

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie animale

قسم: 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 moléculaire et cellulaire.

Intitulé :

Intérêt des techniques immunologiques et examens biologiques dans le diagnostic du lupus érythémateux systémique.

Présenté et soutenu par : *BOUCHAAR Oumeima*

Le : 30/09/2019

BOUCHEMAL Ikram Belkis

Jury d'évaluation:

Président du jury : **ELOUAR Ibtissem**

(MCA- UFM Constantine)

Rapporteur : **AGGOUN Cherifa**

(MCB- UFM Constantine)

Examineur : **MESSAOUDI Sabar**

(MAA- UFM Constantine)

***Année universitaire
2018 - 2019***

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 **Aggoun Cherifa** qui nous a aidés 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 Guettari Chaouki, Dr Mazghouni, Dr Bensalem** et tout le personnel du service de médecine interne surtout **Abd El Hak, Zaki et Akram** qui nous ont beaucoup aidé et encouragé, Nous tenons aussi à remercier tout le personnel du laboratoire d'immunologie et d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine pour les informations utiles dans notre travail et pour votre disponibilité.*

*Nous tenons à remercier Mme **Elouar Ibtissem** 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.*

*Mr **Messaoudi Sabar** est vivement remercié d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.*

*Nous tenons à remercier tous ceux qui ont aidé de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire que **DIEU** vous récompense pour le service rendu.*

Dédicace...

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail...

A mes très chers parents (Farouk et Khadidja)

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Votre prière et votre bénédiction m'ont été
d'un grand secours tout le long de ma vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde
reconnaissance. J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance et votre sacrifices.*

Puisse, Dieu tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères et sœurs...

Youcef, Romaissa, Malek et Sidra

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

A ma famille...

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

A mes amies...

*Merci à tous mes amis avec qui je partage des moments de ma vie au fil du temps, batoul, rayene, radja,
malika, amina, nihad, sabrina, karima, tarek, abd el hak, akram, zaki, mehdi.*

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

BOUCHEMAL Ikram Belkis

Dédicace...

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail...

A nos très chers, respectueux et magnifiques parents (Mourad et Malika)

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes très chers frères et sœurs (Aya, Ghoufrane, Louai et mes toutes petites belles jumelles Oulfa et Anfel)

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous aime beaucoup...

A ma famille...

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

A mes amies...

Merci à tous mes amis avec qui je partage des moments de ma vie au fil du temps : ikram, rayene, radja, amira, karima, amina, nihad, sabrina, mehdi, bilel, abd el hak, akram, zaki.

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

Ce mémoire.

BOUCHAAR Ourmeima

Sommaire

- Liste des figures et tableaux
- Liste des abréviations

Partie bibliographique

Introduction	01
I. Les maladies auto-immunes et le lupus érythémateux systémique	02
1. Auto-immunité physiologique.....	02
2. Lupus érythémateux systémique.....	03
2.1. Définition	03
2.2. Historique	03
2.3. Epidémiologie	04
3. Physiopathologie du LES.....	04
3.1 Immunopathologie	05
3.2 Susceptibilité génétique.....	08
3.3 Facteurs environnementaux.....	08
3.4 Facteurs hormonaux	10
4. Manifestations et diagnostique du LES.....	10
4.1. Manifestation cliniques	10
4.2. Manifestations biologiques	15
4.3. Autres anomalies immunologique.....	18
5. Evolution et pronostic du LES	20
6. Traitement du LES.....	20

Sommaire

Partie pratique

I. Patients.....	23
II. Méthodes	23
1. Paramètres épidémiologiques.....	24
2. Paramètres biologiques.....	24
2.1 Paramètres hématologiques	24
2.1.1 Formule numération sanguine (FNS).....	24
2.1.2 Taux de la prothrombine (TP).....	25
2.2 Paramètres inflammatoires	25
2.2.1 Vitesse de sédimentation.....	25
2.2.2 La protéine C-réactive.....	26
2.3 Paramètres biochimiques	28
2.3.1 La protéinurie	28
2.4 Paramètres immunologiques	28
2.4.1 Electrophorèses des protéines sériques	28
2.4.2 Recherche des anticorps antinucléaires (AAN)	29
III. Résultats et discussion	35
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	52
Résumé	62

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme de l'immunité	02
Figure 2 : Patient lupique	04
Figure 3 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.....	06
Figure 4 : Physiopathologie du lupus érythémateux systémique	09
Figure 5 : Main de Jaccoud : déformation des Doigts sans synovite	11
Figure 6 : Érosions de la muqueuse linguale.....	11
Figure 7 : Ostéonécrose tête humérale	11
Figure 8 : Infarctus multiples des deux genoux	11
Figure 9 : Vespertilio : éruption érythémateuse Émiettée en ailes de papillon.....	12
Figure 10 : Erythème des doigts et des Paumes des mains	12
Figure 11 : Photosensibilité.....	12
Figure 12 : Radiographie thoracique face : pleuropéricardite.	13
Figure 13 : Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous- Clavière gauche.....	13
Figure 14 : Photographie d'un automate (NFS)	24
Figure 15 : Photographie d'un automate (TP).....	25
Figure 16 : Photo représentant la technique de la VS	26
Figure 17 : Photos représentant les étapes de la CRP : (A) Dépôt d'échantillons et réactifs ; (B) Mélange des réactifs ; (C) Balancement de la lame pendant 2min ; (D) Résultats	27
Figure 18 : Profil électrophorétique normal.....	29
Figure 19 : Les étapes de l'immunofluorescence indirecte sur les cellules Hep-2	30
Figure 20 : Préparation de la lame substrat : (A) Préparation des réactifs et échantillons ; (B) dépôt des échantillons et du contrôle sur la lame.....	30
Figure 21 : Incubation de la lame.....	31
Figure 22 : Lavage de lame substrat : (A) Rinçage ; (B) Séchage ; (C) Lavage.....	31
Figure 23 : Addition du conjugué fluorescent : (A) Dépôt de réactif IgG FITC/Evans ; (B) incubation	31
Figure 24 : Protozoaire <i>Crithidia luciliae</i>	32
Figure 25 : Les étapes d'IFI sur <i>Crithidia luciliae</i> : (A) Incubation ; (B) Addition du conjugué ; (C) lavage ; (D) séchage.....	33
Figure 26 : Répartition des patients selon le sexe	35
Figure 27 : Répartition des patients par tranches d'âge	36
Figure 28 : Répartition des patients selon les antécédents	37

Liste des figures

Figure 29 : Interprétation des manifestations hématologiques	38
Figure 30 : Répartition des patients selon le taux de la prothrombine.....	39
Figure 31 : Répartition des patients selon le taux de la VS	40
Figure 32 : Répartition des patients selon le taux de la CRP	41
Figure 33 : Répartition des patients selon le taux de la protéinurie	42
Figure 34 : Répartition des patients selon le taux des protéines sériques	43
Figure 35 : Profil inflammatoire à l'électrophorèse.....	44
Figure 36 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN.....	44
Figure 37 : Résultats du bilan immunologique en pourcentage	45
Figure 38 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'IFI sur des cellules Hep-2 : aspect homogène G (250-400x)	46
Figure 39 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'IFI sur des cellules Hep-2 : aspect moucheté G (250-400x)	47
Figure 40 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'IFI sur des cellules Hep-2 : aspect nucléolaire G (250-400x)	48
Figure 41 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'IFI sur des cellules <i>Crithidia luciliae</i> G (250-400x)	48

Liste des tableaux

Tableau 1 : Anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique18

Tableau 2 : Anomalies immunitaire observés dans LES19

Tableau 3 : Les dilutions préparées pour la méthode semi-quantitative de la CRP28

Liste des abréviations

AAN: Anticorps Anti-Nucléaire

AC: Anticorps

ACR: American College of Rheumatology

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique

ADP : Adénopathie

Ag: Antigène

AHM : Anémie Hypochrome Microcytaire

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

Anti-RNP: Anticorps Anti-Nucléo Protéine

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

Anti-Scl-70: Antitopoisomérase I

Anti-Sm: Anti-Smith

APL : Antiphospholipide

APS: Anti-Paludéens de Synthèse

ARN: Acide Ribonucléique

BCR: B-Cell Receptor

CPA : Cellule Présentatrice D'antigène

CRP : Protéine C-Réactive

DC : Cellules Dendritiques

FAN : Facteur Antinucléaire

GN : Glomérulonéphrite

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine.

HTA : Hypertension Artériel

IFI : Immuno-Fluorescence Indirect

IFN α : Interféron α

IgG : Immunoglobuline G

IL-2 : Interleukine 2

IV : Intra-Veineuse

LB : Lymphocyte B

LES : Lupus Erythémateux Systémique

Liste des abréviations

LT : lymphocyte T

LT : Lymphocytes T

LTc : lymphocyte T cytotoxique

LTc : Lymphocytes T cytotoxiques

MAI : Maladie Auto-Immune

MH : Manifestations Hématologique

SAPL : Syndrome des Antiphospholipides

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

TCA : Temps de Céphaline Activée

TCR: T-Cell Receptor

Th1: Lymphocyte helper 1

Th17: Lymphocyte helper 17

Th2: Lymphocyte helper 2

TLR: Toll-Like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TP : Taux de la Prothrombine

Treg : T-regulatory

UV : Ultraviolet

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe, chronique. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (**Tsokos, 2011**).

En effet la meilleure connaissance physiopathologique de la maladie lupique, l'identification de critères d'évolutivité de la maladie, l'avènement des corticoïdes et l'utilisation des immunosuppresseurs a considérablement modifié le pronostic du lupus érythémateux systémique (LES) ces 50 dernières années (**Hachulla, 2013**).

De même 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 (**D'Cruz et al., 2007**).

Cependant le lupus érythémateux systémique (LES) est caractérisé, cliniquement, par l'association de manifestations protéiformes et, biologiquement, par la présence constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau (les anticorps antinucléaires) AAN (**Pijnenburg et al., 2017**).

Des études épidémiologiques ont montrés que le LES affecte de manière prédominante la femme jeune, avec un sex-ratio de neuf femmes pour un homme (**McCarthy et al., 1995**). La maladie du lupus érythémateux systémique est associée à différents manifestations cliniques parmi lesquelles, les manifestations cutanées, articulaires, hématologiques, rénales, cardiovasculaires, neurologiques, digestives (**Meyer, 2013**).

Malheureusement, en Algérie on a constaté le manque de la documentation épidémiologique, y'a que des rapports vulgaires, malgré que le lupus est considérée comme une maladie rare, et elle est même une des premières causes de mortalité des femmes dans le monde. Ce manque revient à la qualité des techniques utilisées, cependant, ils ont récemment adopté des techniques sensibles et spécialisés pour un diagnostic bien visé.

C'est dans ce contexte nous avons réalisé une étude rétrospective et analytique dont le but est de mettre au point l'intérêt de ces techniques immunologiques et examens biologiques dans le diagnostic du LES.

Revue bibliographique

Revue bibliographique

I. Les maladies auto-immunes et le LES :

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une réponse immune contre l'organisme lui-même, L'auto-immunité n'est donc pas synonyme de MAI, loin s'en faut.

Un ensemble de facteurs intervient dans la survenue d'un syndrome auto-immun. Ces facteurs sont complexes, encore souvent mal identifiés, que ce soit dans les MAI spécifiques d'organes ou dans les MAI systémiques et souvent chroniques comme le lupus érythémateux systémique. Ces MAI sont en général d'origine multigénique, très polymorphes, d'évolutions difficilement prédictibles, dépendantes d'éléments environnementaux (terrain infectieux, déséquilibre du microbiote, habitudes alimentaires, contexte hormonal avec un déséquilibre de prévalence entre femmes et hommes (Dragin, 2017).

