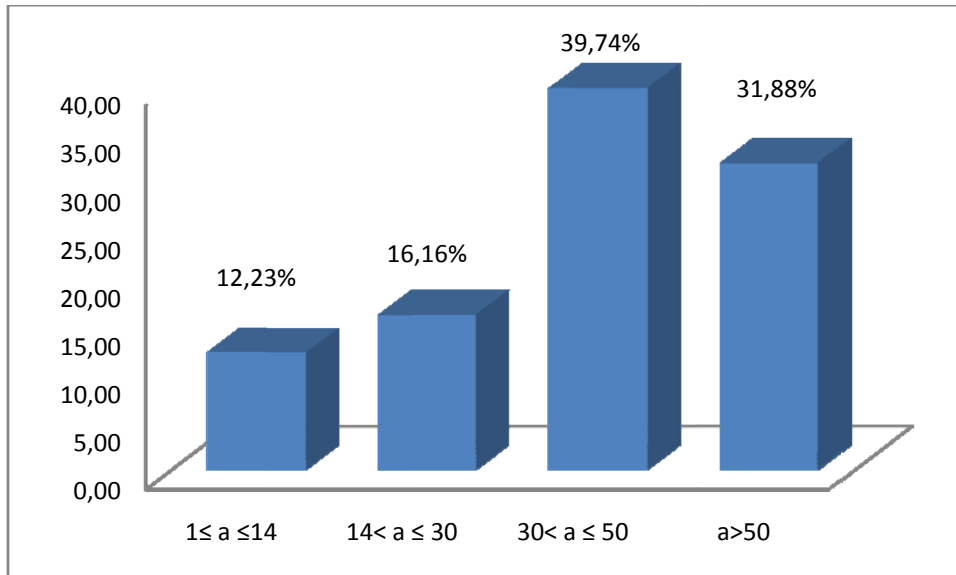


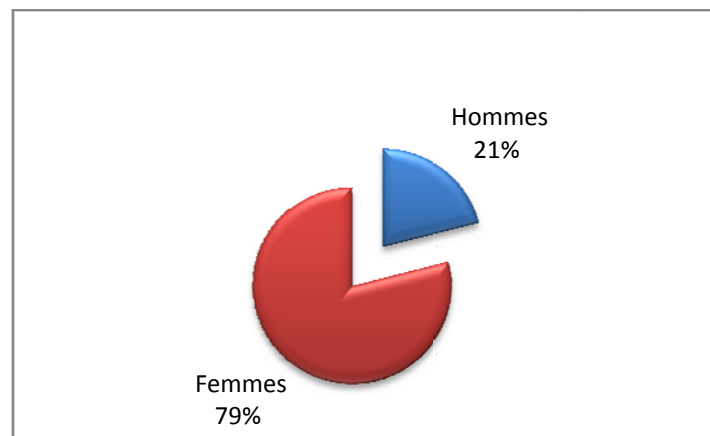
Figure 26: Répartition des patients selon les tranches d'âge

### 2.3. Sexe ratio

**Tableau 21 : répartition des patients selon le sexe**

	nombre	Pourcentage%
<b>Hommes</b>	55	21,07%
<b>Femmes</b>	206	78,93%
<b>Total</b>	261	100%

D'après les résultats obtenus, une prédominance féminine a été constatée avec un pourcentage de femmes estimé à 78,93% contre seulement 21,07% d'hommes. Le sexe-ratio (Hommes/femmes) établi donne une valeur de 0,26 ; qui signifie environ 1 homme pour 4 femmes.



**Figure 27: Répartition des patients selon le sexe**

### 2.4. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

**Tableau 22 : répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe**

Tranche d'âge	[1;14]		] 14;30]		] 30;50]		>50		Total	
	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
<b>Nombre</b>	10	17	9	25	17	78	12	61	48	181
<b>(%)</b>	37.04 %	62.96 %	26.47 %	73.53 %	17.89 %	82.11 %	16.44 %	83.56 %	37.04 %	62.96 %
<b>Sexe ratio</b>	0,59		0,36		0,22		0,19		0,26	

On constate une forte prédominance féminine pour toutes les tranches d'âge qui augmente avec l'âge.

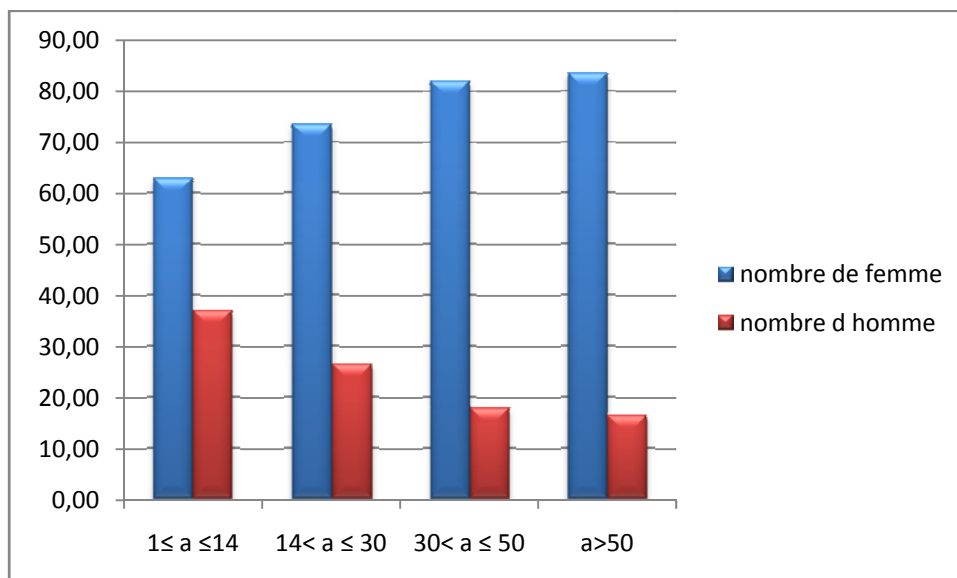


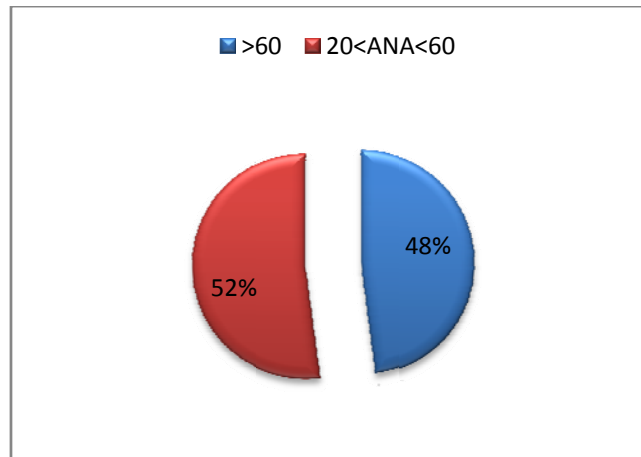
Figure 28 : Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe

## 2.5. Répartition des patients selon le degré de positivité du dépistage des ANA :

Tableau 23 : répartition des patients selon le degré de positivité des ANA

Titre d'ANA (UA/ml)	nombre	pourcentage
>60	125	47,89%
20 < ANA < 60	136	52,10%
<b>Total</b>	261	100%

52,1% des patients à résultats positifs avaient des titres d'ANA entre 20 et 60 UA/ml considérés, donc, comme modérément positifs et 47,8% avaient un titre supérieur à 60UA/ml considérés, eux, comme fortement positifs.



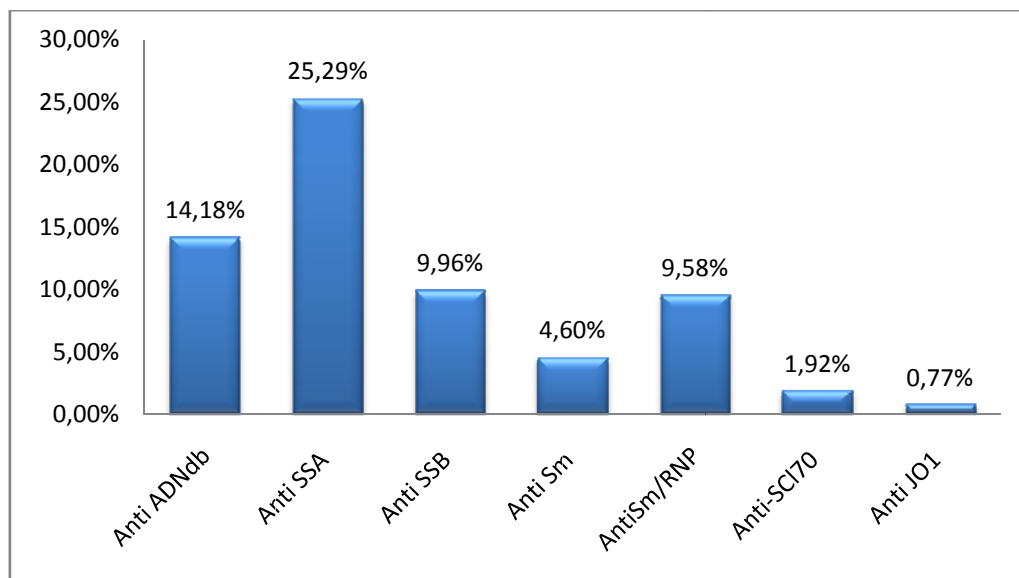
**Figure 29 : répartition des patients selon le degré de positivité des ANA**

## 2.6. Répartition des patients selon la cible antigénique de leurs auto-anticorps anti-nucléaires identifiés

**Tableau 24 : répartition des patients selon la cible antigénique de leurs auto anticorps antinucléaires**

Auto-anticorps	Nombre	Pourcentage
Anti-ADNdb	37	14,18%
Anti-SSA	66	25,29%
Anti-SSB	26	9,96%
Anti-Sm	12	4,60%
Anti-Sm-RNP	25	9,58%
Anti-Scl70	5	1,92%
Anti Jo-1	2	0,77%

Chez les 261 patients à ANA positifs ayant bénéficiés d'une identification, les Anti-SSA étaient les auto-anticorps les plus retrouvés chez 25 % des patients, suivi des anti-ADN chez 14% des patients. Les auto-anticorps les plus rares chez ces patients étaient les Anti-Scl 70 et les anti-Jo1 avec une fréquence de 1.95% et 0.77% respectivement.



**Figure 30 : repartition des patients selon les cibles antigéniques de leurs auto anticorps**

## 2.7. Répartition des patients selon les signes cliniques

**Tableau 25 : repartition des patients selon les signes cliniques**

Atteinte	Nombre de patients concernés	Pourcentage de patients concernés
Atteinte cutanée	55	18%
Atteinte articulaire	111	36%
Atteinte rénale	33	11%
Atteinte pulmonaire	15	5%
Atteinte hématologique	47	15%
Syndrome de Raynaud	14	5%
Syndrome sec	29	10%

Les manifestations cliniques les plus retrouvées chez les patients à ANA positif étaient l'atteinte articulaire qui a été signalée chez 36% des patients suivie de l'atteinte cutanée chez 18% des cas et de l'atteinte hématologique chez 15% des cas.

Les manifestations articulaires étaient principalement des arthralgies. Les atteintes hématologiques signalées étaient des anémies, des leucopénies, des thrombopénies, des pancytopénies.

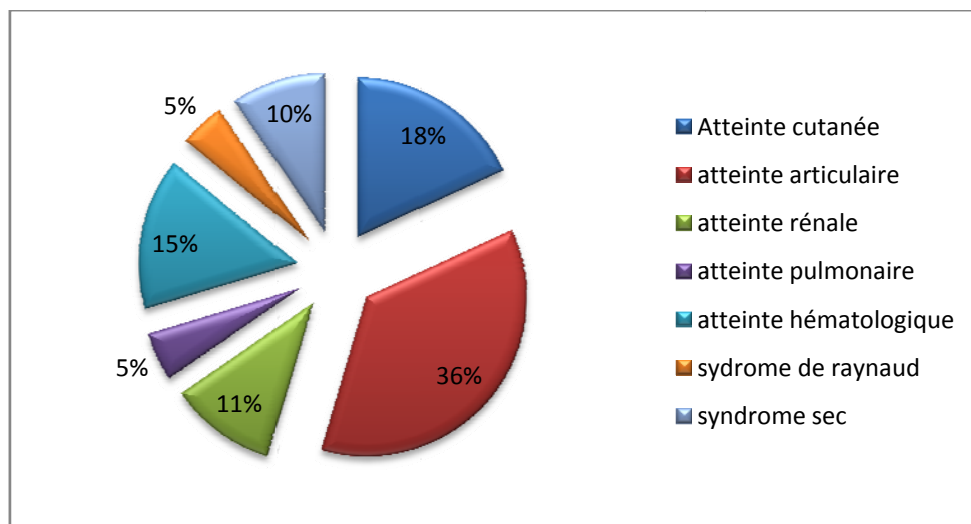


Figure 31 : répartition des patients selon les manifestations cliniques

## 2.8. Etude des associations d'auto-anticorps et des manifestations cliniques

Tableau 26 : étude des profils en auto-anticorps en fonction des différentes manifestations cliniques

	Anti-ADNdb	Anti-SSA	Anti-SSB	Anti-Sm	Anti-Sm /RNP	Anti-Scl 70	Anti-Jo-1
<b>Atteinte cutanée %</b>	9 19,15%	19 40,43%	7 14,89%	5 10,64%	9 19,15%	3 6,38%	2 4,26%
<b>Atteinte articulaire %</b>	21 21,43%	32 32,65%	9 9,18%	6 6,12%	13 13,27%	3 3,06%	0 0,00%
<b>Atteinte rénale %</b>	4 16,00%	12 48,00%	4 16,00%	2 8,00%	4 16,00%	0 0,00%	2 8,00%
<b>Atteinte pulmonaire %</b>	2 14,29%	3 21,43%	1 7,14%	2 14,29%	4 28,57%	0 0,00%	1 7,14%
<b>Atteinte hématologique %</b>	11 25,00%	20 45,45%	8 18,18%	4 9,09%	8 18,18%	1 2,27%	1 2,27%
<b>Syndrome de Raynaud %</b>	4 44,44%	2 22,22%	1 11,11%	1 11,11%	1 11,11%	2 22,22%	0 0,00%
<b>Syndrome sec %</b>	4 14,81%	7 25,93%	5 18,52%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%	0 0,00%

L'analyse de l'association des auto-anticorps antinucléaires avec les manifestations cliniques permet de constater :

- Une prédominance de l'anticorps anti-SSA en présence des différentes atteintes mis à part le syndrome de Raynaud où l'anticorps anti-ADNdb est le plus fréquent et l'atteinte pulmonaire où l'anticorps anti-Sm/RNP était majoritaire.
- Les anticorps anti-ADNdb et anti-Sm/RNP sont présents à un pourcentage de 19,15% chacun en présence de l'atteinte cutanée.
- 21,43% des patients avec atteinte articulaire présentaient un anticorps anti-ADNdb.
- Les patients souffrant d'une atteinte rénale présentaient en plus de l'anti-ssa prédominant chez 48% d'entre eux, les anticorps anti-ADNdb, anti-SSB et anti-Sm/RNP avec un pourcentage de 16% chacun.
- En présence de l'atteinte pulmonaire, l'anticorps anti-SSA était présent à une fréquence de 21,43%.
- En présence de l'atteinte hématologique, 25,00% des patients présentaient des anticorps anti ADNdb.
- Inversement, en association avec le syndrome de Raynaud il y a une prédominance de l'anticorps anti ADNdb suivi de l'anticorps anti-SSA avec des fréquences estimées respectivement à 44,44% et 22,22%.
- Une prédominance des anticorps anti SSA et anti SSB en association avec le syndrome sec avec des fréquences estimées respectivement à 25,93% et 18,52%

