



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسنطينة
كلية الطباعة الحياة

Département : Biologie animale

: بيولوجيا الحيوان.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie et oncologie.*

Intitulé :

*Etude épidémio- clinique et biologique des maladies auto
immunes exprimant des facteurs anti nucléaires: particularité du
lupus.*

Présenté et soutenu par : **BOUCHEKOUT Ryma**
BAZINE Karima

Le : 29/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : **RAHMOUNE Houria** (MAA- UFM Constantine)

Rapporteur : **ELOUAR Ibtissem** (MCA- UFM Constantine)

Examineur : **MECHATI Chahinez** (MAA- UFM Constantine)

*Année universitaire
2015 - 2016*

REMERCIEMENTS...

*Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience la volonté et le courage d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, Nous adressons le grand remerciement a notre encadreur **ELOUAR Ibtissem** qui nous a aidées tout le long de ce mémoire... Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées et ses conseils. Nous sommes très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours reçus...**MERCI** infiniment*

*Nous voudrions aussi exprimer nos remerciement les plus s'insère et les plus chaleureux au **Dr MILLOUDI Ghania, Dr BOUAB** et tout le personnel du laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine pour les informations utiles dans notre travail et pour votre disponibilité.*

*Nous tenons à remercier Mme **RAHMOUNE Houria** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire malgré cette lourde responsabilité. Soyez assuré madame de notre sincère gratitude .*

*Mme **MACHATI Chahinez** est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.*

Merci pour vous tous.

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail... ✍

A nos très chers, respectueux et magnifiques parents, pour leur soutien et encouragements
accomplis pour m'unir à bien notre réussite et qui ont fait tout leur Possible pour nous
assurer un bel avenir...

Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et l'expression de notre
gratitude et notre profond amour...

A nos très chers frères et sœurs...

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à notre
vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements Que
Ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
Unissent.

A nos familles ...

A tout ce qui m'aime et à tout ce que j'aime

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de
Ce mémoire.

SOMMAIRE :

Liste des figures et tableaux

Liste des abréviations

Partie bibliographique

Introduction	01
1. L'auto – immunité	03
1.1. Définition de l'auto immunité	03
1.2. L'auto immunité physiologique	03
1.3. L'auto-immunité pathologique	05
1.4. Les facteurs de risque	05
1.5. Mécanisme de l'auto immunité	06
1.6. Mécanisme lésionnels des maladies auto immunes.....	08
1.7. Classification des maladies auto immunes	08
1.8. Les Auto-anticorps.....	09
2. Le lupus érythémateux systémique	11
2.1. Définition.....	11
2.2. Historique	11
2.3. Diagnostique	12
2.4. Physiopathologie.....	13
2.4.1. Mécanisme immunologique.....	13

Sommaire

2.4.2. Influence de facteur génétique.....	16
2.4.3. Influence de facteurs environnementaux.....	17
2.4.4. Influence de facteurs hormonaux.....	17
2.5. Les auto anti corps dans le lupus.....	18
2.6. Signes cliniques	19
2.6.1. Manifestations rhumatologiques.....	19
2.6.2. Manifestations dermatologiques.....	19
2.6.3. Manifestations cardiaques	20
2.6 .4. Manifestations hématologiques.....	21
2.6.5. La néphropathie lupique	22
2.6 .6. Manifestations neurologiques.....	22
3. traitement du lupus.....	23

Partie pratique

I. Patients et méthodes	25
1. Etude épidémiologique.....	25
2. Détection des auto-anticorps chez les patients	25
2.1. L'immunofluorescence indirecte	25
2.2. Détection des anticorps anti DNA	28
2.2.1. Le test Immuno-dot	28
2.2.2. IFI sur Crithidia luciliae	29

Sommaire

II. Résultats.....	31
III. Discussion.....	52
Conclusion et perspective	54
Références bibliographiques.....	58
Résumé.....	66

Liste des figures et tableaux

Liste des figures et tableaux :

Figure 1 : Mécanisme de l'immunité innée et adaptative.....	03
Figure 2 : Mimétisme moléculaire.....	07
Figure 3 : les principaux auto-anticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe.....	10
Figure 4 : Représentation schématique de différents atteintes du lupus érythémateux systémique.....	13
Figure 5 : physiopathologie du lupus systémique.....	14
Figure 6 : le rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du LED.....	15
Figure 7 : Photographie de lésions lupiques. (A) lupus discoïde (d'après Saurat, 2009), (B) lupus subaigu (lésions annulaire) (C) lupus aiguë.....	21
Figure 8 : les étapes de l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur une lame Hep-2.....	25
Figure 9 : Photos représentant l'étape 1 : dépôt des échantillons et du contrôle sur la lame (A), incubation des lames (B), Rinçage avec PBS(C), Séchage par papier absorbant (D).....	26
Figure 10 : Photos représentant l'étape 2. Addition du conjugué (A), rinçage (B), lavage (C), séchage (D).....	27
Figure 11 : Addition du milieu de montage.....	27
Figure 12 : microscope à fluorescence.....	28
Figure 13 : Les différentes étapes du test DNA/DOT. (A) : Préparation du tampon de dilution, (B) : la Bandelette anti DNA, (C) : Les Réactifs, (D) : incubation	29
Figure 14 : Structure du parasite <i>Crithidia luciliae</i>	30

Liste des figures et tableaux

- Figure 15** : Différentes étapes de l'IFI sur *Crithidia luciliae*. (A) : Incubation, (B) : Addition du conjugué fluorescéine, (C) : Lavage de la lame substrat, (D) : analyse de la lame par microscope à fluorescence.....30
- Figure 16** : Répartition des patients selon le type de maladies existantes dans les FAN+.....31
- Figure 17** : Répartition des patients exprimant des FAN+ selon le sexe.....32
- Figure 18** : Répartition des patients lupique selon le sexe.....32
- Figure 19** Répartition des patients selon les tranches d'âge.....33
- Figure 20** : Répartition des patients selon le type d'anticops
.....34
- Figure 21** : Expression des auto-anticorps selon le sexe, chez les patients exprimant des FAN.....35
- Figure 22**: Expression des auto-anticorps selon le sexe, chez les patients lupiques.....35
- Figure 23**: Expression des auto-anticorps selon les tranches d'âge, chez les patients exprimant des FAN+.....36
- Figure 24**: Expression des auto-anticorps selon les tranches d'âge, chez les patients lupiques.....37
- Figure 25**: Répartition des patients selon les manifestations rhumatologique
.....38
- Figure 26**: Repartition des manifestation rhumatologique selon les tranches d'âge chez les patients experiment des FAN+.....39

Liste des figures et tableaux

Figure 27: Répartition des manifestation rhumatologique selon les tranches d'age chez les patients lupiques	40
Figure28: Répartition des patients selon les atteintes cutanéomuqueuse.....	41
Figure29: Répartition des patients selon l'apparition de néphropathie lupique.....	42
Figure 30: Répartition des néphropathie lupique selon les tranches.....	42
Figure31: Répartition des patients selon les manifestations hématologique.....	43
Figure 32: Répartition des manifestations hématologique selon les tranches d'age chez les patient exprimant des FAN+	44
Figure 33: Répartition des manifestations hématologique selon les tranches d'age chez les patients lupiques	44
Figure 34 : Répartition des patients selon les atteintes de séreuse	45
Figure 35: Répartition des atteintes de séreuse selon les tranches d'age chez les patients exprimant des FAN+.....	46
Figure 36: Répartition des atteintes de séreuse selon les tranches d'age chez les patients lupiques	46
Figure 37: Répartition des patients selon d'autres signes généraux.....	47
Figure 38: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules HepG2 : aspect homogène.....	48

Liste des figures et tableaux

Figure 39: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect moucheté.....	49
Figure 40: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect nucléolaire.....	49
Figure 41: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect centromérique.....	50
Figure 42: Résultat du test l'immuno-dot.....	51
Figure 43: Marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur <i>Crithidia luciliae</i> : aspect homogène de DNAn.....	51
Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes.....	09

Liste des abréviations

AAN : anti- corps anti-nucléaires

AC : anti -corps

ACR : American college of rheumatology

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ADNn : Acide DésoxyriboNucléique natif

Ag: Antigène

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIRE : auto immunité régulateur

Anti-RNP : Anticorps anti-nucléo protéine.

Anti-Ro/SSA: Anti anticorps ribonucléoprotéique nucléaires Solubles A

Anti-Scl-70 : Antitopoisomérase I

Anti-Sm : Anti-Smith

Anti-Sm: anti-Smith

ARN : Acide Ribonucléique

BCR : B-cell receptor

CENP : Protéines des centromères

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

DC : cellules dendritiques

DNMTs :méthyl transférases

E.B.V : Epstein Barr Virus

Erk : kinase des récepteurs extracellulaire

FAN : Facteur Antinucléaire

FITC : Isothiocyanate de fluorescéine

Liste des abréviations

GAD : L'acide glutamique décarboxylase

GC : Glucocorticoïdes

HAI : Hépatite Auto-Immune

Hep2 : Human epithelial cell line type 2

Hep2000 : Human epithelial cell line type 2000

HHS : Hypothalamo-Hypophyso- Surrénalien

HLA : human leukocyte antigen

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine.

IFI : Immunofluorescence indirect

IFN α : Interféron α

IgG : Immunoglobuline G

IL-2 : Interleukine 2

IV : Intraveineuse

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LcT : lymphocyte T cytotoxique

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LES : Lupus Erythémateux Systémique

M.A.I : Maladie Auto-Immune

PBS : Tampon phosphate salin

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

S.N.C :Système Nerveux Central

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

TCR : T-cell receptor

Liste des abréviations

Th1 : Lymphocyte helper 1

Th17 : Lymphocyte helper 17

Th2 : Lymphocyte helper 2

TLR : toll-like receptor

TNF- α : tumour necrosis factor α

Treg : T-regulatory

UV : Ultra violet

VS: vitesse de sédimentation

Introduction

Introduction :

L'auto-immunité est un état pathologique, au cours duquel le patient doit lutter contre ses propres constituants en fabriquant des anticorps contre ses propres tissus (Charles et al, 2006). Les maladies auto-immunes touchent 5% de la population et constitue la troisième cause de mortalité dans les pays développés (Subra. J, 2004). Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes : maladies auto immunes (MAI) spécifiques d'organes dont l'antigène cible est situé dans un tissu ou dans une cellule; et MAI non spécifiques d'organes, dans lesquelles l'antigène cible est distribué dans différents organes ou tissus de l'organisme. Ces dernières sont caractérisées par la production des anticorps anti nucléaires ou facteurs anti nucléaires (FAN).

Les FAN correspondent à une variété d'auto-anticorps qui possèdent certains individus, dirigés contre un ou plusieurs éléments du noyau comme : anti-ADN, anti-nucléosome, anti-histone, anti-ARN (Chevailler et al, 2006).

Parmi ces maladies auto-immunes exprimant des FAN le lupus érythémateux disséminé, une maladie complexe dans la quelle tout les composants du système immunitaire sont impliqués Lupus affecte également de nombreux organe comme le cœur, le rein... etc L'expression clinique est très polymorphe, ceci explique que sont aspect varie extrêmement d'un individu a l'autre et qu'il puisse se présenter sous forme bénigne, sévère ou grave. Ainsi, le pronostique devient-il plus pessimiste en cas d'atteinte des reins (néphropathie lupique) ou lors de la survenue de complications iatrogènes (Contin-Bordes et al , 2009).

Les conditions de vie des patients atteints de lupus se sont considérablement améliorées ces dernières années .En effet, grâce aux thérapies actuelles ,80 a 90 % de ces patients ont une espérance de vie similaire a une personne non atteinte. La probabilité de survie se calcule en fonction de type d'organe atteint, les atteintes rénales et neurologiques ayant les pronostics les plus sévères (Hayem ,2005).

Introduction

Notre travail s'est déroulé au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC) au sein du Laboratoire d'Immunologie. Dans lequel nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur 172 patients exprimant des FAN et une étude prospective sur 12 patients, afin de déterminer les méthodes utilisées pour la recherche des anticorps antinucléaires et leurs intérêt dans le diagnostic des maladies auto-immunes systémiques, en prenant le lupus érythémateux disséminé comme sujet d'étude.

Partie Bibliographique

Partie bibliographique

1. Auto-immunité

1.1. Définition d'auto-immunité :

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de défense qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (MAI). Cette dernière peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes (Ag) (Bonnotte et al, 2004).

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (Abid et al, 2006).

1.2. Auto-immunité physiologique :

L'activation et l'expression des lymphocytes T et des lymphocytes B sont étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. C'est la défaillance des mécanismes de contrôle qui est à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes. Dans un premier temps, il faut distinguer l'immunité innée, la première ligne de défense de l'organisme, de l'immunité adaptative, dont les acteurs sont les LB et les LT. Ensuite successivement les mécanismes pouvant contribuer à la survenue de pathologies auto-immunes, qu'il s'agisse d'un défaut de contrôle de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire (Atouf et al, 2012) (fig.1).

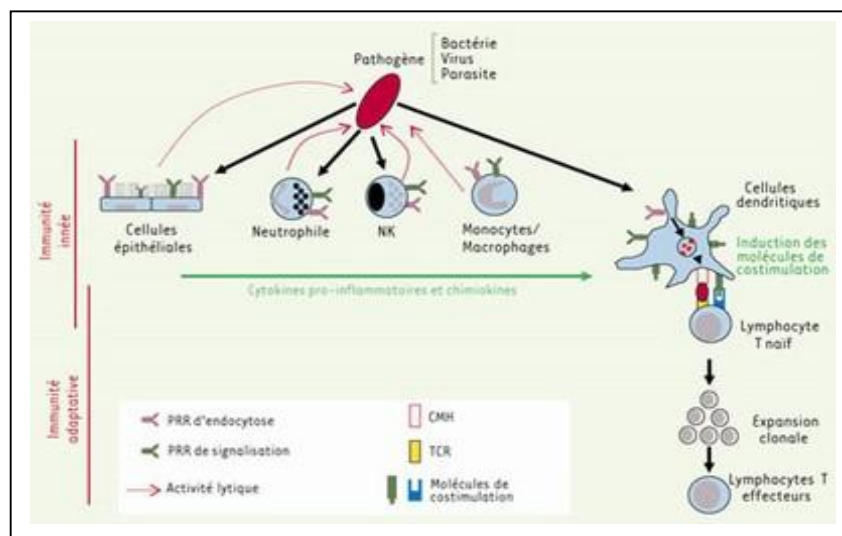


Figure 1 : Mécanisme de l'immunité innée et adaptative (Sylvie et al, 2008)

En effet, Il existe deux types de tolérance permettant au système immunitaire de se protéger contre ses clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver (Bussone et *al*, 2009).

La tolérance centrale :

C'est un processus qui permet de vérifier la capacité de reconnaissance et de réactivité des récepteurs à l'antigène nouvellement synthétisés vis-à-vis des antigènes du soi.

Cette sélection se résume par la phrase suivante : «l'organisme est tolérant à tout ce que le LTc voit dans le thymus». Le facteur de transcription (qui permet l'activation de gènes) auto-immune régulateur « AIRE » est impliqué dans l'expression de nombreux gènes codant pour de nombreuses protéines. Aussi, une mutation de ce gène, induit une diminution de l'expression de plus d'une centaine de gènes au sein du thymus. Elle est également responsable de certaines maladies auto-immune comme : hépatite, anémie hémolytique, diabète type 1 (Dighiero et *al*, 2004).

La tolérance périphérique :

La tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes. Si les lymphocytes T reconnaissent le complexe peptide/CMH en l'absence de signaux de costimulation sur la cellule présentatrice d'antigène, ils ne peuvent pas développer de réponse immune, même s'ils sont restimulés ultérieurement avec des signaux de costimulation. Ces lymphocytes sont dits anergiques (Cotten et *al*, 2013).

Chez tous les individus il existe dans l'organisme des LcT reconnaissant avec une affinité faible des Ag du soi et qui sont exprimées par les cellules de l'organisme. Néanmoins dans la plupart des cas, les patients ne développent pas de MAI. Les deux raisons principales qui expliquent l'absence de ces maladies sont une présentation inefficace de l'auto-Ag par les cellules de l'organisme ne

permettant pas l'activation des LcT auto-réactifs et une régulation efficace du système immunitaire (Opezzo et al, 2004).

1.3. Auto-immunité pathologique :

L'auto-immunité est physiologique, mais parfois le système de régulation peut être défaillant. Il apparaît alors une auto-immunité pathologique, agressive, qui aboutit au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de LB ou de LT auto agressifs de forte affinité. Ces maladies dépendent de facteurs immunogénétiques et environnementaux (Huck et al, 1996).

1.4. Les facteurs de risque :

1.4.1 Sexe et l'âge :

D'une façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez les femmes. La sclérodermie, par exemple, à une prédominance féminine avec un rapport de 3 à 6 femmes pour 1 homme (Birgit Reipert ,2004). Chez la femme, ces maladies sont retrouvées en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50 ans pour la sclérodermie, alors que le syndrome de Gougerot Sjögren touche les femmes dans 90% des cas et s'observe surtout dans la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme est de 43 ans) (Armengol et al, 2014).

1.4.2. Facteurs génétiques :

Les études génétiques réalisées dans les modèles animaux de MAI ont montré qu'il existait au moins 25 gènes (Peter,2003) qui peuvent contribuer à une susceptibilité particulière pour ces maladies . Ces gènes codent principalement pour les protéines du CMH de classe I et de classe II (B27, DR2 ,DR3, DR4, DR5, B8...etc), les cytokines, les récepteurs des cytokines, les protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire et dans l'apoptose (André et al,2007) .

1.4.3. Facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs externes favorisent le développement des maladies auto-immunes comme les rayons ultra-violets, les infections (Amoura et al, 2014), le mimétisme moléculaire entre les épitopes de certains agents infectieux (virus herpes, différents rétrovirus et le cytomégalovirus humain), parmi les exemples de mimétisme moléculaire, on peut citer l'auto-antigène GAD impliqué dans le diabète auto-immun qui partage un épitope commun avec le virus Coxsackie ou les classiques cardiopathies (valvulopathies) faisant suite aux angines streptococciques. (Subra et al, 2004).

1.4.4. Rôle des médicaments :

Un certain nombre de médicaments et d'agents chimiques sont incriminés dans les maladies auto-immunes et en particulier dans le Lupus érythémateux disséminé LED comme le procainamide (un anti-arythmique), l'hydralazine (un anti-hypertenseur) et le 5-azacytidine (Davidson et al, 2001 ; Garaud et al, 2010).

1.4.5. Le stress :

Les conséquences biologiques du stress sont de mieux en mieux comprises. Au cours du stress, les glucocorticoïdes et les catécholamines libérées par l'axe hypothalamo-hypophysaire vont modifier l'équilibre des balances cytokiniques Th1/Th2 et Th17/Treg 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 (Chamoux et al, 2013).

1.5. Mécanisme de l'auto-immunité :

Les mécanismes conduisant à une production d'auto anticorps sont mal connus. Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués, non mutuellement exclusifs, sont les suivants :

Partie bibliographique

- Mimétisme moléculaire : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non- soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger pourront coopérer avec des lymphocytes B dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'antigène exogène, permettant ainsi, aux lymphocytes B de produire de grandes quantités d'Ac. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité (Fig.2), exemple : mimétisme batésien, mimétisme mullérien, mimétisme mertensien (ou emsleyen) , mimétisme wasmanien (Pasteur, 1982).

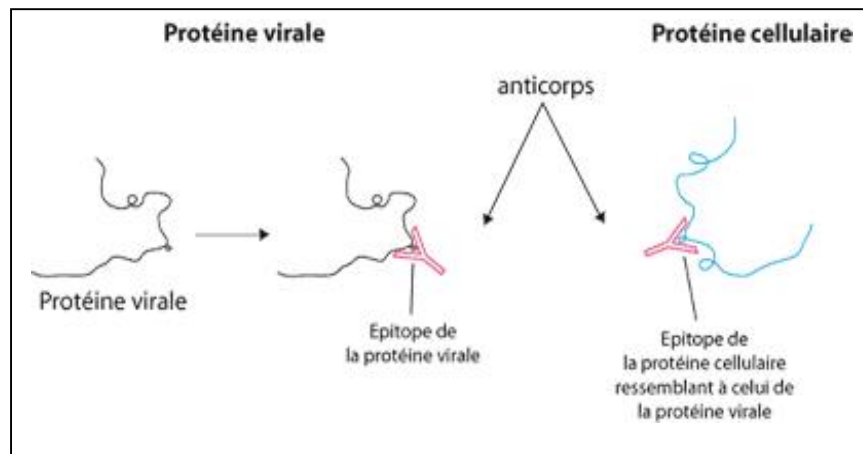


Figure 2 : Mimétisme moléculaire (Jenny, 1991)

De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (médicaments) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation (Chantal et al, 2013).

-L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappés à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une maladie auto-immune, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués. Un défaut de contrôle par des cellules T

suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T-suppressives constatés dans certains nombres de maladies auto-immunes (Achour *et al*, 2014).