1. L'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)**

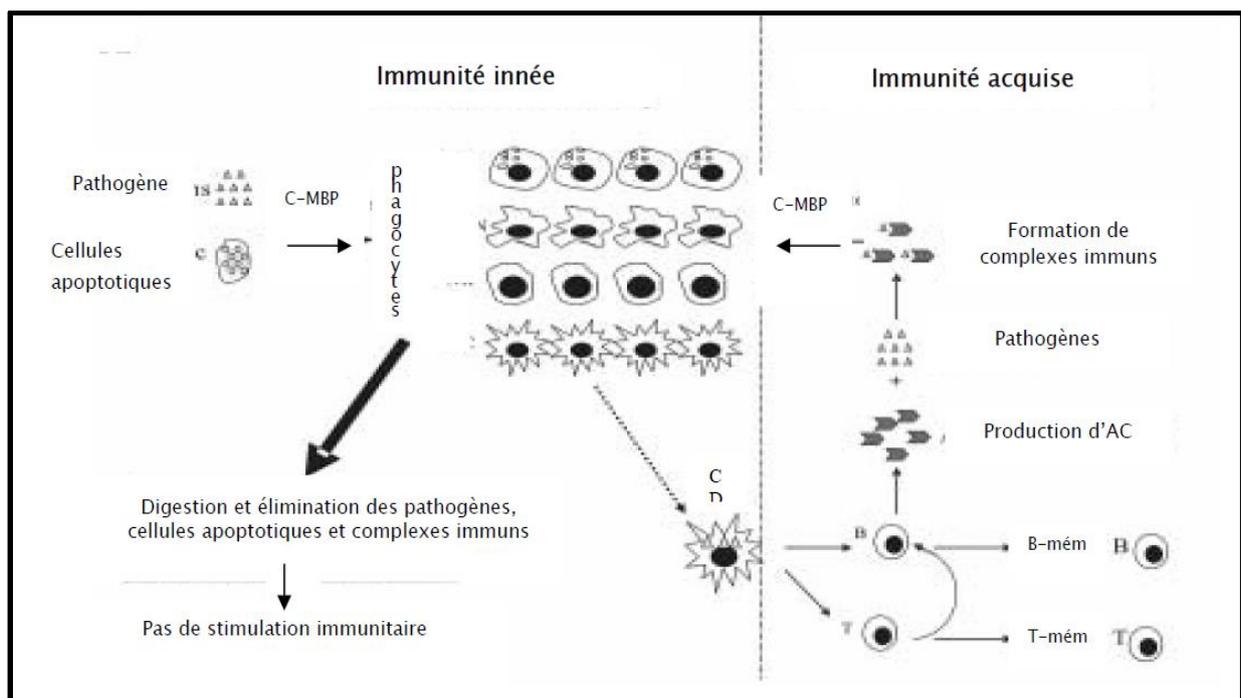


Figure 1 : Mécanisme de l'immunité. (Bouchhab, 2008)

Revue bibliographique

2. Lupus Erythémateux systémique :

2.1. Définition :

Le lupus (loup en latin) érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire de cause inconnue, caractérisée sur le plan biologique par la production de multiples autoanticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certains composants du noyau tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) natif et les nucléosomes. Il est démontré que certains de ces autoanticorps interviennent dans la pathogénie de la maladie, soit en se fixant directement sur leur cible et en activant le complément, soit par l'intermédiaire de complexes immuns circulants ou formés in situ (**Meyer et Kahn, 2000**).

2.2. Historique :

Le lupus a connu plusieurs variations au cours des années : tout d'abord furent décrites les lésions du visage, rattachées au terme «lupus» (loup en latin) à cause de leur aspect et de leur localisation, en effet, l'aspect ulcérant de ces lésions ressemble aux morsures de loup, et leur localisation rappelle le loup qui est un masque de carnaval recouvrant le nez et les pommettes. C'est Bielt qui fut le premier à décrire ces lésions en les qualifiant d'«érythème centrifuge», mais n'a rien publié à ce sujet. (**Grosshans et Sibilis, 2005**). Ce sont ses élèves, Cazenave et Schédel, qui vont publier ses leçons en 1828 dans un abrégé pratique des maladies de la peau, régulièrement mis à jour (**Martin, 2003**).

En 1845, Hebra, utilise l'expression «ailes de papillon», et Cazenave introduit le terme de «lupus érythémateux» en 1851, ensuite en 1904 Jadassohn, introduit l'adjectif «systémique», en référence à l'atteinte multiviscérale accompagnant l'atteinte cutanée, initialement remarquée par Kaposi en 1872 puis décrite par William Osler (**Kohn-Kapozsi, 1872**).

En 1948, Hargraves découvre la cellule LE, (**Hargraves et al., 1948**), ensuite en 1957, Cepellini (**Cepellini et al., 1957**), et Seligmann (**Seligmann, 1957**) découvrent l'existence des anticorps anti-DNA natifs, signature biologique caractéristique de l'affection.

Finalement, des avancées cliniques ont été réalisées avec une meilleure connaissance des complications de la maladie, notamment grâce au développement de la biopsie rénale dans les années 60. Polak et Pirani établissent les corrélations anatomo-cliniques au cours des néphropathies lupiques, au cours des années 1954-1959 (**Cameron, 1999**).

Revue bibliographique

2.3. Epidémiologie :

La prévalence mondiale du lupus dans la population caucasienne est variable : de 10 à 60 cas pour 100 000 habitants. Les États-Unis sont le pays le plus touché, avec une prévalence bien supérieure à la moyenne mondiale c'est-à-dire autour de 100 cas pour 100 000 habitants. Les autres régions du globe fortement concernées sont l'Asie et l'Amérique du Sud. (Arnaud, 2012).

3. Physiopathologie du LES :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. Sa présentation clinique est polymorphe, caractérisée par l'inflammation de différents tissus/ organes, principalement la peau, les articulations, les reins, les séreuses, le système nerveux central et les cellules sanguines.

L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme. (Shlomchik *et al.*, 2001). (Fig 2)

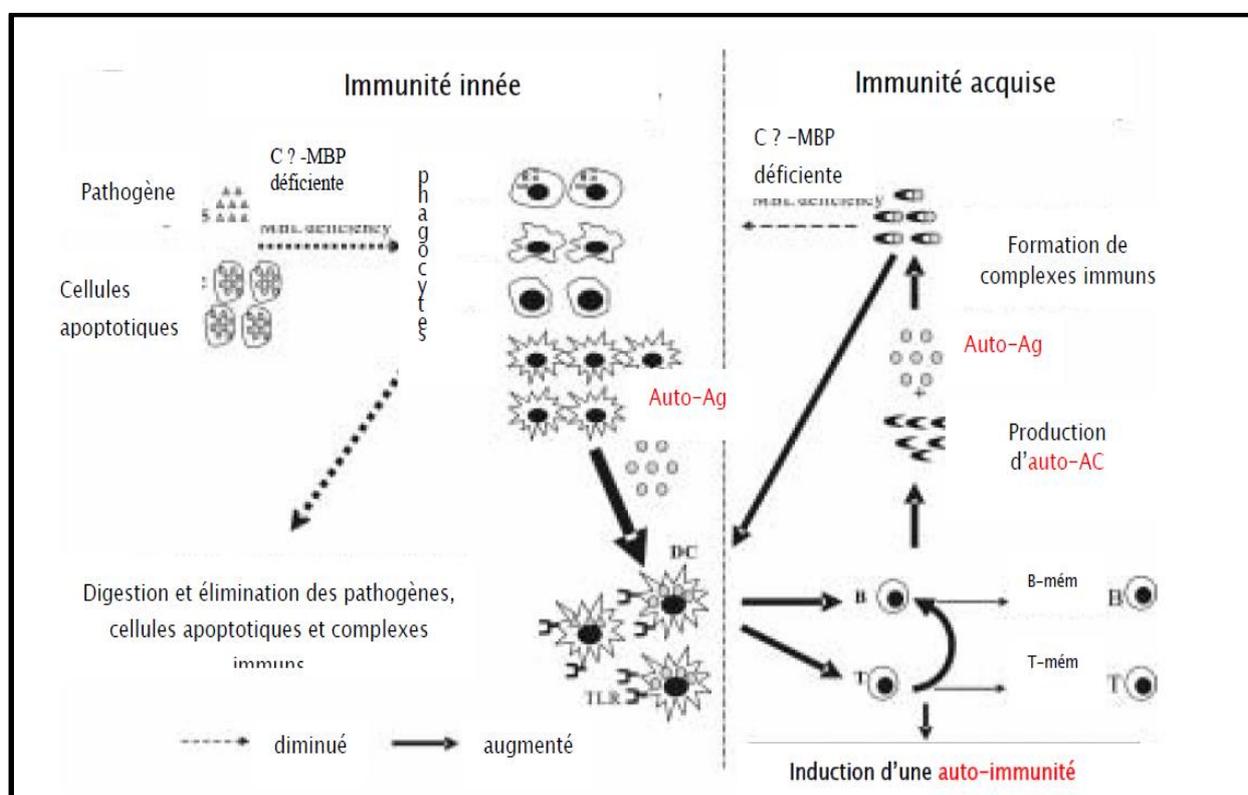


Figure 2 : Patient lupique (Bouchhab, 2008).

Revue bibliographique

3.1. Immunopathologie :

3.1.1 Anticorps antinucléaires :

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est l'anomalie immunologique quasi-constante du lupus systémique. Ces anticorps peuvent être dirigés contre de nombreux constituants de la chromatine et différents antigènes nucléaires solubles. Cependant, les auto-anticorps antinucléaires caractéristiques du lupus systémique sont les anticorps de haute affinité dirigés contre l'ADN double brin, d'isotype G et comportant de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une production par activation lymphocytaire B sous l'influence d'un antigène et de lymphocytes T. D'autres auto-anticorps peuvent être trouvés chez les patients : antiplaquettes, anti-C1q, anti- α -actinine, antiphospholipides et anti- β 2 glycoprotéine 1 (**Hahn, 1998**).

3.1.2 Causes directes de l'inflammation tissulaire :

À de rares exceptions près dans lesquels les auto-anticorps peuvent directement causer, par leur simple fixation sur leur cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire (anticorps anti-NMDA, anticorps anti-cellule hématopoïétique, anticorps anti-SSA et BAV congénitaux), les auto-anticorps sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns. Les complexes immuns sont des complexes moléculaires constitués d'auto-anticorps fixés à des auto-antigènes. Les complexes immuns se déposent dans les tissus, activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire avec recrutement in situ de cellules inflammatoires. Ce mécanisme semble particulièrement important dans la genèse de la glomérulopathie lupique. Les autres acteurs immunitaires directement impliqués dans la génération des lésions tissulaires sont les lymphocytes T CD4 et CD8 et des cytokines, telles que les interférons alpha ($IFN\alpha$) et gamma ($IFN\gamma$) et le tumor necrosis factor alpha ($TNF\alpha$) (**Mathiana et al., 2013**). (**Fig 3**)