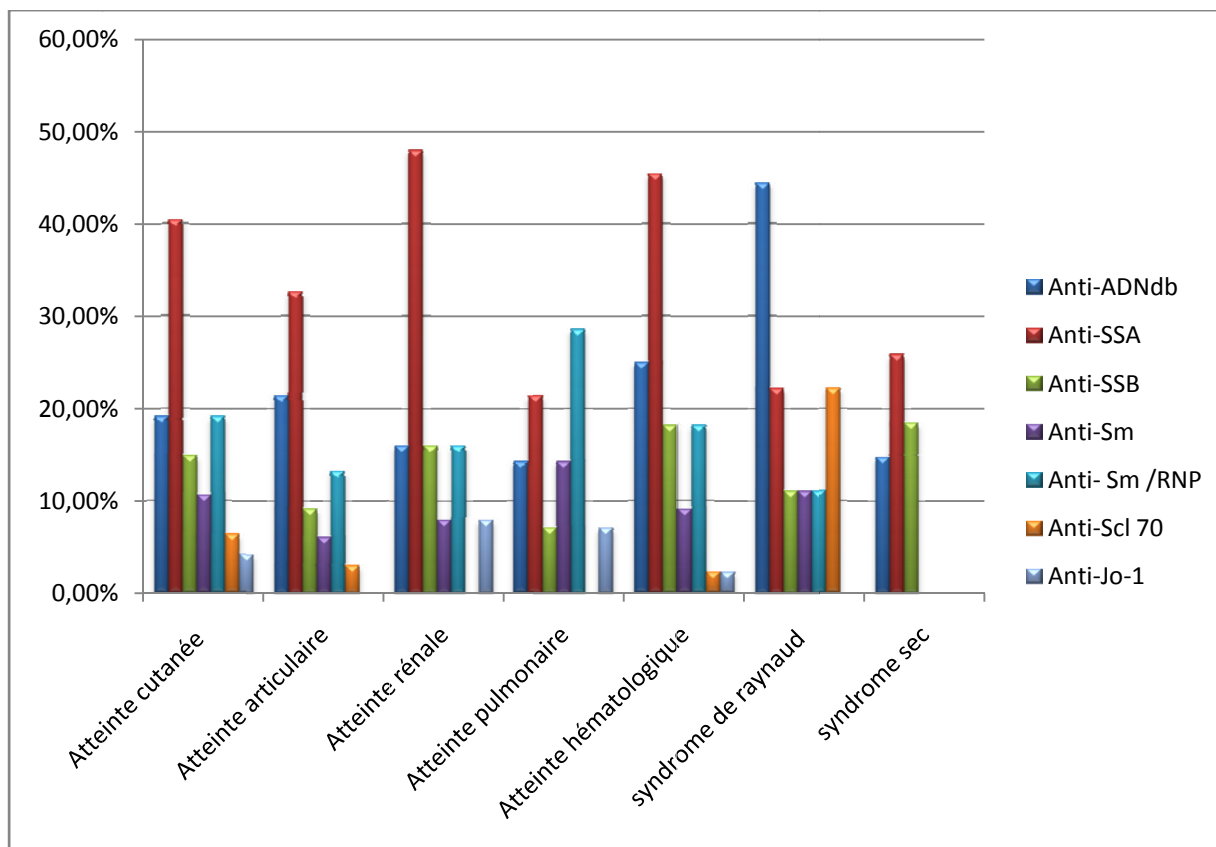


Figure 32: étude des profils en auto-anticorps en fonction des différentes manifestations cliniques

## 2.9. Etude des associations d'auto-anticorps et des diagnostics suspectés

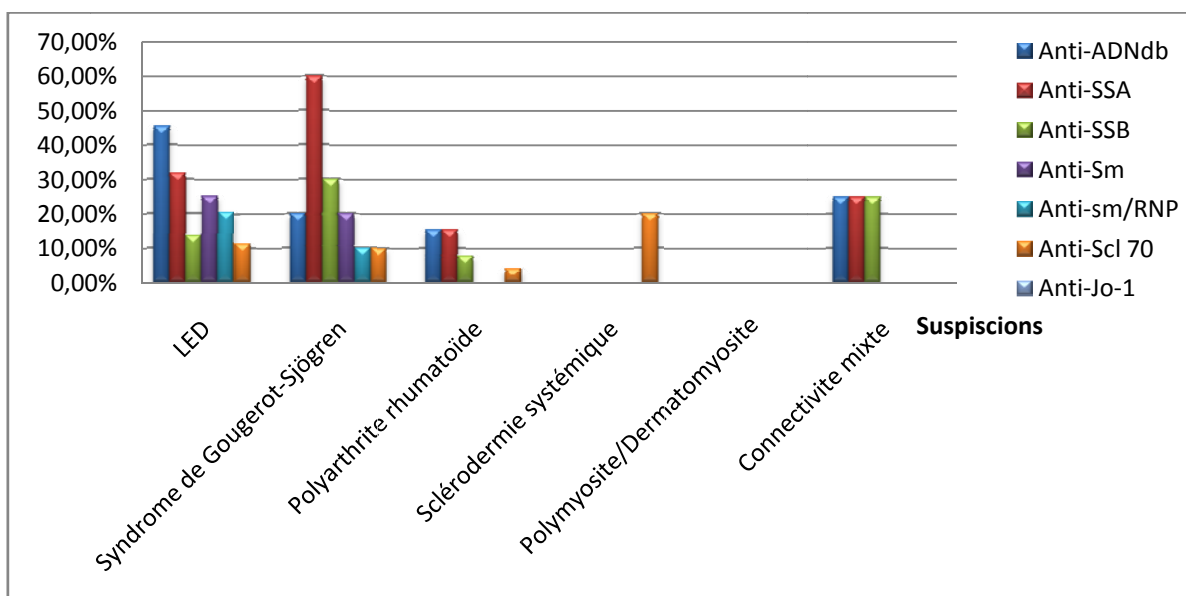
Tableau 27: Etude des profils en auto-anticorps en fonction du diagnostic suspecté

	Anti-ADNdb	Anti-SSA	Anti-SSB	Anti-Sm	Anti-Sm /RNP	Anti-Scl 70	Anti-Jo-1
<b>LED (n=44)</b>	20	14	6	11	9	5	0
%	45,45%	31,82%	13,64%	25,00%	20,45%	11,36%	0,00%
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren (n=10)</b>	2	6	3	2	1	1	0
%	20,00%	60,00%	30,00%	20,00%	10,00%	10,00%	0,00%
<b>Polyarthrite rhumatoïde (n=26)</b>	4	4	2	0	0	1	0
%	15,38%	15,38%	7,69%	0,00%	0,00%	3,85%	0,00%
<b>Sclérodémie systémique (n=5)</b>	0	0	0	0	0	1	0
%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	20,00%	0,00%

<b>Polymyosite/ dermatomyosite (n=1)</b>	0	0	0	0	0	0	0
%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>Connectivite mixte (n=4)</b>	1	1	1	0	0	0	0
%	25,00%	25,00%	25,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Les résultats de l'identification des cibles antigéniques des auto-anticorps anti-nucléaires ont été étudiés en fonction des pathologies suspectées chez chaque patient. Nous avons constaté :

- Les patients chez qui le diagnostic suspecté était le lupus érythémateux disséminé avaient une prédominance des anticorps anti-ADNdb avec une fréquence de 45,45%, suivis des anticorps anti-SSB dont la fréquence est estimée à 31,82%. La présence des anticorps anti-Sm et anti Sm-RNP était relativement élevée avec des pourcentages respectifs de 25% et 20,45%.
- Les patients chez qui le diagnostic suspecté était le syndrome Gougerot-Sjögren avaient une prédominance des anticorps anti-SSA et anti-SSB dont les pourcentages étaient respectivement de 60% et 30%.
- Les patients chez qui le diagnostic de Sclérodemie systémique était suspecté seul avaient l'anticorps antiscl70 avec une fréquence de 20%.
- Les patients chez qui le diagnostic de connectivite mixte était suspecté, avaient des anticorps anti ADNdb, anti-SSA, anti-SSB à une fréquence de 25% chacun.



**Figure 33 : étude des profils en auto anticorps en fonction du diagnostic suspecté**

### 3. Caractéristiques de la population pédiatrique

Nous avons pris comme âge maximal pour définir la population pédiatrique celui de 14 ans, conformément à l'ICD-10, Volume 2.

#### 3.1. L'âge moyen

Parmi les 778 patients étudiés, 84 étaient des enfants (âge  $\leq$  14 ans). Leur âge moyen était de  $8.33 \pm 3.57$  ans avec un âge minimal de 2 mois et un âge maximal de 14 ans.

#### 3.2. Répartition de la population pédiatrique selon le sexe

Tableau 28 : Répartition de la population pédiatrique selon le sexe

Sexe	Nombre	pourcentage
Féminin	56	67%
Masculin	28	33%
Total	84	100%

67% de la population pédiatrique était de sexe féminin et 33% était de sexe masculin. Le sexe-ratio était de 0.5 ce qui signifie 1 garçon pour 2 filles.

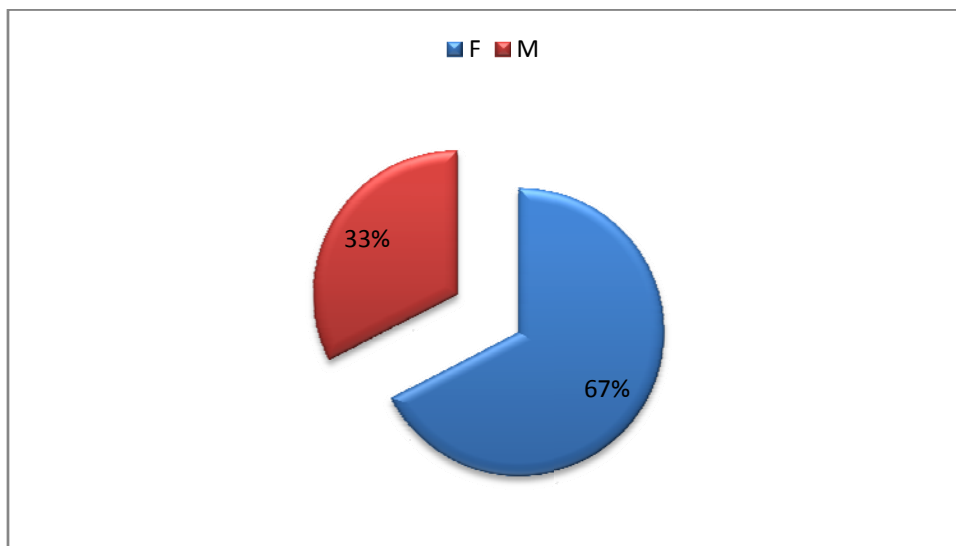


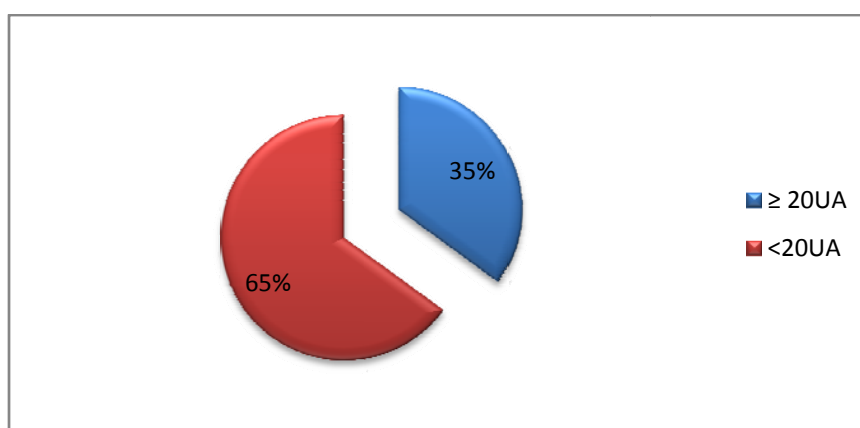
Figure 34: répartition de la population pédiatrique selon le sexe

### 3.3. Répartition de la population pédiatrique selon les résultats du screening des ANA

**Tableau 29 répartition de la population pédiatrique selon les résultats du screening des ANA**

Résultat	Nombre	Pourcentage
$\geq 20\text{UA}$	29	35%
$<20\text{UA}$	55	65%
<b>Total</b>	84	100%

Près de 65% des patients présentaient un titre d'ANA négatif et 35% étaient positifs.



**Figure 35 : répartition de la population pédiatrique selon le titre des ANA**

### 3.4. Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA

**Tableau 30 repartition des patients selon le degré de positivité des ANA**

Titre	Nombre de cas	Pourcentage
$20 \leq \text{ANA} < 60$	19	66%
$>60$	10	34%

66% des patients à résultats positifs avaient des titres d'ANA entre 20 et 60 UA/ml, considérés ainsi, comme modérément positifs et 34% avaient un titre supérieur à 60UA/ml, considérés donc, comme fortement positifs.

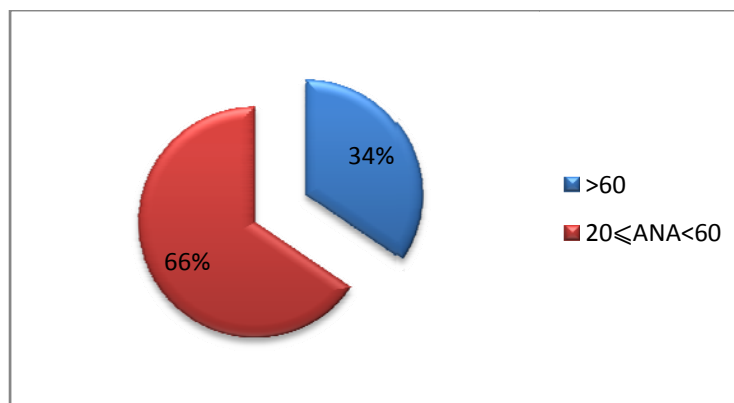


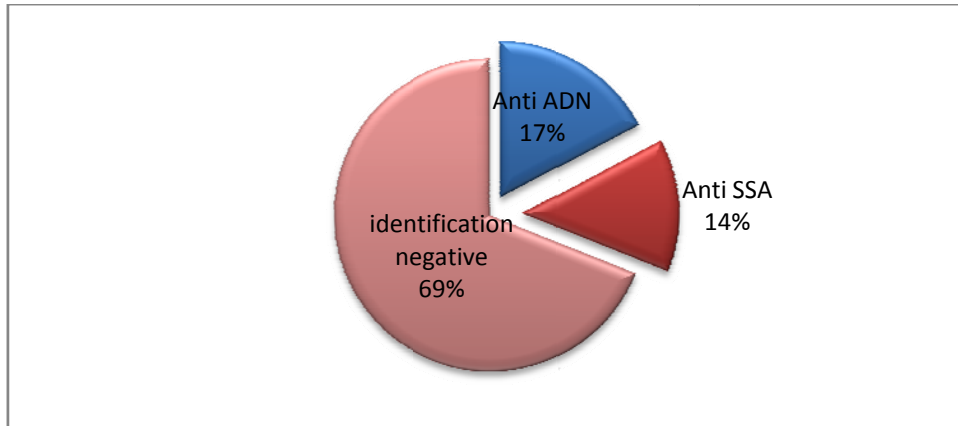
Figure 36 : Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA

### 3.5. Répartition de la population pédiatrique selon la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires

Tableau 31 : répartition de la population pédiatrique selon la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires

l'auto anticorps	Nombre	Pourcentage
Anti ADN	5	17%
Anti SSA	4	14%
Anti SSB	0	0%
Anti Sm	0	0%
Anti Sm-RNP	0	0%
Anti Scl70	0	0%
Anti Jo-1	0	0%
Identification négative	20	69%

- 69% des patients à ANA positif ont eu une identification des cibles antigéniques négative.
- Les anti-ADNdb étaient les auto-anticorps les plus retrouvés, 17 % des patients, suivis des anti-SSA, 14% des patients. Les autres auto-anticorps n'ont pas été retrouvés chez la population pédiatrique.