1.6. Mécanisme des lésionnels des maladies auto immunes :

-Les lymphocytes T cytotoxiques (LTC) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible... etc.)

-Les auto anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes:

❖ Cytotoxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques.

❖ dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus.

❖ auto anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires comme dans le cas de l'anticorps anti récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie.

❖ auto anticorps interférant avec différentes structures cellulaires tel que l'anticorps anti phospholipides. (Christian *et al*, 2015).

1.7. Classification des maladies auto immunes :

Les maladies auto immunes sont divisées en deux types, selon la localisation de l'antigène cible. Les maladies « spécifiques d'organe » dans lesquelles l'antigène cible est localisé dans un seul organe et les maladies « systémiques » dans ce cas l'antigène cible est dispersé dans différents tissus de l'organisme (tab. 1)

Tableau 1 : classification des maladies auto-immunes. (Ernerudh et *al*, 2006)

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe :
<ul style="list-style-type: none">• diabète de type 1• thyroïdite auto-immune• hépatopathies auto-immunes• myasthénie• maladies bulleuses auto-immunes• vitiligo• uvéite auto-immune• rétinite auto-immune• cytopénies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none">• lupus systémique• syndrome de Gougerot-Sjogren• polyarthrite rhumatoïde• sclérodermie• Poly-myosite et dermato poly-myosite.• connectivite mixte• vascularité primitive• poly chondrite atrophiant

I.8. Auto-Anticorps :

On distingue schématiquement cinq catégories d'auto-anticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes :

- les anticorps antinucléaires : anti-ADN, anti-nucléosome, anti-histone, anti-ARN, sont des marqueurs des maladies auto-immunes systémiques comme le lupus.
- les anticorps anti-tissus ou anti-cellules : ce sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.
- les anticorps anti-IgG : par définition, il s'agit des facteurs rhumatoïdes.
- les anticorps anti phospholipides : ce sont des anticorps dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules de notre organisme.

Partie bibliographique

– les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires : ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des neutrophiles.

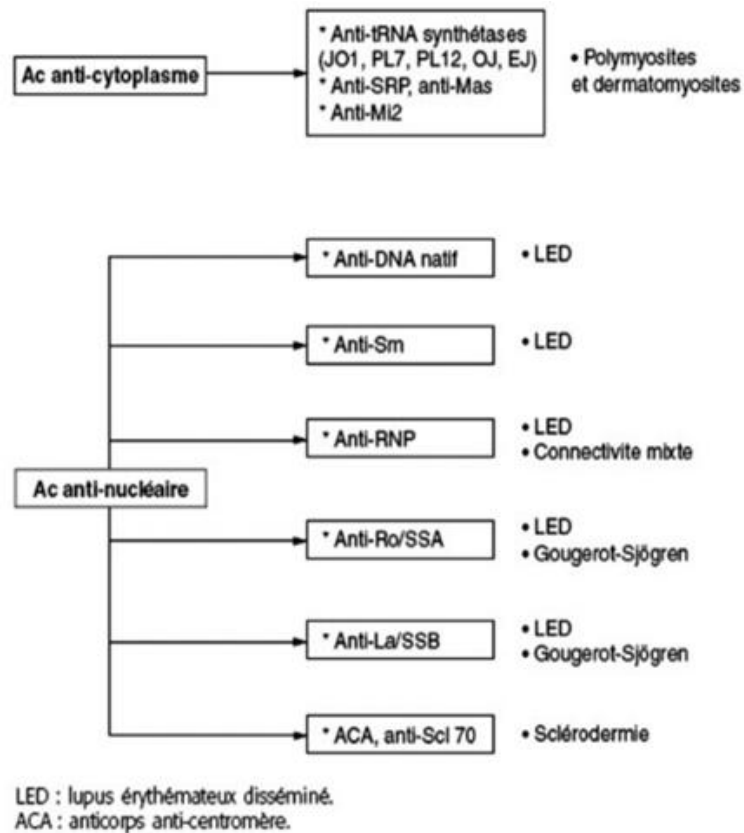


Figure 3 : les principaux auto-anticorps dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe (Emile et al, 2010).

2. Le lupus érythémateux systémique

2.1. Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LES) ou lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique évoluant par poussée, caractérisée par une importante production d'auto-Ac et de complexes immuns, pouvant se déposer dans différents organes cibles. Ces dépôts de complexes immuns conduisent à une inflammation et à des lésions tissulaires responsables de la grande diversité des manifestations cliniques de la maladie.

La présentation clinique est polymorphe. Les tissus et les organes le plus souvent atteints sont la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central, et les cellules sanguines (Meyer et Kahn, 2006). La maladie affecte préférentiellement les femmes jeunes, mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées. Le sex-ratio est d'environ 9 femmes pour 1 homme.

2.2. Historique :

Le mot lupus vient de « loup » en latin. Le terme apparaît dès le moyen-âge pour désigner la forme des lésions ulcérales rencontrées au niveau du visage et qui ressemblent à un masque de loup. Le mot « Érythémateux » vient de (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutanée.

- Laurent –Theodore Bielt (1781-1877), a été le premier à évoquer une dermatose de la face qui la décrit comme un « érythème centrifugé ». L'un de ses élèves, Ferdinand Von Herba (1816-1880) décrira en 1845, des foyers ronds, précis, marqués de squames sèches des deux côtes du nez. Il nomme cette dermatose « Séborrhée congestive ».

- Pierre –Louis Alphonse Cazenave a créé ensuite, le terme de « lupus érythémateux » en 1851.

- En 1869, Moritz Kohn –Kaposi a fait la première description clinique d'une variante systémique et il écrit : « le lupus érythémateux peut aussi survenir sous la forme d'une éruption disséminée ou universelle, aiguë ou subaiguë, fibrille,

affectant l'ensemble de l'organisme, dont l'existence même peut être menacée et détruite » (Grosshans et Sibilgia, 2006).

2. 3. Le diagnostic du L.E.D.

Le diagnostic du LED est souvent difficile et long, en raison de la diversité des symptômes. Les médecins établissent le diagnostic lorsqu'ils observent à la fois des manifestations cliniques et des résultats des analyses de sang caractéristiques de la maladie.

Manifestations cliniques :

- Présence d'une éruption en ailes de papillon
- Présence de lupus discoïde, qui est une lésion cutanée surélevée qui pèle, qui apparaît sur la face, le cuir chevelu, les oreilles, la poitrine ou les bras après exposition au soleil
- Photosensibilité (réaction excessive de la peau à l'exposition solaire)
- Présence de petites ulcérations qui peuvent survenir dans la bouche ou le nez
- Arthrite (inflammation responsable de douleurs et de gonflements des articulations des mains, poignets, coudes, genoux ou autres)
- Pleurésie (inflammation de la plèvre) ou péricardite (inflammation du péricarde)
- Atteinte rénale
- Atteinte du système nerveux central (convulsions ou épilepsie, psychose)

Analyses de sang (Meyer, 2009)

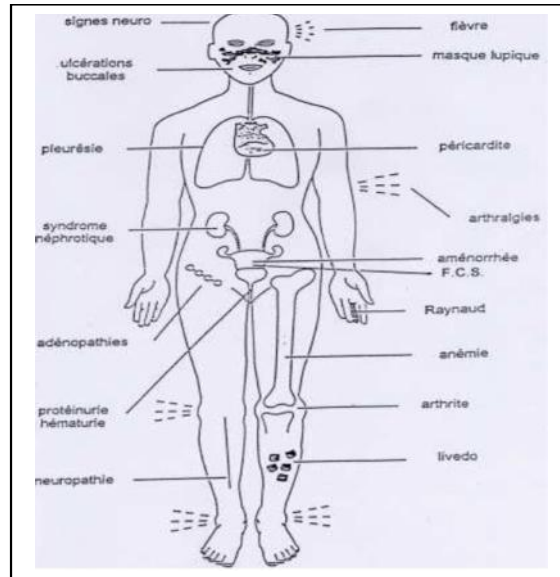


Figure 4 : Représentation schématique de différentes atteintes du lupus érythémateux systémique (Meyer, 2009).

2.4. Physiopathologie :

Malgré de nombreuses publications, la compréhension de la physiopathologie du lupus reste encore incomplète. Elle s'explique par l'intervention de plusieurs facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux et hormonaux dans le déclenchement et l'entretien de la maladie. (Doulg et Analg, 2007).

2.4.1. Mécanismes immunologiques :

2.4.1.1. Production d'auto-anticorps :

Le LED s'accompagne d'une hyperactivité lymphocytaire T et B conduisant à la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux auto-antigènes qui peuvent être des molécules intracellulaires, membranaires ou des protéines plasmatiques.

La liaison des auto-anticorps aux antigènes cibles forme des complexes immuns circulants et tissulaires. Ces complexes immuns activent le système immunitaire

Partie bibliographique

avec notamment la voie classique du complément, les cellules de l'immunité naturelle monocyte/macrophage, polynucléaire, cellules NK... Ces processus inflammatoires sont responsables des lésions tissulaires. (Kowa et al, 2006)

2.4.1.2. L'apoptose comme source d'auto-antigènes :

L'apoptose est une mort cellulaire programmé qui s'effectue par la fragmentation de la cellule en petite structure, appelés corps apoptotiques, forme de matériel nucléaire et entouré par une portion de membrane cellulaire. En condition physiologique, les cellules en apoptose sont éliminées immédiatement par les macrophages tissulaires et les corps apoptotiques restent invisibles pour le système immunitaire, ne déclenchent pas d'inflammation mais au contraire une réponse immunologique tolérante.

Cette clairance est régulée par de nombreux ligands et récepteurs à l'interface entre les macrophages et la cellule en apoptose. Une apoptose anormale ou excessive ou une clairance défectueuse des corps apoptotiques par les macrophages induisent, d'une part, l'activation des récepteurs de type toll like récepteur (TLR) et des récepteurs pour le fragment FC des IgG avec la production de facteurs pro inflammatoires (TNF α , IL8) par les macrophages et les cellules dendritiques (fig. 5) et, d'autre part, l'augmentation de la présentation par les cellules dendritiques d'auto-Ag avec l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs. (Nagata et al 2010)

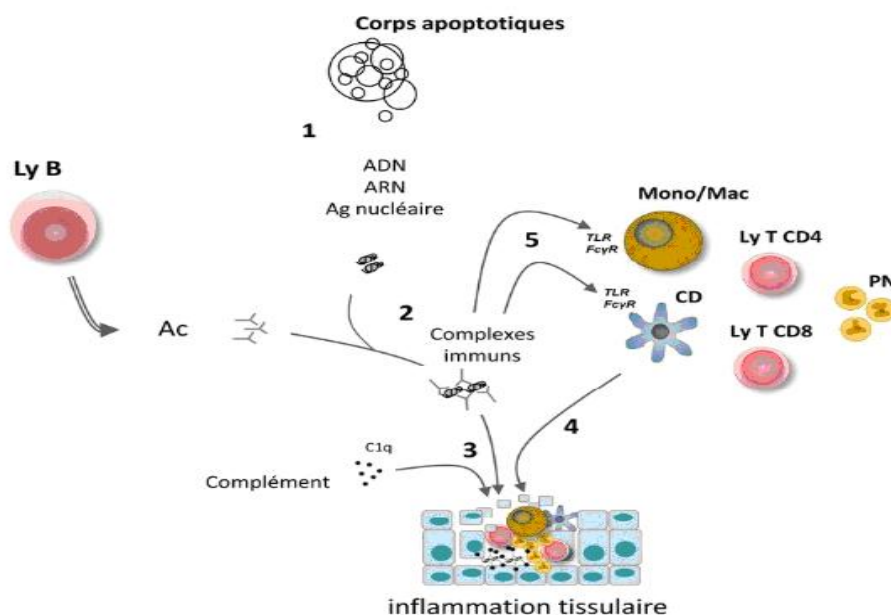


Figure 5 : physiopathologie du lupus systémique (Mathian et al, 2007)

2.4.1.3. Rôle pathogène des complexes immuns :

Les complexes immuns formés s'accumulent, se déposent dans les tissus et activent la voie classique du complément qui induit une réaction inflammatoire avec recrutement de cellules dendritiques, de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes aboutissant à la destruction tissulaire.

2.4.1.4. Rôle des cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles qui existent sous deux formes : les cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes. Dans un premier temps, le réseau des cellules dendritiques plasmacytoïdes est activé par la présence des complexes immuns et sécrètent alors de grandes quantités d'une cytokine importante dans la physiopathologie lupique, l'interféron alpha. Ce dernier est capable d'induire la différenciation des monocytes circulants en cellules dendritiques myéloïdes dont le rôle consiste à capter l'antigène nucléaire et à le présenter aux lymphocytes T CD4+ et aux lymphocytes B producteurs d'anticorps antinucléaires (fig.6) (Banchereau et Pascual, 2006).

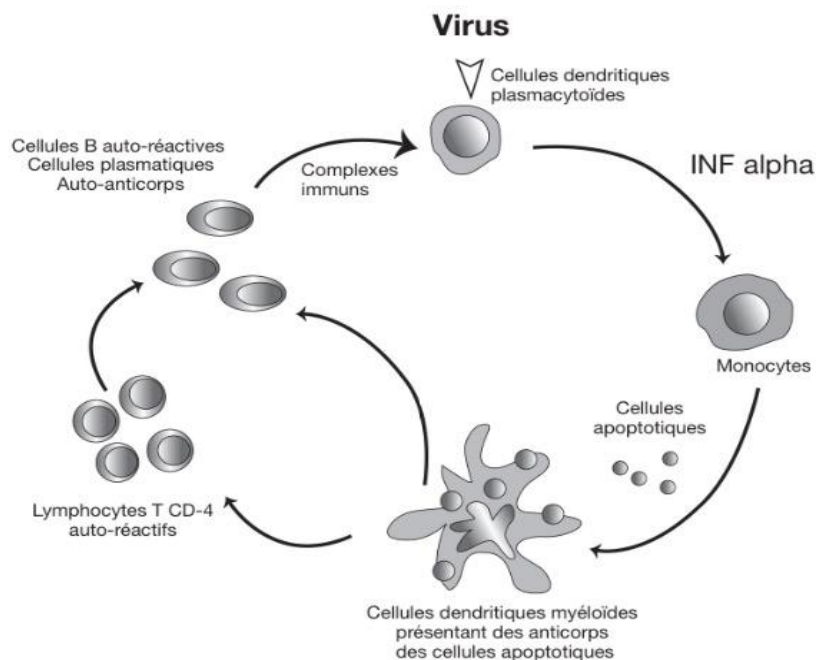


Figure 6 : le rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du LED
(Contin et al, 2009)

2.4.1.5. Rôle des lymphocytes B :

Le LES est caractérisé par une hyper activation des lymphocytes B dont les causes semblent multiples. Pour être activés, les lymphocytes B doivent recevoir une stimulation antigénique et un cosignal qui peut être (Lebien et Tedder ,2008) La stimulation d'un Toll-like récepteur (TLR-7 ou 9), la stimulation par le ligand de CD40 ou par le BLyS (B Lymphocyte-Simulator) ou la présence de cytokines dont l'interféron alpha. Ces différents facteurs sont présents en excès au cours du lupus et stimulent ainsi de façon permanente l'activation des lymphocytes B. Cependant, l'implication des lymphocytes B ne se limite pas à leur capacité à sécréter des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigènes moins efficaces que les cellules dendritiques.

2.4.1.6. Rôle des lymphocytes T :

Les lymphocytes T des patients lupiques répondent de façon anormale a la stimulation de leurs récepteurs de surface et résiste à l'apoptose. Leur rôle dans la physiopathologie de la maladie pourrait s'expliquer par leur implication dans

l'activité du lymphocyte B, par leur action cytotoxique et leurs sécrétion de cytokines.

Les lymphocytes T CD8+ peuvent agir comme des effecteurs cytotoxiques, capables de lyser des cellules cibles et de générer de grandes quantité de nucléosomes et des fragments auto-antigéniques uniques reconnus par les auto-anticorps présents dans le sérum de patients et considérés comme potentiellement impliqués dans la rupture de tolérance aux antigènes nucléaires (Couzi, 2007). De manière intéressante, ces LT pourraient être responsables directement de certaines lésions rencontrées dans le LES, notamment dans la néphrite lupique où ils ont une localisation péri glomérulaire et corrèlent à la gravité de l'atteinte rénale (Villard et al, 2007).

2.4.2 .Influence des facteurs génétiques :

La prédisposition génétique à l'apparition d'un LES est probablement majeure chez les patients porteurs d'un déficit en fractions du complément. Des déficits en complément sont responsables d'un défaut d'élimination des corps apoptotiques et sont aussi susceptibles de perturber l'élimination des complexes immuns qui ont ainsi tendance à se déposer dans les tissus. Les déficits complets en fractions du complément (C1q, C4 ou C2) restent rares mais prédisposent fortement au LES. En effet, le risque de développer un lupus chez des patients ayant un déficit complet en C1q est de 90%, en C4, 75% et en C2, 33% (Moser et al, 2009).

Le fragment C1q semble avoir une place importante dans l'élimination des corps apoptotiques en favorisant leur phagocytose par les macrophages. En cas de déficit en C1q, les corps apoptotiques s'accumulent conduisant à une présentation accrue de certains antigènes et notamment des nucléosomes ce qui stimule la production d'anticorps antinucléaires (Marielle et Nicole, 2008).

2.4.3. Influence des facteurs environnementaux :

Plusieurs facteurs ont été impliqués dans le développement du lupus :

- *Rayons UV* : les UVA et UVB déclenchent et aggravent les poussées lupiques.
- *Plusieurs médicaments et produits chimiques* (D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anticonvulsivants, β -bloqueurs, minocycline) en

Partie bibliographique

interagissant avec l'ADN cellulaire ou les enzymes liés à l'ADN, peuvent induire un LES (Klein et al, 2009).

- *Divers virus* et surtout le virus Epstein-Barr (EBV) a été impliqué sans certitude dans la genèse de la maladie lupique (Poole et al, 2009). Ces virus seraient à l'origine de l'expression d'antigènes immunogènes à la surface des cellules infectées.

2.4.4 .Influence des facteurs hormonaux :

La maladie lupique touche les femmes dans 85 à 90 % des cas, avec une prévalence maximale dans la tranche d'âge 15-45 ans, donc en période d'activité génitale, et une rythmicité des poussées temporellement associée à la période prémenstruelle, ce qui laisse supposer un rôle potentiel des facteurs hormonaux. (Colangelo et al,2011)

Le taux de certaines hormones est susceptible d'intervenir dans la réponse immunitaire. Ainsi, des taux augmentés de 17β -estradiol ont été observés chez les femmes atteintes de lupus. (Peart, et Clowse, 2014).

2.5. Les auto-anticorps dans le lupus :

Les patients souffrant d'un lupus produisent des anticorps dirigés contre des molécules présentes dans le noyau des cellules. Parmi ces Ac antinucléaires (ANA, Antinucléaire Anti bodies), on retrouve les Ac anti-ADN, très spécifiquement associés au lupus. Les Ac antinucléaires sont positifs chez pratiquement tous les patients atteints de lupus, mais ils sont peu spécifiques car ces anticorps sont retrouvés habituellement dans d'autres affections rhumatologiques telles que le syndrome de Sjörgen ou la polyarthrite rhumatoïde (Rahman et Nirenberg, 2008). C'est pourquoi il est essentiel de compléter ces informations par la caractérisation des différents types d'AC antinucléaires.

- Les Ac anti-ADN, spécifiques du L.E.D. car présents chez 70% des patients atteints de lupus (contre 0.5% pour les personnes sans lupus). Le taux d'Ac anti-ADN peut aussi refléter l'activité de la maladie dans certains cas (Schneider ,2006).

- Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles.

Partie bibliographique

Les anticorps anti- U1- RNP, également présents au cours des connectivites mixtes. Ils sont observés chez 40 % des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave.

– Les anticorps anti- Sm sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification. Ils sont très inconstants : 10 à 15 % des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs.

– Les anticorps anti- SS- A (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents chez 30 à 50 % des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous- types cliniques ou clinico biologiques, en particulier le lupus érythémateux cutané subaigu (Morel et al, 2007).

2.6. Signes cliniques :

2.6.1. Manifestations rhumatologiques :

Il s'agit surtout de douleurs articulaires de type inflammatoire pouvant toucher les petites et les grosses articulations. Le plus souvent ce sont des arthrites vraies (75%) pouvant évoluer sur un mode variable :

- Oglio ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique
- arthrite subaiguë
- plus rarement arthrite chronique

Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les inters phalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares. Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie.

Pour la majorité des patients, la maladie articulaire ne progresse pas de la même façon que dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire qu'elle épargne le cartilage et ne provoque pas d'érosions osseuses (Weill et Batteux ,2010).

2.6.2. Manifestations dermatologiques :

Partie bibliographique

Les lésions cutanées sont très évocatrices de la maladie et peuvent être schématiquement classées en deux catégories : les lésions lupiques spécifiques et les lésions non spécifiques vasculaires ou non.

- Lésions lupiques spécifiques : elles regroupent trois types de lupus cutané :

Le lupus érythémateux aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus érythémateux subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire.