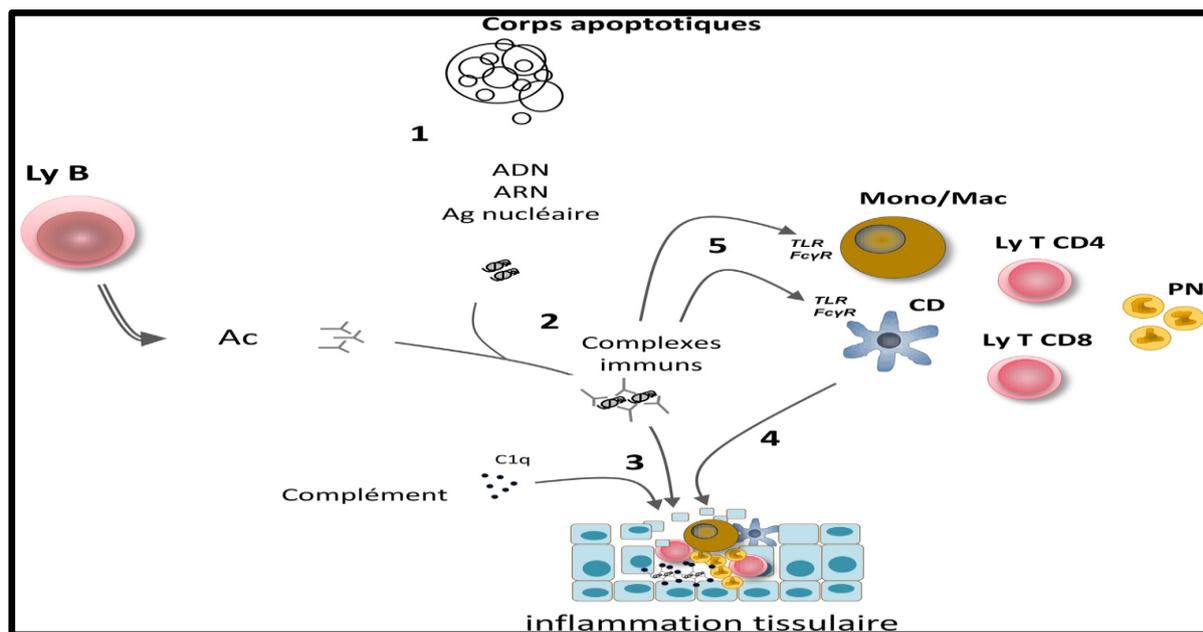


Figure 3 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires (Mathiana *et al.*, 2014)

3.1.3 Principaux acteurs cellulaires du lupus systémique :

➤ Lymphocytes B :

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-sigaux activateurs (le ligand de CD40, le B lymphocyte stimulator [BLyS], les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines. L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

(Dadoui, 2016).

➤ Lymphocytes T :

Les lymphocytes T des patients lupiques sont anormalement activés et résistants à l'anergie et à l'apoptose. Des altérations du récepteur T, de son activation et des voies de signalisation en aval pourraient être à l'origine de ces anomalies (Tsokos, 2011).

Revue bibliographique

Les lymphocytes T infiltrent les tissus et participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation. Les lymphocytes T CD8, par leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques (**Blanco *et al.*, 2005**).

Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes T CD8 et B et de la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN γ) et interleukine-17). D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN γ quand la maladie est active (**Hervier *et al.*, 2011**).

La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité en levant un frein à la réponse immune (**Miyara *et al.*, 2005**).

➤ Les cytokines clefs :

Plusieurs cytokines sont fortement impliquées dans la physiopathologie du lupus systémique. Il s'agit en particulier des IFN α et γ , de BLyS, du monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1) et de l'IL-10. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont les cibles de différentes biothérapies en cours de développement.

(**Bennett *et al.*, 2003**).

➤ Interféron- α

L'IFN- α est la cytokine clef de la réaction auto-immune du lupus. Il existe des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN α chez 95 % des enfants et 70 % des adultes atteints de lupus systémique. (**Bennett *et al.*, 2003**).

Les causes de la surexpression d'IFN α sont partiellement connues : anomalies génétiques, infections virales, complexes immuns et acides nucléiques. L'IFN α active de nombreuses cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes B. Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B (**Mathian *et al.*, 2011**).

➤ B-lymphocyte stimulator :

BLyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocyte.

Revue bibliographique

Les modèles murins transgéniques et les données sur le lupus humain ont clairement montré que BLYS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus murin et humain. (Vincent *et al.*, 2012).

➤ Monocyte chemoattractant protein 1 :

MCP-1 est une chimiokine impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes au cours des atteintes rénales et cérébrales du lupus systémique (Amoura *et al.*, 2003).

3.2. Susceptibilité génétique :

Quelques mutations monogéniques sont associées au développement d'un lupus systémique. C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Une étude a rapporté le cas de deux patients japonais porteurs de mutation hétérozygote sur le gène de la DNase 1 (Yasutomo *et al.*, 2001).

Il faut cependant insister sur la rareté de ces formes monogéniques de lupus. Jusqu'à présent, la majorité des études génétiques concluait à une origine polygénique du lupus systémique(15%), les loci et les gènes identifiés pouvant être regroupés en cinq catégories : cellules dendritiques et systèmes des interférons ; fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal; transformation des complexes immuns et immunité innée ; cycle cellulaire, apoptose et métabolisme Profil épidémiologique, clinique, biologique Et thérapeutique du lupus érythémateux systémique cellulaire ; régulation de la transcription.(Tsokos, 2011).

3.3. Facteurs environnementaux :

Certains facteurs externes favorisent le développement du lupus systémique : rayons ultraviolets, micro-organismes, quelques médicaments, estrogènes et silice. Dont les mécanismes impliqués sont multiple.

Les rayons ultraviolets favorisent l'apoptose des kératinocytes et l'excès de production des corps apoptotiques. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurales (mimétisme moléculaire) avec les auto-antigènes SSA et Sm. L'hydralazine et le procainamide, deux médicaments responsables de lupus induit, inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire. Les estrogènes agissent à différents

Revue bibliographique

niveaux, notamment sur les lymphocytes B et T pour favoriser la réponse auto-immune.

(Mathiana *et al.*, 2013)

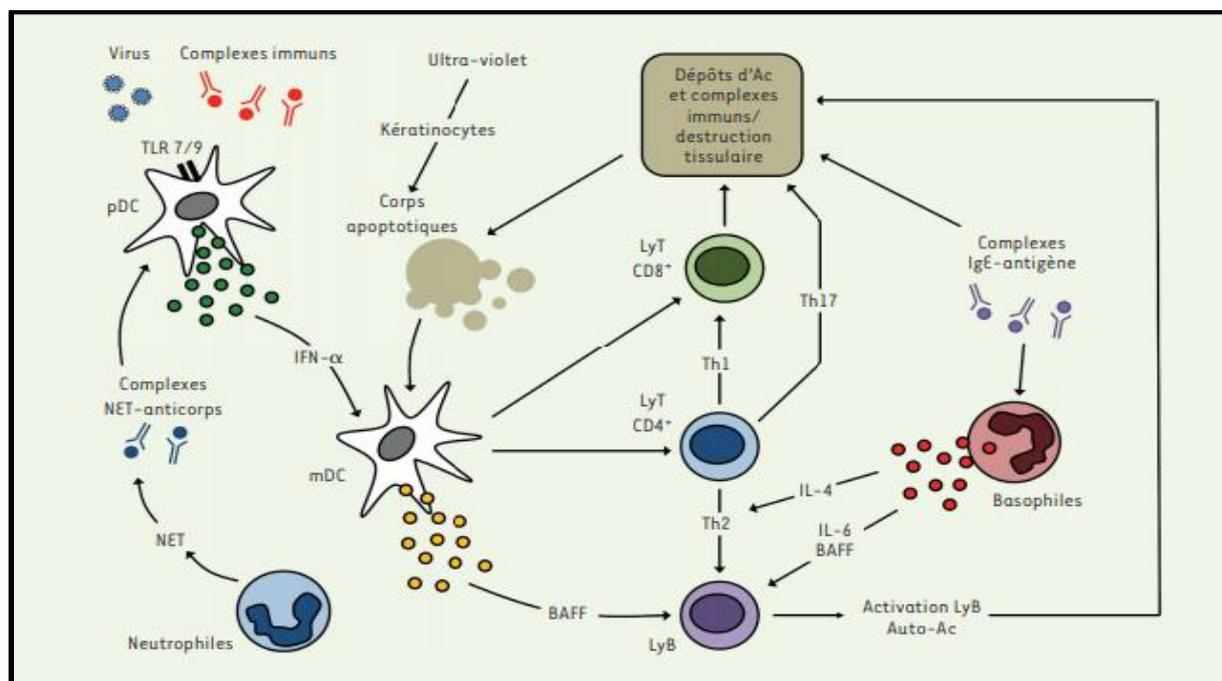


Figure 4 : physiopathologie du lupus érythémateux systémique. (Benjamin et Luc, 2013).

L'activation des pDC intervient *via* les TLR par des agents infectieux viraux et/ou des complexes immuns, ou par la production par les polynucléaires neutrophiles de NET, Ces pDC produisent de l'IFN- α avec une activation des mDC. Les mDC actives exercent leur fonction de cellule présentatrice d'antigène auprès des LyT CD4+ et CD8+, à l'origine de leur activation et leur différenciation. Les LyT CD4+ peuvent se différencier selon plusieurs voies : Th1, Th2, et Th17.

La voie Th2 est responsable d'une activation des LyB et de la production d'auto-Ac, tandis que les voies Th1 et Th17 sont responsables de lésions tissulaires. Des complexes immuns IgE-antigène peuvent également amplifier la voie Th2 et l'activation des LyB *via* les polynucléaires basophiles actives. Les dépôts d'Ig dans les tissus et la réponse immune cytotoxique sont à l'origine de lésions tissulaires et d'une augmentation des corps apoptotiques circulants. L'effet des ultraviolets sur les kératinocytes est également à l'origine de corps apoptotiques. Ces corps apoptotiques vont ensuite être phagocytés par les mDC, conduisant à la présentation d'auto-antigènes aux LyT CD4+ et CD8+ (Benjamin et Luc, 2013).

Revue bibliographique

3.4. Facteurs hormonaux :

Le lupus a une forte prédilection féminine (sex-ratio de 9/1) qui diminue en dehors de la Période de reproduction. Il est inhabituel de le voir débiter avant la puberté ou après la ménopause.

Les œstrogènes et les androgènes semblent tous deux impliqués. Chez les femmes, il a été observé des taux élevés de 16α -hydroxyesterone, un des œstrogènes les plus féminisants, et des taux bas d'androgènes (testostérone, dihydrotestostérone, dehydroepiandrosterone (DHEA),...).

Chez les hommes, on a retrouvé de basses concentrations de DHEA et un taux élevé d'hormone lutéinisante (LH). Ceci laisse suggérer qu'une activité hormonale ostrogénique excessive associée à une activité androgénique inadéquate pourrait être responsable d'une altération de la réponse immunitaire (**Grosshans et Sabilia, 2005, Schur, 1995**).

4. Manifestations et diagnostic du LES :

4.1. Manifestations cliniques :

4.1.1 Signes généraux :

Lors de poussées existent très fréquemment une asthénie, une fièvre (80%), une anorexie et un amaigrissement (**Olivier *et al.*, 2002**).

4.1.2 Manifestations rhumatologiques :

L'atteinte articulaire est très fréquente (\approx 60-80 % des patients) et souvent révélatrice. Il s'agit principalement d'arthralgies, et moins fréquemment d'arthrites ou de ténosynovites. L'atteinte est le plus souvent bilatérale et symétrique, et prédomine généralement aux doigts, aux mains et aux poignets, mais peut toucher toutes les articulations. Le plus souvent, le lupus n'entraîne pas de déformation. Cependant, il peut s'y associer – rarement – une déformation réductible des mains (rhumatisme de Jaccoud), mais il n'y a alors classiquement pas d'érosion articulaire radiographique, telle qu'on pourrait l'observer dans la polyarthrite rhumatoïde (**Pijnenburg et Arnaud, 2017**).



Figure 5 : Main de Jaccoud : déformation des doigts sans synovite (Meyer, 2013).



Figure 6 : Érosions de la muqueuse Linguale (Meyer, 2013).



Figure 7 : Ostéonécrose tête humérale (Meyer, 2013).