**Figure 37 : répartition de la population pédiatrique selon la cible antigénique des auto-anticorps antinucléaires**

#### **4. Caractéristiques des patients lupiques confirmés**

##### **4.1. L'âge moyen**

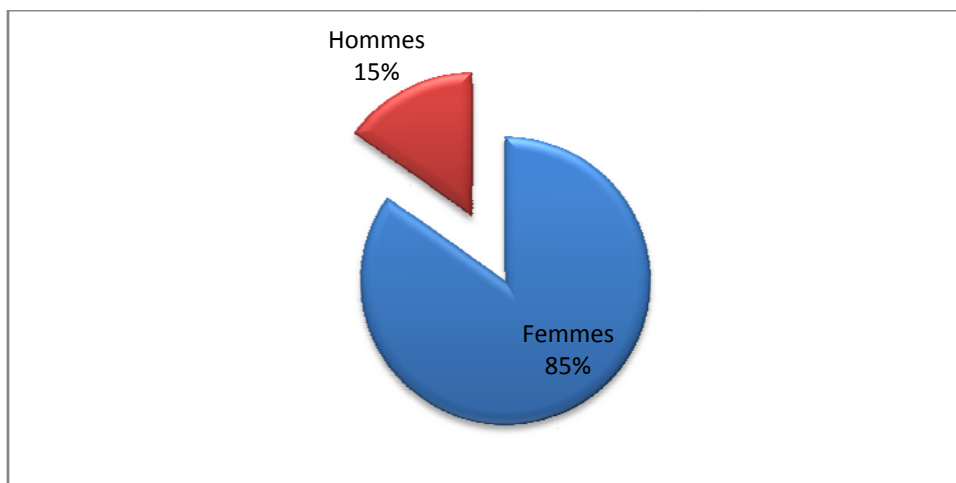
Parmi les 778 patients étudiés, 33 étaient des lupiques confirmés diagnostiqués par des praticiens selon les critères de diagnostic du lupus érythémateux disséminés (1982, modifiés en 1997). Leur âge moyen était de  $29.24 \pm 12.35$  ans avec des extrêmes d'âge de 4 ans à 70 ans.

##### **4.2. Sexe ratio**

**Tableau 32 : Répartition des patients lupiques selon le sexe**

	<b>nombre</b>	<b>pourcentage</b>
<b>Femmes</b>	28	84,85%
<b>Hommes</b>	5	15,15%
<b>Total</b>	33	100,00%

Chez ce groupe de patients, on remarque une prédominance féminine avec un pourcentage de 84,85% contre 15.15% pour la proportion masculine. Le sexe ratio est d'environ 0,18, ce qui signifie qu'il y a atteinte d'environ un homme pour 5 femmes.



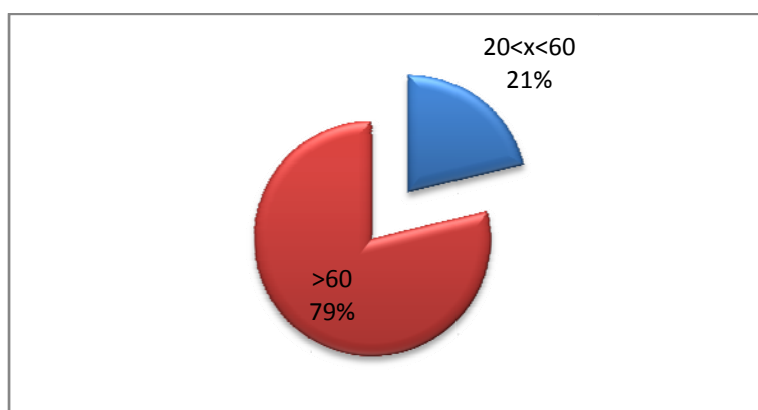
**Figure 38 : répartition des patients lupiques selon le sexe**

### 4.3. Répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA

**Tableau 33 répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA**

Titre d'ANA (UA/ml)	nombre	Pourcentage
20<ANA<60	7	21,21%
>60	26	78,79%
<b>total</b>	<b>33</b>	<b>100,00%</b>

Tous les patients étudiés dans cette population avaient des bilans ANA positifs. La plus grande partie, avec un pourcentage de 78,79%, avait un titre fortement positif, contre 21,21% ayant un titre d'ANA modérément positif.



**Figure 39 répartition des patients selon les résultats du dépistage des ANA**

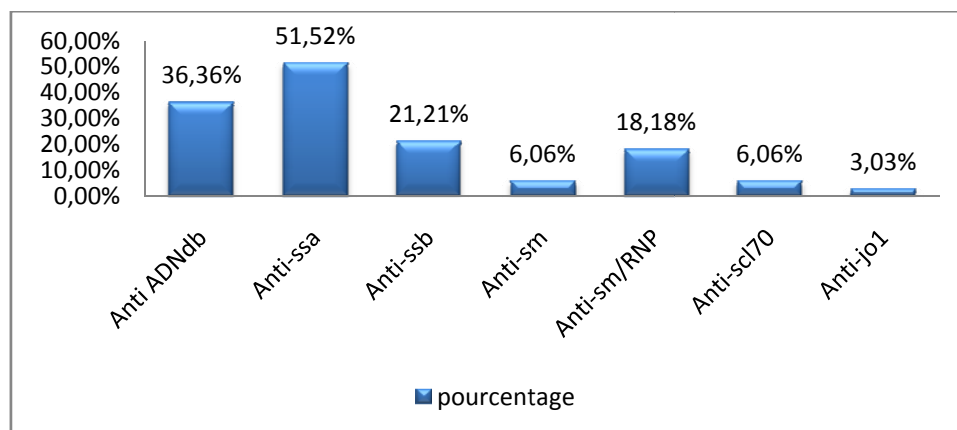
#### 4.4. Répartition des patients lupiques selon les cibles antigéniques d'auto-anticorps identifiés

**Tableau 34 Répartition des patients lupiques selon les cibles antigéniques d'auto-anticorps identifiés**

	nombre	pourcentage
<b>Anti-ADNdb</b>	12	36,36%
<b>Anti-SSA</b>	17	51,52%
<b>Anti-SSB</b>	7	21,21%
<b>Anti-Sm</b>	2	6,06%
<b>Anti-Sm/RNP</b>	6	18,18%
<b>Anti-Scl70</b>	2	6,06%
<b>Anti-Jo-1</b>	1	3,03%

Chez les 33 patients lupiques les différents auto-anticorps cités dans le tableau ci-dessus ont été détectées avec des fréquences variables, les plus répandus étaient :

- Les anticorps anti-SSA avec un pourcentage de 51,52%.
- Les anticorps anti-ADNdb avec un pourcentage de 36,36%
- L'anticorps anti-Sm était quant à lui présent avec un pourcentage de 6,06%.



**Figure 40 Répartition des patients lupiques selon les cibles antigéniques d'auto-anticorps anti-nucléaires**

#### 4.5. Répartitions des patients lupiques selon les signes cliniques

Tableau 35: Répartition des patients lupiques selon les signes cliniques

L'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage
articulaire	13	23%
cutanée	16	28%
rénale	12	21%
pulmonaire	5	9%
hématologique	7	12%
syndrome de Raynaud	4	7%
syndrome sec	0	0%

Les manifestations cliniques les plus retrouvées chez les patients lupiques étaient l'atteinte cutanée chez 28% des patients se caractérisant principalement par un érythème facial et une photosensibilité.

L'atteinte articulaire était présente chez 23% des patients, il s'agissait essentiellement de polyarthralgies. L'atteinte rénale sous ses différentes formes (syndrome néphrotique, insuffisance rénale...) était retrouvée dans 21% des cas.

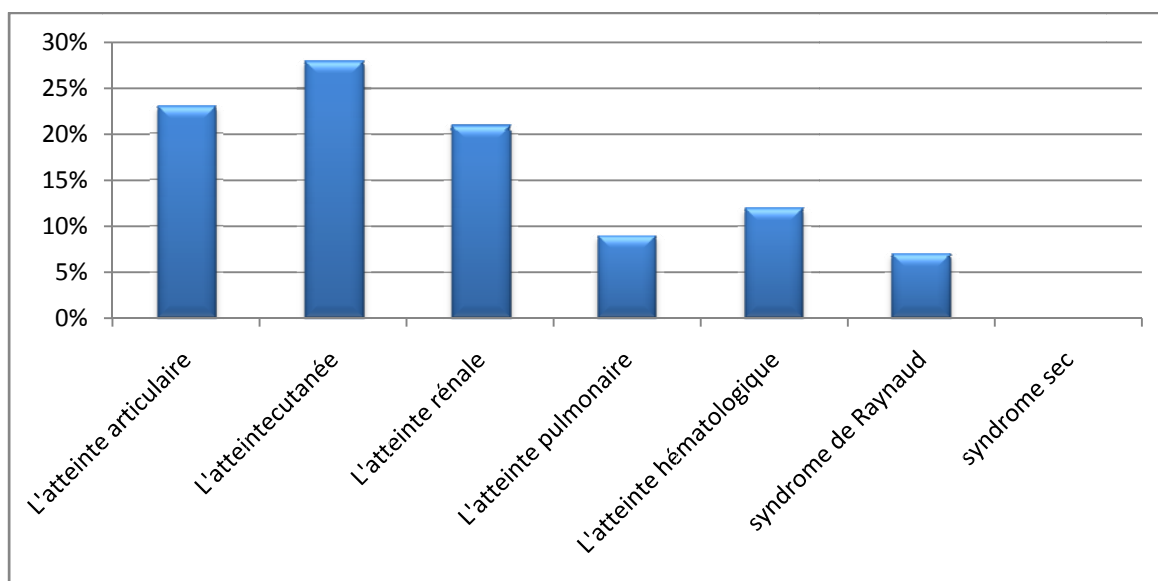


Figure 41 : Répartition des patients lupiques selon la clinique

#### 4.6. Etudes des associations des auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestations cliniques

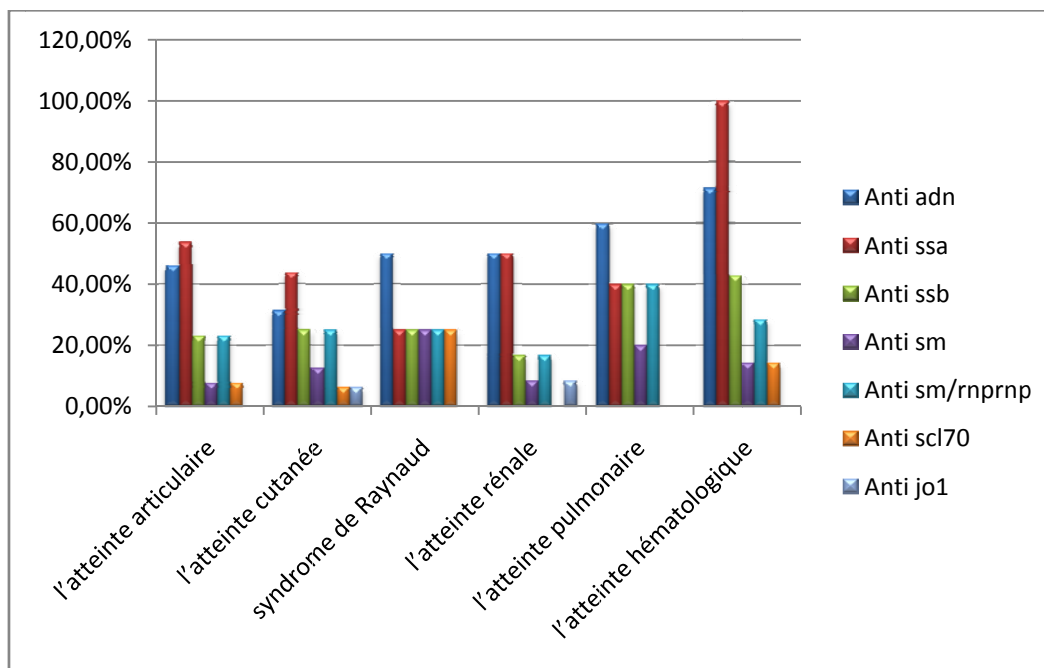
**Tableau 36 : étude des associations d'auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestations cliniques**

Anticorps	Anti ADN	Anti SSA	Anti SSB	Anti Sm	Anti Sm/RNP	Anti Scl70	Anti Jo-1
<b>l'atteinte articulaire</b>	6 46,15%	7 53,85%	3 23,08%	1 7,69%	3 23,08%	1 7,69%	0 0,00%
<b>l'atteinte cutanée</b>	5 31,25%	7 43,75%	4 25,00%	2 12,50%	4 25,00%	1 6,25%	1 6,25%
<b>syndrome de Raynaud</b>	2 50,00%	1 25,00%	1 25,00%	1 25,00%	1 25,00%	1 25,00%	0 0,00%
<b>l'atteinte rénale</b>	6 50,00%	6 50,00%	2 16,67%	1 8,33%	2 16,67%	0 0,00%	1 8,33%
<b>l'atteinte pulmonaire</b>	3 40,00%	2 40,00%	2 40,00%	1 20,00%	2 40,00%	0 0,00%	0 0,00%
<b>l'atteinte hématologique</b>	5 71,43%	7 100,00%	3 42,86%	1 14,29%	2 28,57%	1 14,29%	0 0,00%

L'étude des associations d'auto-anticorps anti-nucléaires avec les différentes manifestations cliniques retrouvées chez les patients diagnostiqués atteints de lupus érythémateux systémique a démontré les résultats suivants :

- Une prédominance des anticorps anti-SSA et anti ADNdb chez les patients présentant une atteinte articulaire, à des pourcentages respectifs de 53,85% et 46,15%.
- Une prédominance des anticorps anti-SSA et anti ADNdb chez les patients présentant des signes cutanés avec une fréquence respective de 43,75% et 31,25%.
- Une prédominance de l'anticorps anti ADNdb avec une fréquence de 50,00%, en association avec le syndrome de Raynaud.
- Une prédominance de l'anti ADNdb et l'anti-SSA à une fréquence estimé à 50% chacun, chez les patients présentant des manifestations rénales

- Une prédominance de l'anti ADNdb en association avec l'atteinte pulmonaire.
- La présence chez tous les patients présentant une atteinte hématologique de l'anticorps anti-ssa (100%) en association avec l'anticorps anti-ADNdb à une fréquence de 71,43% et l'anti-Sm/RNP à une fréquence de 42,86%.



**Figure 42 Etude des associations des auto-anticorps anti-nucléaires avec les manifestations cliniques**

## 5. Exploration des patients à bilan ANA positif et bilan d'identification des cibles antigéniques des auto-anticorps négatif

### 5.1. Age moyen

97 patients parmi les ANA positifs avaient un résultat négatif lors l'identification des cibles antigéniques de leurs auto-anticorps anti-nucléaires. L'âge moyen de ces patients était de  $38.53 \pm 17.48$ ans.