- Lupus érythémateux aigu :

Les lésions se caractérisent par un aspect érythémateux dit « érythème malaire », en « aile de papillon », plus ou moins œdémateux ou finement squameux qui ne laisse pas de cicatrice. Ces lésions peuvent rester localisées (pommettes, nez, front, cou) ou plus rarement, être diffuses (zones photo exposées du visage, du décolleté, des bras ou du dos des mains). Des lésions des muqueuses sont aussi possibles touchant les gencives, le palais ou les joues. L'ensemble de ces atteintes a une évolution bénigne, parallèle à celle des poussées systémiques (Saurat, 2009).

- Lupus érythémateux subaigu :

Initialement, l'atteinte est maculeuse ou papuleuse puis l'évolution tend soit vers des lésions annulaires à bordure squameuse avec un centre hypo pigmenté soit vers une forme psoriasiforme. Les zones photo exposées sont les plus touchées.

- Lupus érythémateux discoïde :

Ce dernier type est la plus fréquente des formes de lupus chronique. Les lésions discoïdes sont des papules, plaques ou placards bien limités qui associent trois types de lésions : un érythème avec une obstruction caractéristique des follicules pileux, des squames épaisses et une atrophie cicatricielle laissée par les lésions. Le visage et notamment l'arête du nez, le cuir chevelu et les oreilles sont les localisations préférentielles. (Vera- Recabarren et al, 2010).

2.6.2.2. Lésions cutanées non spécifique :

- Lésions vasculaire : telles qu'un syndrome de Raynaud , un érythème palmaire , des télangiectasies péri-unguéal , livedo , purpura , ulcères de jambes, nécrose cutanée extensive, urticaire .

Partie bibliographique

- Lésion non vasculaire : telles qu'une alopecie des lésions bulleuses, des calcifications etc (Derksen et al, 2004).

2.6.3. Manifestations Cardiaques :

Le LES peut toucher les 3 tuniques du cœur :

- ❖ Péricardite : est l'atteinte la plus fréquente (30% cas) : inaugurale ou tardive souvent récidivante et corticosensible.

- ❖ Endocardite lupique : de Libmann-Sacks : il s'agit d'une endocardite aseptique qui touche le plus souvent la valve mitrale. L'échographie note un épaissement valvulaire et végétations à différencier d'une endocardite infectieuse pouvant survenir chez ces patients immunodéprimés.

- ❖ La myocardite lupique : moins fréquente mais plus grave. Son pronostic est en général redoutable (Guevara et al, 2008).

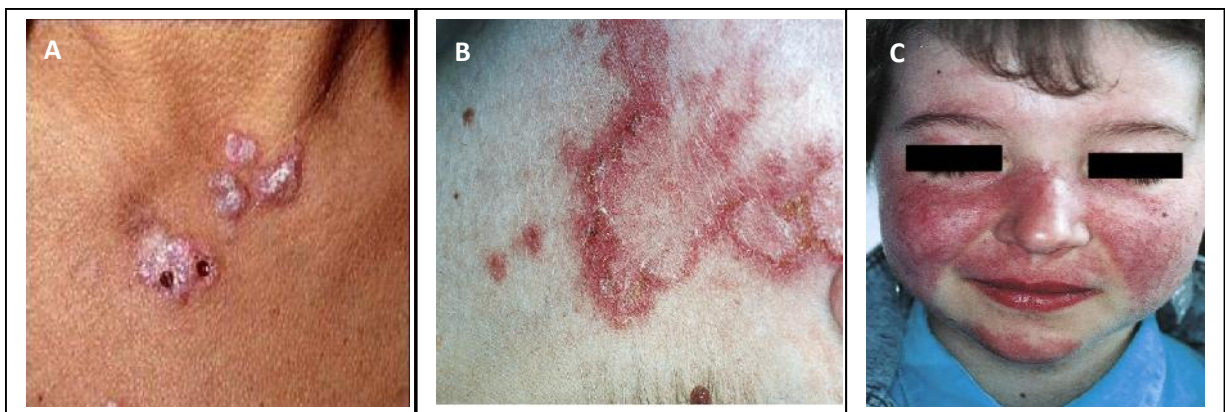


Figure 7 : Photographie de lésions lupiques. (A) lupus discoïde, (B) lupus subaigu (lésions annulaire) (C) lupus aiguai (d'après Saurat, 2009).

2.6.4. Manifestations hématologiques :

2.6.4.1. manifestation biologique :

Les trois lignées peuvent être touchées :

- Une anémie dont les deux types les plus fréquents sont l'anémie inflammatoire surtout au moment des poussées et l'anémie hémolytique auto-immune parfois révélatrice (Kokori et al, 2006).

Partie bibliographique

- Une leucopénie fréquente lors des poussées qui s'expliquent essentiellement par une lymphopénie ou une neutropénie.

- Une thrombopénie très rarement profondes qui peut se compliquer d'un purpura. Ces différentes atteintes peuvent rester isolées ou précéder de l'apparition de manifestations dermatologiques, articulaires ou viscérales (Arnaud et Amoura ,2012).

2.6.4.2Syndrome inflammatoire :

au moment des poussées, il est fréquent d'observer :

- une augmentation presque constante de la vitesse de sédimentation (VS).
- une protéine C réactive (CRP) qui reste normale ou peu élevée, une augmentation importante doit faire rechercher une source d'infection.
- Une hypergammaglobulinémie et hyperalpha-2globulinémie.
- Une hypo albuminémie (Somers et al, 2002).

2.6.5. La néphropathie lupique :

La néphropathie est fréquente au cours du lupus systémique. En effet, les résultats des biopsies rénales systémiques réalisées chez des patients lupiques ont mis en évidence des atteintes du rein dans plus de 90% des cas. Cette atteinte rénale n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50% des cas. L'anomalie urinaire la plus fréquente est la protéinurie (80%), l'hématurie et/ou la pyurie (40%). La néphropathie, qui peut être révélatrice de la maladie, survient dans la majorité des cas au cours des cinq premières années. La plupart des patients ayant une néphropathie lupique ont une glomérulonéphrite à complexe immuns ou d'immunoglobuline (Ig) (Karras, 2012).

2.6.6. Manifestations neurologiques :

Les manifestations sont, là aussi, extrêmement variées et l'atteinte cérébrale est observée dans 25% des cas. Cette atteinte est difficile à diagnostiquer et encore plus à quantifier car l'expression clinique de ses manifestations neurologiques est très variable. Les manifestations cérébrales peuvent être dues à des phénomènes

inflammatoires (vasculite) ou à des phénomènes thromboemboliques ou encore à des manifestations infectieuses (notamment chez les patients immuno supprimés). Sur le plan neurologique peuvent être observés des céphalées, des crises comitiales, des syndromes méningés récidivants, ou des syndromes cérébelleux (perte d'équilibre, incoordination, accident vasculaire...) (Roldan et Brey, 2007).

3. Traitement du lupus :

Le traitement dépend de la gravité de la maladie.

La forme bénigne surtout cutanées et articulaire sont traitées par des anti-inflammatoire non stéroïdienne (AINS), anti malariques de synthèse et parfois de faibles dose de corticoïdes.

Les formes de gravité moyenne, c'est à dire les plus le lupus évolutifs mais sans menace viscérale majeure, sont traitées par des doses d'attaque moyennes de corticoïdes (0,5 à 1mg /kg par jour), éventuellement associées à un anti malarique de synthèse ou éventuellement à l'azathioprine (Imurel).

Les formes sévères avec risque vital (atteinte rénal, neurologique, cardiaque, hématologique) sont traitées par des corticoïdes à forte dose (1 à 2 mg /kg par jour) associées à des immunosuppresseurs de type azathioprine (imurel) ou surtout de type

Myclophenolique (Cellcept) peut être utilisé comme alternative à la ciclosporine (Nèoral) est de maniement difficile dans le lupus (risque d'hypertension artérielle).

Partie bibliographique

Le ritixumab est en cours d'évaluation dans les lupus réfractaires, les néphrites lupiques et les lupus systémiques avec atteinte viscérale.

Ces médicaments sont utilisés soit par voie orale, soit par voie intraveineuse (Amoura et Pietie, 2007).

1. L'anti inflammatoire non stéroïdienne et l'aspirine :

Les (AINS) et l'aspirine sont utiles dans le traitement des arthralgies et des arthrites peu intense (Kuhn ,2011).

2. Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs sont employés au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales, rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et les immunosuppresseurs (Guillevin, 2009).

3. Les corticoïdes :

Les corticoïdes sont des anti inflammatoires les plus efficaces pour traiter le lupus, lorsque la maladie touche plusieurs organes. Ils aident à réduire l'inflammation et à contrôler les symptômes. Cependant, les corticoïdes pris à fortes doses ou sur une longue période peuvent causer une série d'effets secondaires, dont l'apparition de bleus, sautes d'humeur, de problèmes de vision, une fragilité d'os. La dose est finement ajustée avec le médecin de manière à obtenir le moins d'effets indésirables (Hachulla et Hatron, 2006).

4. Le ritixumab :

Le ritixumab est un AC monoclonal chimérique dont la cible est l'Ag CD 20 présent à la surface des lymphocytes B.

Le ritiximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative, les atteintes graves du système nerveux central, les atteintes cutanées sévères. (Bussone, 2009).

Partie Pratique

Patients
et
Méthodes

Partie pratique

I. Patients et méthodes :

1- Etude épidémiologique :

Notre étude s'est déroulée dans le laboratoire d'immunologie à l'hôpital militaire de Constantine. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur des dossiers de 1570 patients pendant les trois dernières années 2015-2013, parmi lesquels 1398 patients (89%) présentant des FAN négatives (FAN-) et 172 patients (11%) ont des FAN positives (FAN+).

Une étude transversale est ensuite réalisée sur un échantillon de 12 patients.

2-Détection des auto-anticorps chez les patients :

2-1.L'immunofluorescence indirecte (IFI) :

Principe :

La technique d'immunofluorescence est une technique basée sur la réaction antigène/anticorps. Les anticorps anti-nucléaire du sérum (FAN, anti-ADN, anti-nucléosome, anti-histone, anti-ARN) se lient aux antigènes correspondants présents dans les cellules Hep-2. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés au moyen d'un anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence (Melnicoff, 1993).

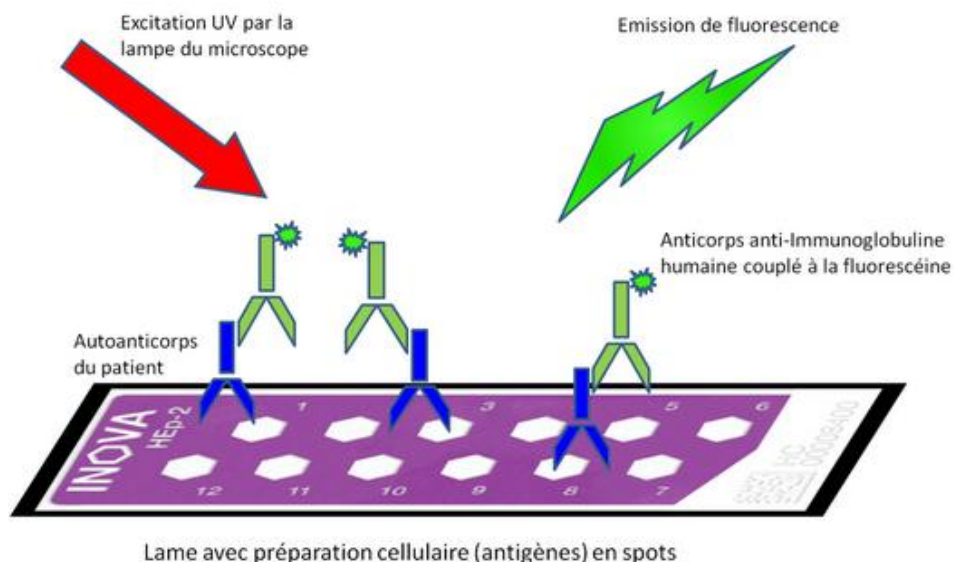


Figure8 : les étapes de l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur une lame Hep-2 (J. Chomel et al, 1982).

Méthode :

➤ Etape1 :

Les sérums sont collectés par des procédures standards, puis diluer au 1/80 dans du PBS. Chaque échantillon (25 μ l) est déposé sur une lame contenant des Ag déjà fixés en présence du contrôle positif ou négatif. Après incubation pendant 30 minutes à température ambiante, la lame est lavée par PBS. (fig.9)

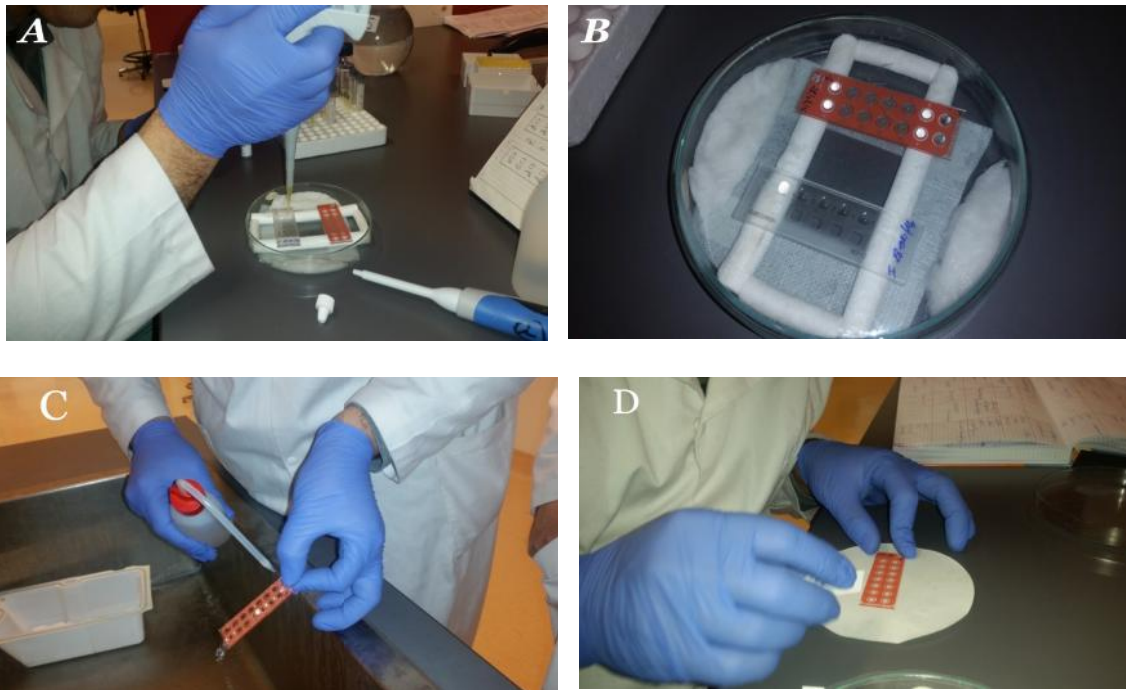


Figure 9 : Photos représentant l'étape1 : dépôt des échantillons et du contrôle sur la lame (A), incubation des lames (B), Rinçage avec PBS(C), Séchage par papier absorbant(D).

➤ Etape 2 :

Une goutte de réactif IgG-FITC (conjugué avec contre-coloration de bleu d'Evans ou non)est déposée dans chaque puits. Après incubation 30minutes dans une chambre humide. La lame est lavée et séchée à l'air libre (Fig10).

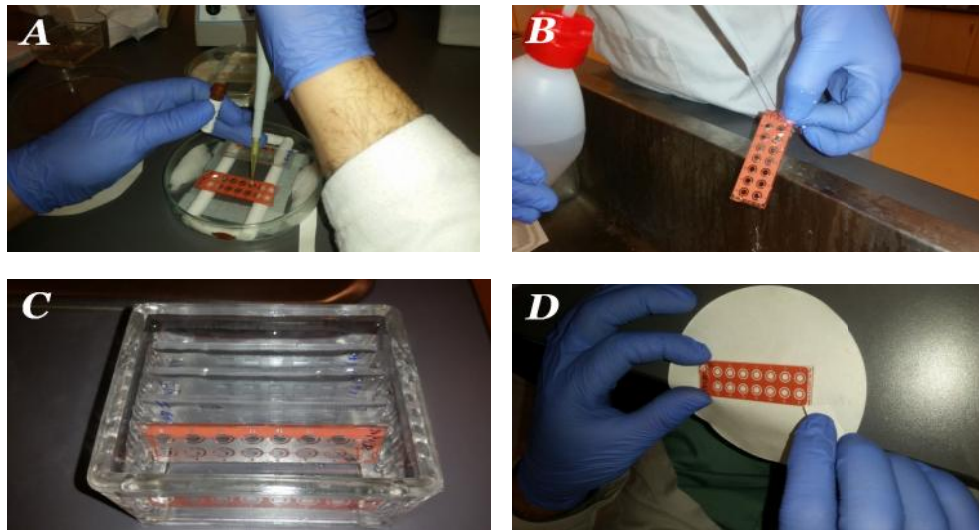


Figure 10 : Photos représentant l'étape 2. Addition du conjugué (A), rinçage (B), lavage (C), séchage (D).

➤ **Etape 3 :**

Consiste à déposer plusieurs gouttes de milieu de montage (Mounting Medium) sur la lame et recouvrir avec un couvre-lame en évitant la formation de bulles d'air (Fig11).



Figure 11 : Addition du milieu de montage

➤ **Etape 4 :**

Les lames sont ensuite examinées sous microscope à fluorescence aux grossissements 250 et 400.



Figure 12 : microscope à fluorescence

2-2.Détection des anticorps anti DNA :

La détection des Anti DNA est effectuée dans le cas où le sérum du patient exprime des FAN+, autrement dit un test de fluorescence positive sur les cellules Hep-2.

2.2.1. Le test Immuno-dot :

Principe :

Le DNA/DOT constitue une méthode de détection immuno- enzymatique qualitative des auto- AC anti DNA natif sur un support membranaire, qui détecte spécifiquement l'anti DNA.

Méthode :

La méthode consiste à plonger une bandelette contenant de l'ADN fixé dans 3 tubes successifs, le premier contenant 20 µl de sérum dilué dans un trompons de dilution (600 µl), le 2ème contenant 20 µl de conjugué d'Ig et de peroxydase, Le 3ème contenant le

Partie pratique

substrat 600 µl. Chaque épates est suivie d'une incubation 10min et un lavage au tampon de lavage .

Enfin de l'expérimentation la bandelette est lavée une dernière fois par l'eau du robinet séchée complètement avant l'interprétation des résultats (fig.13).

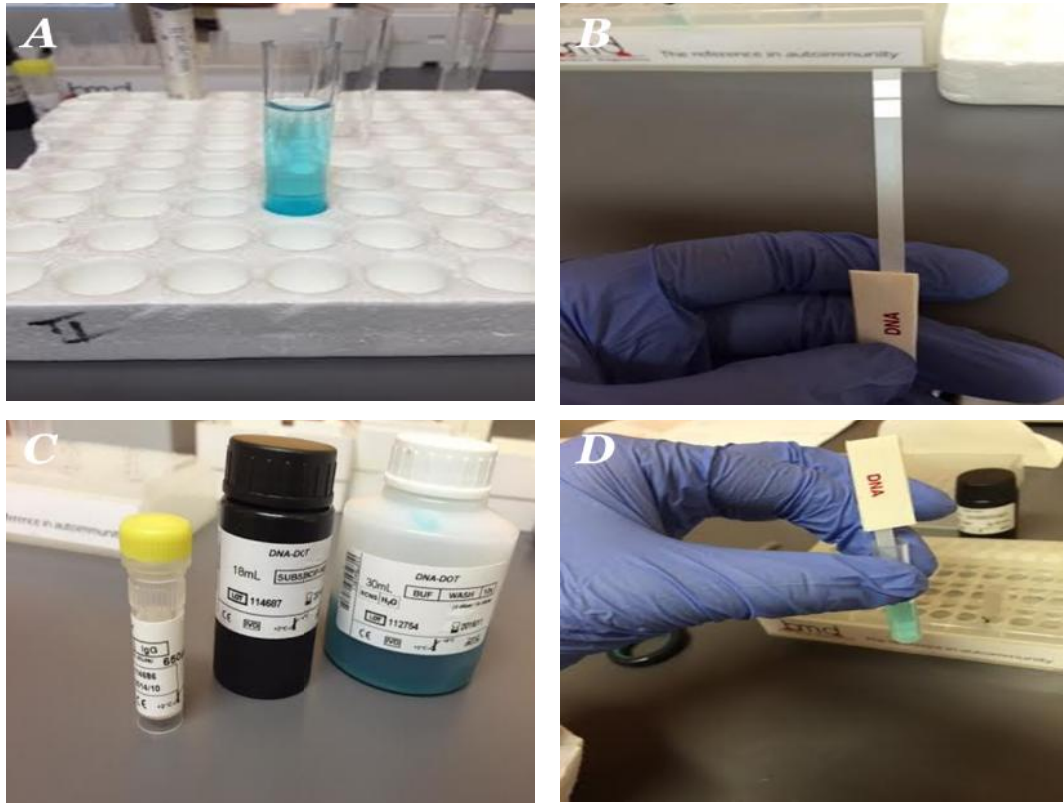


Figure 13 : Les différentes étapes du teste DNA/DOT. (A) : Préparation du tampon de dilution, (B) : la Bandelette anti DNA, (C) : Les Réactifs, (D) : incubation.