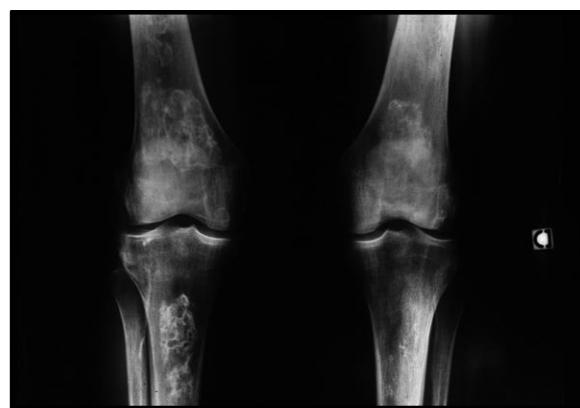


Figure 8 : Infarctus multiples des deux Genoux (Meyer, 2013).

4.1.3 Manifestations Cutanéomuqueuses :

L'atteinte cutanéomuqueuse est présente dans 75 à 80 % des cas, et inaugurale dans 20 à 25%. Les atteintes cutanées spécifiques peuvent être à type de lupus aigu, subaigu ou chronique. La photosensibilité est un élément classiquement noté (\approx 40-50 % des cas).

Le signe cutané caractéristique du lupus est une rougeur en forme d'ailes de papillon au niveau du visage (Cervera *et al.*, 1993).



Figure 9: Vespertilio: éruption érythémateuse émiettée en ailes de papillon (Meyer, 2013)



Figure 10: érythème des doigts et des paumes des mains (Meyer, 2013).



Figure 11 : Photosensibilité. (Meyer, 2013)

4.1.4 Manifestations rénales :

La néphropathie lupique est essentiellement une glomérulonéphrite et accessoirement une atteinte vasculaire ou tubulo-interstitielle. Cette atteinte était présente dès le diagnostic, rarement inaugurale chez l'adulte.

La glomérulonéphrite (GN) se manifeste après plus de 5 ans d'évolution du lupus, impliquant une surveillance régulière pour le dépistage (Cervera *et al.*, 1993). La présentation clinique de la néphropathie lupique est rarement spectaculaire et le plus souvent elle se résume à la constatation d'une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures, confirmée en l'absence d'infection urinaire (Meyer, 2013).

Revue bibliographique

4.1.5 Manifestations cardiovasculaires :

Les trois tuniques du cœur peuvent être touchées. La péricardite est fréquente et serait présente électriquement chez 30% des cas. L'atteinte myocardique est plus rare et peut être liée à une myocardite interstitielle comportant une vascularite diffuse des petits vaisseaux coronaires et un infiltrant de l'interstitium par des cellules mononucléées. Les blocs auriculo-ventriculaires (BAV) sont rares chez l'adulte mais s'observent parfois chez les nouveau-nés de mère lupique (**Jean-François, 1993**).

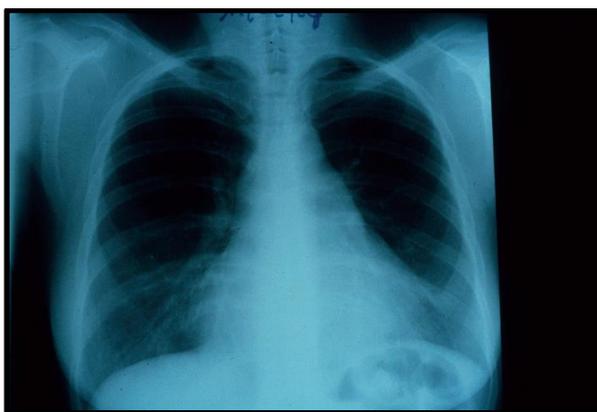


Figure 12 : Radiographie thoracique face : pleuropéricardite (**Meyer, 2013**).

- **Vascularite et thrombose :**

Les vascularites intéressent volontiers les artères de petit et de moyen calibres. Il s'agit d'artérites inflammatoires non spécifiques et des accidents thrombotiques artériels et veineux récidivants s'observent chez environ 10p.100 des malades (**Jean-François, 1993**)



Figure 13 : Circulation veineuse collatérale thoracique supérieure révélatrice d'une thrombose veineuse sous- Clavière gauche (**Meyer, 2013**).

Revue bibliographique

4.1.6 Manifestations pulmonaires :

Une pleurésie est trouvée dans 30% des cas ; on peut rencontrer également des pneumopathies spécifiques, une fibrose interstitielle diffuse et une hypertension artérielle pulmonaire, spécifique ou post-embolique. Une radiographie thoracique est donc systématique à la découverte d'un LES : on y recherche ces lésions et des images évocatrices de tuberculose qui risquerait d'évoluer rapidement sous immunosuppresseurs (**Bletry, et al., 2002**).

4.1.7 Manifestations neuropsychiatriques :

On peut rencontrer de nombreux troubles neurologiques centraux : épilepsie, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, myélite transverse, méningite à liquide clair, souvent asymptomatique, chorée, migraines. Des atteintes neurologiques périphériques peuvent également être trouvées : neuropathie optique, atteinte des nerfs oculomoteurs, neuropathie périphérique extracrânienne.

Des manifestations d'allure psychiatriques sont présentes dans 20% des cas, à type de dépression, de délire ou de syndrome confusionnel. Il est parfois difficile de distinguer le rôle du lupus ou des corticoïdes dans ces situations (**Bletry, et al., 2002**).

4.1.8 Manifestations hématologiques cliniques :

Des adénopathies sont trouvées dans 20 à 60 % des cas et une splénomégalie dans 20% des cas, notamment en poussées (**Bletry, et al., 2002**).

Elles consistent en une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif de type IgG plus complément, de thrombopénie et de leucopénie essentiellement faite d'une lymphopénie (**Jean-François, 1993**).

- **Troubles de l'hémostase :**

Ils sont dominés par la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique (LAC) dépisté dans environ 20 % .Cet ACC se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) non corrigé par l'addition volume à volume d'un plasma témoin. L'antiprothrombinase ou anticoagulant lupique est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides, et en particulier aux thromboses vasculaires (**Meyer, 2013**).

Revue bibliographique

4.1.9 Manifestations digestives et hépatiques :

Anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50 %). Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo- obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfiera d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite. On n'omettra pas de rechercher une insuffisance surrénalienne prenant le masque de nausées et de troubles digestifs.

L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30 % des cas, un ictère dans 3 % des cas, souvent lié à une hémolyse. Des études autopsiques ont révélé la fréquence de la congestion hépatique (75 %), de la stéatose (70 %) pour laquelle on incrimine le rôle des corticoïdes, et parfois des lésions d'artérite des artères intra- hépatiques de moyen calibre (20 %) (Meyer, 2013).

4.2 Manifestations biologiques :

4.2.1 Anticorps antinucléaires totaux :

Les anticorps antinucléaires constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps non spécifiques d'organes. On distingue plusieurs sous-groupes selon la spécificité :

- les anticorps spécifiques d'acides nucléiques et de nucléoprotéines : anticorps anti-ADN et anticorps anti-histones.
- les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles : anticorps spécifiques de certaines ribonucléoprotéines (anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA et anti-La/SSB).
- les anticorps dirigés contre des constituants du nucléole.
- les anticorps dirigés contre des constituants du centromère (Goulvestre, 2006)

➤ Les cellules LE :

Présentes chez 70 à 90 % des malades lupiques, elles ne sont pas spécifiques du lupus spontané et leur recherche est aujourd'hui abandonnée. Elles sont dues à l'action d'anticorps anti-histones H1 et peut- être à un phénomène de phagocytose de fragments cellulaires (de polynucléaires), appelés « NETs » (neutrophil extracellular trap) contenant des nucléoprotéines. (Meyer, 2013).

4.2.2 Anticorps antinucléaires au cours du lupus érythémateux systémique :

Quatre-vingt-dix-huit pour cent des LES comportent des anticorps antinucléaires. À quelques exceptions près, toutes les spécificités peuvent s'y rencontrer. Le LES est en général choisi pour illustrer la description des différents types d'anticorps antinucléaires (**Goulvestre, 2006**).

➤ Les Anticorps anti-ADN natif :

Les anticorps anti-ADN natif sont présents chez 70 % des lupus à un moment de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs) (**Kavanaugh, 2002**).

Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae*, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes Enzyme linked immunosorbent assay (Elisa) permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, IgA (**Tan et al., 1999**).

➤ Les anticorps anti-Sm:

Les anti-Sm font référence à l'antigène Smith, baptisé ainsi car il fut découvert en 1959 chez une femme présentant un lupus, Stéphanie Smith. Cet antigène est en fait un complexe d'acide ribonucléique (ARN) associé à de nombreuses protéines. Parmi les patients atteints de LES, 30 % développeront ces anticorps anti-Sm, hautement spécifiques de la maladie (**Vincent et al., 2017**).

➤ Les anticorps anti-U1-RNP :

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 (**Meyer, 2013**).

➤ Les anticorps anti-SSA :

Les anticorps anti-SSA (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents en immunodiffusion chez 30 % des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous types cliniques ou clinico-biologiques : le très rare lupus « séronégatif » (**Pourmand et al., 2000**).

Revue bibliographique

➤ Les anticorps anti-SSB (La) :

Sont rares dans le lupus (10 %), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital. Les anticorps antinucléaires, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus (78 % pour les AAN, 55 % pour les anti-ADN, 55 % pour les anti-SSA, 34 % pour les anti-Sm, 26 % pour les anti-U1 RNP avec les tests Elisa) (Arbuckle *et al.*, 2003).

➤ Autres anticorps :

• Les anticorps-nucléosomes :

Certains auto-anticorps reconnaissent les structures formées par l'ADNn et les histones, c'est-à-dire les nucléosomes. Ils sont dirigés exclusivement contre les nucléosomes ou les sous-complexes nucléosomiques, et possèdent une faible réactivité envers les histones et l'ADNn. Des anticorps anti-nucléosomes, généralement d'isotype IgG, sont détectés chez environ 85 % des patients lupiques (Chabre *et al.*, 1995).

• Anticorps anti-histones

Les histones sont des protéines basiques riches en arginine et en lysine. Ces protéines sont des éléments constitutifs de la chromatine nucléaire et sont couplées à la double hélice d'ADN. Il existe 5 classes différentes d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4. Des anticorps contre les différentes classes d'histones ont été décrits dans le lupus, mais ne sont pas limités à cette maladie (Goulvestre, 2006) (Tableau 1).

Revue bibliographique

Tableau 1 : Anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique

(Jean-François ,1993).

Type d'anticorps (%)	Fréquence
Anticorps antinucléaires totaux	98
Anti-ADN natif*	> 90
Anti-histones	70
Anti-Sm*	30
Anti-RNP	30
Anti-Ro/SSA	30
Anti-La/SSB	10
Anti-PCNA*	5
Anti-Ma*	5

* Anticorps caractéristiques du lupus systémique

- **Autoanticorps antiphospholipidiques :**

Le syndrome des antiphospholipidiques, correspond à l'ensemble des manifestations cliniques associées à la présence d'autoanticorps dont la spécificité antigénique reste incomplètement comprise. Ce syndrome associe des thromboses artérielles et / ou veineuses multiples, des pertes fœtales répétées et une thrombopénie. Ce tableau peut s'observer dans le cadre d'un lupus (syndrome secondaire des antiphospholipidiques) ou de façon isolée (syndrome primaire des antiphospholipides). La signature biologique associée à ce tableau clinique est la présence d'autoanticorps qui ne semblent pas dirigés contre des phospholipides isolés, mais contre des cofacteurs protéiques liés à des phospholipides anioniques, en particulier la β 2-glycoprotéines de type 1 (β 2GP1) et la prothrombine (Jean-François ,1993).

4.3. Autres anomalies immunologiques :

- **Complexes immuns :**

La formation de complexes immuns (CI) joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des lésions observées au niveau de certains organes (reins, synoviales, paroi des vaisseaux) au cours de LES. Le dosage des CI circulants ne présente pas en revanche l'intérêt clinique dans l'exploration des patients en raison de la faible spécificité des tests utilisables vis-à-vis du diagnostic de lupus. La présence d'une cryoglobuline (cryoglobulinémie mixte de type III) est

Revue bibliographique

rapportées, en particulier dans le cryoprécipité d'anticorps anti-ADN et d'ADN a pu, dans des observations privilégiées (**Jean-François ,1993**) (**Tableau 2**).