### 5.2. Sexe ratio

**Tableau 37: Répartition des patients selon leur sexe**

	nombre	pourcentage
<b>Femmes</b>	72	74%
<b>Hommes</b>	25	26%
<b>Total</b>	97	100,00%

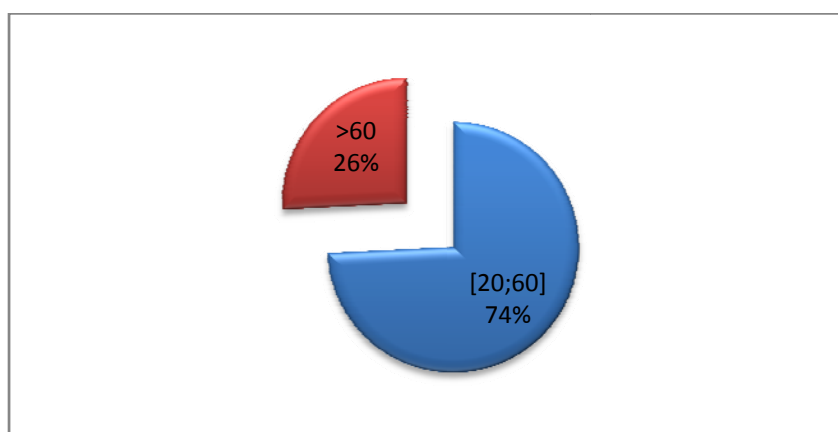
Chez cette catégorie de patients comme pour les autres, les femmes étaient majoritaires à avoir un titre ANA positif mais avec auto anticorps de cibles antigéniques négatifs avec un pourcentage de 74% contre 26% d'hommes uniquement. Le sexe-ratio est de 0.35, en d'autres termes trois femmes contre un seul homme.

### 5.3. Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA

**Tableau 38: Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA**

UA	nombre	pourcentage
[20;60]	72	74,23%
>60	25	25,77%
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100,00%</b>

Selon le tableau ci-dessus, 74.23% des patients constituant ce groupe avaient un titre d'ANA modérément positif contre uniquement 25.77% qui étaient fortement positifs.



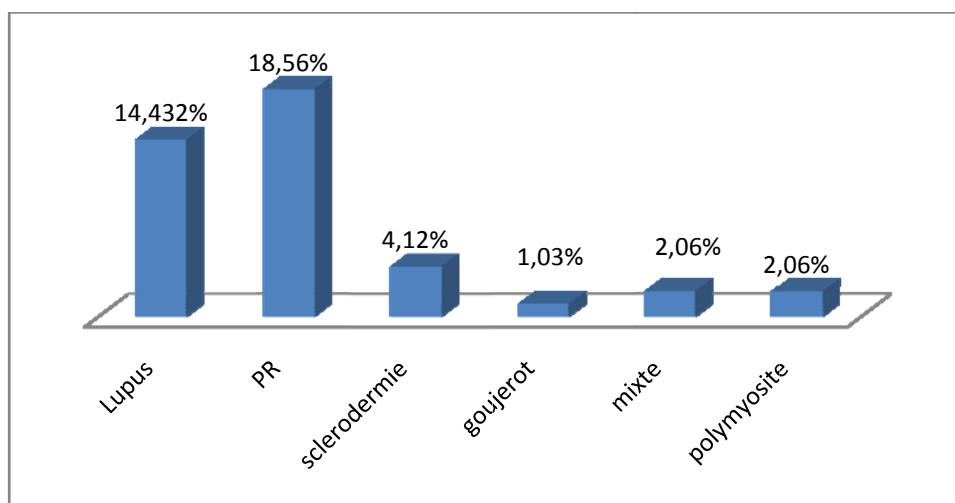
**Figure 43: Répartition des patients selon le degré de positivité des ANA**

### 5.4. Répartition des patients selon le diagnostic suspecté

**Tableau 21 : Répartition des patients selon le diagnostic suspecté**

Diagnostic suspecté	Nombre de cas	Pourcentage
Lupus	14	14,43%
PR	18	18,56%
sclérodémie	4	4,12%
Syndrome Sjogren	1	1,03%
Connectivite mixte	2	2,06%
polymyosite	2	2,06%
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

On constate que la polyarthrite rhumatoïde était la connectivite la plus suspectée : chez 18.56% des patients, suivie du lupus érythémateux disséminé : chez 14.43% de patients, et ensuite la sclérodermie : chez 4.12 %



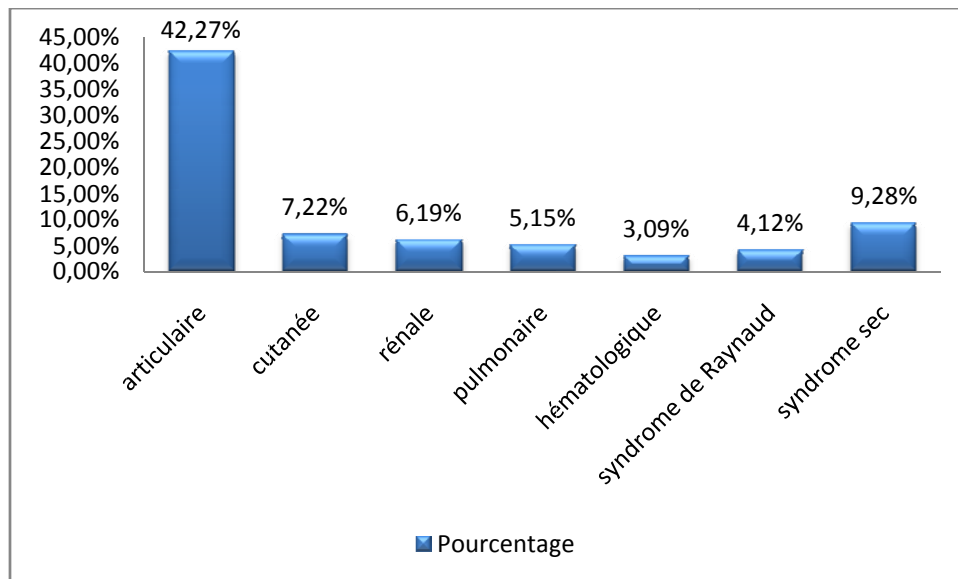
**Figure 44 Répartition des patients selon le diagnostic suspecté**

### 5.5. Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés

**Tableau 39: Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés**

L'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage
articulaire	41	42,27%
cutanée	7	7,22%
rénale	6	6,19%
pulmonaire	5	5,15%
hématologique	3	3,09%
syndrome de Raynaud	4	4,12%
syndrome sec	9	9,28%
autres	22	22,68%
total	97	100,00%

L'atteinte articulaire était prédominante : chez 42.27% des patients.



**Figure 45 Répartition des patients en fonction des signes cliniques exprimés**

**PARTIE 02 : VALIDATION DE LA VALEUR DE REFERENCE DE LA  
TECHNIQUE ELISA UTILISEE POUR LE DEPISATGE DES AUTO-  
ANTICORPS ANTINUCLEAIRES**

# **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

## 1. Type et période de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive. La collecte des échantillons s'est déroulée du 4 avril au 5 mai 2019.

## 2. Démarche de l'étude

Afin de valider la valeur de référence de la technique ELISA appliquée à la recherche d'anticorps antinucléaires utilisée dans le laboratoire de Biochimie du CHU de tizi-Ouzou (ELISA Inova QUANTA Lite ANA) qui propose la valeur de 20 UA/ml, comme valeur seuil à partir de laquelle le sérum analysé est considéré comme positif en anticorps anti nucléaires, sur la population locale, nous avons suivi une démarche selon les recommandations du protocole de la ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC.

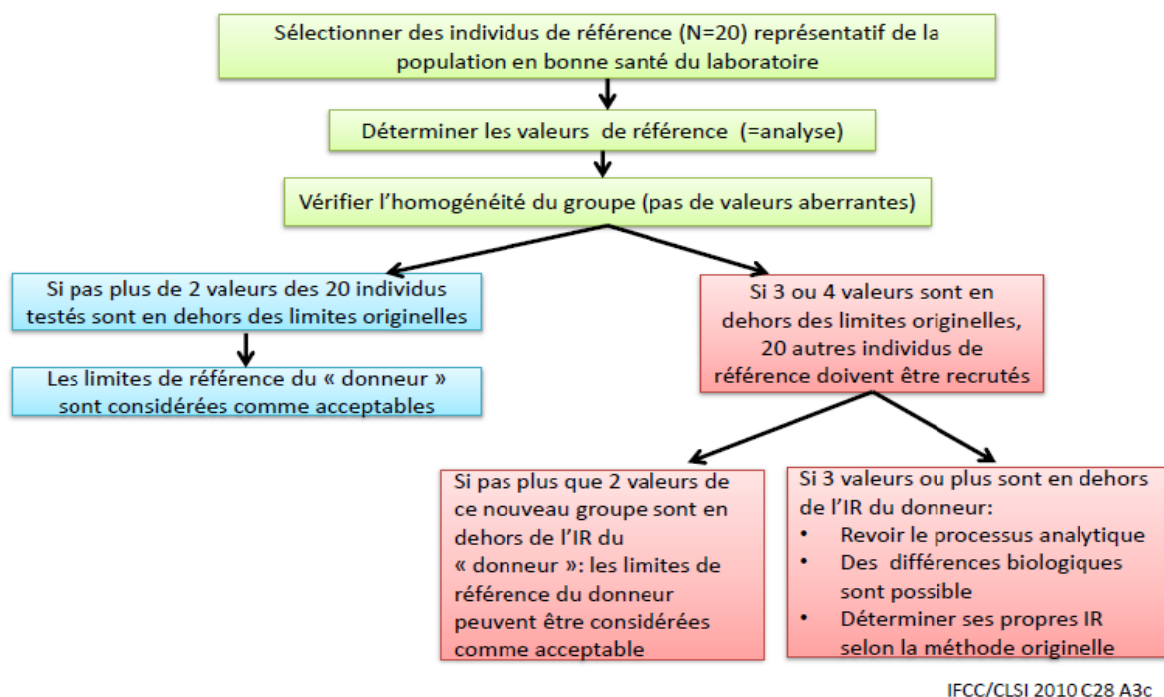


Figure 46 : Algorithme des actions permettant de valider un intervalle de référence préexistant selon la ligne directrice C28-A3 publiée par le CLSI et l'IFCC [127]

### 2.1.Recrutement des individus de référence

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 20 personnes d'apparence clinique saine et provenant des wilayas de Tizi Ouzou, Bouira et Boumerdes.

L'échantillonnage a été effectué selon la méthode de sélection simple a priori sur la base des critères d'exclusion et d'inclusion mentionnés dans un questionnaire (**ANNEXE IV**) avant d'effectuer le prélèvement sanguin.

Nous avons exclus de notre étude les personnes :

- Présentant une maladie auto immune, infection, maladies inflammatoires chroniques ou cancers.
- Fumeuses ou alcooliques
- Sous contraception hormonale ou grossesse
- Ayant pris un traitement au préalable (délais de 1 mois) (**Voir ANNEXE V**)

## **2.2.Le prélèvement**

### **2.2.1. Matériels du prélèvement**

Nous avons utilisé pour le prélèvement :

- Tubes secs
- Epicrâniennes de taille 20G
- Gants et garrot en plastique
- Alcool chirurgical à 90° et coton pour la désinfection
- Sparadrap
- Portoir.

### **2.2.2. Matériels biologiques**

Sérum récupéré après centrifugation du sang total veineux sur un tube sec.

### **2.2.3. Déroulement du prélèvement**

- Préparation du matériel de prélèvement et vérification de l'identité du patient.
- Réalisation du prélèvement au niveau du pli du coude à l'aide d'un garrot sur tub sec.
- Etiquetage systématique des tubes.

## **2.3.Préparation des spécimens pour l'analyse**

### **➤ Centrifugation**

-les tubes sont centrifugés à 3500tours/3min après respect de la durée d'attente nécessaire avant la centrifugation qui ne doit être ni trop courte (une post-coagulation peut se produire dans le sérum) ni trop longue (peut provoquer des modifications du sérum).

### ➤ **Conservation**

-Les échantillons qui ne sont pas traités le jour même sont conservés au réfrigérateur à +4°C jusqu'à la réalisation des analyses.

### **2.4.L'analyse des échantillons**

Déterminer les valeurs de références des 20 individus de référence en leur lançant un screening à la recherche d'anticorps antinucléaires par la technique ELISA.

### **2.5.Analyse et interprétation des résultats**

**Outils statistiques** : Statistics Calculator: Box Plot ; disponible en ligne sur :

<http://www.alcula.com/calculators/statistics/box-plot/>

## **CHAPITRE II : RESULTATS**

## 1. Caractéristique de notre population

### 1.1. Age moyen

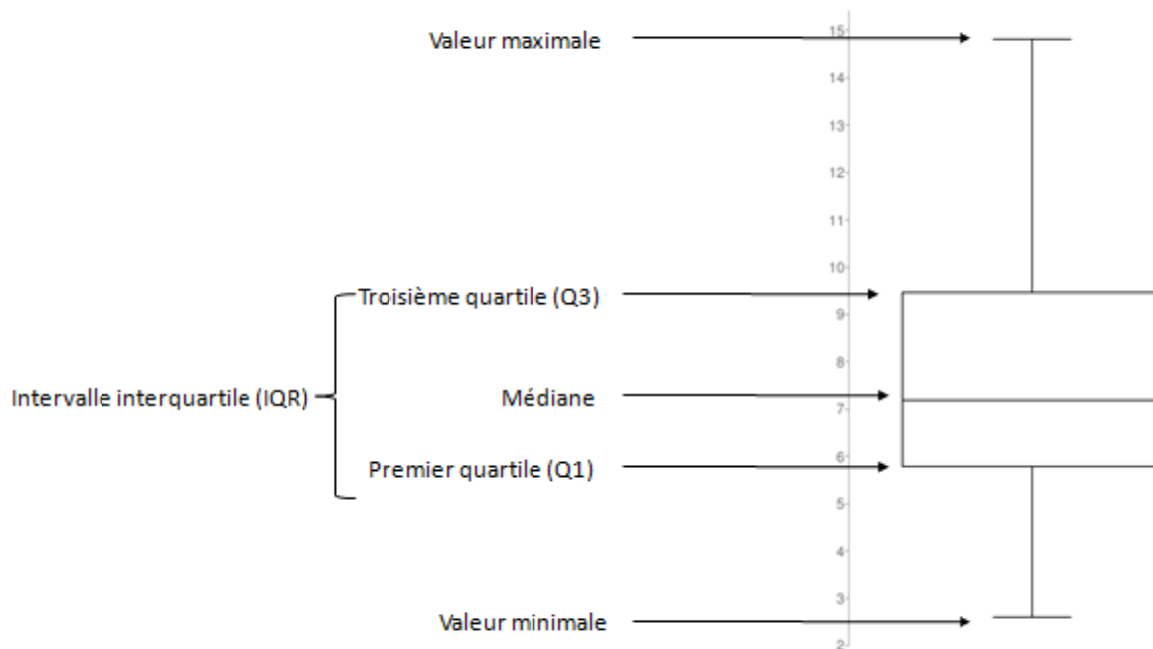
L'âge moyen était de  $27.1 \pm 7.25$  ans avec des extrêmes d'âge de 3 ans et 51 ans.

### 1.2. Sexe ratio

Le groupe était composé de 7 hommes et 13 femmes ; le sexe ratio étant de 1/2 : un (1) homme pour deux femmes.

## 2. Distribution des valeurs de références de notre population de référence

Afin de vérifier l'homogénéité de notre série et de déceler d'éventuelles valeurs aberrantes, nous avons représenté la distribution des valeurs de nos individus de références dans le diagramme « boîte à moustaches » ci dessous.