2.2.2. IFI sur *Crithidia luciliae* :

Principe :

La recherche d'anticorps anti - DNA par IFI sur *Crithidia luciliae* est réalisée à partir d'un substrat constitué d'un élément de *Crithidia luciliae*(hémoflagellées) fixés. Cet organisme à cellule unique possède une mitochondrie géante (kinitoplaste) qui contient une masse fortement condensée d'ADN double brin circulaire (Aarden et al, 1975).Le sérum est mis en contact avec ce substrat, les anti corps anti DNA fixé au niveau de l'ADN du kinètoplaste sont ensuite révéler par un conjugué anti IgG humain marqué à la fluorescéine.

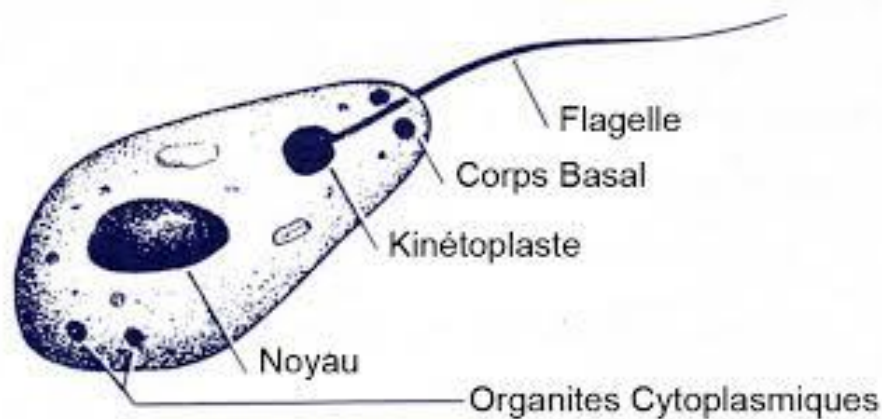


Figure 14 : Structure du parasite *Crithidia luciliae* (Aarden et al,1975).

Methode :

Les sérums des patients sont déposés dans le puits d'une lame contenant la crithidia luciliae, après incubation 30min, rinçage au BPS et séchage, une goutte du conjugué IgG fluorescéine est gouté dans chaque puits, les lames sont ensuite incubées, lavées et séchées. Une goutte de milieu de montage est mis sur la lame puis sera analysée sur un microscope à fluorescence (fig.15).

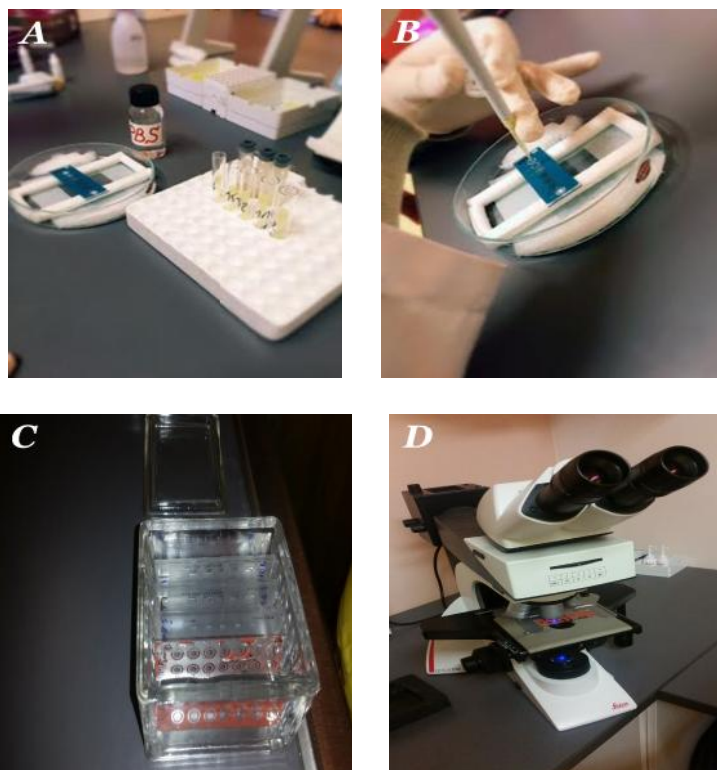


Figure 15 : Différentes étapes de l'IFI sur *Crithidia luciliae*. (A) : Incubation, (B) : Addition du conjugué fluorescéine, (C) : Lavage de la lame substrat, (D) : analyse de la lame par microscope à fluorescence.

Résultats

II. Résultats :

II.1. Etude épidémiologique :

II.1-1. Répartition des patients selon le type de maladies existantes dans les FAN+ :

Les résultats montrent qu'il existe un grand nombre de maladies exprimant des FAN +, le lupus représente la maladie auto-immune la plus fréquente avec un pourcentage de 67%, suivie de la PR (13%), la sclérodermie (6%), connectivité mixte (6%) ...etc

Dans le reste des résultats nous allons réaliser une étude épidémiologique comparative entre les patients exprimant des facteurs nucléaire (FAN+) et les patients lupiques (fig.16).

Remarque:

Dans tout ce qui suit nous désignons par FAN+ tous les patients exprimant des anticorps antinucléaires mais non diagnostiqués comme lupiques.

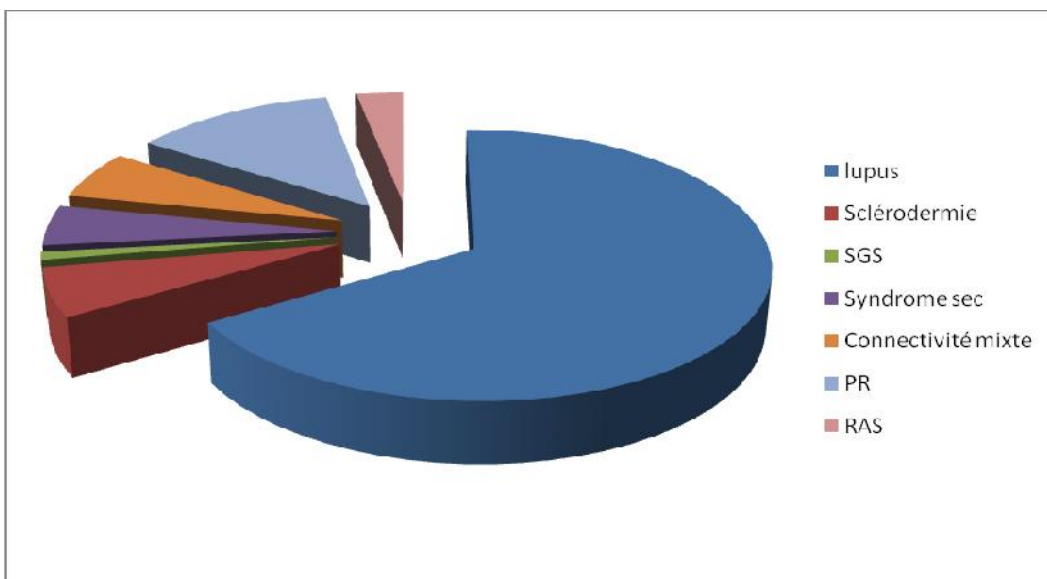


Figure 16: Répartition des patients selon le type de maladies existantes dans les FAN+.

II.1.2. Répartition des patients selon le sexe :

L'expression des FAN est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 81% contre 19 % chez les hommes avec un sexe ratio de 4,21 (Fig.17).

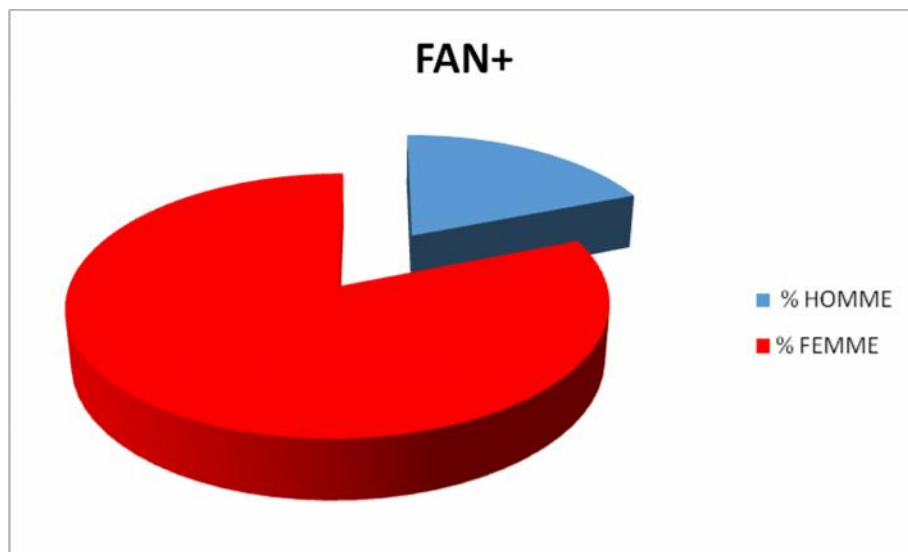


Figure 17: Répartition des patients exprimant des FAN+ selon le sexe.

Dans la population lupique, l'expression des FAN est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 79% avec un sex ratio de 3,78 (Fig.18).

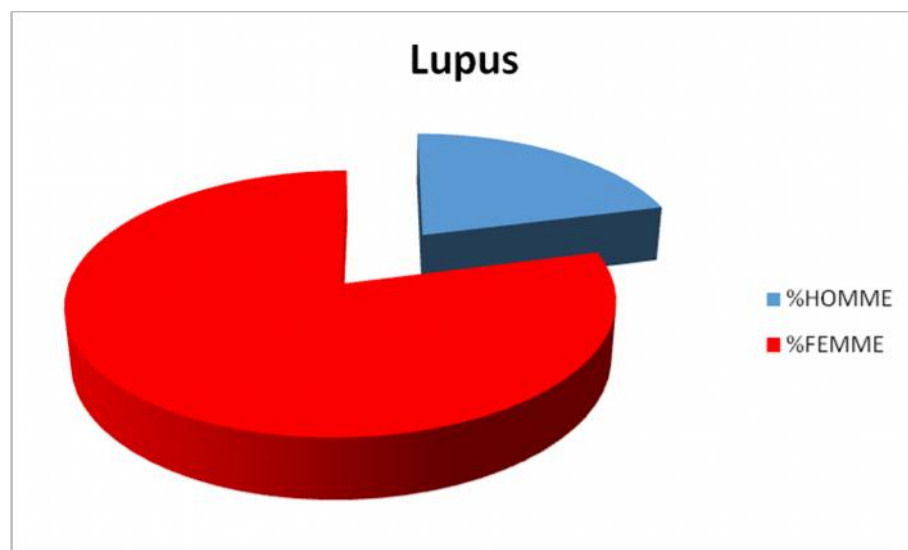


Figure 18: Répartition des patients lupiques selon le sexe.

II.1.3. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

La majorité des patients exprimant des FAN+ ou présentant un lupus appartient à la tranche d'âge 30 à 40 ans. La tranche d'âge la moins touchée est celle de 0 et 10 ans (Fig.19).

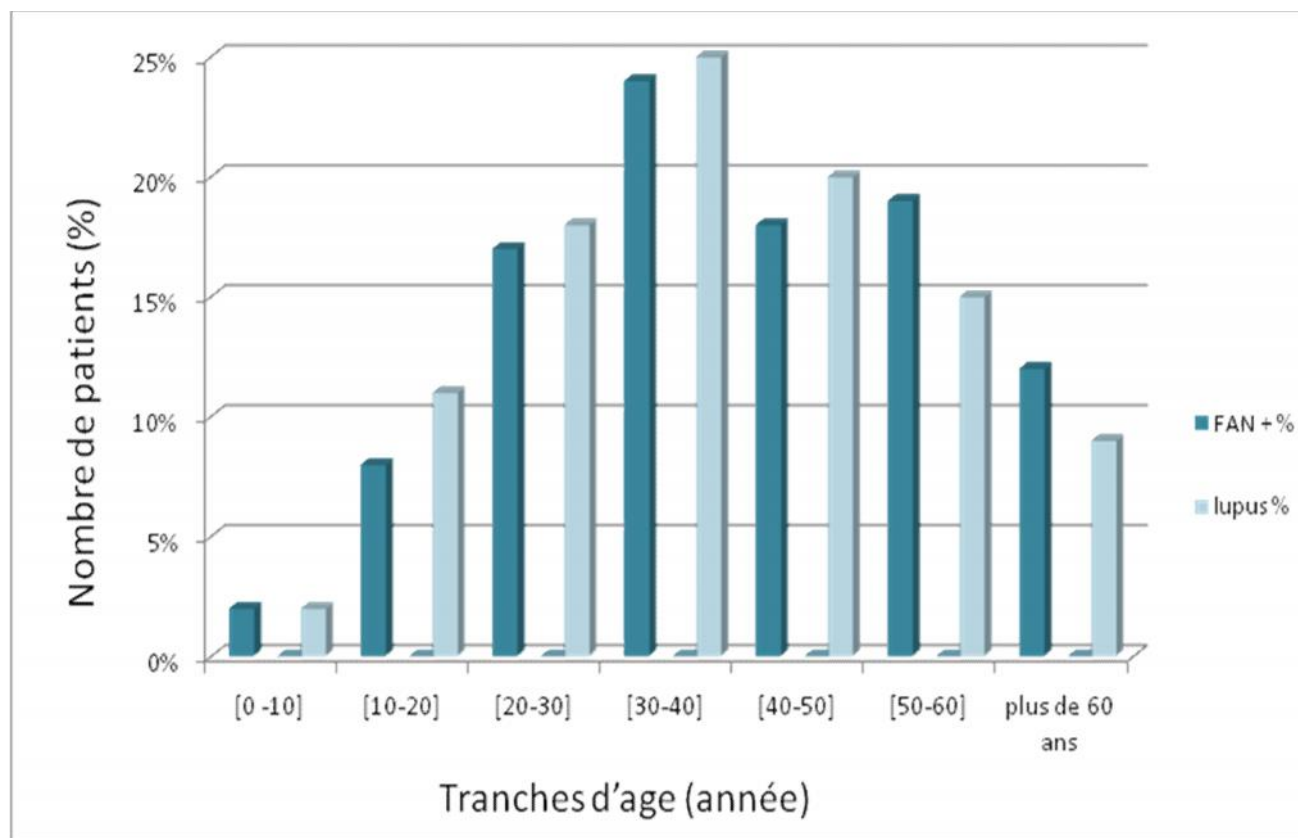


Figure 19: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Résultats

II.1.4. Répartition des patients selon le type d'anticorps:

Les anticorps anti nucléaire qu'on a retrouvé chez les patients sont, dans l'ordre, anti-SSA, anti-SSB, SM/RNP, SM , anti-DNA, anti-Nucléosome, anti-Histone, anti-Mito . Les anticorps anti SSA représente de type prédominant chez les patients FAN+ et lupiques avec un pourcentage de 34% et 28% respectivement (Fig.20).

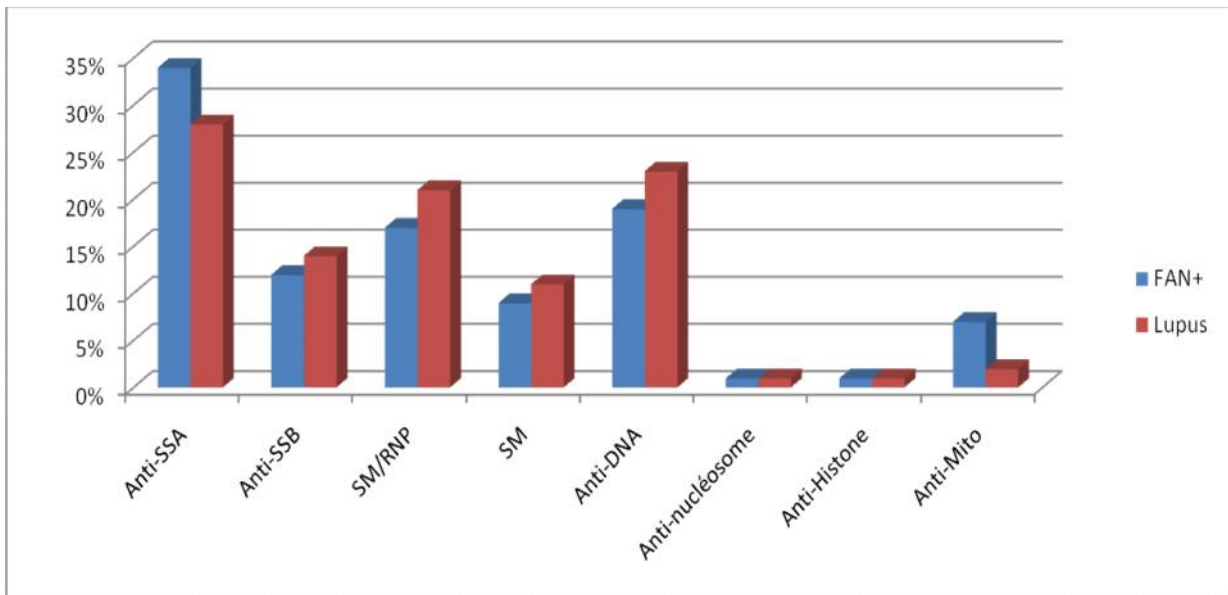


Figure 20: Répartition des patients selon le type d'anticorps.

II.1.4.1. Expression des auto-anticorps selon le sexe:

Chez les patients FAN+, les anticorps anti-SSA, SM/RNP, SM et l'anti-DNA sont prédominant chez les femmes, alors que les anti-SSB sont très abondant chez les hommes (Fig.21).

Résultats

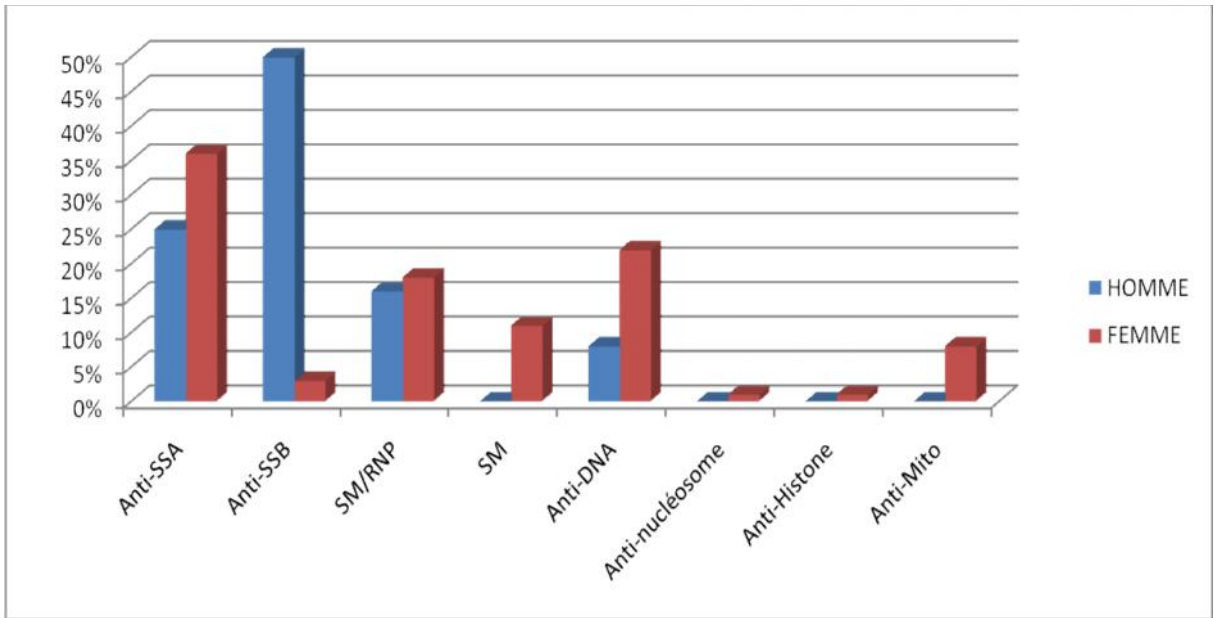


Figure 21: Expression des auto-anticorps selon le sexe, chez les patients exprimant des FAN+.

Chez les patient lupique les anti-SSA, anti-SSB, et SM/RNP sont prédominant chez les hommes avec un pourcentage de 31%. Chez les femmes, on note par contre une prédominance d'anticorps SM et anti-DNA (Fig.22).