➤ Taux de complément sérique :

Les modifications du complément aux cours du LES traduisent en règle une activation de la vois classique. Elle se traduit par une diminution du taux de complément hémolytique total et des taux de C3 et C4 (et C1q). L'abaissement du taux des protéines du complément traduit la consommation du complément secondaire à la présence de complexes immuns. Elle est souvent corrélée à l'activation clinique de la maladie. Chez certains malades, un déficit génétique en protéines du complément (C3, C4...) interfère avec les taux mesurés au laboratoire. Dans des cas rares, des autoanticorps sont détectés vis-à-vis de certaines protéines du complément (C1q, C1inh) (**Jean-François ,1993**) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : anomalies immunitaire observés dans LES (**Jean-François , 1993**).

Autoanticorps	➔ Antinucléaires
	➔ Anti -cytoplasmiques
	➔ Anti-antigènes circulants
Activation du complément	➔ Diminution des taux de C3 et de C4
	➔ Diminution de l'activité CH50
Complexes immuns circulants, cryoglobulinémie mixte de type III, dépôts tissulaires granuleux d'immunoglobulines.	
Augmentation du taux sérique des immunoglobulines sériques G, A et M.	

➤ Syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation est presque toujours élevée lors des poussées du fait d'une hyperfibrinogénémie, d'une Hypergammaglobulinémie polyclonale et d'une anémie inflammatoire. Elle peut rester élevée hors des poussées en raison d'une Hypergammaglobulinémie polyclonale persistante. En revanche, la CRP est habituellement inférieur à 50 dans le cadre du lupus, sauf lors d'une pleurésie ou d'une péricardite. C'est pourquoi, en cas de CRP supérieure à 50, une origine infectieuse doit être recherchée (**Bletry, et al., 2002**).

Revue bibliographique

5. Evolution et pronostic du LES :

Le LES évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission. On oppose des formes bénignes ambulatoires, principalement cutanéarticulaires et des formes viscérales graves. L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause. La surveillance biologique comporte des examens usuels dont la recherche régulière d'une protéinurie et le dosage répété des anticorps anti-ADN et du complément (CH50, C3, C4). La réapparition d'anomalies immunologiques après une période de normalisation fait statistiquement craindre une exacerbation clinique. Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré, le taux de survie à 10 ans étant d'environ 93 %. La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets à peau noire et dans le sexe masculin. La mortalité résulte soit du LES ou d'un SAPL associé, soit de complications favorisées par le traitement : infections notamment opportunistes, athérosclérose accélérée et néoplasies (Arnaud, *et al.*, 2012).

6. Traitement :

6.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine

Ils sont utilisés dans les formes légères de lupus érythémateux disséminé, notamment lors des atteintes articulaires mineures. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs, hépatiques, rénaux et cutanés (Dadou, 2016)

6.2 La corticothérapie :

Dans les poussées graves, elle est débutée par la perfusion d'un gramme de Méthylprednisolone (Solumédrol®) par voie veineuse en 90 minutes après vérification de la kaliémie et de l'ECG. Ces « bolus » sont délivrés pendant trois jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale. La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. La posologie est de 1 mg/kg par jour dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg par jour dans les sérites. (Amoura et Piette, 2007).

6.3 Les antipaludéens de synthèse APS (Plaquénil, Nivaquine) :

Traitement curatif des formes articulaires et cutanées. Ils agissent sur le système immunitaire et présentent des propriétés anti-inflammatoires. Ils semblent aussi avoir un effet hypocholestérolémiant (Soubrier *et al.*, 2007) et pourraient même avoir un effet anticoagulant (Bader-Meunier et Willems, 2006).

Revue bibliographique

Des examens biologiques et un bilan ophtalmologique (fond d'œil, électrorétinogramme (ERG), champ visuel, vision de couleur...) sont réalisés avant le début du traitement et leur usage nécessite aussi une surveillance ophtalmologique et électrocardiographique (ECG), pour rechercher d'éventuels effets secondaires (**Dadoui, 2016**).

6.4 Les immunosuppresseurs :

L'emploi des traitements immunosuppresseurs est limité aux formes viscérales graves ou corticodépendantes en raison de leurs risques (hypoplasie médullaire et infections à court terme, stérilité et oncogénèse possible à long terme) (**Amoura et Piette, 2007**).

Divers agents sont utilisés :

- **Cyclophosphamide : (Endoxan*)**

Est encore le traitement de référence des lupus les plus sévères, notamment en cas d'atteinte rénale (classe IV OMS) (**Flanc et al., 2004**).

- **Azathioprine : (Imurel*)**

Il est indiqué dans les formes sévères, chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes (**Dadoui, 2016**)

- **Anti CD20 (rituximab) :**

L'antigène CD20 est exprimé spécifiquement sur le lymphocyte B (**Cartron et al., 2004**). Un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique (rituximab, Mabthéra®) a été validé dans le traitement des lymphomes et fait l'objet de nombreuses études au cours des maladies auto-immunes (**Looney, 2005, Silverman et Weisman, 2003**).

Son utilisation dans le LES est pour l'instant limitée, mais les premiers résultats semblent très intéressants (**Amoura et al., 2008**).

Partie pratique

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique qui s'est déroulée dans le service de médecine interne au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Ben Baatouche de Constantine (HMRUC) sur une période de 4 mois (Mars – Juin) .

Notre étude est réalisée sur **29** dossiers de patients qui présentent du lupus érythémateux systémique entre les années 2009 et 2019.

II. Méthodes :**➤ Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentent au moins quatre (4) des onze (11) critères diagnostiques de l'ACR (American College of Rheumatology) retenus en 1982 et modifiés en 1997 pour la classification de la maladie lupique.

1. Eruption malaire (masque de loup)
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaire)
8. Atteinte neurologique
9. Atteinte hématologique
 - a. Anémie hémolytique
 - b. Leucopénie (< 4 000 mm³ à 2 occasions au moins)
 - c. Lymphopénie (< 1 500 mm³ à 2 occasions au moins)
 - d. Thrombopénie (< 100 000 mm³) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Désordre immunologique :
 - a. Anticorps anti-ADN natif
 - b. Anticorps anti-Sm
 - c. Taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis 6 mois)
11. Présence de facteurs antinucléaires à un titre anormal en l'absence de médicament inducteur.

➤ **Critères d'exclusions :**

- Bilan spécifique incomplet.
- Suivi irrégulier.

➤ **Recueil des données :**

Le recueil des données a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service de médecine interne. On a évalué nos résultats selon : l'âge, sexe, FNS, VS, TP, protéinurie, CRP, électrophorèse des protéines sériques et la recherche des Ac anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte.

➤ **Etudes des variables**

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

1. Paramètres épidémiologiques

1.1 Age.

1.2 Sexe.

1.3 Les antécédents médicaux.

2. Paramètres biologiques :

2.1 Paramètres hématologiques :

2.1.1 Formule numération sanguine (FNS) :

Aussi appelé L'hémogramme ou une numération de la formule sanguine (NFS), est une analyse automatisée qui permet une évaluation quantitative et qualitative des différentes éléments figurés du sang, soit les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes (Marieb, 2009) (Fig14).



Figure 14 : Photographie d'un automate (NFS)
(Service d'hématologie de l'HMRUC 2019).

2.1.2 Taux de la prothrombine (TP):

Cet examen permet de déterminer le temps de coagulation du sang à 37 °C. Il mesure l'efficacité de plusieurs facteurs qui interviennent dans la coagulation (facteurs VII, V, X et prothrombine), il est réalisé par un prélèvement sanguin qui se fait au niveau du pli du coude sur tube citraté à 3,8 % (1 volume/9 volumes sang). Il est exprimé en pourcentage (ou en secondes) par rapport à un sang témoin (**Fig14**).



Figure 15 : Photographie d'un automate (TP)
(Service d'hématologie de l'HMRUC 2019).

2.2 Paramètres inflammatoires :

2.2.1 Vitesse de sidimentation (VS) :

➤ Principe :

Cet examen permet de déterminer la vitesse de chute des globules rouges en suspension dans le plasma. Le sang veineux est prélevé sur citrate de sodium dans la proportion de 1 volume de citrate pour 4 volumes de sang.

➤ Méthode :

D'abord remplir les tubes à sédimentation de Westergren (gradués de 0 à 200 mm, d'une longueur de 300 mm et d'un diamètre de 2.5 mm) par le sang anticoagulé en évitant la formation des bulles d'air, ensuite, Placer les tubes à sédimentation sur le support dans une position parfaitement verticale, puis laisser en attente, finalement, après 1 heure, lire la hauteur de la colonne de plasma dépourvue de globules rouges directement en millimètre sur le tube (**Fig 16**)

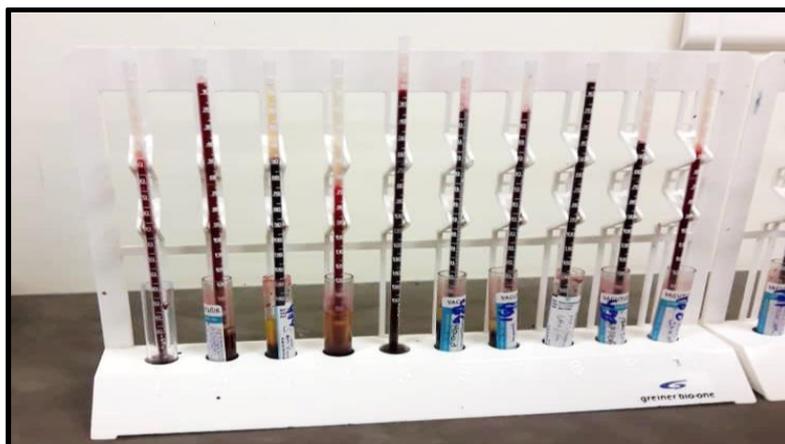


Figure 16 : Photo représentant la technique de la VS
(Service d'hématologie de l'HMRUC 2019).

2.2.2 La protéine C-réactive (CRP) :

➤ Principe :

C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation dont la concentration plasmatique augmente très rapidement lors d'une réaction inflammatoire (**Meyer, 2010**).

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine et le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de (6 mg/L), taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes. La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

La méthode se résume en 2 étapes complémentaires : une méthode qualitative et une méthode semi-quantitative.

➤ Méthode :

✓ Méthode qualitative :

D'abord , ramener chacun des composants à température ambiante et déposer une goutte de contrôle négatif et positif sur un cercle de la lame, ensuite , à l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de spécimen(s) sur un autre cercle de la lame de test, puis , remettre en suspension par retournements le Réactif Latex , et ajouter une goutte de Réactif Latex à coté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s), après, mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test.

Ensuite , balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test et à la fin du test, rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air (**Fig17**).