**Figure 47 : Répartition des valeurs de nos 20 individus de références**

Les données statistiques obtenues sont représentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 40 : Les données statistiques de notre population**

<b>Nombre de prélèvement</b>	<b>20</b>
<b>Valeur minimale</b>	<b>2,61</b>
<b>Valeur maximale</b>	<b>14.81</b>
<b>Médiane</b>	<b>7.175</b>
<b>Premier quartile (Q1)</b>	<b>5.785</b>
<b>Troisième quartile (Q3)</b>	<b>9.46</b>
<b>Intervalle interquartile (IQR)</b>	<b>3.675</b>
<b>Valeurs aberrantes</b>	<b>Aucune</b>

Les valeurs supérieures à  $Q3 + 1.5 \text{ IQR}$  ou inférieures à  $Q1 - 1.5 \text{ IQR}$  sont considérées comme des valeurs aberrantes.

- Aucune valeur aberrante n'a été trouvée ; l'homogénéité de notre population est vérifiée.

### **3. Validation de l'intervalle de référence**

Aucune valeur des 20 individus testés n'est en dehors des limites originelles établies par **Inova Diagnostics**. La valeur de référence seuil proposée (20UA/ml) est donc considérée comme acceptable pour la population locale.

## **CHPITRE III : DISCUSSION**

Les connectivites sont un groupe de pathologies auto-immunes qui se caractérisent par une hétérogénéité clinique et biologique extrême. La multiplicité des atteintes tissulaires et viscérales et donc la variété de signes cliniques retrouvés chez les patients explorés rend la confirmation diagnostique difficile. De là, des Critères diagnostiques ont été établis pour le diagnostic de chaque connectivite.

Le marqueur immunologique principal de ces pathologies est la présence d'anticorps anti-nucléaires. Ces marqueurs, avec ou sans cible antigénique détectés, ont un intérêt majeur dans le diagnostic, le suivi de ces maladies.

Dans cette étude nous avons essayé, malgré le manque de confirmation diagnostique chez la majorité des patients de l'étude, d'établir un profil clinique et immunologique des patients explorés dans le laboratoire de Biochimie du CHU de TIZI OUZOU.

Sur l'ensemble de 778 patients explorés, 261 patients (33.55%) ont été positifs à l'étape de la recherche d'anticorps anti nucléaires. Sur le total des patients AAN+, 97 patients (37%) ont des cibles antigéniques indéterminées.

Les connectivites sont des pathologies à prédominance féminine : Les résultats obtenus ont montré une nette prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,26 chez les patients à cibles antigéniques nucléaires positives, et un sexe-ratio de 0.34 H/F chez la catégorie de patients AAN positif, cibles antigéniques négatives.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, notamment les résultats de l'étude menée par Lèye YM et al, au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine, Sénégal [128] dont le sexe ratio homme/ femme était de 0,13, et ceux de l'étude de S.Feki et al [129], sur la population tunisienne qui rapporte un sexe ratio de 0.25 H/F.

Les données de la littérature rapportent que les connectivites touchent la catégorie jeune. Dans notre étude, la moyenne d'âge était estimée à 39.36 ans  $\pm$  17.83. Ce résultat se rapproche fortement des résultats obtenus à Western Paraná University Hospital, Brésil (HUOP) [130] qui rapporte une moyenne d'âge de 36.3 ans ainsi que de l'étude de Jacinth Angel and al, Tamil Nadu [131] qui estime que la population la plus touchée par les connectivites est entre 21-40 ans.

Quant à la population de patients AAN indéterminés, l'âge moyen dans notre étude est de 38.53 ans. Ce résultat semble être en accord avec ceux obtenus dans l'étude tunisienne [129].

Les signes cliniques des connectivites sont multiples et variés et témoignent de l'atteinte multi viscérale au cours du processus physiopathologique propre à chaque maladie. Néanmoins, certaines atteintes sont plus fréquentes et mieux étudiées : L'Atteinte hématologique (Anémie, Thrombopénie..); l'atteinte rénale, l'atteinte articulaire (Arthralgie, arthrite..), l'atteinte cutanée (Erythème, purpura..), le phénomène de Raynaud ainsi que l'atteinte cardio-pulmonaire.

L'atteinte articulaire est la plus fréquente chez les patients de notre étude. Elle est retrouvée chez 37.2% des patients suivie de l'atteinte cutanée et de l'atteinte hématologique. Les résultats de notre étude semblent être en corrélation avec ceux obtenus par l'étude de Jacinth Angel and al ,Tamil Nadu [131] et ceux de l'étude de Kun-YiWang et al, Taiwan [132], réalisée de Septembre 2007 à Mars 2008, chez les patients ANA positif.

La prédominance de l'atteinte articulaire n'est pas étonnante car le tableau clinique de la majorité des connectivites inclut une arthrite ou une arthralgie : L'atteinte articulaire est signalée chez environ 60% des patients lupiques , et chez 54–84% des patients atteints du Syndrome de Gougerot Sorjen , [133] [134] ainsi que chez 12–66% des sclérodermiques [135] [136].

Enfin, cette atteinte prédominante explique que le service le plus demandeur au CHU de Tizi-Ouzou soit le service de rhumatologie avec 21,46% des patients.

Le tableau ci-dessous résume les atteintes les plus retrouvées chez les patients à ANA positif de notre étude en comparaison avec celles retrouvées dans l'étude de Kun-YiWang et al (Taiwan) [132].

**Tableau 41: Comparaison des pourcentages de manifestations cliniques de notre étude à celles de Kun-YiWang et al.**

<b>Manifestation clinique</b>	<b><u>Kun-YiWang</u> et al</b>	<b>Notre étude</b>
	<b>(Taiwan)</b>	
<b>Atteintes hématologiques</b>	35 (9.9%)	47(15%)
<b>Atteinte rénale</b>	12 (3.4%)	33 (11%)
<b>Atteinte articulaire</b>	132 (37.2%)	111 (36%)
<b>Phénomène de Raynaud</b>	14 (3.9%)	14 (5%)
<b>Atteinte cutanée</b>	51 (14.4%)	55 (18%)
<b>Atteinte cardio-pulmonaire</b>	17 (4.8%)	15 (5%)

Sur le plan immunologique, sur les 261 patient dépistés AAN + au screening, 164 (63%) patients avaient des cibles antigéniques identifiées.

Les auto-anticorps anti-SSA étaient les plus fréquents. Ils ont été détectés chez 25, 29% de nos patients. Ceci rejoint les résultats obtenus par l'étude canadienne de C. Fitch-Rogalsky et al, Calgary, Alberta [137], qui rapporte une fréquence élevée de l'anticorps anti SSA chez leurs patients.

**Tableau 42: Comparaison entre les fréquences des auto-anticorps anti cibles antigéniques entre notre étude et celle de C.Fitch-Rogalsky**

Auto-anticorps	Notre étude	Etude de C. Fitch-Rogalsky (Canada)
Anti-SSA	25,29%	Ro52/TRIM21 :45.7% SS-A/Ro60 :34.5%
Anti-ADN	14,18%	13.2%
Anti-SSB	9,96%	16.4%
Anti-Sm-RNP	9,58%	14.7%
Anti-Sm	4,60%	12.1%
Anti-Scl-70	1,92%	
Anti-JO1	0,77%	2.6%

Par contre, l'étude de Western Paraná University Hospital (HUOP), rapporte une fréquence plus élevée de cet anticorps chez les patients de leur étude (41.7%) [130].

Les auto-anticorps anti-ADN étaient retrouvés chez 14.18% des patients de notre étude. Cette fréquence semble être en accord avec celle rapportée par l'étude canadienne[137].

Quant aux anticorps anti Scl-70, et anti Jo-1, leur fréquence était plus faible, ce qui est en accord avec l'étude canadienne.

L'étude de l'association des anticorps anti nucléaires avec la symptomatologie clinique a montré une association de l'anticorps anti SSA avec la plupart des signes cliniques recherchés dans notre étude. Cet anticorps (avec l'anticorps anti SSB) est retrouvé associé, avec le

syndrome sec oculo-buccal, signe principal du syndrome de Gougerot qui associe souvent des arthralgies, une sécheresse oculo-buccal avec une positivité en anticorps anti SSA et anti SSB.

L'anticorps anti ADNdb était associé dans notre étude aux atteintes cutanées, articulaires, rénales et hématologiques. Ces signes sont souvent décrits associés à la maladie lupique, qui est associée sur le plan immunologique à l'anticorps anti ADNdb.

L'anticorps anti Scl-70 était associé à des signes cutanés et au phénomène de Raynaud, signes fréquents au cours des sclérodermies.

➤ **Profil Clinique et Immunologique des patients lupiques :**

Dans notre étude, nous avons recensé 33 patients dont le diagnostic du lupus érythémateux systémique était posé.

Notre étude met en évidence la prédominance féminine et l'âge moyen relativement jeune de la maladie lupique .[54] En effet, l'âge moyen dans notre série est de  $29.24 \pm 12.35$  ans et il se rapproche des résultats de plusieurs études : M.Lehraiki, Maroc ( $35.4 \pm 12.3$ ) ; A.Nashwa, Soudan ( $31 \pm 10.9$  ans); L.Gaüzère, Reunion Island, ( $34,7 \pm 13,4$  ans)[138–140].

Le LES touche théoriquement neuf femmes pour un homme .[54] Cependant, le sexe ratio homme/femme de notre série étant de 0.18 (1 hommes pour 5 femmes) est plus élevé, et il est de même comparé à ceux d'autres séries où il était estimé à 0.06 (1 homme pour 16 femmes) dans la série du Maroc et Reunion Island et à 0.07 (1 homme pour 14 femmes) dans la série du Soudan. [138–140] Cela pourrait être dû à la petite taille de notre population d'étude par rapport aux autres séries.

Sur le plan clinique, notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES. Les principales atteintes cliniques recensées au moment du diagnostic sont comparables quelle que soit la région étudiée [138,139,141].

Nous avons mis en évidence une prépondérance des atteintes classiques de la maladie : articulaires, cutanées et rénales ce qui est en accord avec plusieurs études mais à des pourcentages beaucoup plus faibles pour notre série comparée aux autres[138,139,141]. Ce qui pourrait s'expliquer par les résumés cliniques non détaillés ou incomplets de nos patients ce qui a sous-estimé les pourcentages des atteintes.

**Tableau 43: comparaison des fréquences des atteintes cliniques de notre série avec d'autres séries**

<b>Atteinte</b>	<b>Notre série</b>	<b>L.Gaüzère, Reunion Island [139]</b>	<b>M.Lehraiki, Maroc [138]</b>	<b>Z. Zavier et al. Benin [142]</b>
<b>cutanée</b>	28.00%	80.00%	88,80%	70,70%
<b>articulaire</b>	23.00%	89.00 %	83,30%	94,30%
<b>rénale</b>	21.00%	60.00%	51.90%	27.30%
<b>pulmonaire</b>	9.00%	28.00%	35.20%	6.06%
<b>hématologique</b>	12.00%	57.00%	85.20%	/

Sur le plan immunologique nous avons trouvé les anticorps anti-ADN chez 36.36% des patients. Ce taux est modérément faible par rapport à celui décrit dans des séries européennes, nord et ouest africaine où leur fréquence variait de 48.40% à 79%[138,139,141].

Tandis que les anti-SSA étaient présents chez 51.52% des patients, un titre modérément élevé par rapport à celui décrit dans les mêmes séries. Des études ont montré une fréquence plus élevée des anti-SSA dans certains sous types de lupus en particulier le lupus érythémateux cutané subaigu (Morel et al, 2007)[52].

Les anticorps anti-Sm sont extrêmement spécifiques du lupus. Mais de sensibilité faible et inconstante : 10 à 15 % des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs [52].

Ils étaient présents chez 6.06% de nos patients s'approchant des valeurs des sujets caucasiens.

La fréquence des Anticorps anti-ENA varie au cours du LES, selon la technique utilisée mais aussi pour certains d'entre eux, notamment les anti-Sm, selon l'origine ethnique des malades[52].

Cette incidence variable en fonction de l'ethnie et de la technique utilisée pour leur mise en évidence est illustrée par les observations de Meyer et al[52] .

**Tableau 44: comparaison des fréquences des anticorps anti ENA de notre série avec d'autres séries**

<b>L'auto anticorps</b>	<b>Notre série</b>	<b>L.Gaüzère, Reunion Island [139]</b>	<b>M.Lehraiki, Maroc [138]</b>	<b>A.Nashwa, Soudan [140]</b>	<b>Z. Zavier et al. Benin [142]</b>
<b>AntiADNdb</b>	36,36%	70.00%	72,20%	48.40%	79%
<b>Anti-SSA</b>	51,52%	47.00%	37.00%	32.30%	26%
<b>Anti-SSB</b>	21,21%	24.00%	16.70%	11.30%	0%
<b>Anti-Sm</b>	6,06%	37.00%	18.50%	19.30%	52%
<b>Anti-Sm/RNP</b>	18,18%	/	3.70%	17.70%	

➤ **Discussion des résultats chez les patients à ANA positifs et typage de cible antigénique négatif par technique ELISA**

Les résultats obtenus ont démontré une prédominance de titre ANA modérément positifs avec un pourcentage de 74% contre 26% fortement positifs, inversement à l'étude de S.Feki and al, Tunisie[129] où le taux d'ANA à titre fortement positif est prédominant.

La présence de très fortes concentrations d'anticorps devrait éveiller les soupçons de maladie auto-immune et requière une surveillance plus fréquente du patient [143,144]

Chaque titre ANA positif en l'absence de cibles antigéniques connues propose plusieurs hypothèses concernant sa signification. Il peut s'agir de :

- **Patients atteints de connectivites**

L'établissement d'un diagnostic de connectivites n'est pas conditionné par la présence obligatoire d'auto-anticorps spécifiques mais repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, immunologiques, et parfois même histologiques et radiologiques proposés par les divers consensus cités auparavant. Ceci rejoint les données de l'étude de S.Feki and al,

Tunisie[129] ainsi que les données concernant la prévalence de ces auto-anticorps au cours des connectivites qui n'est jamais estimé à 100% [145].

- **Patients en phase préclinique**

L'enquête menée par Wijeyesinghe et Russell à propos du développement de la maladie dans une cohorte de patients négatifs pour la maladie du tissu conjonctif 10 ans après le résultat positif du test de dépistage des anticorps antinucléaires (ANA) à titre élevé, a révélé un pourcentage considérable d'individus qui continuent à rester positifs même après une période prolongée. Cependant, il a été constaté qu'un petit nombre de ces personnes ont développé des connectivites [146]. L'hypothèse qu'il s'agisse d'une phase préclinique de maladie reste probable surtout chez les patients à titre d'ANA fortement positif.

- **Patients atteints d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes**

Les données de la littérature rapportent une prévalence d'ANA au cours de maladies auto-immunes spécifiques d'organe tel que : Thyroïdites auto-immunes, Hépatite auto-immune, thrombopénie auto-immune ... [129,144]

- **Maladies non auto-immunes**

Des ANA ont été détectés chez des patients atteints de :

- **Maladies infectieuses** :bactériennes(mononucléose, endocardite bactérienne subaiguë, tuberculose...)[144], virales : hépatite par virus hépatotropes ( VHC, VHB « virus de l'hépatite B et C », « Cytomégalovirus » CMV, « Epstein Barr virus » EBV) [147] « parvovirus B19 »[148] et parasitaires ( accès palustre [149]...)  
Il est suggéré que les infections peuvent agir par mimétisme moléculaire en tant que déclencheurs environnementaux induisant ou favorisant des maladies auto-immunes chez des individus génétiquement prédisposés [150]
- **Maladies inflammatoires non infectieuses** : sarcoïdose[151], arthrite juvénile idiopathique [152]...
- **Affections tumorales malignes** : Cancer du sein, adénocarcinome colorectal, lymphome Hodgkinien et non-hodgkiniens... [153].