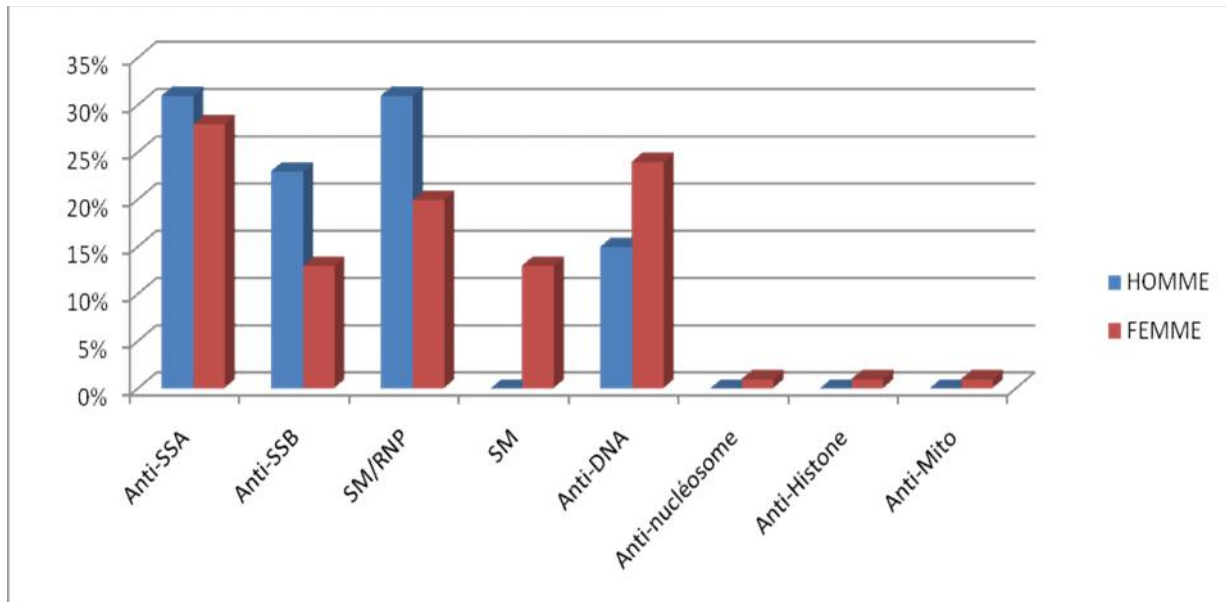


Figure 22: Expression des auto-anticorps selon le sexe, chez les patients lupiques.

Résultats

II.1.4.2. Expression des auto-anticorps selon les tranches d'âge:

Les anticorps anti-nucléosomes et anti histones constituent les types d'anticorps les plus exprimés, Ils sont principalement abondant chez les patients âgés de 30 et 40 ans. Les anti SM sont fréquent chez l'enfant entre 0 et 10 ans, alors que les anti Mito sont abondant les patients de plus de 60 ans (Fig.23).

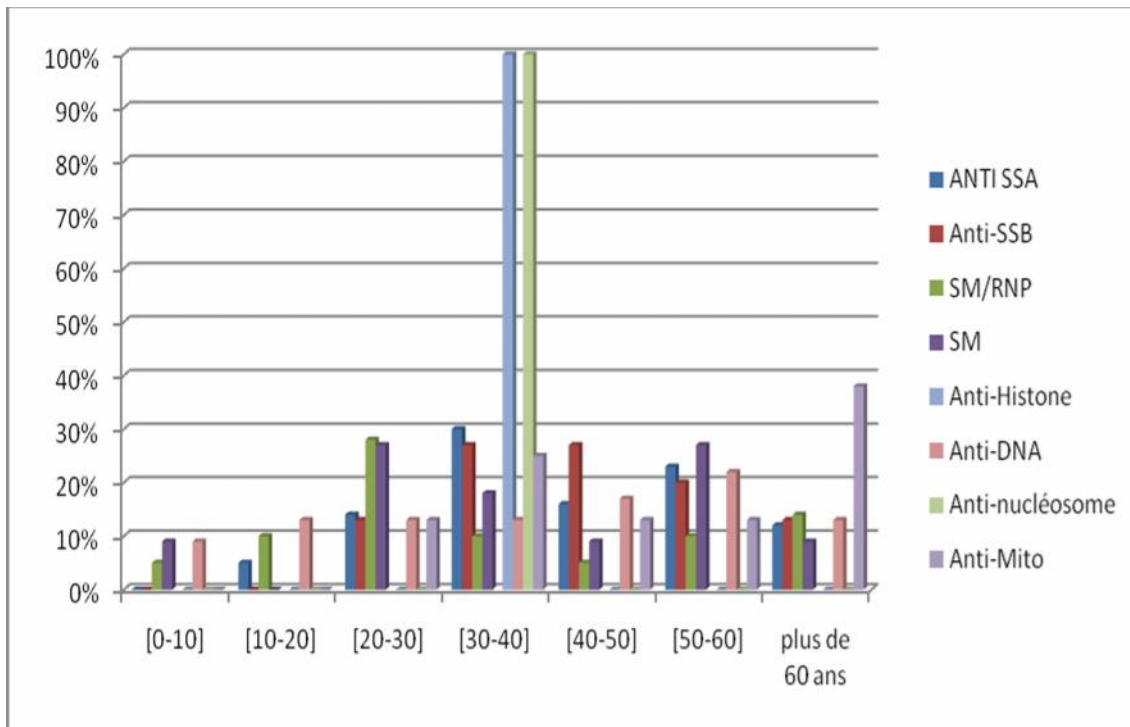


Figure 23: Expression des auto-anticorps selon les tranches d'âge, chez les patients exprimant des FAN+.

Nos résultats montre que les anticorps anti histones, anti nucléosomes et anti Mito représente les anticorps les plus exprimés chez les patients lupiques. Cependant, les anti histones et les anti nucléosomes sont plus fréquent chez les patients de la tranche 30 a 40 ans, alors que l'anti Mito et l'anti SM/RNP sont dominante chez les patients lupique âgés entre 20 et 30 ans.

Résultats

La tranche d'âge [0-10 ans] exprime principalement les anticorps anti DNA, SM, SM/RNP (Fig.24).

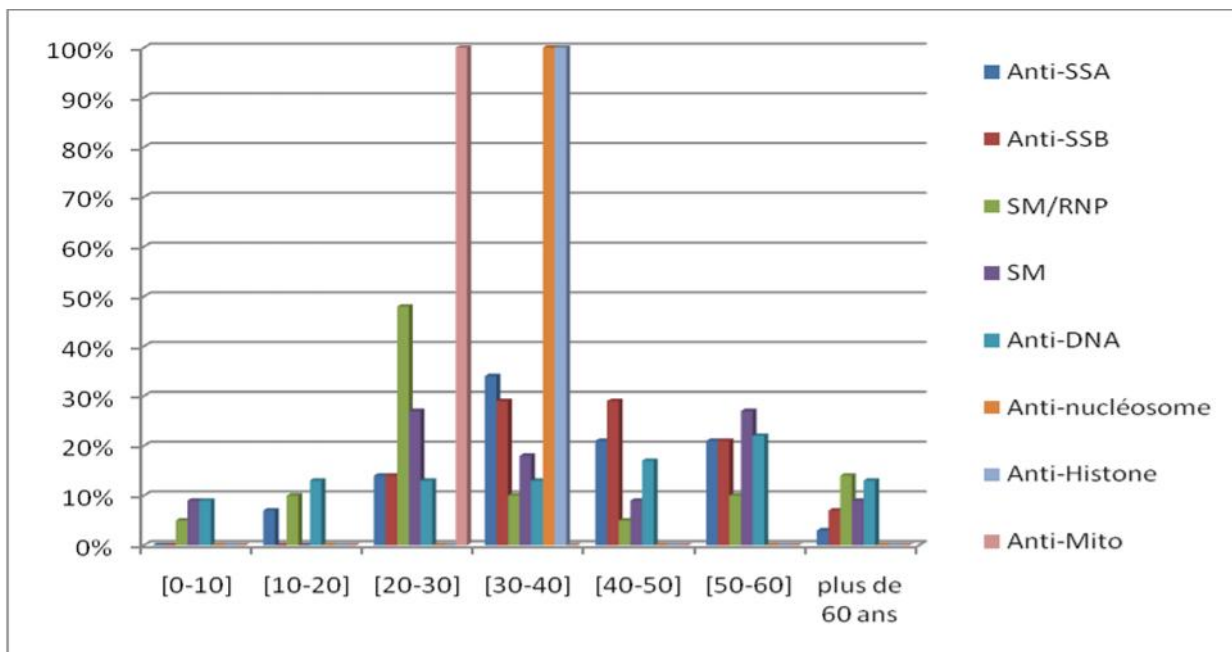


Figure 24: Expression des auto-anticorps selon les tranches d'âge, chez les patients lupiques.

II.1.5. Répartition des patients selon les manifestations rhumatologiques:

La polyarthralgie est la manifestation rhumatologique la plus fréquente parmi les patients exprimant des FAN+ ou même les patients lupique avec un pourcentage de 44%et 49% respectivement.

La myalgie présente par contre la manifestation la moins trouvée avec un pourcentage de 3% et 4% chez les patients FAN+ et lupique respectivement(Fig.25).

Résultats

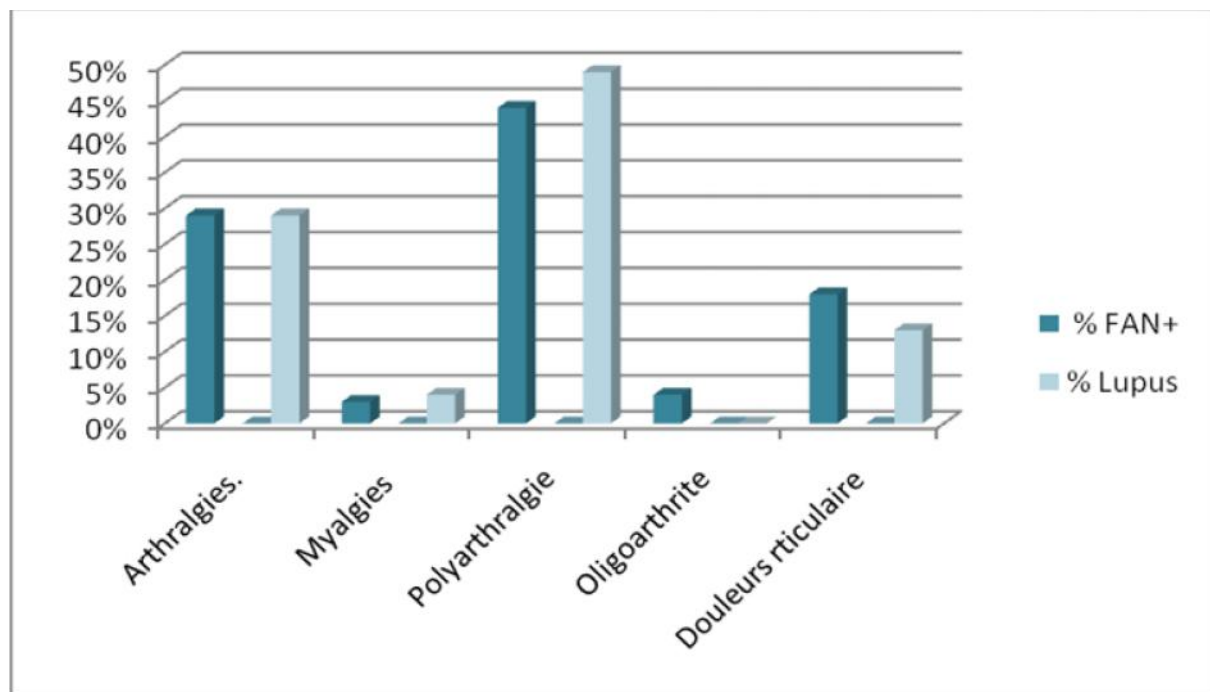


Figure 25: Répartition des patients selon les manifestations rhumatologique.

Répartition des patients selon les tranches d'âge :

La plupart des manifestations rhumatologiques apparaissent dans les deux tranches d'âges [20-30] et [30-40]. Dans cette dernière l'oligoarthrite constitue la manifestation la plus fréquente chez les patients FAN+ avec un pourcentage de 70% suivie de la myalgie 50% et les douleurs articulaires.

Les autres tranches d'âges semblent moins touchées par les manifestations rhumatologiques, en particulier la tranche [0,10] ans qui présente uniquement des arthralgies(Fig.26).

Résultats

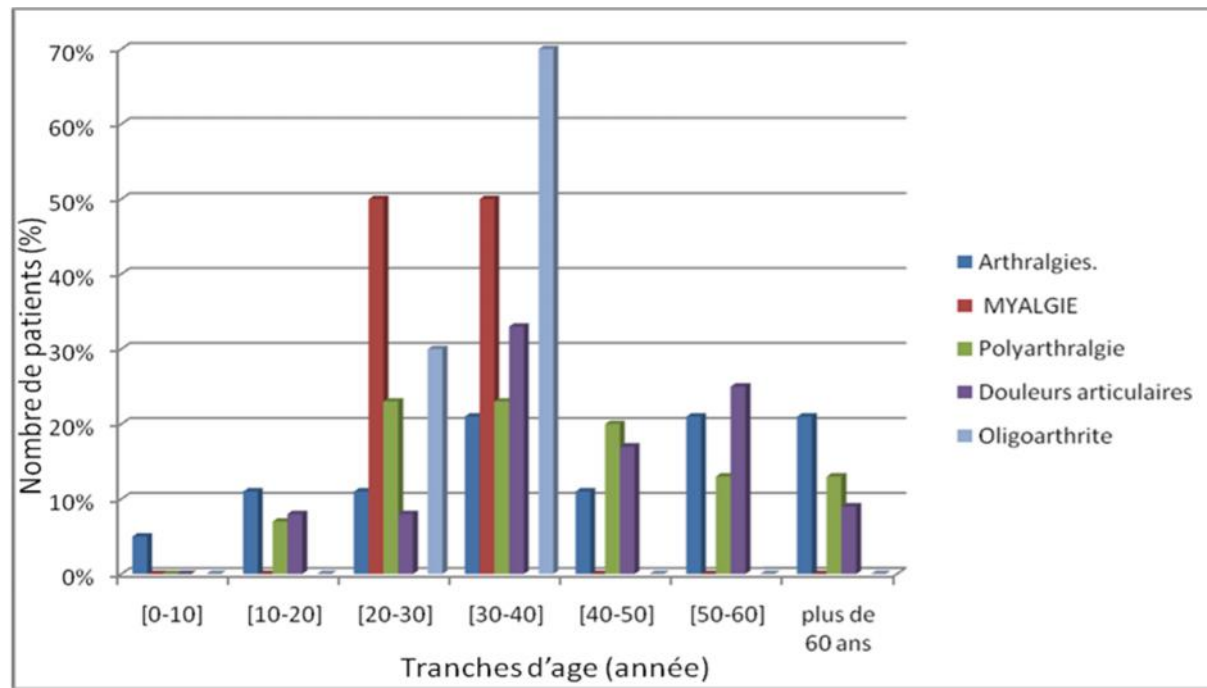


Figure 26: Repartition des manifestation rhumatologique selon les tranches d'âge chez les patients experiment des FAN

La figure 27 montre que la myalgie est manifestation la plus fréquente chez les patients lupiques âgées entre 20 et 40 ans suivie des douleurs articulaires qui sont très abondant dans les fractions d'âge de plus de 30 ans.

Chez les enfant lupiques ages de moins de 10 ans l'oligathrites constitue la seule manifesaion rhumathologique.

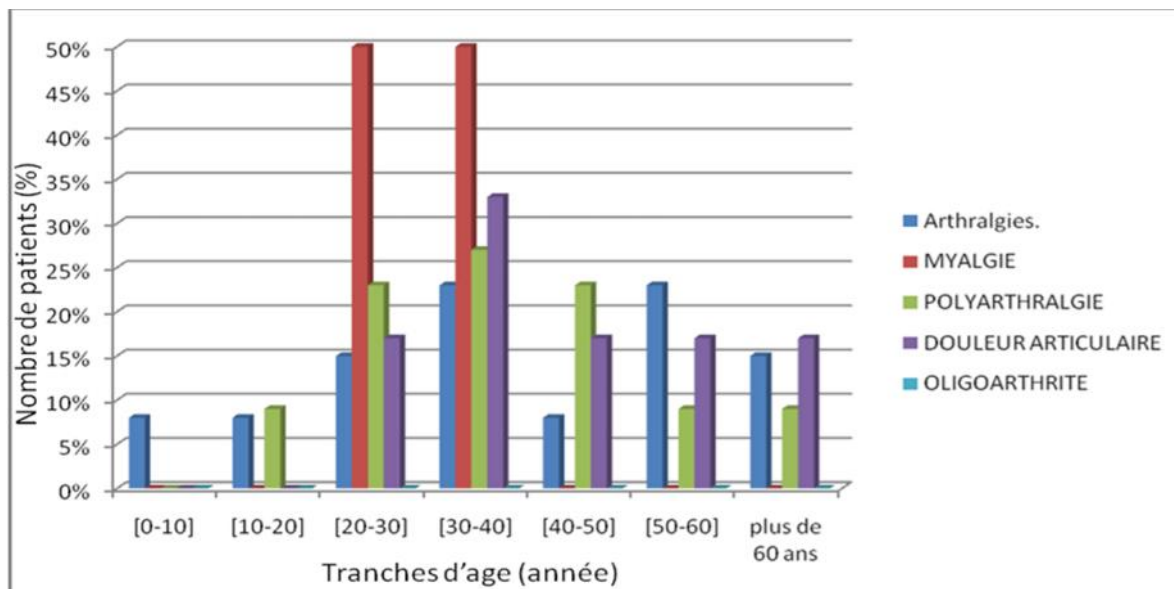


Figure 27: Répartition des manifestation rhumatologique selon les tranches d'âge chez les patients lupiques

II.1-6. Répartition des patients selon les atteintes cutanéomuqueuses :

La photosensibilité est l'atteinte cutanéomuqueuse la plus fréquente avec un pourcentage de 25% chez les FAN+, les lésions cutanées sont par contre plus abondantes chez patients lupiques avec un pourcentage de 25%.

L'atteinte la moins trouvée chez les FAN+ ou même les patients lupique est l'ulcération buccale avec des pourcentages de 4% et 5% respectivement (Fig.28).

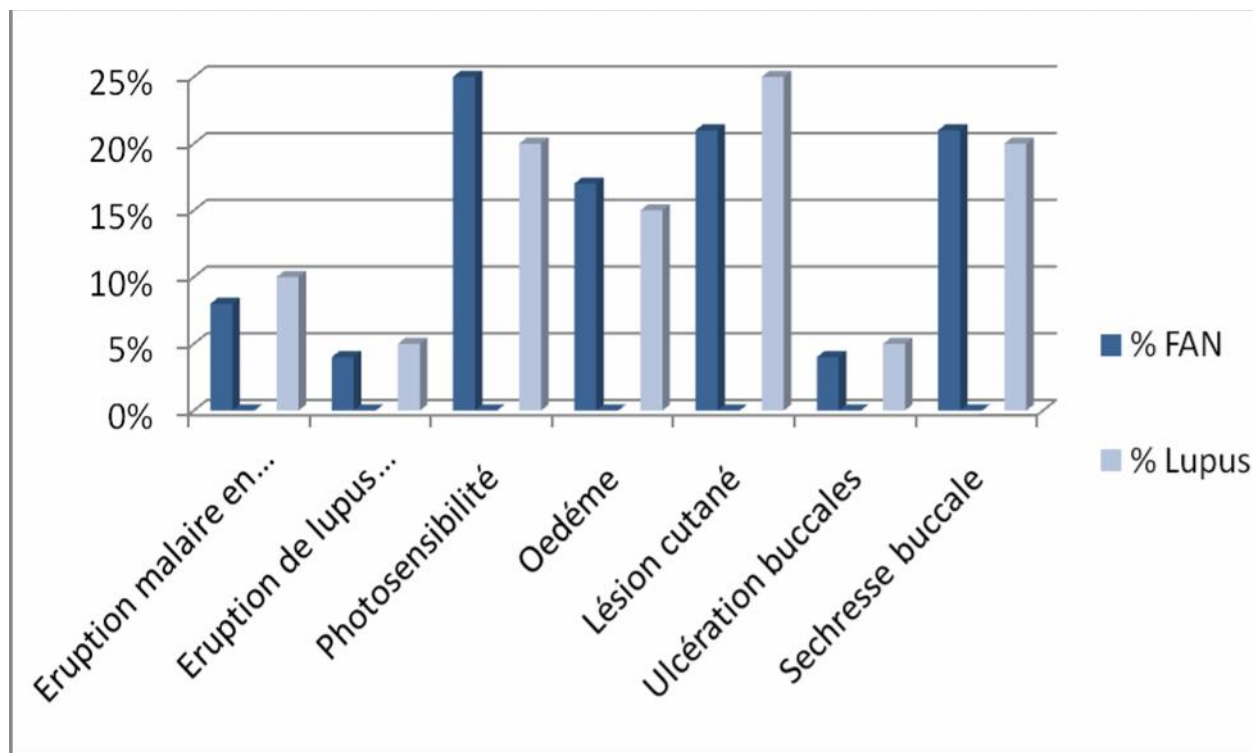


Figure 28: Répartition des patients selon les atteintes cutanéomuqueuse

II.1.7. Repartition des patients selon l'apparition de néphropathie lupique :

Les atteintes néphropathiques chez les patients lupiques sont présentes chez 10% des cas. Elle sont principalement observées chez les patients âgés de 10 à 50 ans avec un pic de fréquence dans la tranches d'âge 30 à 40 ans(Fig29).