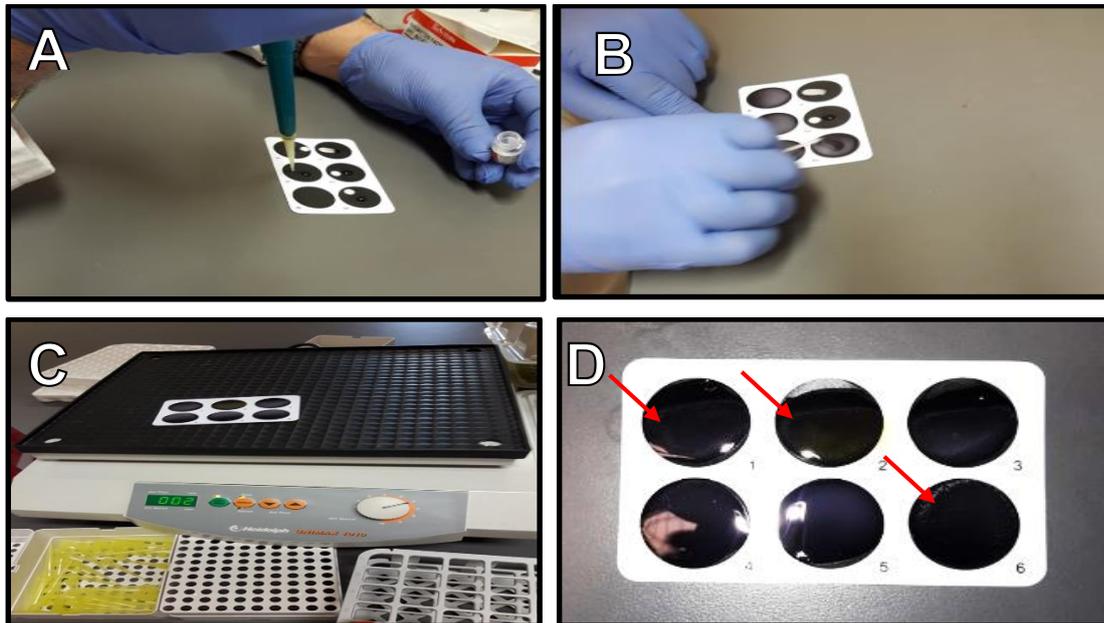


Figure 17 : Photos représentant les étapes de la CRP : (A) Dépôt d'échantillons et réactifs ; (B) Mélange des réactifs ; (C) Balancement des lame pendant ; (D) Résultats (agglutination flèche rouge).

✓ **Méthode semi-quantitative:**

Les sérums dont les résultats au test qualitatif sont positifs doivent être de nouveau testés dans le test semi-quantitatif pour obtenir le titre.

Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif en réalisant des doubles dilutions en série du spécimen dans NaCl 9 g/L comme suit

Tableau 3 : Les dilutions préparées pour le test semi-quantitatif de la CRP.

Dilution	1/2	1/4	1/8	1/16
NaCl 9 g/L	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Spécimen	100 µL	-	-	-
	→	100 µL →	100 µL →	100 µL →
Transférer sur un cercle de la lame de test:				
Spécimen dilué	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Réactif (flacon R1)	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Calculer le résultat selon la formule suivante :				
6 x No de la dilution	6 x 2	6 x 4	6 x 8	6 x 16
Résultats : mg/L	12	24	48	96

2.3 Paramètres biochimiques:

2.3.1 La protéinurie :

Est une méthode automatisé se définit par la présence de protéines dans les urines. Physiologiquement, elle n'excède pas 150 mg par 24h chez l'adulte.

2.4 Paramètres immunologiques :

2.4.1. Electrophorèse des protéines sérique:

➤ Principe:

Cet examen se fait sur un tube sec, pour éviter l'interférence du fibrinogène. C'est une technique automatisée, semi-quantitative (**Hennache, 2012**).

Le profil électrophorétique normal dite de haute résolution (électrophorèse gel haute résolution et électrophorèse capillaire) séparent les protéines en 7 fractions : pré-albumines, albumines, α 1-globulines, α 2-globulines, β 1-globulines, β 2-globulines, γ -globulines (**Fig18**).

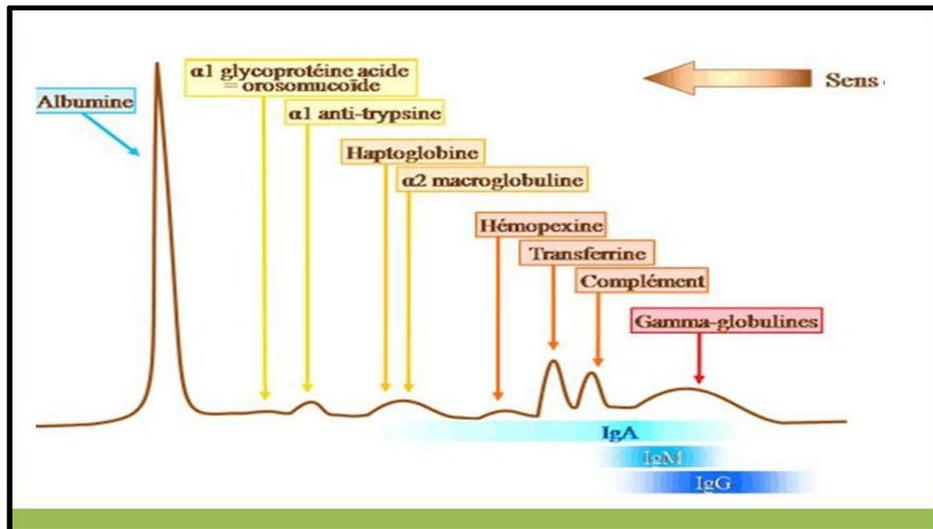


Figure 18 : Profil électrophorétique normal.

D'après (http://www.memobio.fr/html/immu/im_el_no.html)

2.4.2 Recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) :

A. Immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 :

➤ Principe :

L'immunofluorescence indirecte est un test pour la détection et la détermination semi-quantitatives des anticorps anti-nucléaires (AAN) dans le sérum humain. Ces (AAN) se lient aux antigènes correspondants présents dans les cellules Hep-2. Les complexes antigènes-anticorps résultant 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) (Fig19).

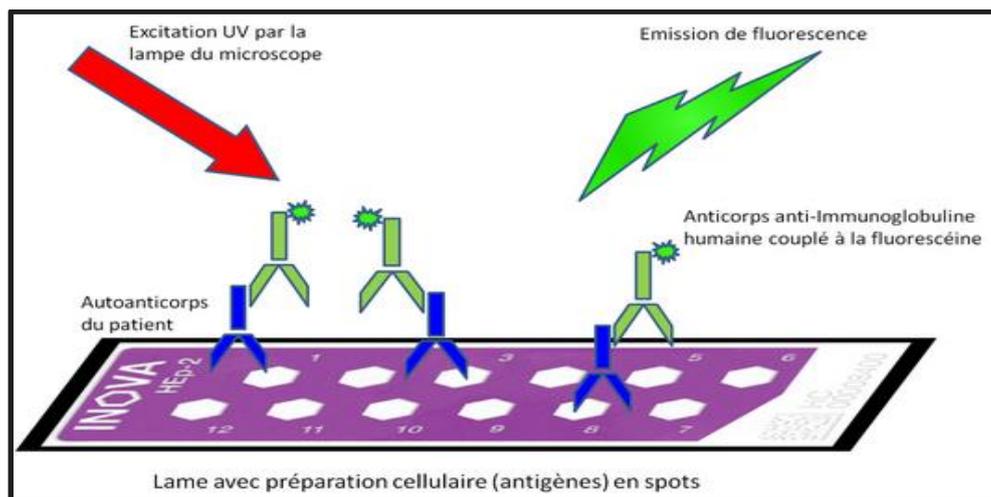


Figure 19 : Les étapes de l'immunofluorescence indirecte sur les cellules Hep-2 d'après : (<https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/ial/images/ial-lame-2.png>).

➤ Méthode :

D'abord on prépare les réactifs en diluant le PBS au 1/10 dans de l'eau distillée et les autres sont prêts à l'emploi, ensuite, on dilue les sérums au 1/80 dans du PBS.

Pour titrer les échantillons positifs, on fait des doubles dilutions en série à partir de celle au 1/160 dans du PBS. Cette technique se déroule en 6 étapes :

- 1. Préparation de la lame substrat :** d'abord on place les réactifs et les échantillons température ambiante (20-26°C) puis on ajoute une goutte (25µl) du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2 ensuite on dépose une goutte (25µl) de l'échantillon de chaque patient sur les puits restants (**Fig 20**).

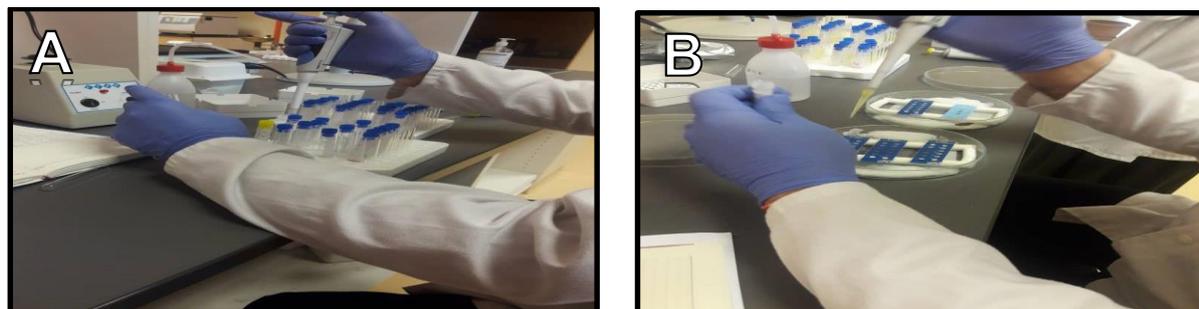


Figure 20 : Préparation de la lame substrat : (A) préparation des réactifs et échantillons ; (B) dépôt des échantillons et du contrôle sur la lame.

- 2. Incubation de la lame substrat :** On incube la lame 30 ± 5 minutes à température ambiante (15-30°C) dans une chambre humide (**Fig21**).



Figure 21 : Incubation de la lame.

3. **Lavage de lame substrat** : On élimine les gouttes d'échantillons en tapotant doucement la lame inclinée pour éviter des contaminations entre les sérums, ensuite on rince doucement la lame avec le PBS et on lave bien la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 min, après on change le PBS à chaque répétition du lavage et on sèche les lames avec précautions en utilisant le papier absorbant fourni (Fig22).

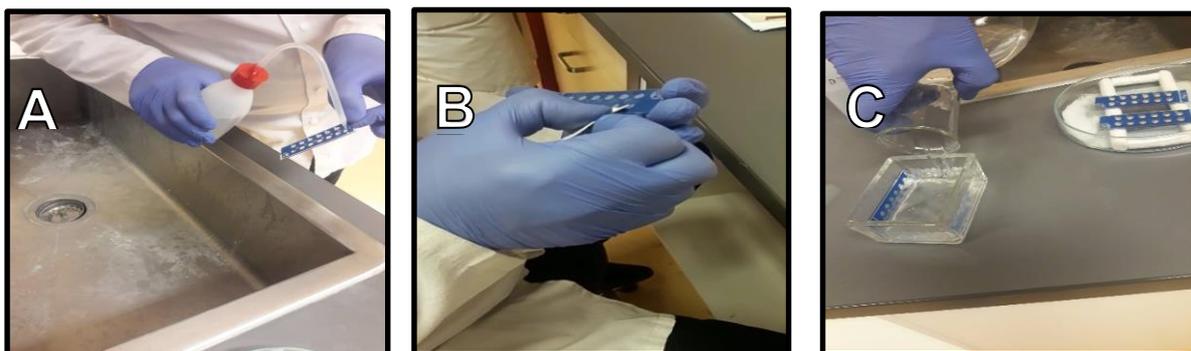


Figure 22 : Lavage de lame substrat : (A) Rinçage ; (B) Séchage ; (C) Lavage.