L'étude de Solans-Laque et al [153] a mis en évidence une importante prévalence des ANA chez les patients présentant plusieurs troubles malins par rapport aux sujets sains du même âge et du même sexe. 17,1% des patients avec ANA positif ont développé des symptômes rhumatismaux paranéoplasiques, qui dans certains cas, ont été indiscernable de la polyarthrite rhumatoïde (un cas), la dermatomyosite (un cas) et le lupus systémique (un cas).

- **Elévation des ANA chez la population saine**

En fonction des atteintes cliniques évoquées, diverses connectivites ont été suspectées justifiant la demande de bilan en auto-anticorps antinucléaires (ANA). Cependant, il est nécessaire de signaler que la présence de ces auto-anticorps n'est pas forcément associée aux maladies [154]

Des études épidémiologiques sur la prévalence d'ANA au sein de la population saine ont décrit que ces anticorps sont plus fréquents chez les femmes et les personnes âgées [155,156].

Outre le sexe et l'âge, des facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle dans le développement d'ANA. Des études incriminent la fumée de tabac, silice et divers produits chimiques tel les bi-phényles poly-chlorés, les polluants organiques persistants (POP), le benzène, l'amiante, et le mercure [154].

De plus, la carence en vitamine D dans le corps des patients est corrélée à la survenue de ces anticorps [154]

Certains médicaments et xénobiotiques peuvent également déclencher une réaction auto-immune et engendrer l'augmentation de taux d'ANA mais la plupart de ces patients ne développent pas de signes d'une maladie associée aux auto-anticorps.

Chez un certain nombre de patients, des manifestations cliniques présentant des caractéristiques similaires à celles du lupus érythémateux systémique (LES) peuvent apparaître, provoquant un lupus d'origine médicamenteuse. A titre d'exemple les anti TNF-  $\alpha$  [154,157].

Cette présence possible chez des personnes en bonne santé implique que les bilans d'exploration de connectivites ne doivent être demandés que sur la base d'arguments plausibles.

- **Sur le plan technique :**

Le coffret Elisa pour détection des anticorps anti-ADNdb utilisé par le laboratoire de biochimie offre une limite de quantification à 4,6UI/ml, ceci est considéré comme largement suffisant car un résultat négatif est estimé à une valeur inférieure à 30UI/ml.

Le coffret ELISA pour la détection des anticorps anti-ENA offre diverses valeurs de sensibilité de la méthode. La sensibilité d'une technique analytique étant définie comme la proportion de personnes atteintes d'une maladie chez lesquelles le résultat du test est positif [158], permet d'estimer le taux de faux négatifs.

La technique utilisée offre une sensibilité à 100% pour les anticorps anti-SSA/Ro, antiscl-70 et antiJo-1. Cependant, elle est estimée à 96,3% pour l'anticorps anti-SSB, à 90% pour l'anticorps anti-sm et à 96,9% pour l'anticorps anti sm/RNP. Cette sensibilité est estimée assez suffisante mais des cas exceptionnels de faux négatifs peuvent survenir.

De plus, les cibles antigéniques des auto-anticorps anti-nucléaires ne se limitent pas au panel proposé par le coffret ELISA utilisé. En effet, le dépistage d'anticorps anti-nucléaires par l'immunofluorescence indirecte permet de mettre en évidence différents aspects orientant vers les diverses cibles possibles. Parmi ces autres auto-anticorps on distingue les anticorps : anti histones, l'anti-nucléosome, anti PCNA, anti-M2, les anti-ARNt synthétase autres que le Jo-1, l'anti Pm-Scl, les anti-centromères, les anti nucléoles ...[2]

Dans certains cas, l'aspect de la fluorescence est suffisamment évocateur pour déduire le type d'auto-anticorps : Anticorps anti-centromères, anticorps anti-nucléoles,... dans d'autres cas il permet plus ou moins d'orienter l'identification [2].

Le laboratoire de biochimie n'utilise pas la technique IFI pour l'étape de screening ceci représente une limite car cette technique permettrait de savoir si nos patients présentent des anticorps à d'autres cibles antigéniques non détectées par le typage ELISA

➤ **Discussion des résultats de la population pédiatrique :**

La population pédiatrique chez qui le test de dépistage d'ANA s'était révélé positif, était estimée à 11,11% de la population totale dépistée positive.

Les données de la littérature rapportent une faible fréquence de connectivites chez la population pédiatrique. Selon l'étude de PratapKumarPatra et Manish Kumar sur une tranche

d'âge entre 1 à 16 ans ; l'arthrite idiopathique juvénile (AJI) était le trouble rhumatologique pédiatrique le plus fréquemment observé et l'AJI polyarticulaire était le sous-type prédominant. L'âge moyen d'apparition était de  $9,1 \pm 3,6$  ans. Elle est suivie vascularites en deuxième position et du Lupus érythémateux systémique en 3eme position [159].

D'autres études provenant d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie ont estimé l'incidence de lupus de 0,36 à 2,5 pour 100 000 individus [160]. Une étude récente Royaume-Uni rapporte une incidence de 0.27 cases de sclérodermie systémique pour 1,000,000 enfants [161].

La moyenne d'âge était de  $8.33 \pm 3.57$  ans avec un âge minimal de 2 mois et un âge maximal de 14 ans avec une prédominance féminine estimée à 67%. Elle concorde avec l'étude de Hind Mikou,2001, portée sur les vascularites et les connectivites chez l'enfant à l'hôpital d'enfants de Casablanca, ayant mentionné une moyenne d'âge 7,3 ans avec des extrêmes allant de 50 jours à 13 ans et une prédominance féminine notée dans 72% des cas [162].

Les manifestations cliniques citées dans les fiches pré-analytiques étaient très variables et peu spécifiques, le contexte fébrile, les arthralgies, la photosensibilité, des céphalées, de l'hypertension artérielle, des douleurs abdominales ont été rapportés. Il est de même pour l'étude de Hind Mikou,2001, Casablanca qui a signalé une symptomatologie variable, avec une fréquence plus élevée de l'atteinte cutanée dans 97,6% des cas, l'atteinte articulaire dans 76.6 % des cas et l'atteinte digestive dans 56,6% des cas [162].

Les données de la littérature rapportent que les patients pédiatriques atteints de lupus présentent de vagues symptômes constitués de fièvre, de perte de poids, de fatigue et d'appétit. Des signes généralisés d'activation immunitaire sont aussi observés, tels qu'une adénopathie et une hépatosplénomégalie [163]

L'hypertension artérielle consécutive à l'atteinte rénale était classée comme facteur de morbidité chez le lupique pédiatrique [164].

La signification clinique d'un test ANA positif est limitée par son manque de spécificité. En effet, il est possible d'être retrouvé chez les patients atteints de Lupus érythémateux disséminé, d'arthrite idiopathique juvénile (à l'exclusion arthrite liée à une enthésite) de la dermatomyosite juvénile, de la sclérodermie systémique et locale et de maladie mixte du tissu conjonctif mais également chez des enfants en bonne santé ou provoqué par certains médicaments ainsi que des affections malignes, ou infectieuses [165].

68,96% de ces enfants avaient un typage de cible antigénique négatif par méthode ELISA. 1,03 % présentaient seulement des anticorps Anti-ADNdb et anti SSA. Ceci peut être expliqué par la présence de maladie lupique au cours de laquelle ils peuvent être présents[145].

Alors qu'un test positif pour les anticorps anti-ADN constitue un support solide pour le diagnostic du LES, un résultat de test négatif n'exclut pas le diagnostic [166].

Notre étude nécessite une continuité d'investigation pour estimer la prévalence de maladie auto-immune systémique au sein de notre population pédiatrique et la comparer à la fréquence d'autres maladies rhumatismales ainsi qu'aux données de la littérature.

## **CHAPITRE IV : CONCLUSION GENERALE ET RECOMMANDATIONS**

Les anticorps antinucléaires font partie des éléments de diagnostic des connectivites. L'utilisation de cet outil immunologique par les laboratoires de biologie médicale pour l'exploration de ces pathologies nécessite une connaissance des caractéristiques de la population cible, pour garantir une interprétation optimale des résultats obtenus.

Les résultats de notre travail mettent l'accent sur la diversité des atteintes cliniques lors de la suspicion des connectivites. En effet, un grand nombre de patients présentent des tableaux cliniques compatibles avec une maladie rhumatismale systémique et un grand nombre de tests de dépistage de l'ANA sont ordonnés pour éliminer ou confirmer cette possibilité.

Les caractéristiques de notre population locale concordent en général avec les données de la littérature, à savoir la tranche d'âge la plus touchée qui englobe des adultes jeunes et la prédominance féminine chez les patients atteints.

L'exploration des associations cliniques aux différents auto-anticorps antinucléaires ouvre un grand débat à propos de leur valeur diagnostique. Les données recueillies montrent la possibilité de retrouver de façon non spécifique les divers auto-anticorps en présence de différentes atteintes cliniques et donc en association avec plusieurs suspicions de diagnostic. L'anticorps anti-ssa requiert une attention particulière vu sa prédominance remarquée en association avec plusieurs manifestations cliniques. Des confrontations clinico-immunologiques sont nécessaires pour établir un diagnostic final.

La valeur de référence de la technique ELISA utilisée pour le dépistage des anticorps antinucléaires au sein du laboratoire de Biochimie a aussi été validée au cours de ce travail.

Notre étude se retrouve confrontée à plusieurs limites, à savoir, les fiches de renseignement incomplètes, le manque de diagnostic établi, les cibles antigéniques des auto-anticorps antinucléaires non détectées par le coffret ELISA utilisé.

Le dépistage d'anticorps antinucléaires par l'immunofluorescence indirecte permet de mettre en évidence différents aspects orientant vers les diverses cibles possibles et ainsi d'améliorer l'interprétation des résultats.

Des validations de valeurs de référence des techniques ELISA utilisées pour l'identification des cibles antigéniques d'auto-anticorps doivent être faites pour vérifier la crédibilité de la norme utilisée au sein de la population locale.

Un élargissement de panel de détection de cible antigénique est aussi recommandé.

Des études de corrélations clinico-immunologiques des différents auto-anticorps anti-nucléaires sont nécessaires pour comprendre leurs rôles mais aussi pour connaître leur prévalence au cours d'une pathologie donnée, et en association avec quels signes cliniques, au sein de notre population locale atteinte. Ceci sera d'une grande aide pour une meilleure décision médicale.

Une caractérisation des spécificités de l'anti-ssa en particulier permettra une vérification de sa prédominance et offrira une meilleure compréhension et interprétation des différents états pathologiques associés.

Au final, une collaboration étroite entre cliniciens et médecins et/ou pharmaciens biologistes constitue un fondement pour une pratique médicale efficace. Une meilleure communication entre les différents praticiens de santé doit être établie afin de procurer aux malades la meilleure prise en charge possible.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cem Gabay, Alexander So. Les connectivites, une affaire de spécialistes ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-377/Les-connectivites-une-affaire-de-specialistes>
2. J.Goetza. Conduite à tenir devant la mise en évidence d'anticorps antinucléaires sur HEp-2. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES. juill 2012;(N°444 BIS).
3. R. goldsby, TJ. KINDT, B.Osborne. chapter 01: Overview of the Immune System. In: Kuby Immunology. 5ème éd. New York: Houndmills: WH Freeman,; c2003.
4. X. Mariette. Le système immunitaire humain : ce qu'il faut savoir. CHU de Strasbourg et de Paris-Sud-Bicêtre;
5. Waldmann H. Immunological Tolerance. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383001161>
6. MATHIEU M, FORQUET F, BLANC D, GUIMEZANES A, THIMONIER J, MOKRANE A. MALADIES AUTO-IMMUNES [CLES DE COMPREHENSION] [Internet]. inserm; Disponible sur: [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm\\_SKS\\_2009-2010-2011\\_AutoImmunitMaladies\\_Dossier.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2009-2010-2011_AutoImmunitMaladies_Dossier.pdf)
7. Lopes N, Ferrier P, Irla M. Induction de la tolérance centrale dans le thymus par le facteur de transcription Aire. Med Sci (Paris). 1 août 2015;31(8-9):742-7.
8. Gapin L, Cabaniols J-P, Cibotti R, De Alba YB, Kourilsky P, Kanellopoulos J. Tolérance et rupture de tolérance. Annales de l'Institut Pasteur / Actualités. 1 janv 1996;7(2):97-118.
9. Pelanda R, Torres RM. Central B-Cell Tolerance:Where Selection Begins. Cold Spring Harbor Laboratory Press [Internet]. Disponible sur: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/4/a007146.full.pdf>
10. Abbas A-K, Lichtman A-H, Baker D, Masson P. Chapitre 4 RECONNAISSANCE DES ANTIGÈNES DANS LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF. In: Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 2008.
11. B.Weill. Chapitre4 DIFFERENCIATION ET SELECTION DES LYMPHOCYTES T [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/Chapitre%204.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/Chapitre%204.htm)
12. Chantal A, Batteux F, Desplat-Jego S, Dragon-Durey, MA, Dubucquoi S, Gorochov G, et al. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité.
13. Pr. Jean-luc TAUPIN. physiopathologie de l'auto-immunité.
14. BOUSSAID M, BOUGAADA F. La détection des auto-anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes systémiques. [constantine]: frères MENTOURI; 2015.
15. Elkon K, Casali P. Nature and functions of autoantibodies. Nat Clin Pract Rheumatol. sept 2008;4(9):491-8.

16. C. Selmi, Q. Lu, and M. C. Humble, "Heritability versus the role of environment in autoimmunity," *Journal of Autoimmunity*, vol. 39, no. 4, pp. 249–252, 2012. View at Publisher • View at Google Scholar.
17. F. W. Miller, K. M. Pollard, C. G. Parks et al., "Criteria for environmentally associated autoimmune disease," *Journal of Autoimmunity*, vol. 39, no. 4, pp. 253–258, 2012. View at Publisher • View at Google Scholar.
18. Desplat-Jégo S, Dubucquoi S, Batteux F, Dragon-Durey M-A, Gorochov G. chapitre 21: Les mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. In: Immunologie fondamentale et immunopathologie Enseignements thématique et intégré Tissu lymphoïde et sanguin Immunopathologie et immuno-intervention [Internet]. p. 160-6. Disponible sur: [http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL/2018-2019/Cours\\_L2-L3\\_Immunologie\\_Fondamentale\\_Immunopathologie-ASSIM2018.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/DIUFRAL/2018-2019/Cours_L2-L3_Immunologie_Fondamentale_Immunopathologie-ASSIM2018.pdf)
19. Weill B. Chapitre 17: PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTO-IMMUNITE [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [http://lvts.fr/Pages\\_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre17.htm](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre17.htm)
20. Bonnotte B. Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de médecine interne*. 2010;S292–S295.
21. Papo T. Interferon alpha et auto-immunité. *La revue de médecine interne*. nov 2002;Volume 23,(n ° S4):pages 501-510.
22. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual Role of Fas/FasL-Mediated Signal in Peripheral Immune Tolerance. *Front Immunol* [Internet]. 5 avr 2017 [cité 25 juin 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380675/>
23. I. Delévaux, A. Chamoux, O. Aumaître. Stress et auto-immunité [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/827164/figures/stress-et-auto-immunite>
24. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, Espe K, Langefeld C, Lange E, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet*. août 2007;15(8):823-30.
25. Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, Cooper RG. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):216.
26. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AHM, Schreuder GMT, Breedveld FC, Huizinga TWJ, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. oct 2005;52(10):3058-62.
27. Sibilia J. Sclérodémie systémique Première partie Classification, physiopathologie et pronostic Systemic scleroderma: classification, pathogenesis and prognostic factors. *La Lettre du Rhumatologue*. févr 2004;(n° 299).
28. Chused TM, Kassan SS, Opelz G, Moutsopoulos HM, Terasaki PI. Sjögren's syndrome association with HLA-Dw3. *N Engl J Med*. 21 avr 1977;296(16):895-7.