Chez les FAN+ ces atteintes sont retrouvées dans 12% des patients et touchent les memes tranches d'ages que le lupus. Parmi les FAN+ la tranches d'âge 0-10 présente également, des atteintes néphrologiques (Fig.30).

Résultats

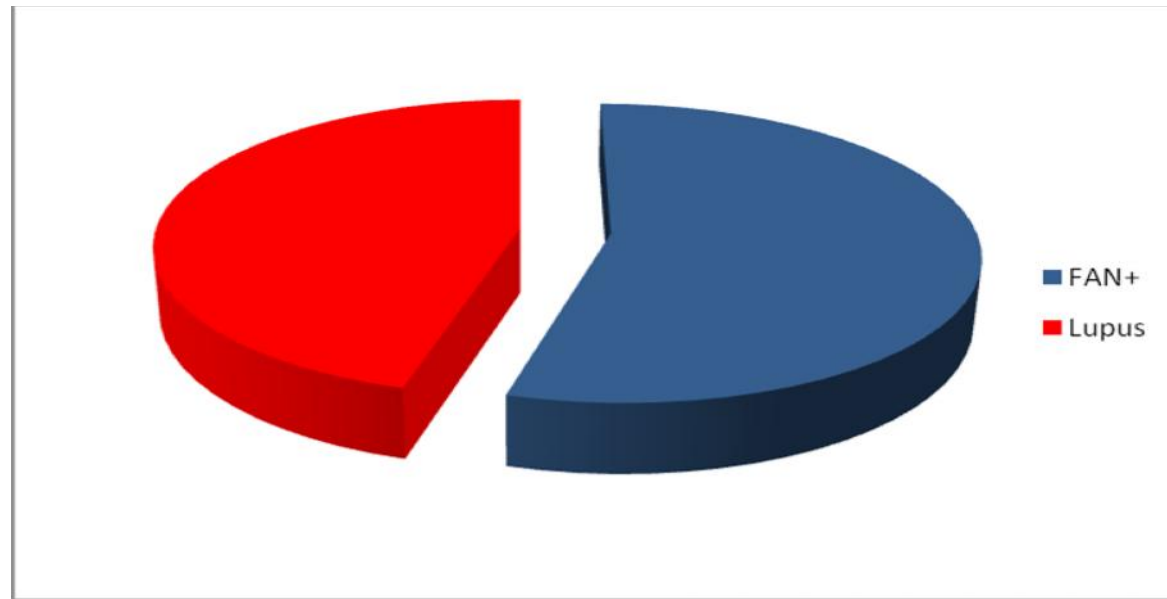


Figure 29: Répartition des patients selon l'apparition de néphropathie lupique

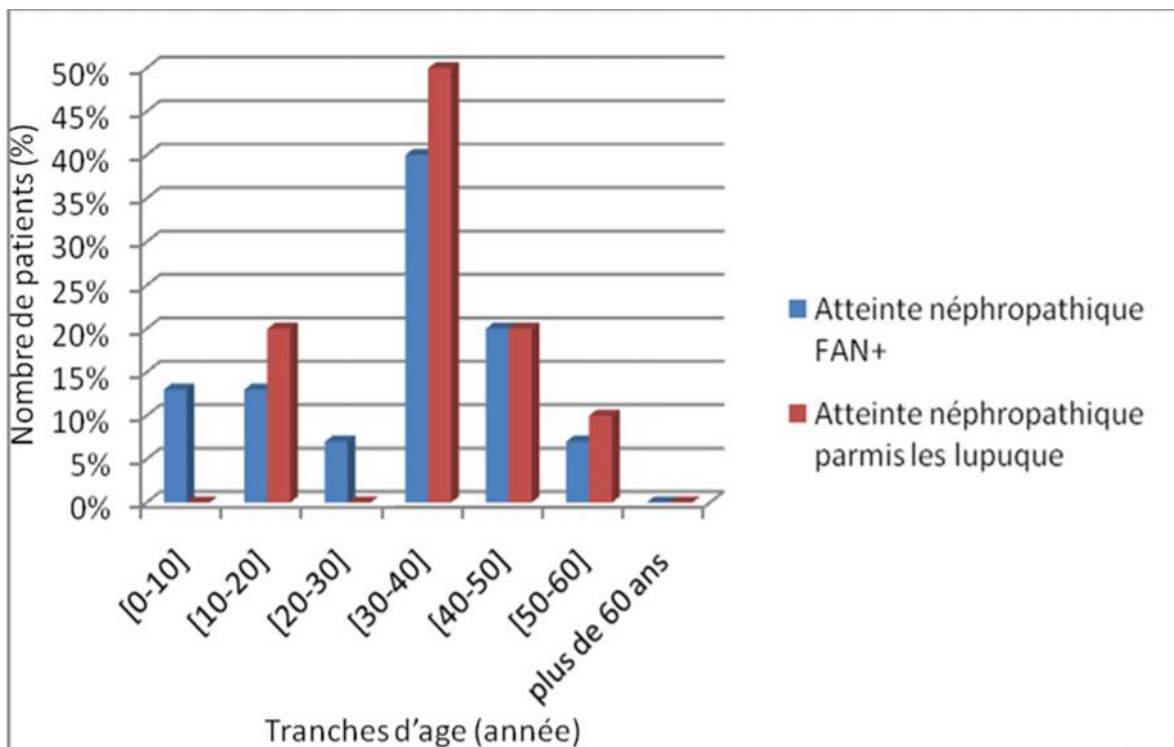


Figure 30: Répartition des néphropathie lupique selon les tranches

II.1.8. Répartition des patients selon les manifestations hématologique:

L'anémie hémolytique et la thrombopénie sont fréquente chez les FAN+ et chez les patients lupiques, Mais l'anémie hémotique semble plus abondante que la thrombopénie (Fig.31), cette dernière est localisée principalement dans les tranches d'âges [20-30] et [50-60] chez les FAN+ (Fig.32), Chez le patients lupique, les anémies touches toutes les tranches d'âges entre 10 et 50 ans alors que la thromboipénie touches uniquement la tranches [20-30].

La tranche [0-10] ne présente plus d'atteintes hématologiques (Fig.33).

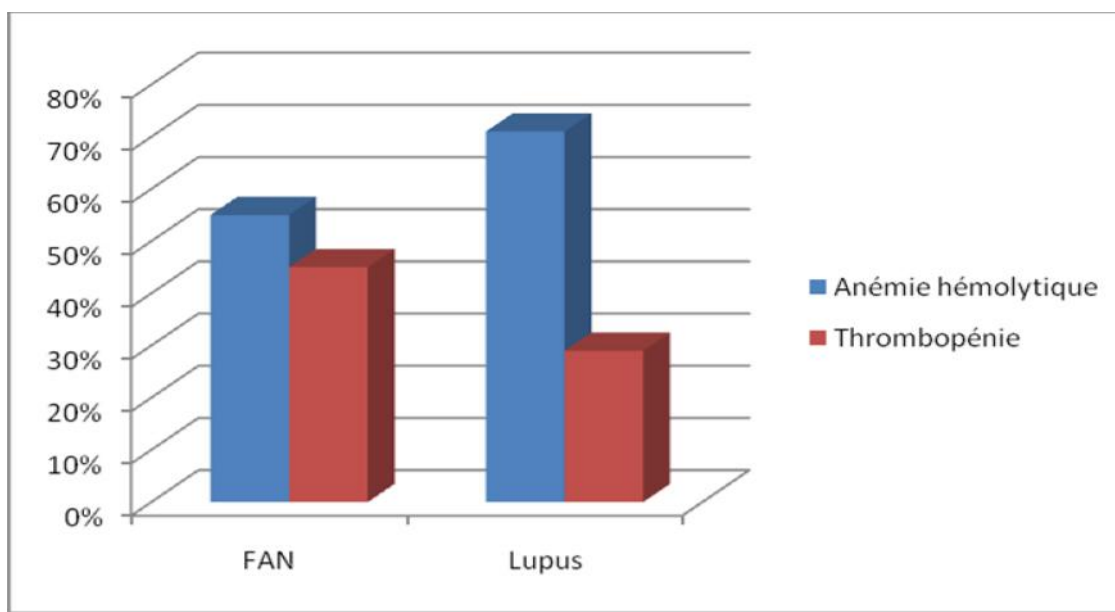


Figure 31: Répartition des patients selon les manifestations hématologique

Résultats

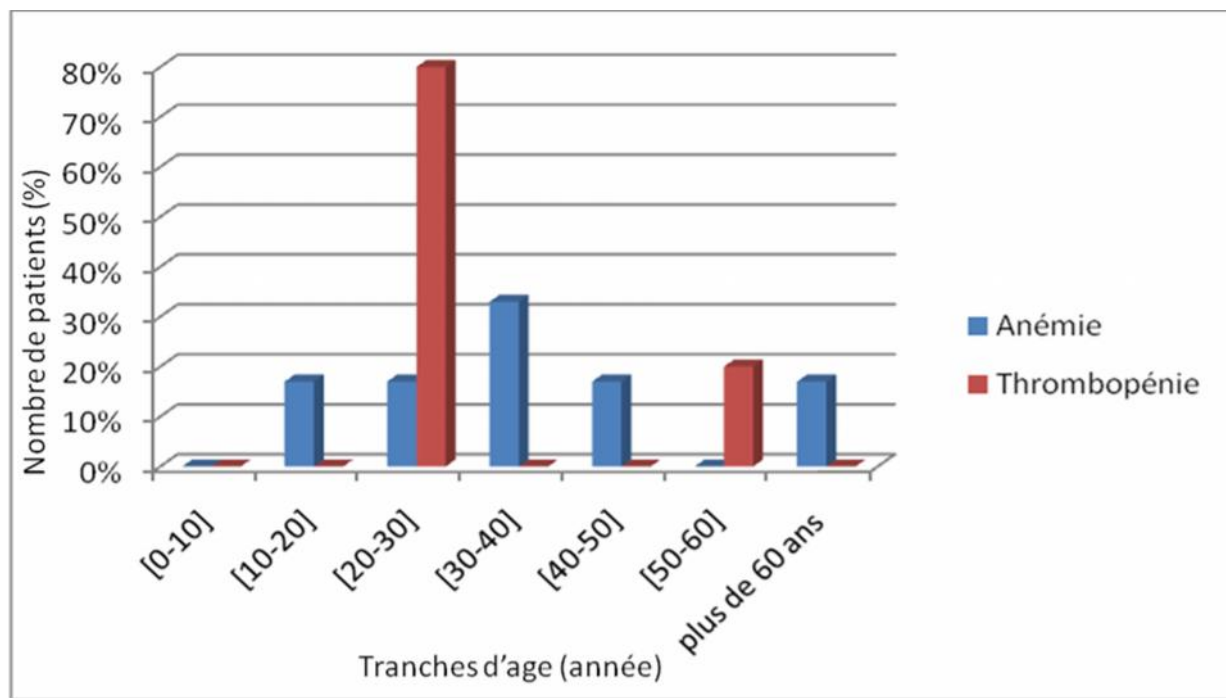


Figure 32: Répartition des manifestations hématologique selon les tranches d'âge chez les patients expriment des FAN+

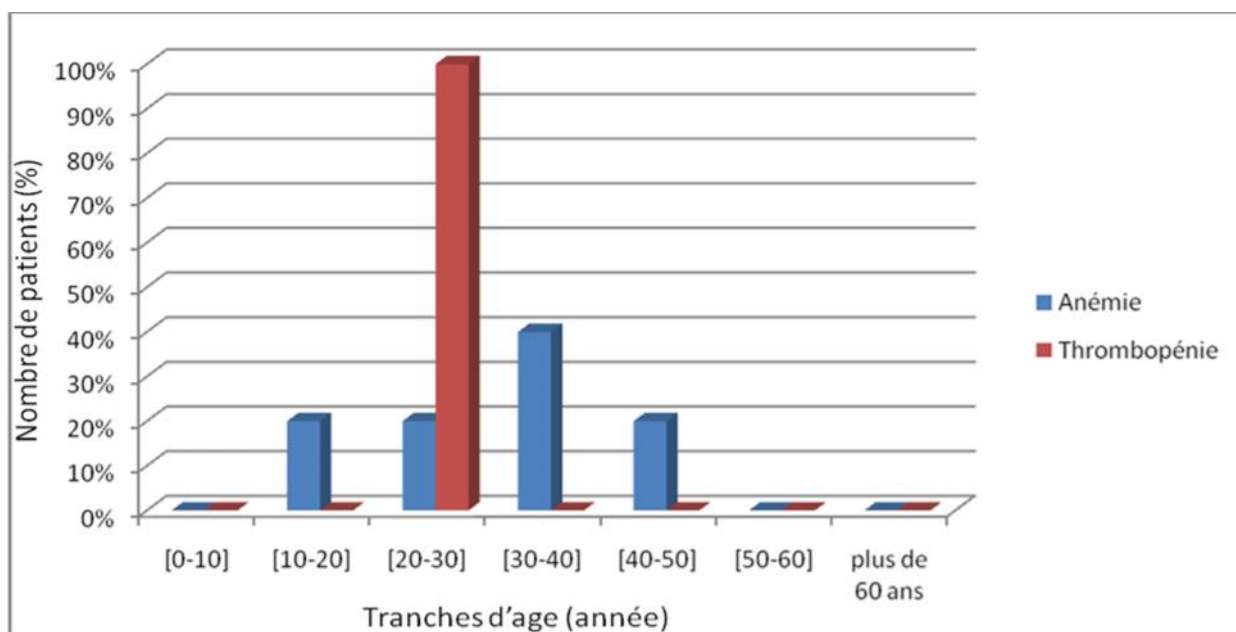


Figure 33: Répartition des manifestations hématologique selon les tranches d'âge chez les patients lupiques

II.1.9. Répartition des patients selon les atteintes de séreuse :

La péricardite est prédominante chez les patients FAN+ et lupiques avec des pourcentages respectivement 75% et 100%, Les ascites sont par contre présente uniquement chez les patients FAN+(Fig.34). Ces deux manifestation touchent principalement les personnes agés, de plus de 50 ans. Les patients FAN+ présente des asites et des pericardites, les premières sont très abondantes dans la tranches d'ages [50-60ans](Fig.35), alors que la dernière est très fréquentes chez les patients agé de plus de 50 ans. La pericardite est aussi la seul manifestations retrouvée chez les patients lupiques, elle est observée chez les patients de plus de 50 ans(Fig.36).

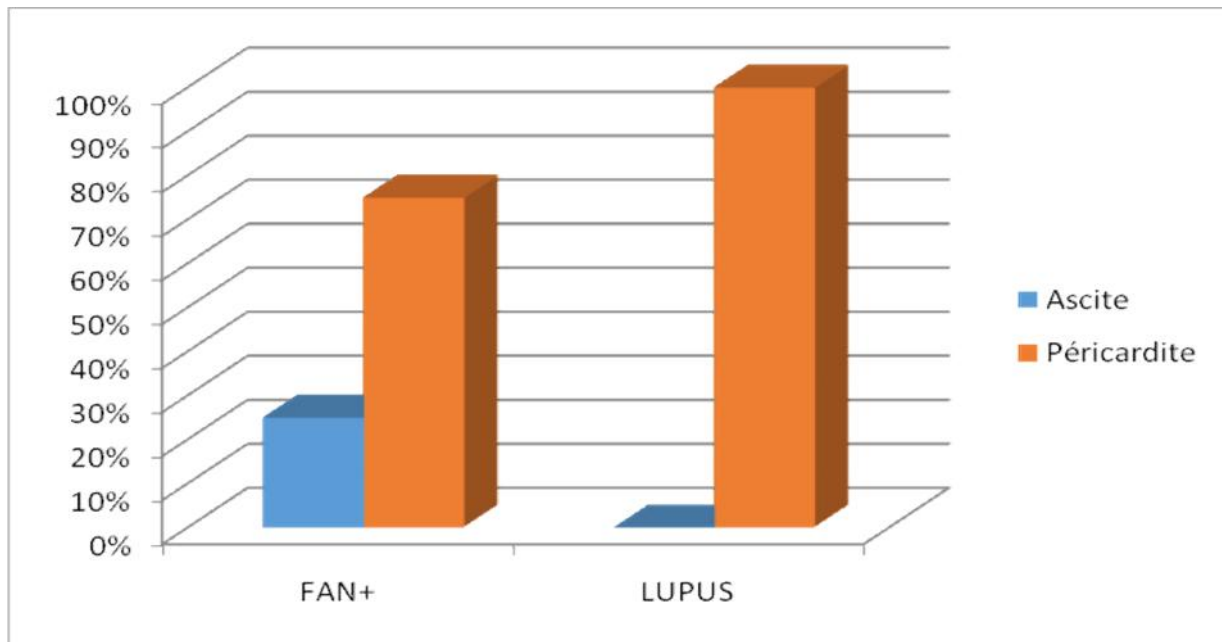


Figure 34: Répartition des patients selon les atteintes de séreuse

Résultats

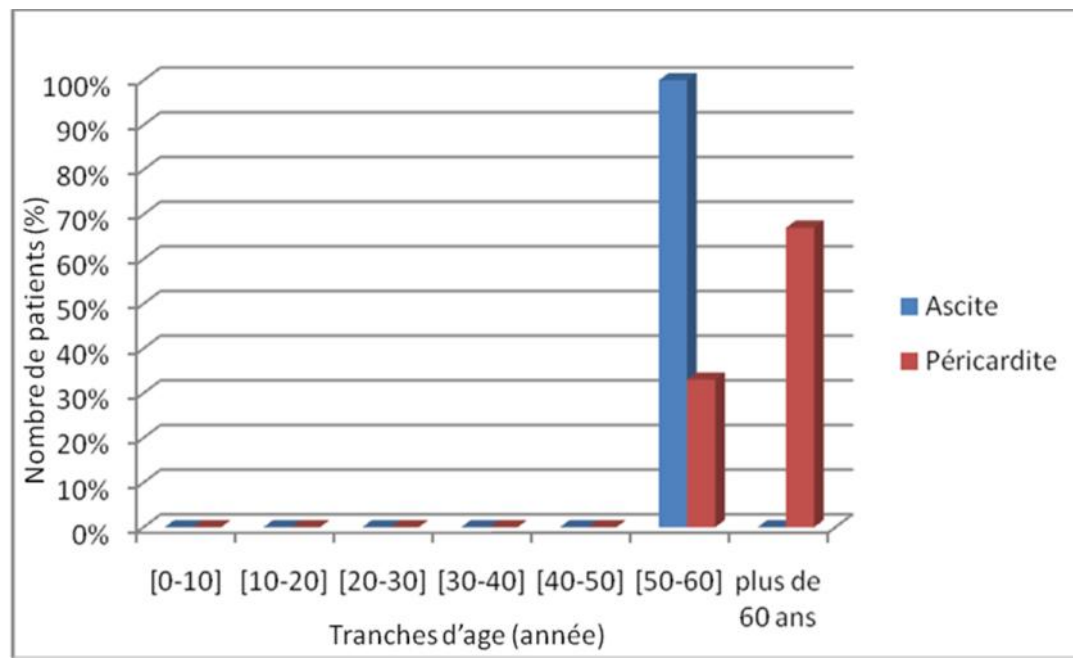


Figure 35: Répartition des atteintes de séreuse selon les tranches d'âge chez les patients exprimant des FAN+

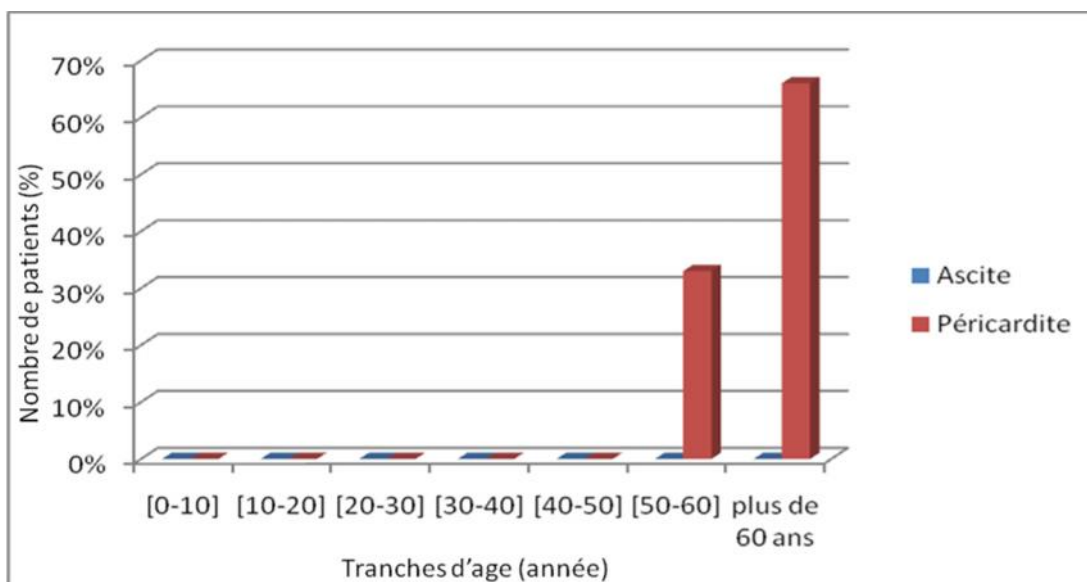


Figure 36: Répartition des atteintes de séreuse selon les tranches d'âge chez les patients lupiques.