4. **Addition du conjugué fluorescent** : on dépose une goutte de réactif IgG FITC/Evans dans chaque puits, ensuite on incube la lame 30 ± 5 minutes à température ambiante (15-30°C) dans une chambre humide (Fig 23)

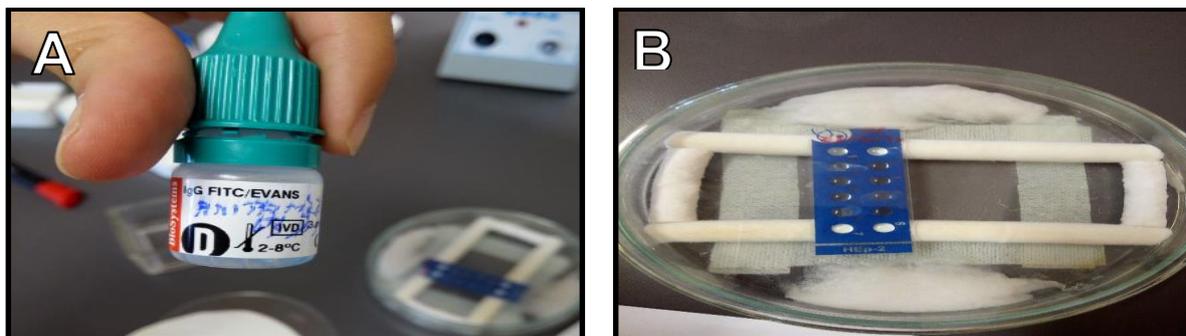


Figure 23 : Addition du conjugué fluorescent : (A) Dépôt de réactif; (B) Incubation.

5. **Lavage de lame substrat** : C'est la même procédure que l'étape (3).

6. **Lecture** : Finalement les lames sont montées et examinées sous un microscope à fluorescence (250-400x). Pour de meilleurs résultats, les lames doivent être lues immédiatement.

B. Détection des anticorps anti-DNA par IFI sur *Crithidia luciliae* :

➤ Principe :

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

Crithidia luciliae est un protozoaire non pathogène pour l'homme. Il présente un organe appelé kinétoplaste qui est une mitochondrie très riche en ADN double brin circulaire, exempte d'histones et d'autres Ag nucléaires mammaliens.

Sur une lame où sont fixés les protozoaires *Crithidia luciliae*, on dépose le sérum à tester. On révèle les IgG spécifiques fixées sur l'Ag par une globuline anti-IgG humaine marquée à la fluorescéine. On recherche ensuite la fluorescence du kinétoplaste et du noyau au microscope fluorescent (**Boudard et Caroline, 2018**) (**Fig 24**).

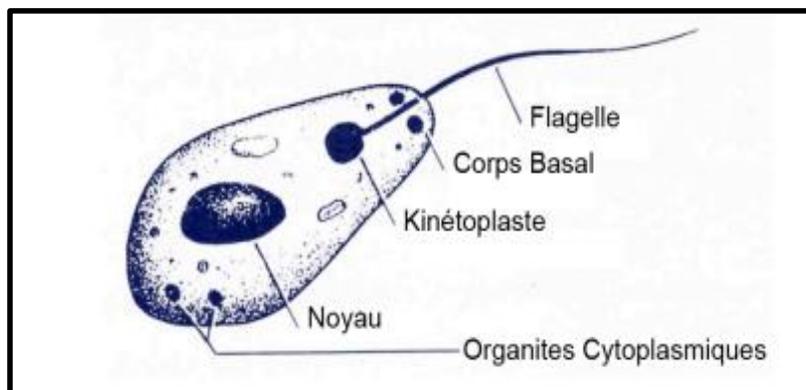


Figure 24 : Protozoaire *Crithidia luciliae*

➤ Méthode :

D'abord on prépare les réactifs en diluant le concentré PBS II au 1/40 dans 975 ml d'eau distillée et on dilue les échantillons des patients avec le tampon PBS II, ensuite, on dépose ces échantillons dans les puits de la lame contenant la *Crithidia luciliae*, après on incube les lames dans une chambre humide pendant 30 minutes, on les rince avec du PBS II, puis on recouvre chaque puits d'une goutte de conjuguée IgG fluorescent. Les lames sont ensuite incubées 30

minutes, rincées avec PBS II et séchées. Finalement, les lames sont montées et examinées sous microscope à fluorescence (250-400x) (**Fig 25**).

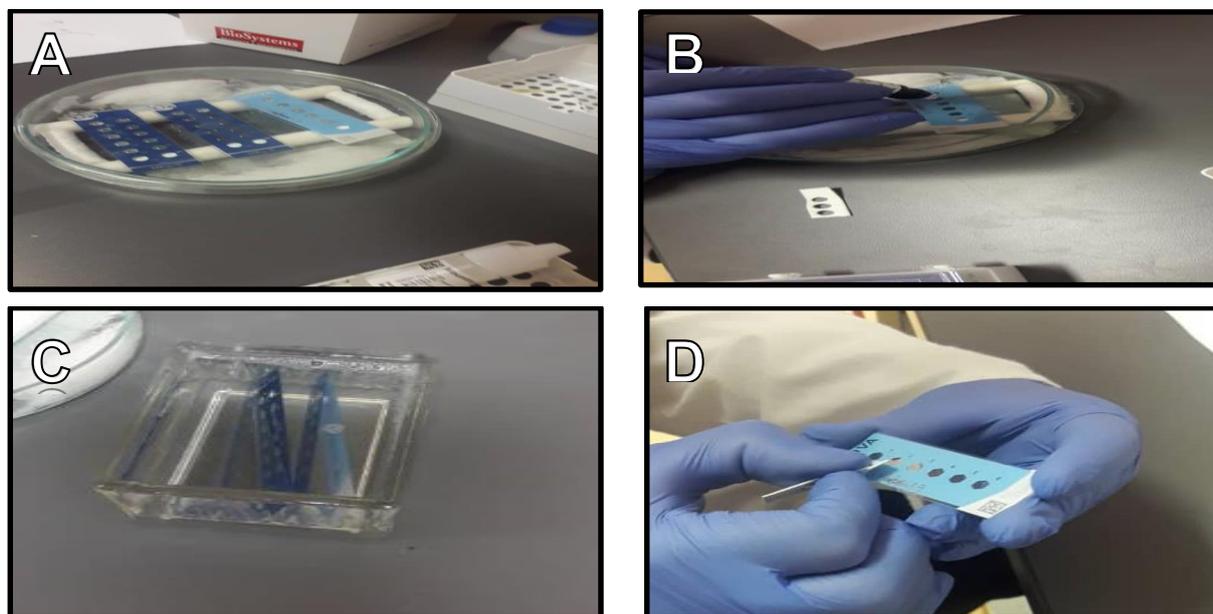


Figure 25 : Les étapes d'IFI sur *Crithidia luciliae* : (A) Incubation ; (B) Addition du conjugué ; (C) Lavage ; (D) Séchage.

Résultats
et
Discussion

1. Etude épidémiologique :

1.1 Evaluation selon le sexe :

Notre série comprend 24 femmes (83%) et 5 hommes (17%) soit un sexe ratio femme/homme de 24/5 (4,8). Ce qui montre une dominance féminine. (Fig 26)

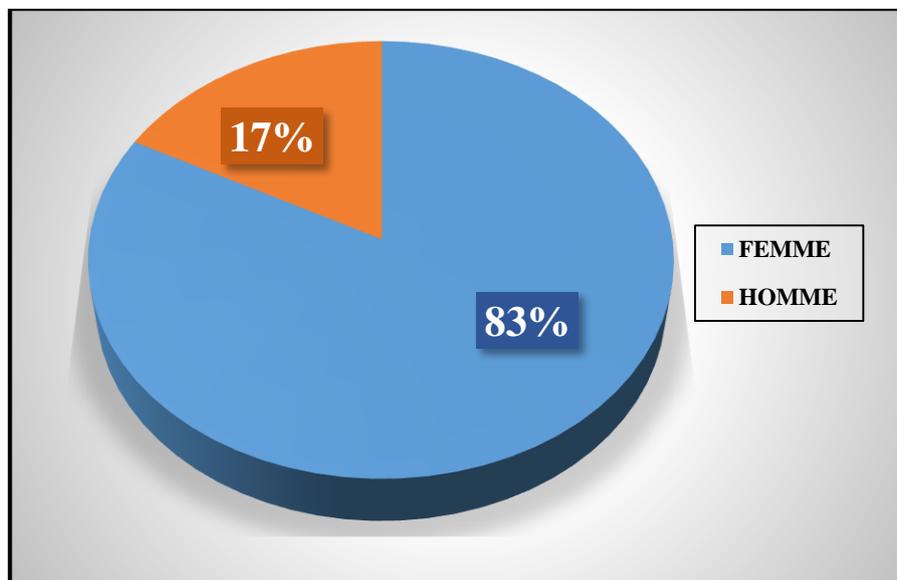


Figure 26 : Répartition des patients selon le sexe.

Ces interprétations sont compatibles avec ceux de Bouayed (2016), il a constaté une prédominance féminine (25 filles/5 garçons) (Bouayed *et al.*, 2016).

Selon les données de la littérature, la prédominance de la maladie dans le sexe féminin suggère l'intervention d'un facteur hormonal. En faveur du rôle délétère des estrogènes, les poussées lupiques sont déclenchées par la grossesse, le péri- et le post-partum, ainsi que par la pilule estroprogestative (Talal *et al.*, 1976 , Papoian *et al.*, 1977 , Pijnenburg, 2017).

1.2 Evaluation selon l'âge :

La répartition des patients selon la tranche d'âge de 10 ans est représentée ci-dessous (Fig 27). L'âge de nos patients varie entre 24 et 72 ans avec une moyenne de 38,93(\pm 10,20) ans.

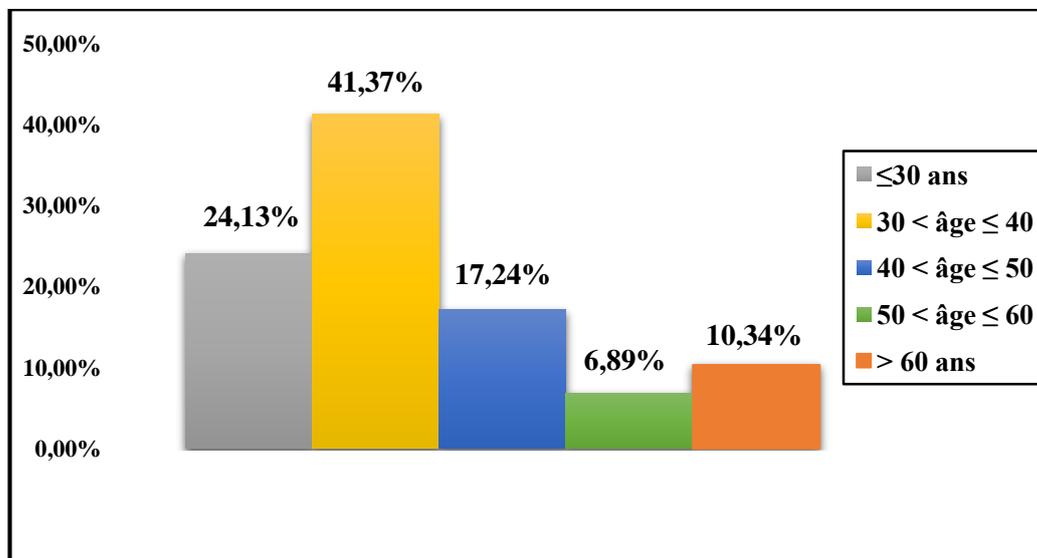


Figure 27 : Répartition des patients par tranches d'âge.

Nos résultats ont montré que la tranche d'âge la plus touchée par la maladie est celle comprise entre 30 et 40 ans (41,37%) suivi par un autre intervalle de tranche d'âge \leq 30 ans avec un pourcentage de 24,13%. Dans une étude similaire à la nôtre un total de 138 dossiers ont été retenus d'âge moyen au diagnostic de 33,1 (\pm 12,6) ans. Ce qui montre que le LES est une maladie du sujet jeunes (Gauzere *et al.*, 2016).

1.3 Les antécédents des patients :

Chez nos patients ; 51,72% avaient une anémie, le syndrome des antiphospholipides (SAPL) chez 13,80% de cas, alors que le syndrome de Raynaud et de G.Sjogren sont survenus chez 10,35% de cas.