29. Dong R-P, Kimura A, Hashimoto H, Akizuki M, Nishimura Y, Sasazuki T. Difference in HLA-linked genetic background between mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*. 1993;41(1):20-5.
30. COOK HT. DÉFICIT EN COMPLÉMENT, MALADIE LUPIQUE ET APOPTOSE. FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES-ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES [Internet]. 2001; Disponible sur: [http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2001/2001\\_04.pdf](http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2001/2001_04.pdf)
31. Freemer MM, King Jr TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):581-4.
32. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun*. févr 2007;28(1):1-6.
33. Vojdani A, Tarash I. Cross-reaction between gliadin and different food and tissue antigens. *Food and Nutrition Sciences*. 2013;4:20-32.
34. Stefferl A, Schubart A, Storch M, et al. Butyrophilin, a milk protein, modulates the encephalitogenic T cell response to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Immunology*. 2000;165(5):2859-2865.
35. Molberg, Sollid L. A gut feeling for joint inflammation—using coeliac disease to understand rheumatoid arthritis. *Trends in Immunology*. 2006;(27(4)):188-194.
36. W. Dankers, EM. Colin,JP.Hamburg, and E.Lubbervitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential .
37. Mariette X, Sibilia J. Pathogénie des maladies auto-immunes.
38. Vaishnani J. Superantigen. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:540-4.
39. A. Chamoux, I. Delévaux, O. Aumaître. Stress et auto-immunité Stress and auto-immunity. *La revue de médecine interne* Volume 34, n° 8 pages 487-492 (août 2013).
40. J. Morel, B. Combe. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/26338/immunopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
41. J E. SALMON. Mechanisms of immune-mediated tissue injury. July 2011. Consultable sur: [https://www.researchgate.net/publication/283248456\\_Mechanisms\\_of\\_Immune-Mediated\\_Tissue\\_Injury](https://www.researchgate.net/publication/283248456_Mechanisms_of_Immune-Mediated_Tissue_Injury).
42. B.Weill, F.Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. *De Boeck Supérieur*, 12 mars 2003.
43. Devulder,B, Hatron,P.Y, Hachulla,E. les pathologies systemiques. In: *Abrégé de medecine interne*. Masson.
44. M.Abbal. L'auto-immunité [En ligne]. 2012.Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/immunologie/Autoimmunit%C3%A9%202012-13.pdf>.
45. André C, Batteux F, Desplat-Jego S, Dragon-Durey MA, Gorochov G, Prin L. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. :17.

46. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *La Presse Médicale*. oct 2012;41(10):996-1003.
47. F. Lurati Ruiz FLR, A. Leimgruber, A. Leimgruber, F. Spertini. Intérêt des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) en clinique. *Rev Med Suisse* 2003. 1. 22955.
48. J. Sibilia. Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale. *Réanimation*2002.
49. Costedoat-Chalumeau N. Syndrome des antiphospholipides. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 mars 2019;44(2):119.
50. Ouedraogo AR, Ouedraogo G, Zabsonre/Tiendrebeogo J, Badoum G, Boncougou K, Maiga S, et al. Atteintes pleuropulmonaires au cours des connectivites. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janv 2017;34:A130-1.
51. Lupus érythémateux aigu disséminé Encyclopédie Orphanet Grand Public. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01.pdf) |
52. S. Haddouk et al. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques.
53. A. Mathian, L. Arnauda, Z. Amouraa. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de médecine interne*.
54. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*. 1 janv 2005;2(1):1-32.
55. Dan Lipsker JS. Lupus érythémateux.
56. Cofer. Item 117 - Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides ;Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. :28.
57. Professeur Zahir AMOURA. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lupus Systémique.
58. Delarbre D, Thiers C. Le Lupus érythémateux systémique (LES). :40.
59. C. Damak et al. Lupus érythémateux systémique révélé par une vascularite rétinienne - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866318301954>
60. Harouna H, Aboudib F, Bouissar W, Echchilali K, Moudatir M, Alaoui F-Z, et al. Lupus érythémateux systémique : profil digestif. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2016;37:A239.
61. Elsevier Masson, éditeur. Lupus érythémateux systémique. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2003;Vol. 130(N° SUP 10-):103-9.
62. Chauveau D. Atteinte des reins au cours du Lupus Erythémateux Systémique.
63. K. Lassoued a, V. Gouilleux-Gruart, P. Coppo b,. Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? *Réanimation*. 2005;(14):651–656.

64. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. pub med. 2007;
65. Musset L, Ghillani-Dalbin P. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 oct 2013;28(5):281-6.
66. Raissouni N, Gossec L, Ayrat X, Dougados M. Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente. Revue du Rhumatisme. 1 mars 2005;72(3):195-200.
67. Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed John Libbey Eurotext, Paris, 1999 : 283 p.
68. Dossier du C N H I M. Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. Publication bimestrielle Août-septembre 2003, XXIV, 5.
69. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. /data/traites/ap/14-43710/ [Internet]. 2 août 2007 [cité 26 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/65003>
70. Critères ACR pour la polyarthrite rhumatoïde : les dessous de la sélection. Journal International de Médecine;
71. Nicoloudi A, Renaudineau Y, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. Apport des nouveaux examens biologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 1 juin 2007;22(3):167-72.
72. Combe - 2007 - Polyarthrite rhumatoïde clinique et diagnostic.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro\\_polyarthrite\\_rhumatoide\\_5.pdf](http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro_polyarthrite_rhumatoide_5.pdf)
73. Zouhair EL HILALI-Le syndrome de Gougerot-Sjögren : utilisation de la RMN et de la modélisation moléculaire en vue d'une nouvelle approche thérapeutique. [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2001\\_EL\\_HILALI\\_ZOUHAIR.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2001_EL_HILALI_ZOUHAIR.pdf)
74. Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, Fauchais A-L. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. La Revue de Médecine Interne. août 2014;35(8):524-30.
75. Gougerot-Sjögren (syndrome de).SNFMI [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
76. A.Liapi, A.Horisberger, F. Spertini, C.Ribi.Syndrome de Sjögren.Revue Médicale Suisse. [En ligne]. 2016. 12 Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-513/Syndrome-de-Sjoegren-quand-le-suspecter-et-comment-le-confirmer>.
77. P. Roux-Lombard. Rev Med Suisse 2001; volume -3. 21265.
78. Varoquier, C, Salmon J-H, Sibilia J, Gottenberg J-É. Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/791122/criteres-diagnostiques-du-syndrome-de-gougerot-sjo>

79. Aeby M, Maurer B, Distler O. Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 1. Forum Médical Suisse. 21 nov 2017;17(47):1027-38.
80. A. Leimgruber. Sclérodémie : nouveautés dans la prise en charge des patients - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2329/21012>
81. Yannick Allanore. Physiopathologie de la sclérodémie systémique. médecine/sciences 2016 ; 32 : 183-91.
82. J.-P. Zuber, C. Chizzolini, A. Leimgruber, -A. Bart, F. Spertini. Mécanismes pathogéniques de la sclérodémie et leurs conséquences thérapeutiques. 1ère partie : pathogénie [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-62/31332>
83. M. Pelletier, C. Ricard. LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE. Sclérodémie Bulletin automne-hiver 2013, Volume 17 Numéro 2.
84. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), France.
85. Mounir A, Driouach S, khadyr SEE, Zinebi A, Moudden MK. Les atteintes de la main au cours de la sclérodémie systémique et leur prise en charge. Hôpital militaire Moulay Ismail, Service de Médecine Interne, Meknès, Maroc;
86. Le Bulletin de Sclérodémie Québec, Printemps 2007, volume 11, numéro 1, pages 4 et 5 et printemps 2008- volume 12, numéro 1, pages 4 et 5.
87. Société nationale française de médecine interne. SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE [En ligne] . Disponible sur : <http://www.snfmi.org/node/52>.
88. Le Bulletin de Sclérodémie Québec, hiver 2010-2011, volume 14, numéro 2, pages 4 et 5.
89. HACHULLA E, MOUTHON L. Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS 2017, Sclérodémie Systémique. Centres de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares; 2017.
90. Polymyosites et dermatomyosites Patrick Cherin Service de médecine interne I, Hôpital Salpêtrière, Paris.
91. Cheeti A, Panginikkod S. Dermatomyositis And Polymyositis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532860/>
92. Cherin P. Polymyosites et dermatomyosites. EM-Consulte [Internet]. [cité 24 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/15987/polymyosites-et-dermatomyosites>
93. Urbano-Márquez A, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. Ann Rheum Dis. mars 1991;50(3):191-5.
94. Pr Guerne P-A. Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement. Rev Med Suisse. 2008;(4):718-27.

95. Lioger B, Lavigne C, Machet L. Dermatomyosite. Elsevier Masson SAS.; 2010.
96. ORPHANET, éditeur. La dermatomyosite [Internet]. Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dermatomyosite-FRfrPub701.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dermatomyosite-FRfrPub701.pdf)
97. Guerne P-A. Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-149/Myosites-donnees-actuelles-sur-la-classification-le-diagnostic-et-le-traitement>
98. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. La Revue de Médecine Interne. 1 juill 2014;35(7):437-43.
99. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC International Workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis. 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2004;14:337–45.
100. Critères simplifiés de classification des myopathies inflammatoires tirés de l'European neuromuscular center (2003).
101. E. Perrin, A. Leimgruber, F. Spertini, P.-A. Bart. Connectivite mixte : mise au point - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2433/22995>
102. Dr. Damian Frackowiak. Maladie mixte du tissu conjonctif - Clinique de rhumatologie [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.rheumatologyclinic.ca/mixed-connective-tissue-disease/>
103. E. Perrin A., A. Leimgruber, F. Spertini, P.-A. Bart. Connectivite mixte : mise au point [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2003 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2433/22995>
104. Branlant-Redon E. .Syndrome de Sharp ou connectivité mixte. Description clinique, biologique, immunopathologique et approche thérapeutique: A propos de trois observations. 2009;141.
105. G. Hayem. Connectivites mixtes [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/179614/connectivites-mixtes>
106. Branlant-Redon Estelle. SYNDROME DE SHARP OU CONNECTIVITE MIXTE DESCRIPTION CLINIQUE, BIOLOGIQUE, IMMUNOPATHOLOGIQUE ET APPROCHE THERAPEUTIQUE. 2009;140.
107. Hayem G. Connectivites mixtes. /data/traites/ap/14-40614/ [Internet]. 31 juill 2008 [cité 8 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/179614>
108. Weill B, Batteux F. traitement des maladies auto-immunes actualité et perspectives. In: Immunopathologie et réactions inflammatoires [Internet]. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?id=W6PXmDcywPOC&pg=PA61&dq=principes+de+traitement+des+maladies+auto-immunes&hl=ar&sa=X&ved=0ahUKEwjH-7zF5rziAhX0SxUIHWQODG0Q6AEIMDAB#v=onepage&q=principes%20de%20traitement%20des%20maladies%20auto-immunes&f=false>

109. Duparc A, Staumont-Sallé D, Broly F, Piette F, Delaporte E. Traitement du lupus érythémateux chronique par sulfasalazine (18 cas). /data/revues/07554982/003507-8/1138/ [Internet]. 1 mars 2008 [cité 26 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/103120>
110. Fardet L, Revuz J. Antipaludéens de synthèse. /data/revues/01519638/013208-9/665/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 26 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/155504>
111. WONG JM, ESDAILE JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005 ; 14 : 101-105.
112. Michiels Y, Pillon F. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2013;52(531, Supplement):6-13.
113. COMBE B, FLIPO R-M. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE : TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE. 2008;
114. Mehregan DR, Su WP. Cyclosporine treatment for dermatomyositis/polymyositis. *Cutis*. janv 1993;51(1):59-61.
115. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46.
116. Bambauer R, Latza R, Bambauer C, Burgard D, Schiel R. Therapeutic apheresis in autoimmune diseases. *Open Access Rheumatol*. 13 nov 2013;5:93-103.
117. Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. /data/revues/02488663/v0025i04/03003278/ [Internet]. [cité 24 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/24675>
118. Sibilia et al. Auto-anticorps: intérêt diagnostique et pronostic en réanimation médicale,2002;11: 349-58.
119. S.Petitpierre, V.Aubert, A.Leimgruber, PA. Bart, F.Spertini.Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne.Rev Med Suisse [En ligne]2009; volume 5. Consultable sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-199/Utilite-de-la-recherche-des-autoanticorps-dans-la-pratique-quotidienne>.
120. M. Koumouvie,C.Paulin. LES AUTO-ANTICORPS (Liu et al, 2014).
121. Nicole FABIEN, René-Louis HUMBEL, Joëlle GOETZ: Les anticorps antinucléaires ANA. *Rencontres en Immunologie et Immunothérapie pratique*.
122. J. Henny et al. Intervalles de référence : détermination et vérification.
123. ISO 15189:2012 Laboratoires de biologie médicale -- Exigences concernant la qualité et la compétence [Internet]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/56115.html>
124. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun J-P. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol*. sept 2009;38(3):288-98.

125. Joseph Henny. Établissement et validation des intervalles de référence au laboratoire de biologie médicale.
126. Edwige Annick BOUABRE. CONTRIBUTION A L'ETABLISSEMENT DES VALEURS DE REFERENCE DE PARAMETRES BIOLOGIQUES CHEZ LE BURKINABE ADULTE:
127. Joseph Henny. L'interprétation d'un examen de biologie médicale: forces et limites du concept de «valeurs de référence».
128. Lèye YM1, Ndiaye N, Diack ND1,2. Aspects épidémiologiques et diagnostiques des connectivites au service de Médecine Interne du CHUN de Pikine : analyse de 287 observations.
129. S. Feki, F. Frikha, F. Frikha. Prévalence et valeur diagnostique des anticorps antinucléaires de spécificité antigénique indéterminée : étude rétrospective à propos d'une série de 90 patients. *La Revue de médecine interne*. 2012;(33):475–481.
130. Banhuk FW, Pahim BC, Jorge AS, Menolli RA. Relationships among Antibodies against Extractable Nuclear Antigens, Antinuclear Antibodies, and Autoimmune Diseases in a Brazilian Public Hospital. *Autoimmune Dis* [Internet]. 30 sept 2018 [cité 22 juin 2019];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186355/>
131. Jacinth A, Marina T, Jayalakshmi J. Prevalence, Characterisation and Diagnosis of Common Connective Tissue Diseases from Coimbatore Region in Tamil Nadu.
132. Wang K-Y, Yang Y-H, Chuang Y-H, Chan P-J, Yu H-H, Lee J-H, et al. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 juin 2011;44(3):222-8.
133. A. Castro-Poltronieri, D. Alarcón-Segovia Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome *J Rheumatol*, 10 (1983), pp. 485-488.
134. C.T. Pease, W. Shattles, N.K. Barrett, R.N. Maini The arthropathy of Sjögren's syndrome *Br J Rheumatol*, 32 (1993), pp. 609-613.
135. T.A. Medsger Jr., A.T. Masi Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) *Ann Intern Med*, 74 (1971), pp. 714-721.
136. D.L. Tuffanelli, R.K. Winkelmann Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases *Arch Dermatol*, 84 (1961), pp. 359-371.
137. Christie Fitch -Rogalsky et al. Clinical and Serological features of patients referred through a rheumatology Triage system because of positive antinuclear antibodies. 2014.
138. Mlle. LEHRAIKI MERIEM. LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : EXPÉRIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE CHU D'OUJDA (Apropos de 54 cas).
139. L. Gaüzère et al. Caractéristiques du lupus érythémateux systémique à La Réunion : étude rétrospective en population adulte au CHU de Saint-Denis.
140. Nashwa Ahmed et al. clinical features and antinuclear antibodies profile among adults with systemic lupus erythematosus and nephritis.