II.1.10. Répartition des patients selon d'autres signes généraux:

Les signes généraux les plus trouvés chez patients FAN+ sont le phénomène de Raynaud et la fièvre avec un pourcentage de 26%.

Chez les patients lupiques la fièvre est la plus fréquente avec un pourcentage de 29%, suivie du phénomène de Raynaud (Fig.37).

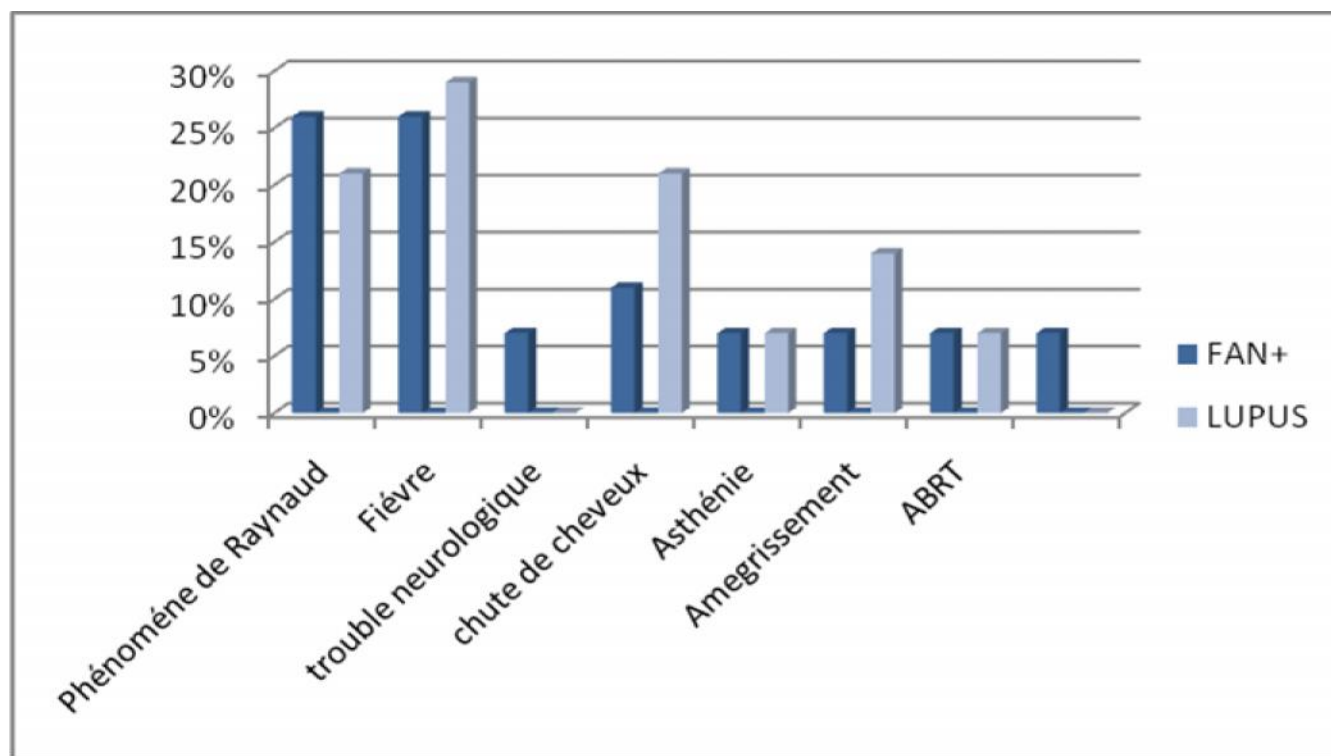


Figure 37: Répartition des patients selon d'autres signes généraux.

II.2.Lecture des lames et détection des anticorps anti nucléaires :

II.2.1.Immunofluorescence indirecte :

La figure 37 représente les résultats de détection d'anticorps anti-DNA natif, anti-Histone et anti-nucléosome chez un patient. On observe une fluorescence homogène et uniforme de tout le noyau des cellules Hep-2 en interphase avec une forte fluorescence des cellules mitotiques ce type de fluorescence est un indicateur de lupus érythémateux systémique.

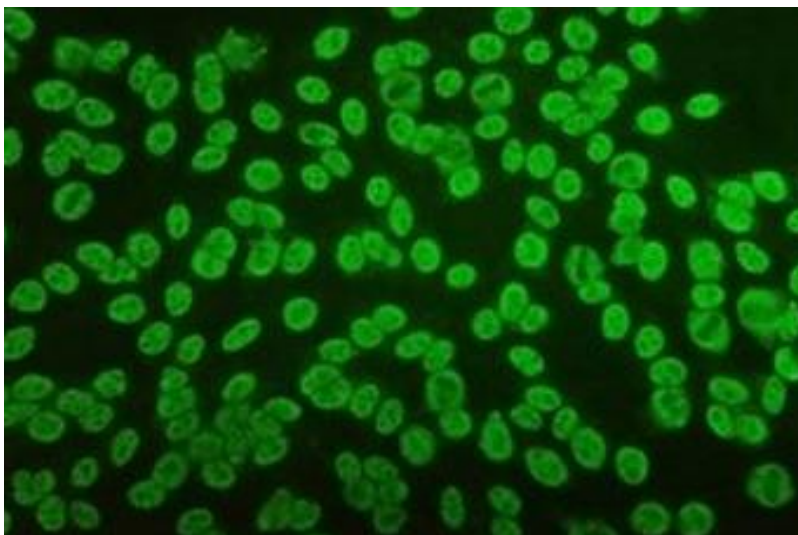


Figure 37: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect homogène.

La figure 38 montre un échantillon de sérum de patients. On observe que la fluorescence se présente sous forme de grains au niveau des noyaux. Les nucléoles ne sont pas marqués, il existe plusieurs taille et formes des grains en fonction de l'antigène réagissant. Ce type de fluorescence est appelé aspect moucheté, il indique la présence des anticorps : RNP, Sm, SSA, SSB, Scl70, qui existe dans le lupus érythémateux, la maladie du tissu conjonctif mixte, le syndrome de sjögren, la polymyosite et à la sclérodermie.



Figure 38: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect moucheté.

Le marquage nucléolaire montre un marquage homogène, qui est souvent associé à un profil fluorescent homogène faible dans le noyau des cellules et un marquage moucheté des nucléoles, des cellules en interphase, qui permet de détecter les chromosomes en mitose. Cet aspect indique la présence des anticorps anti-Pm/Scl associé aux syndromes chevauchants de sclérodermie et de polymyosite/dermatomyosite (fig.39).

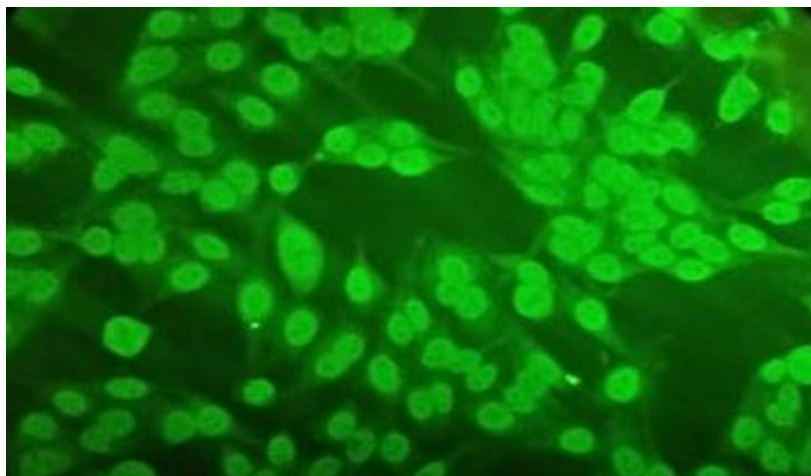


Figure 39: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect nucléolaire.

Résultats

Le sérum du patient suivant montre un aspect centromérique, des points discrets qui s'alignent avec les chromosomes en métaphase (fig. 40). L'anticorps détecté est l'anti-centromère chez les patients atteints de sclérose systémique, particulièrement dans les formes cutanées de la maladie (80%). Occasionnellement dans d'autres maladies conjonctives.

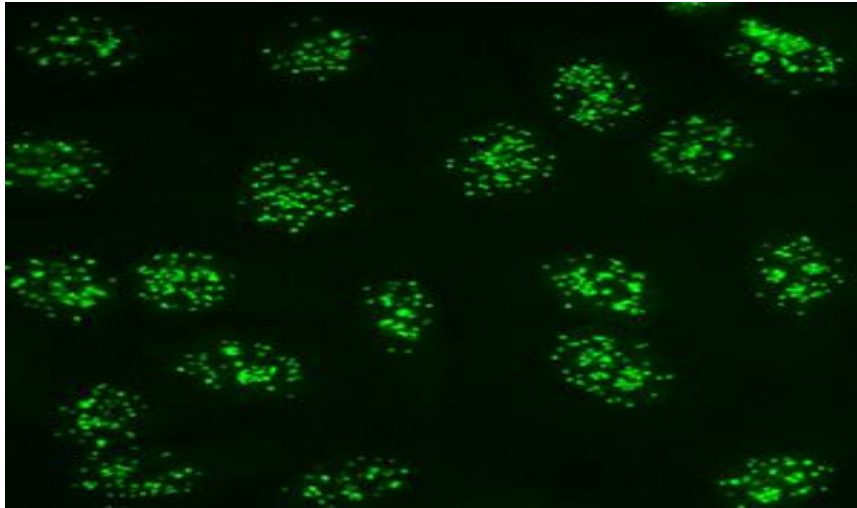


Figure 40: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect centromérique.

Remarque : dans le cas où aucun marquage spécifique n'est observé, le résultat est considéré comme négatif, car le sérum du patient ne contient plus d'anticorps anti nucléaire.

II.2.2 Le test immunodot :

La figure 20 représente le contrôle positif qui doit présenter un cercle de couleur bleue avec un contour nettement délimité (Fig.41).

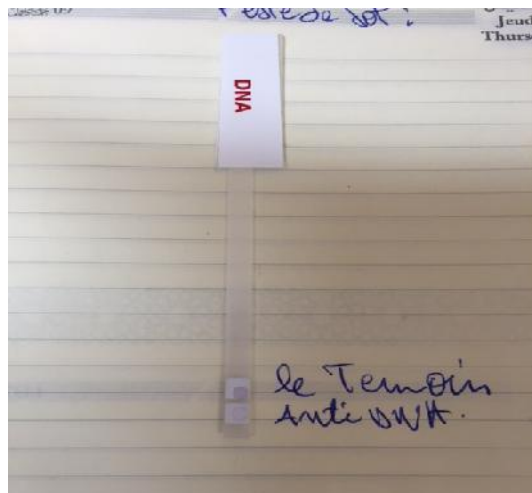
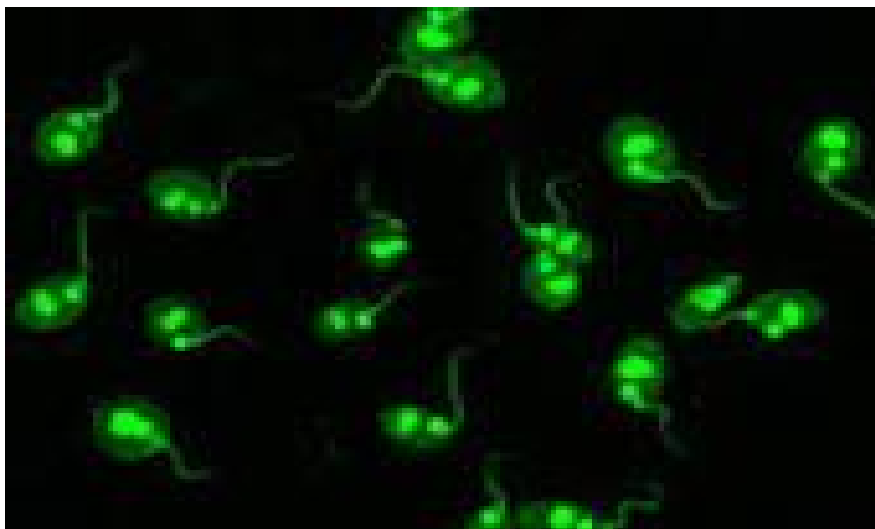


Figure 41: Résultat du test l'immuno-dot

II.2.3. Détection des anti-corps par l'IFI sur *Crithidia luciliae* :

La figure 42 représente les résultats de détection d'anticorps anti-DNA natif sur culture de flagellés, chez un patient, On observe une fluorescence homogène d'une coloration spécifique du kinétoplaste et du noyau, plus forte que celle du contrôle négatif, cette fluorescence indique le lupus érythémateux systémique.



Figur 42: Marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur *Crithidia luciliae* : aspect homogène de DNAn

Discussion

Discussion

Dans notre étude nous avons réalisé une étude comparative entre les maladies exprimant des FAN+ et le lupus. Les FAN+ inclus un ensemble de maladies auto immunes systémiques la sclérodermie, Syndrome de Goujerot-Sjogren, le syndrome de Sharp, le syndrome sec, la connectivité mixte et le lupus.....etc.

Dans notre étude nous avons réalisé une étude rétrospective sur les patients exprimant des FAN+ et des patients lupiques. Cependant nos résultats montrent une prédominance féminine avec un sex ratio de 4,21 chez les FAN+ et 3,78 pour le lupus. La prédominance féminine dans le maladies au immunes et particulièrement dans le lupus est admis par la plus part des auteurs, le sexe ratio varie généralement entre 1,5 et 6 (Letaief et al., 1999). Des études réalisées en Tunisie ont reporté une prédominance, femmes chez les patients lupiques avec un sexe ratio de 1,79 et un âge moyen de 42 ans (Mahfoudh et al. 2010). Aussi, l'étude de Ha-ou-nou & Essaadouni, 2015 au Maroc a reporté que l'âge moyen de l'apparition de la maladie est de 35, 64 ans, ce qui est en accord avec nos résultats ou on a trouvé que le pic de fréquence est localisé dans la tranches d'âge 30 à 40 ans.

La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les œstrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet supprimeur sur la réponse immunitaire. Aussi des taux élevés de 17-beta œstradiol ont été enregistré chez les patientes atteints de polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux disséminé (Cutolo et al, 2006).

Par ailleurs, les FAN appelé encore ANA (Anti Nuclear Nnti bodies) regroupent une variété d'anticorps dirigés contre des constituants nucléaires, anti-DNA, anti-Nucléosome, anti-Histone, anti-Mitochondrie, anti-SSA, anti-SSB ces derniers sont des AC dirigés contre des polypeptides fixés sur de petits ARN appelés YRNA, préférentiellement cytoplasmiques (70 %), mais également

Discussion

nucléaires (30 %), ce sont des marqueurs du lupus, du syndrome de Sjögren systémique (50 à 60 % des cas) et des connectivites indifférenciées. (Meyer, 2002). Nos résultats montrent que l'Anti SSA constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi de l'anti ADN et le SM/ RNP cette prédominance a été rapporté par Schulte-Pelkum et al, 2009. Il est important de signaler que les Anti SSA et Anti SSB sont prédominant chez les hommes alors que anti DNA sont abondant chez les femmes, chose qui n'a pas été reporté dans la littérature.

D'autre part, les SM/RNP et les SM sont des anticorps dirigé contre les protéines 7 (B/B', D1, D2, D3, E, F, G) des antigènes des ribonucléoprotéines U1, U2, U4 and U5 (snRNP) ces AC sont spécifiques au lupus malgré que des taux élevés de ces anticorps sont présents dans la connectivite mixte et leur expression est souvent corrélée à des atteintes rénales (Migliorini et al., 2005).

Les anti histones sont spécifique à 93% pour le lupus (Sun et al. 2008) qui explique le pourcentage élevé de ces anticorps chez les patients lupiques dans notre population. Les AC anti DNA sont présent dans le lupus, mais ils ne sont pas spécifiques à cette maladie, ils sont retrouvés dans toutes les autres maladies ; sclérodermie, Syndrome de Goujerot- Sjogren, le syndrome de Sharp... (Haugbro et al, 2004). Nos résultats indiquent également, que les AC anti-mitochondrial sont exprimés à des pourcentages très élevés dans la tranche d'âge 20 à 30 ans, la perte de la tolérance vis-à-vis de la mitochondrie reste un phénomène peu étudié. Li et al., 2006 ont reporté que l'apparition de ces anticorps anti Mito est souvent lié à des atteintes hépatiques.

Une étude réalisée sur la population chinoise a montré qu'il existe une corrélation entre l'apparition des FAN et les facteurs âge –sexe et les femmes ont plus de prévalence à exprimer des FAN (Ya-Ping Guo et al, 2014) ce qui explique nos résultats. Aussi, la même étude a rapporté que les tranches d'âge 20- 30 ans et 40-50 ont plus de susceptibilité à exprimer des FAN. Ce qui est différent de nos résultats où la fréquence la plus élevée est observée dans la tranche d'âge 30 à 40 ans.

Notre étude a révélé que la tranche d'âge entre 0 et 10 exprime principalement trois types d'AC : SM, anti SM/RNP et des anti ADN. La présence

Discussion

de ces derniers chez l'enfant a été reporté par Bouayed et al., 2016. De manière générale, les FAN ont été retrouvés chez 93,3% de patients d'âge moyen de 12 ans (Bouayed et al., 2016).

Les maladies auto immunes systémiques exprimant des FAN+ sont souvent associées à différentes manifestations cliniques. Parmi lesquelles, l'atteinte rénale qui constitue une des manifestations les plus communes, mais aussi l'une des plus sévères. Nos résultats montrent que l'atteinte rénale est plus fréquente chez les patients âgés entre 30-40 ans que ce soit pour les FAN+ ou les patients lupiques, ces résultats sont en accord avec ceux de Seligman et al., 2001 qui ont reporté l'apparition de néphropathie à 33 ans et le sexe masculin est plus touché. Ces mêmes auteurs rapportent que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %), africaine (40-50 %) ou caucasiennes (20 %). (Seligman et al., 2001). Alors que dans notre population le pourcentage des patients présentant des atteintes rénales ne dépasse pas 10%.

La prédisposition à développer une glomérulonéphrite au cours d'un lupus ou maladies auto immunes semble influencée par de multiples facteurs génétiques ; polymorphismes du MCP-1, des récepteurs FcγRIIa et RIII (Seligman et al., 2002) impliqués dans l'élimination des complexes immuns solubles ou immunologiques comme la présence d'anticorps Anti-ADN et anti-C1q (Karras & Martinez, 2005).

Notre étude montre que l'anémie hémolytique et la thrombopénie constituent les atteintes hématologiques les plus abondantes chez FAN ou chez les patients lupiques avec des pourcentages 40% et 80% respectivement et la tranche d'âge 20 à 30 ans semble la plus touchée. La tranche de moins de 10 ans ne présente plus de manifestations hématologiques.

L'atteinte hématologique était reportée lors de l'étude de Ha-ou-nou, & Essaadouni, 2015 au Maroc, ces atteintes sont présentes dans 81,1 % des cas lupiques, la lymphopénie dans 69,2% des cas, la splénomégalie a été objectivée chez 13 % des patients, 5,8 % des patients avaient une anémie hémolytique auto-

Discussion

Immunes, 24 % avaient une leucopénie. Une autre étude réalisé par Oubelkacem et al, 2015 a signalé que la lymphopénie était présente chez 58 % des patients, alors que 18 % d'entre eux avaient une thrombopénie.

Concernant les autres manifestations telle que les atteintes des séreuses, dans notre population, sont principalement chez les sujets âgés que se soit pour le lupus ou pour les maladies auto immunes systémiques FAN+, ce qui est en accord avec l'étude de Chen et al, 2012.

Conclusion

Conclusion et perspectives:

Notre étude a été menée dans le but de réaliser une étude rétrospective transversale sur les maladies auto immunes systémiques exprimant des FAN+, en générale, et sur le lupus érythémateux disséminé en particulier.

Les résultats ont révélé une prédominance féminine avec un sex ratio de 4,21 chez les FAN+ et 3,78 chez les patients lupiques, la majorité des patients ont une fréquence d'âge de 30 à 40 ans ou on a remarqué des différents signes cliniques parmi lesquelles, les atteintes rénales, l'anémie hémolytique et la thrombopénie qui constituent les atteintes hématologiques les plus abondantes chez les FAN+ ou chez les patients lupiques avec des pourcentages 40% et 80% respectivement. Les autres manifestations telles que les atteintes des séreuses sont principalement détectées chez les sujets âgés que se soit pour le lupus ou pour les maladies auto immunes systémiques FAN+

L'analyse sérologique nous a permis de déterminer la présence ou non des FAN (anti-DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti Sm /RNP ...). Nos résultats ont montré que l'Anti SSA constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi de l'anti ADN et le SM/ RNP. Les Anti SSA et Anti SSB sont prédominant chez les hommes alors que anti DNA sont plus abondant chez les femmes.

Cependant, l'immunofluorescence indirecte reste à l'heure actuelle la meilleure technique de dépistage pour la plupart des auto-anticorps.

D'après nos résultats, la détection des FAN+ serait à un grand intérêt pour diagnostic et pour une immuno-surveillance des patients afin de freiner l'évolution des maladies auto-immunes systémiques.

A l'avenir, il serait intéressant de continuer cette étude en se concentrant sur les différents types d'anticorps et leurs corrélations avec les différents paramètres âges, sexes. Aussi, d'explorer d'autres exprimant des FAN+.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

A . MATHIAN.2013.REVUE DE MEDCINE INTERE. 12-20.

A. Karras. 2012. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *Presse Med.* 41: 260-266.

A. Rahman and D. A. Isenberg. 2008. Systemic lupus erythematosus, *N Engle J Med.* 358:929-939.

Aarden LA, de Groot ER, Feltkamp TE. 1975. Immunology of DNA. Crithidia luciliae, a simple substrate for the detection of anti-dsDNA with immunofluorescence techniques. *Ann. NY Acad. Sci.* 254: 505-515.

Abid. M, Ayadi. H, Chabchoub. G, Maalej. A, Mnif. M, Charfi. N. 2006. Étude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie.* 67:591-595.

Achour. A, Jamin. C, Olivier. J, Youinou. P. Les lymphocytes régulateurs. Une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *Médicale.* 2014. 43:18-26.

AMOURA Z et PIETTE JC. 2007. Traitement du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne.* 28 : 306-309.

Amoura. Z, Arnaud. L, Mathian. A. 2014. Physiopathologie du lupus systémique: le point en 2014. *Médecine Interne.* 35: 503-511.

André Mariage,Patrice Cuyenet. 2007. Corporéité et famille.p119.

Anis Mahfoudh, Aida Khaled, Olfa Chtourou, Monia Kharfi, Faten Zeglaoui, Becima Fazaa, Mohamed R. Kamoun. 2010 . Le Lupus Erythémateux Chronique : 104 cas tunisiens. *LA TUNISIE MEDICALE .* 88 (10) : 742 – 745.

Armengol. G, Bellien. J, Benhamou. Y, Gomez. E, Joannidès. R, Lévesque. H, Richard.V. 2014. Évaluation de la fonction endothéliale au cours des maladies auto-immunes. *Médecine Interne.* 35:512-523.

Références Bibliographiques

Atouf. O, Benseffaj. N, Brick. C, Essakalli. M, Ouadghiri. S. 2012. Valeur diagnostique des auto-anticorps dans les maladies auto-immunes Immuno-analyse. *Biologie Spécialisée.* 27:233-236.

Banchereau J, Pascual V, Type I. 2006. Interférons in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity.* 25:383-92.

Birgit Reipert. 2004. « Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women » *The Journal of Men's Health & Gender .* 1(4): 334-340.

Bonnotte. B. 2004. Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Médecine Interne.* 2: 648-658.

Borchers, A. T., S. M. Naguwa. 2010. "The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus." *Autoimmun Rev.* 9(5): 277-87.

Bussone G, Hachulla E, Sibilia J. 2009. Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *La Presse Médicale.* 201 – 206.

Bussone.G, Mouthon.L, Kaveri S.V, Regent.A. 2009. Auto-immunité humorale et cellulaire: de la physiologie à la pathologie. *Médecine interne.* 30:1-8.

Chamoux. A, Delévaux. I. 2013. Aumaître Stress et auto-immunité. *Médecine Interne.* 34: 487-492.

Chantal André, Frédéric Batteux, Sophie Desplat-Jego, Marie Agnès Dragon-Durey, Sylvain Dubucquoi, Guy Gorochov, Lionel Prin. 2013. Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité. *Médecine interne.* 30:1-8.

Chevallier A, Beauvillain C, Carrère F. 2006. Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. *Rev Fr Lab.* 384: 59-70.

Christian Marcelli, ELSEVIER, MASSON. 2015. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. *Rhumatologie.* 82: 14-17.

Chulla.E et Hatron P-Y. 2006. Lupus érythémateux aigu disséminé. Dans *Détecter les maladies systémiques auto-immunes.* : Elsevier Masson. 49-61.

Colangelo K, Haig S, Bonner A, Zelenietz C, Pope J. 2011. Self-reported flaring varies during the menstrual cycle in systemic lupus erythematosus compared

Références Bibliographiques

with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 50(4) : 703-8.

Cotin-Bordes.C, Lazaro E, Pellegrin.J-L.2013. Lupus érythémateux systémique : de la physiopathologie au traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 30(12) :9-13.

Cotton. A, Hachulla. E, Launay. D, Lefebvre. G, Mouly. J. 2013. Chapitre 7 Maladies systémiques et vascularites. *Imagerie Musculosquelettique*. 41: 219-258.

Couzi L. 2007. Predominance of CD8 + T lymphocytes among periglomerularinfiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 56: 2 362-2 370.

Crispin JC, Kyttaris VC, Terhorst C, Tsokos GC.2010. T cells as therapeutic targets in SLE. *Nat RevRheumatol*. 6 (6): 317-25.

Cutolo M., Capellino S., Sulli A., Serioli B., Secch ME., Villaggio B., Straub RH. 2006. Estrogens and Autoimmune Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1089: 538-547.

Davidson A, Diamond B. 2001. Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*. 345:340-50.

Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. 2004. Management of the obstetric anti phospholipid syndrome. *ArthritisRheum*. 45-57.

Dighiero.G, Oppezzo.P. 2004. Auto anticorps, tolérance et auto-immunité. *Pathologie Biologie*. 51: 297-304.

Doulg et Analg . 2007. universités de limoges,Traitement du lupus érythémateux systémique par ritixumab. 106 – 590.

E. Peart, M.E. Clowse . 2014. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature *CurrOpinRheumatol*. 26: 118–123.

Emile. C. 2010. Quand demander les auto-anticorps dans les maladies systémiques. Comment les interpréter. 443: 14-5.

Ernerudh. J, Nilsson. B, Skogh. T, et al. 2006 .Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun*. 27: 281-8.

Références Bibliographiques

Fatima Zahra Ha-ou-nou¹, & Lamiaa Essaadouni .Fréquence, implication clinique et valeur pronostique de la lymphopénie au cours du lupus érythémateux systémique : étude cas témoin ,African Medical Journal.

Fritzler MJ, Rattner JB, Konrad K, Humbel RL, Meurer M, Ten EM, Shonfled Y. 2000. Autantigens and antibodies Diagnostictools and clues to andrestanding autoimmunity. 67: 591-595.

Grossans.E et Sibillia.J. 2006. Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme. Revue du Rhumatisme, 114-116.

Guan-Liang Chen, Deng-Ho Yang, and Wen-Hsiu Hsu. 2012. *Chylous Ascites and Pleural Transudate: Rare Presentations in Systemic Lupus Erythematosus in Old Age* Case Reports in Immunology. Article ID 390831, 3 pages.

Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. 2008. Point prevalence ofcardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. J Rheumat, [Magazine Article].30-36.

Hannedouche. 2007. Lupus Généralités.thèses (problème méthodologique dans le développement clinique d'un immun modulateur dans le lupus). 61-64.

HAYEM G. 2005. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme. 72(6): 563-571.

Holligsworth PN,James B, Peter, Yahuda Shoenfeld. 1996. Antinuclear antibodies ,autoantibodies ,Elsevier .

Huck. S, Zouali. M. 1996 .Facteurs liés au sexe et pathologies auto-immunes. Annales de l'Institut Pasteur / Actualités. 7: 143-146.

J. Chomel , M. Aymard , J.P. Allard , C. Bouvet . 1982. Le diagnostic rapide des infections à virus respiratoire syncytial (RS) par le titrage des IgM sériques (immunofluorescence indirecte). 133: 59-66.

JacquesThèze. 2015. *La Force du système immunitaire : Vers de nouveaux traitements des plus grandes maladies*, Éditions Odile Jacob. p320.

Jenny. 1991 From Immunology Letters 1991 May. 28(2): 91-99.

Références Bibliographiques

K Haugbro, J C Nossent, T Winkler, Y Figenschau, O P Rekvig. 2004. Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity *Ann Rheum Dis.* 63: 386–394.

K. Bouayed, N. Echcharaï, N. Mikou. 2016. Le lupus érythémateux systémique juvénile : expérience marocaine d'une unité de rhumatologie pédiatrique. *Journal de pédiatrie et de puériculture* .

Karras A, Martinez F. 2005. Rein et lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme* 72 : 162–167.

Klein RS, Sayre RM, Dowdy JC, Werth VP. 2009. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus, *Auto-immun Revu.* 8 (4): 320-4.

Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. 2006. Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. p284.

Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Vole BT. 2006. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103: 198-549.

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus 2011. Update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol.* 65 (6): 179-93.

L. Guillevin. 2009. Immunosuppressive and immunomodulator treatment of severe systemic lupus, *Ann Med Interne (Paris).* p 109.

L. Arnaud; Z. Amoura. 2012. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. 29: 181-189.

Lebien TW, Tedder TF. 2008. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood.* 112 (5) : 1570-80.

Letaief H, El Euch D, Mokni M, Trojjet S, Ben Osman A. 1999. Lupus érythémateux chronique : à propos de 206 cas. *Nouv Dermatol.* 18:34-36.

Li CH, Xu PS, Wang CY, Zou GL. 2006. Increased serum aminotransferases associated with anti-mitochondrial antibodies in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune liver disease, *Clin Chim Acta.* 365: 135–42.

Références Bibliographiques

Marielle Sanmarco, Nicole Fabien . 2008. Anticorps anti-C1q et néphropathies lupiques. 36–37.

MATHIAN A. 2007. Physiopathologie du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne.* 28 : 298-301.

Melnicoff MJ. 1993. Immunofluorescence methods for microscopic analysis. En : Howard GC ed. *Methods in Nonradioactive detection* .Appleton et lange.

Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In : **Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC.** 2006. *Les maladies systémiques*. Paris : Flammarion-Médecine Sciences. 131–368.

MEYER O. 2009. Critères de classification : mode d'emploi pour le diagnostic du lupus systémique. ET un syndrome des anti phospholipides. 23 -28.

Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. 2005 Feb. Autoimmunity, Anti-Sm and anti-RNP antibodies. 38(1): 47-54.

Morel J, Gottemberg JE, Sibilia J, and Combe B. 2007. Le Lymphocyte B : cible privilégiée des maladies auto-immunes. *Revue du Rhumatisme*. [Magazine Article]. 43- 50.

Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. 2009. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 10: 373–9.

N.Oubelkacem¹, Z. Khammar¹, M. Atassi, R. Berrady, S. Rabhi, W. Bono. 2015. L'atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de médecine interne.* 36: 100–211.

Nagata.S , Hanayama.R , Kawane.KA 2010. AUTO IMMUNITY AND THE CLEARANCE OF DEAD CELLS. 140:619- 30.

Olivier Meyer. 2008. Actualités sur les anti SSA/Ro et anti SSB/La. 153 (8): 520-529.

P. Schneider. 2006. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation, *Curr Opin Immunol.* 126 – 130.

Pasteur.G . 1982. « A classificatory review of mimicry systems », *Annual Review of Ecology and Systematics*, 13: 169–199.

Références Bibliographiques

Peter Parham. 2003. Système immunitaire. p 313.

Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, Brown EJ, Harley JB, James JA.Aberrant. 2009. Epstein-Bar viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 8 (4): 337-42.

Roldan.JF,Brey.RL. 2007 May. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2: 109- 15

Saurat.J.2009.UNIVERSITECLAUDE–BERNARD LYON (medcinepharmacie) /étude et gestion d'un cas de lupus érythémateux cutané chronique chez une jument et comparaison avec le lupus érythémateux cutané de l'homme. p 30.

Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. 2009. “Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system,” *Autoimmunity Reviews.* 8 (7): 632–637.

Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. 2002. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med.* 112:726–69.

Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H. 2001. The Fcγ3 receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non- Caucasians. *Arthritis Rheum.* 44: 618–25.

Somers E, Magder LS, Petri M. 2002. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 76- 82.

Subra,H. W. Bates.2004. « *Contributions to an insect fauna of the Amazon valley – Lepidoptera: Heliconidae* », *Transactions of the Entomological Society*, Londres. 23: 495-566.

Subra. J. 2004. Silice et auto-immunité. *Française des Laboratoires.* 23-25.

Sun XY, Shi J., Han L., Su Y., LI ZG. 2008. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 22(4): 271-277.

Sylvie FANFANO, Françoise Jauzein , 2008. immunité vaccination. 37 :111.

Références Bibliographiques

Tron. F. 2004. Les auto-anticorps comme biomarqueurs. La Presse Médicale. 43:57-65.

Vera- Recabarren MA, Garcia- Carrasco M, Ramos- Casals M, Herrero C. 2010. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus : clinical and immunological study of 270 patients. Br J Dermatol. 1: 91- 101.

Villard JF, Bloch-Michel C, Neau-Cransac M, Taupin JL, Garrigue S, MiossecV. 2007. HLA-DR expression on lymphocyte subsets as a marker of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. ClinExpImmunol. 125 3 : 485-91.

WEILL B et BATTEUX F. Janvier 2010. HAS / Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades. 17-18.

Ya-Ping Guo, BS, Chun-Guang Wang, MD, Xin Liu, MS, Yi-Qian Huang, BS. 2014. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in the General Population of China: A Cross-Sectional Study. Current Therapeutic Research. 76:116–119.

Résumé

Résumé :

L'objectif de ce travail est de réaliser dans un premier lieu, une étude épidémiologique rétrospective sur des patients atteints de maladies auto immunes systémiques exprimant des anticorps anti nucléaires (FAN) et du lupus érythémateux disséminé comme un exemple de ces maladies. Ensuite nous avons procédé à l'analyse des caractéristiques cliniques et du profil des auto-anticorps antinucléaires de 172 patients de l'Est Algérien. Les anticorps antinucléaires (FAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte (pour détection anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) et par les techniques Immuno dot (DNA/DOT) et Crithidia luciliae (pour la détection des anti-ADNn). Les résultats épidémiologiques révèlent que l'âge le plus touchés par ses maladies était entre 30 et 40 ans avec une prédominance féminine et un sex-ratio de 4.21 chez les patients exprimant des FAN+ et 3.78 chez les patients lupiques. Nos résultats ont montré également que l'Anti SSA constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi de l'anti ADN et le SM/ RNP. Les Anti SSA et Anti SSB sont prédominant chez les hommes alors que anti DNA sont plus abondant chez les femmes. Les maladies auto immunes systémiques exprimant des FAN+ sont souvent associées à différentes manifestations cliniques. Parmi lesquelles, les atteintes rénales, les atteintes hématologiques dont les principales retrouvés dans notre population FAN+ ou lupiques sont l'anémie hémolytique et la thrombopénie qui présentent des pourcentages 40% et 80% respectivement. La tranche d'âge 20 a 30ans semble être la plus touché par ces manifestation. Les autres manifestations telles que les atteintes des séreuses sont principalement exprimés chez les sujets âgés que se soit pour le lupus ou pour les maladies auto immunes systémiques FAN+.

Mots clé : Anticorps anti nucléaire, lupus érythémateux disséminé, Immunofluorescence, Immuno-dot, épidémiologie.

Résumé

Abstract:

The objective of this work is to achieve a first, a retrospective epidemiological study of patients with systemic autoimmune diseases expressing nuclear antibodies (FAN) and systemic lupus erythematosus as an example of these diseases. Then we analyzed the clinical characteristics and antinuclear autoantibody profile of 172 patients of eastern Algeria. Antinuclear antibodies (FAN) were detected by the indirect immunofluorescence technique (for detecting anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) and Immuno dot techniques (DNA / DOT) and Crithidia luciliae (for the detection of anti-DNA). Epidemiological findings show that age most affected by his disease was between 30 and 40 years with a female predominance and a sex ratio of 4.21 in patients expressing FAN + and 3.78 in SLE patients. Our results also showed that the Anti SSA is the type most abundant antibody followed by anti DNA and SM / RNP. Anti Anti SSA and SSB are predominant in men while anti DNA are more abundant in women. Systemic autoimmune diseases expressing FAN + are often associated with different clinical manifestations. Including, kidney damage, the haematological disorders whose main found in our FAN + or SLE population are hemolytic anemia and thrombocytopenia which are percentages 40% and 80% respectively. The age group 20 to 30 years seems to be the most affected by these events. Other events such as violations of the serous are mainly expressed in the elderly that is for lupus or systemic autoimmune diseases FAN +.

Keywords: anti-nuclear antibodies and systemic lupus erythematosus, Immunofluorescence, Immuno-dot, epidemiology.

Résumé

الهدف من هذا العمل هو بداية تحقيق دراسة وبائية بأثر رجعي مرضى يعانون من أمراض المناعة الذاتية العامة تظهر جسام المضادة النووية (FAN) والذئبة الحمامية الجهازية (SLE) كمثال على هذه الأمراض. قمنا بتحليل الخصائص السريرية والأجسام المضادة ا 172 مريضا في شرق الجزائر. (FAN) بواسطة تقنية -المناعي غير المباشر (anti-SSA, anti Sm,anti-RNP anti-SSB بواسطة التقنية المناعية (DNA / DOT) وشعورية خشفية (ant-dsDNA). تظهر النتائج الوبائية هذه الأعراض هو بين 30 40 بنسبة جنس مقدارها 4.21 في المرضى الذين يظهرون + FAN 3.78 . أظهرت النتائج إليها أيضا إلى أن SSA هو نوع الأجسام المضادة الأكثر يليها SM / RNP . SSA SSB هي الغالبة في الرجال بينما المضادة الحمض النووي هي . غالبا ما ترتبط أمراض المناعة الذاتية العامة المظهرة + FAN بمظاهر سريرية مختلفة. الكلى، واضطرابات دموية. الرئيسية موجودة في منطقتنا + FAN SLE السكان هم ونقص الصفائح التي 40 80 . ويبدو أن الفئة العمرية بين 20 30 هي أكثر المتضررين من هذه الأحداث. يتم التعبير عن الأحداث الأخرى مثل انتهاكات مصلي أساسا المصابين أمراض المناعة الذاتية الذين يظهرون + FAN.

: أجسام مضادة النووية والذئبة الحمامية الجهازية، المناعي، المناعية نقطة، وعلم الأوبئة.

Etude épidémiologique et biologiques des maladies auto immunes exprimant des facteurs anti nucléaires: particularité du lupus.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en
Immunologie moléculaire et cellulaire, Oncologie.

L'objectif de ce travail est de réaliser dans un premier lieu, une étude épidémiologique rétrospective sur des patients atteints de maladies auto immunes systémiques exprimant des anticorps anti nucléaires (FAN) et du lupus érythémateux disséminé comme un exemple de ces maladies. Ensuite nous avons procédé à l'analyse des caractéristiques cliniques et du profil des auto-anticorps antinucléaires de 172 patients de l'Est Algérien. Les anticorps antinucléaires (FAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte (pour détection anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) et par les techniques Immuno dot (DNA/DOT) et Crithidia luciliae (pour la détection des anti-ADNn). Les résultats épidémiologiques révèlent que l'âge le plus touchés par ses maladies était entre 30 et 40 ans avec une prédominance féminine et un sex-ratio de 4.21 chez les patients exprimant des FAN+ et 3.78 chez les patients lupiques. Nos résultats ont montré également que l'Anti SSA constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi de l'anti ADN et le SM/ RNP. Les Anti SSA et Anti SSB sont prédominant chez les hommes alors que anti DNA sont plus abondant chez les femmes. Les maladies auto immunes systémiques exprimant des FAN+ sont souvent associées à différentes manifestations cliniques. Parmi lesquelles, les atteintes rénales, les atteintes hématologiques dont les principales retrouvés dans notre population FAN+ ou lupiques sont l'anémie hémolytique et la thrombopénie qui présentent des pourcentages 40% et 80% respectivement. La tranche d'âge 20 à 30ans semble être la plus touché par ces manifestation. Les autres manifestations telles que les atteintes des séreuses sont principalement exprimés chez les sujets âgés que se soit pour le lupus ou pour les maladies auto immunes systémiques FAN+.

Mots clés : Anticorps anti nucléaire, lupus érythémateux disséminé, Immunofluorescence, Immuno-dot, épidémiologie.

Laboratoire de recherche : Laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine

Jury d'évaluation :

Président du jury : RAHMOUNE Houria (MAA - UFM Constantine),
Rapporteur : ELOUAR Ibtissem (MCA - UFM Constantine),
Examineur : MECHATI Chahinez (MAA - UFM Constantine).

Date de soutenance : 29/06/2016