141. Zomalheto Zavier et al. Lupus érythémateux systémique : Particularités au Bénin et en Afrique de l'Ouest.
142. Zavier Z, Michee A, Anthelme A, Felix A, Marcelle G, Martin A. Lupus érythémateux systémique : Particularités au Bénin et en Afrique de l'Ouest. :4.
143. Kun-Yi Wang, Yao-Hsu Yang, Ya-Hui Chuang, Pei-Jung Chang, Hsin-Hui Yu, Yun-Jyh-Hong Lee, Li-Chieh Wang, Bor-Luen Chiang. The initial manifestations and final diagnosis of patients with high and low titers of antinuclear antibodies after 6 months of follow-up. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 juin 2011;44(3):222-8.
144. Schur PH. Laboratory Evaluation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus*. ELSEVIER. p. 629-52.
145. J. Sibilia. Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale. Elsevier.
146. Wijeyesinghe U, Russell AS. Outcome of high titer antinuclear antibody positivity in individuals without connective tissue disease: a 10-year follow-up. *Clin Rheumatol*. nov 2008;27(11):1399-402.
147. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. *Autoimmunity Reviews*. 1 juin 2007;6(6):347-53.
148. Christine M. Litwin, Steven R. Binder. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *JOURNAL OF IMMUNOASSAY AND IMMUNOCHEMISTRY*. VOL. 37, NO. 5, 439-452 2016;
149. DASSE S.R., AKRE D.P., N'GUESSAN K., SOMBO M.F. LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (AAN) AU COURS DE L'ACCES PALUSTRE. *Rev Int Sc Méd*. 2006;Vol. 8(n°2):23-7.
150. Berlin T, Zandman-Goddard G, Blank M, Matthias T, Pfeiffer S, Weis I, et al. Autoantibodies in nonautoimmune individuals during infections. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2007;1108:584-93.
151. Kobak S, Yilmaz H, Sever F, Duran A, Sen N, Karaarslan A. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients with Sarcoidosis [Internet]. *Autoimmune Diseases*. 2014 [cité 15 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2014/351852/>
152. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Care & Research*. 15 août 2002;47(4):434-44.
153. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Plá V, Rodrigo MJ, Armadans L, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. 2004;13(3):159-64.
154. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases – diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*. 2018;56(4):243-8.
155. Satoh M, Chan EKL, Ho LA, Rose KM, Parks CG, Cohn RD, et al. Prevalence and Sociodemographic Correlates of Antinuclear Antibodies In the United States. *Arthritis Rheum*. juill 2012;64(7):2319-27.

156. Guo Y-P, Wang C-G, Liu X, Huang Y-Q, Guo D-L, Jing X-Z, et al. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China: A Cross-Sectional Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 26 nov 2014;76:116-9.
157. D. Alsrcon-Seqovie. Drug-Induced Antinuclear Antibodies and Lupus Syndromes [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/789044>
158. Phan TG, Wong RCW, Adelstein S. Autoantibodies to Extractable Nuclear Antigens: Making Detection and Interpretation More Meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol*. janv 2002;9(1):1-7.
159. Patra PK, Kumar M. Clinico-epidemiological Profile of Pediatric Rheumatology Disorders in Eastern India. *J Nat Sci Biol Med*. 2018;9(1):19-22.
160. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. 7<sup>e</sup> éd. p. 285.
161. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. p. 385.
162. Mikou Hind. Les vascularités et les connectivités chez l'Enfant. [l'Hôpital d'Enfants de Casablanca]: Université Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca; 2001.
163. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. p. 290.
164. Klein-Gitelman, M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Textbook of pediatric rheumatology*. p. 315.
165. Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children - When to use it and what to do with a positive titer.
166. Kavanaugh AF, Solomon DH, The American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-DNA antibody tests. *Arthritis Care & Research*. 15 oct 2002;47(5):546-55.
167. Pr. Lachapelle J., Dr. Tennstedt D, Dr. Marot L. *Atlas of Dermatology*. UCB Pharma;
168. A.Abdessemed. Polyarthrite rhumatoïde. EHS de BENAKNOUN;
169. Mouthon L. La main sclérodermique [Internet]. Disponible sur: <http://sclerodermie.net/wp-content/uploads/2014/01/La-main-sclerodermique-Alger-Jan2014.pdf>

## ANNEXES

## ANNEXE I

### 1. Lupus érythémateux

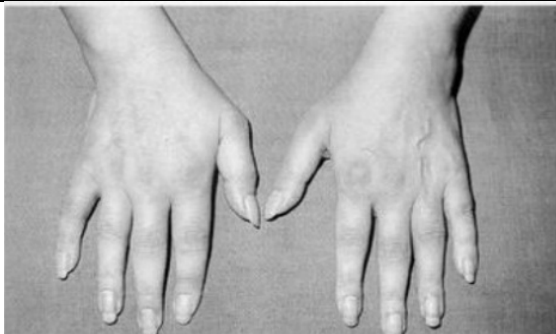


Lupus érythémateux subaigu squameux polycycliques [167]



Lupus érythémateux chronique ("discoïde") [167]

### 2. Polyarthrite rhumatoïde

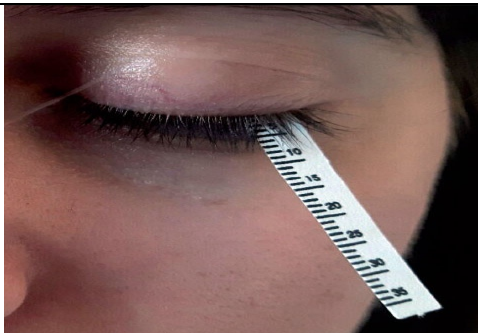


Doigts en fuseau [168]



Ténosynovite [168]

### 3. Syndrome de Sjögren



Test de shirmer pour objectivation de la xérophtalmie [76]



Sialométrie pour objectivation de la xérostomie [76]

### 4. Sclérodermie systémique

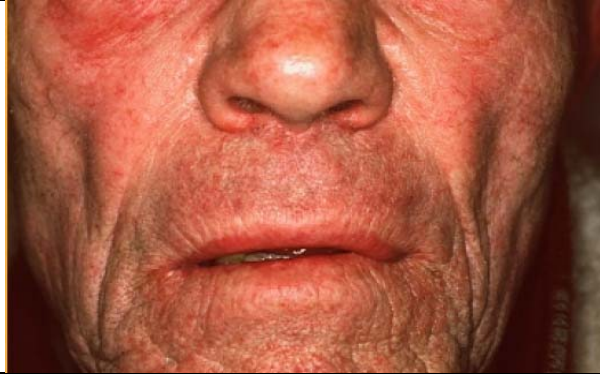


Doigts boudinés [169]



télangiectasies palmaires [169]

## 5. Dermatomyosite



Erythème oedémateux télangiectasique [167]



l'érythème maculeux du dos des mains [167]

## ANNEXE II

### Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC)

#### Critères cliniques

##### **2. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :**

Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)

Lupus bulleux

Nécrolyse toxique épidermique lupique

Éruption maculo-papuleuse lupique

Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite

OU : **Lupus cutané subaigu** (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)

##### **3. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :**

Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) généralisé (au-dessus et en dessous du cou)

Lupus hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutanéprofundus

Lupus chronique muqueux

Lupus tumidus

Lupus engelure

Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

##### **4. Ulcères buccaux**

Palatins

Bouche

Langue

OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides.

##### **5. Alopécie non cicatricielle**

(Éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique

##### **6. Synovite**

Impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement

OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes

##### **7. Sérîtes**

Pleurésie typique > 24 h

OU Épanchement pleural

OU Frottement pleural

Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h

OU Épanchement péricardique

OU Frottement péricardique

OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.

##### **8. Atteinte rénale**

Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.

### **9. Atteinte neurologique**

Convulsions Psychose Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive

Myélite

Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse. . .)

### **10. Anémie hémolytique**

### **11. Leucopénie**

(< 4000/mm<sup>3</sup>, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .)

OU Lymphopénie (< 1000/mm<sup>3</sup> un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections. . .)

### **12. Thrombopénie**

(< 100 000/mm<sup>3</sup> un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

### **Critères immunologiques**

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)
3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : Présence d'un anticoagulant circulant Sérologie syphilitique faussement positive Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort Anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)
5. Diminution du complément : C3 bas, C4 bas, CH50 bas
6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique) Classification (on retient un lupus systémique si) :  
4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique)  
OU Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif).

**ANNEXE III**  
**Fiche de renseignements**

**UNITE IMMUNO-ANALYSE**

**Laboratoire de Biochimie**

FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR L'EXPLORATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

**Nom** :..... **Prénom** :..... **Age** :.....

**Service** :..... **Date de prélèvement** :.....

**Médecin traitant** : .....

**Date de début des troubles** : .....

**Diagnostic clinique suspecté** : .....

**Signes cliniques** : .....

**Traitement éventuel** : .....

**Bilan biologique** : .....

**Bilan immunologique antérieur** :

.....

**Examen à demander : auto-anticorps recherchés :**

- **Bilan connectivites** :  FAN  DNA  ccp
- **Bilan SAPL** :  Anti-cardiolipines (IgG/IgM)  
 Anti B2GP1 (IgG/IgM)
- **Bilan hépatopathies**:  Muscle lisse  LKM  LCI  Mitochondrie
- **Bilan vascularites** :  ANCA
- **Bilan coeliaque** :  Anti-transglutaminase IgA

**Cachet du médecin**

**ANNEXE IV  
Questionnaire**

**Exploration immunologique des connectivites**

**CHU de Tizi-Ouzou**

**Nom :**

**Age :**

**Prénom :**

**Sexe :**

**Profession :**

**Téléphone :**

**Adresse :**

Etat de santé	Oui	Non
Etes-vous atteint(e) d'une connectivite ?		
Présentez-vous des signes cliniques en relation avec une connectivite ? (douleurs articulaires, photosensibilité....)		
Souffrez-vous d'une maladie auto-immune ? (Diabète de type 1, thyroïdite...)		
Sortez-vous d'une infection ? ou êtes-vous encore atteint de cette même infection ?		
Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire chronique ?		
Êtes-vous atteint(e) d'un cancer ?		
Prenez-vous un médicament ? Si oui, veuillez le mentionner.		
Avez-vous des antécédents familiaux ? (de connectivite ou autre maladie auto-immune)		

Autres	Oui	Non
Prise d'alcool		
Tabagisme		
Grossesse		
Prise de contraception orale		

**ANNEXE V**  
**Liste des principaux médicaments inducteurs lupiques**

<b>Classe médicamenteuse</b>	<b>Médicaments inducteurs avérés</b>	<b>Médicaments possiblement inducteurs</b>
<b>Bêtabloquants/ Antihypertenseurs</b>	Acébutolol, Practolol, Hydralazine	Celiprolol, labétalol, pindolol, propranolol, sotalol, tertatolol, timolol
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</b>		Captopril, cilazapril
<b>Inhibiteurs calciques</b>		Diltiazem
<b>Diurétiques</b>		Hydrochlorthiazide, chlorthalidone
<b>Antiarythmiques</b>	Procaïnamide, quinidine	Propafénone
<b>Anti-agrégants</b>		Ticlopidine
<b>Anticonvulsivants</b>	Carbamazépine, Ethosuximide, phénytoïne	Clobazam, Valproate
<b>Antidépresseurs</b>		Lithium, valpromide
<b>Neuroléptiques</b>	Chlorpromazine	Nomifensine
<b>Antibactériens</b>	Isoniazide	Acide nalidixique, Minocycline, Rifabutine, Rifampicine, streptomycine
<b>Antiparasitaires/ Antifongiques</b>	Quinine	Griséoflavine
<b>Statines hypolipémiantes</b>		Atorvastatine, Fluvastatine, Lovastatine, Pravastatine, simvastatine
<b>Anti-inflammatoire</b>		Phénylbutazone
<b>Anti-rhumatismaux</b>	D-péncillamine, Sulfasalazine	Leflunomide, Sels d'or
<b>Biothérapies immunomodulatrices</b>	<b>Anti-TNF</b> : Adalimumab, Etanercept, infliximab <b>Interferons</b> : Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\beta$ , Interferon $\gamma$	Interleukine 2
<b>Autres</b>		Contraceptifs oraux, lamotrigine, lévodopa, méthylsergide, Méthylthiouracile, propylthiouracile, minoxidil, vaccin contre l'hépatite B

## RESUME

Le connectivites sont des maladies auto-immunes qui englobent le lupus érythémateux systémique, la maladie de Gougerot Sjögren, la sclérodermie, les polymyosites, la polyarthrite rhumatoïde et les connectivites mixtes. Elles sont dotées d'un grand polymorphisme clinique et caractérisées par la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques cliniques des patients orientés, vers le laboratoire de Biochimie, du CHU deTizi-Ouzou (Algérie), pour une suspicion de connectivite. Il s'agit d'une étude descriptive, s'étalant de janvier 2018 à fin novembre 2018. La moyenne d'âge des patients de notre étude ayant obtenus un titre en auto-anticorps antinucléaires (ANA) positif, toutes catégories confondues était de  $39.36 \pm 17.83$  ans avec un sexe-ratio H/F de 0,26. L'atteinte articulaire, l'atteinte cutanée et l'atteinte hématologique ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes.

Nous avons également déterminé le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques cliniques des patients de la population pédiatrique, population lupique et patients dont l'identification s'est avérée négative.

Parallèlement, notre laboratoire considère la valeur 20UA/ml, proposée par le fournisseur des réactifs, utilisés pour l'ELISA, comme valeur de référence du seuil de positivité des ANA, ceci dit, chaque laboratoire a pour obligation de valider et de transférer cette valeur sur sa population locale. Nous avons donc étudié et validé cette valeur de référence, qui se révéla être une valeur appropriée.

En conclusion, tout en confirmant le polymorphisme Clinique des connectivites, notre étude met en évidence une fréquence élevée des anti-SSA associé à toutes les manifestations cliniques, ceci semble être caractéristique à notre population locale.

Par ailleurs, les corrélations clinico-immunologiques objectivées dans notre série concordent généralement avec différentes séries de la littérature. Ces données soulignent l'importance de ces auto-anticorps et leur place dans la démarche diagnostique.

**Mots-clés : connectivites, auto-anticorps, corrélation, ELISA, valeur de référence**

## ABSTRACT

Autoimmune connective tissue diseases include systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, scleroderma, polymyositis, rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. They have a great diversity of clinical manifestations and are characterized by a production of diverse profiles of autoantibodies, some have a direct pathogenic role. Our study aims to determine the immunological profile, as well as the clinical characteristics of the patients referred, to the laboratory of Biochemistry, of Tizi-Ouzou University Hospital (Algeria), for a suspicion of connective tissue disease. This is a descriptive study of a period from January 2018 to November 2018. The mean age of the patients that obtained a positive antinuclear autoantibody (ANA) was 39.36 years  $\pm$  17.83 with a sex-ratio M/F of 0,26. The most common initial features were rheumatological, cutaneous and haematological disorders.

We also determined the immunological profile, as well as the clinical characteristics of patients in the pediatric population, lupus population and patients whose identification was negative.

On the other hand, our laboratory considers the 20UA / ml value, proposed by the reagent supplier, used for the ELISA, as the reference value of the ANA positivity threshold, that being said, each laboratory has to validate and transfer this value on its own local population. We, therefore, studied and validated this reference value, which proved to be an appropriate value.

Our results confirm the clinical polymorphism of autoimmune connective tissue diseases, and show the high frequency and the predominance of anti-SSA antibodies associated with all clinical manifestations, which seems to be characteristic of our local population.

Besides, these results are generally consistent with other Studies in the literature. These findings underscore the importance of autoantibodies in the diagnostic approach.

**Keywords: connective tissue diseases, autoantibody, correlation, ELISA, reference value**