Notre série comporte aussi un antécédent de diabète dans 24,13% cas et autres antécédents comme (la thyroïdite, L'HTA...etc.) dans 37,93% cas (Fig 28).

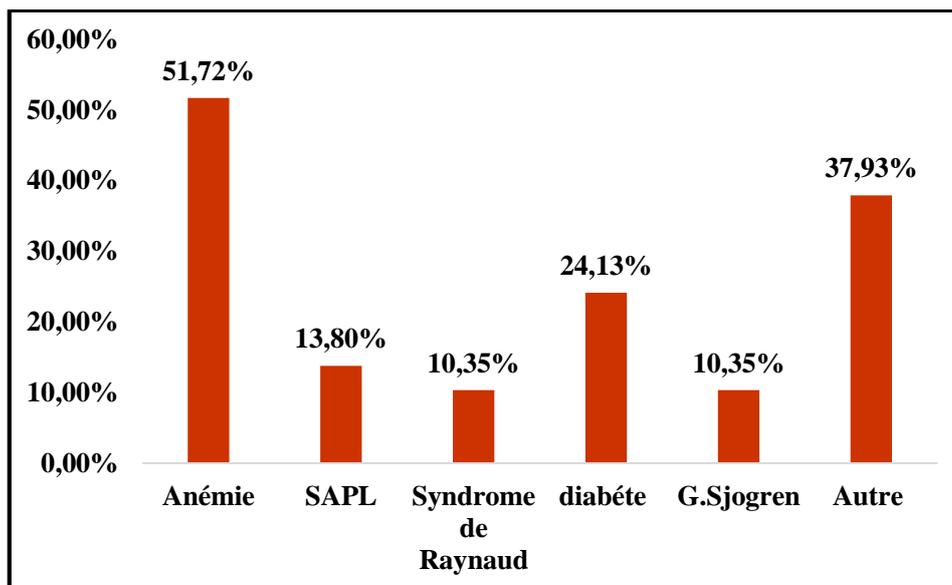


Figure 28 : Répartition des patients selon les antécédents.

Les antécédents des patients dans notre étude sont conformes aux travaux de Louzir (2003), il a constaté que le syndrome de Raynaud était retrouvé chez 22% des patients, suivi par un pourcentage de 12% des patients présentant un syndrome de Goujerot-Sjogren (**Louzir, 2003**).

De même, les travaux de Haddouk (2005), ont montré que 17,8 % de patients avaient une autre maladie auto-immune associée au lupus : un syndrome de Goujerot-Sjogren (SGS) dans 8,3% des cas et un syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans 6 % des cas (**Haddouk et al., 2005**).

Selon l'étude de Hajji (2015) le diabète est une complication fréquente de la corticothérapie au cours du lupus retrouvée dans 82 % des cas. Son dépistage est nécessaire pour une meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire des patients lupiques (**Hajji et al., 2015**).

2. Paramètres biologiques :

2.1 Paramètres hématologiques :

2.1.1 Formule Numération Sanguine :

L'anémie est la manifestation hématologique (MH) la plus fréquente au cours du LES dans notre étude avec un pourcentage de 51,72%. Les autres MH (Leucopénie, neutropénie et thrombopénie) étaient retrouvés avec un pourcentage de 13,80%, et la lymphopénie dans 37,93% des cas (**Fig 29**).

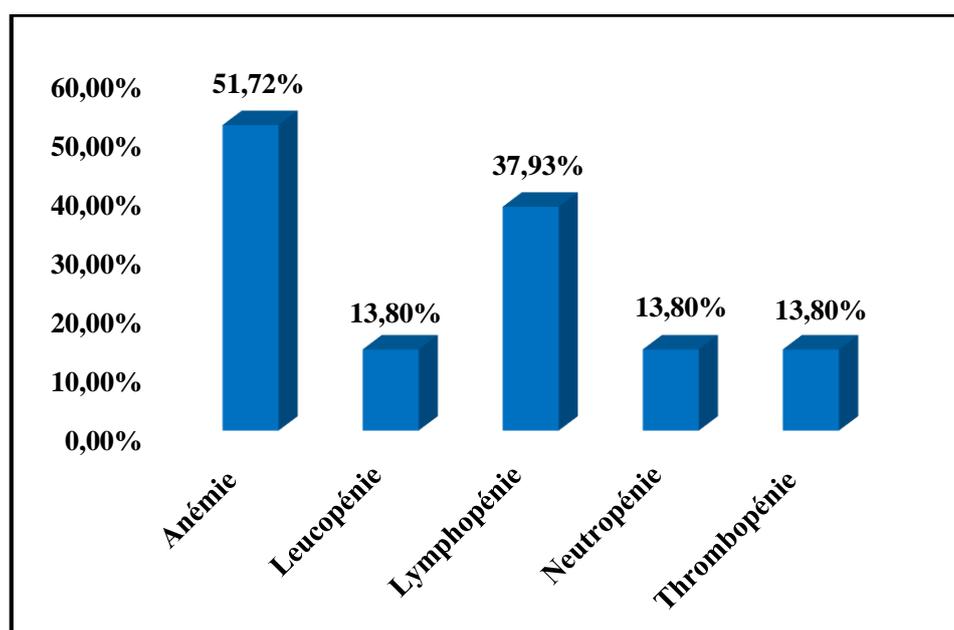


Figure 29 : Interprétation des manifestations hématologiques.

Ces constatations sont similaires à celles de Somai (2018), il a montré que l'anémie était présente chez 79 patients (58,9 %). Les autres cytopénies étaient réparties en une leucopénie (41 %), une lymphopénie (67,1 %), une neutropénie (5 %) et une thrombopénie (15,6 %) (**Somai et al., 2018**).

D'après la littérature, L'anémie constitue la manifestation hématologique la plus fréquente au cours du Lupus érythémateux systémique (LES), présente dans 50 % des cas. Elle est le plus souvent non spécifique : inflammatoire, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale. En revanche, une anémie hémolytique caractéristique du LES constitue un facteur pronostic qu'il faudra chercher systématiquement chez tout patient atteint de lupus pour éviter la morbi-mortalité (**Louzir, 2003, Rachdi et al., 2014**).

4.1.2 Taux de la prothrombine :

L'évaluation du taux de la prothrombine dans notre étude a montré une hypoprothrombinémie chez 21% des patients et un taux normal chez 79,31% des cas (**Fig 30**).

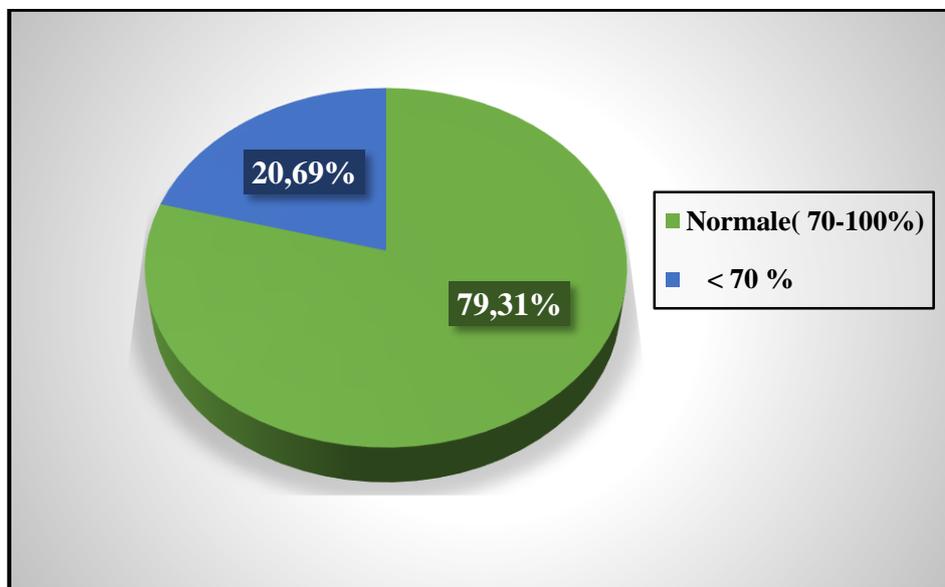


Figure 30 : Répartition des patients selon le Taux de la prothrombine.

Selon une étude réalisée par Favier en 2012, l'association de certaines anomalies : anémie, lymphopénie, insuffisance rénale aiguë, protéinurie néphrotique, présence d'un anticoagulant et hypoprothrombinémie semble évoquer un syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie secondaire à un lupus systémique sévère. Aussi l'association d'un anticoagulant de type lupique et d'un anticorps spécifique du facteur II responsable d'une hypoprothrombinémie constituent le syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie.

Par ailleurs, en étudiant la relation entre le syndrome néphrotique et la diminution du facteur II, Favier a rapporté que la protéinurie néphrotique entraîne une diminution de plusieurs protéines plasmatiques, en particulier l'albumine dont la masse moléculaire est de 65 kDa. Donc on peut considérer que la prothrombine dont la masse moléculaire est de 72 kDa, se comporte de façon similaire et qu'une baisse du taux de la prothrombine pourrait être expliquée par la protéinurie néphrotique (**Favier *et al.*, 2012**).

2.2 Paramètres inflammatoires :

2.2.1 vitesse de sédimentation :

L'évaluation de la VS a montré que le taux était supérieur à 15 mm à la première heure dans 82.75% de cas (**Fig 31**).

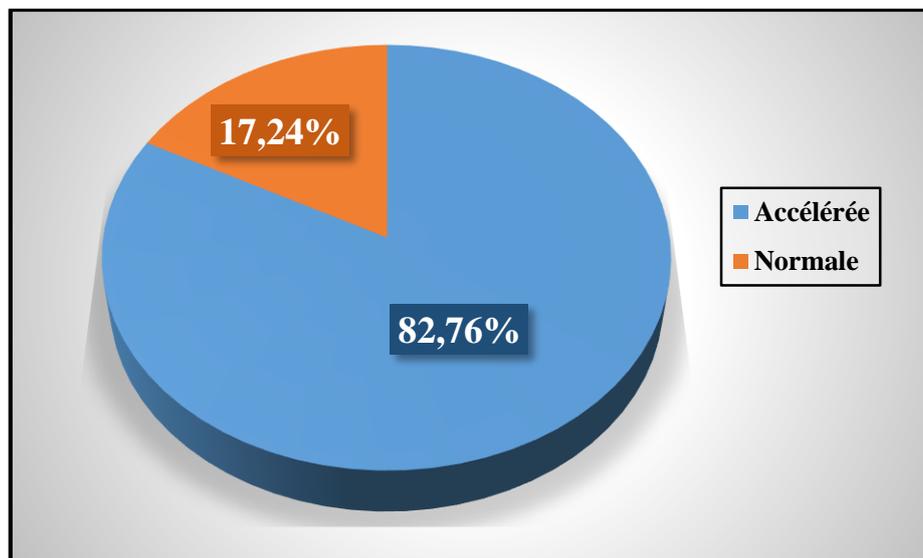


Figure 31 : Répartition des patients selon le taux de la VS.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Zulfiqar (2015) qui a montré une augmentation de la VS chez 78% de patients (**Zulfiqar et al., 2015**).

De même les travaux de Bouayed (2016) réalisés au Maroc, ont témoigné une élévation de la VS chez 93,3% de patients (**Bouayed et al., 2016**).

D'après la littérature, la vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées lupiques dans 80 à 100 % des cas. Elle revient à la normale en période de rémission mais peut rester augmentée du fait d'une Hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique (**Meyer, 2013**).

2.2.2 Protéine C réactive :

L'évaluation de la CRP a montré une augmentation chez 80% des patients, dont 75% présentent des poussées lupiques avec une CRP inférieure à 40 mg/l ; 15% ont une CRP supérieur à 80 mg/l et 10% supérieure à 40mg/l (Fig 32).

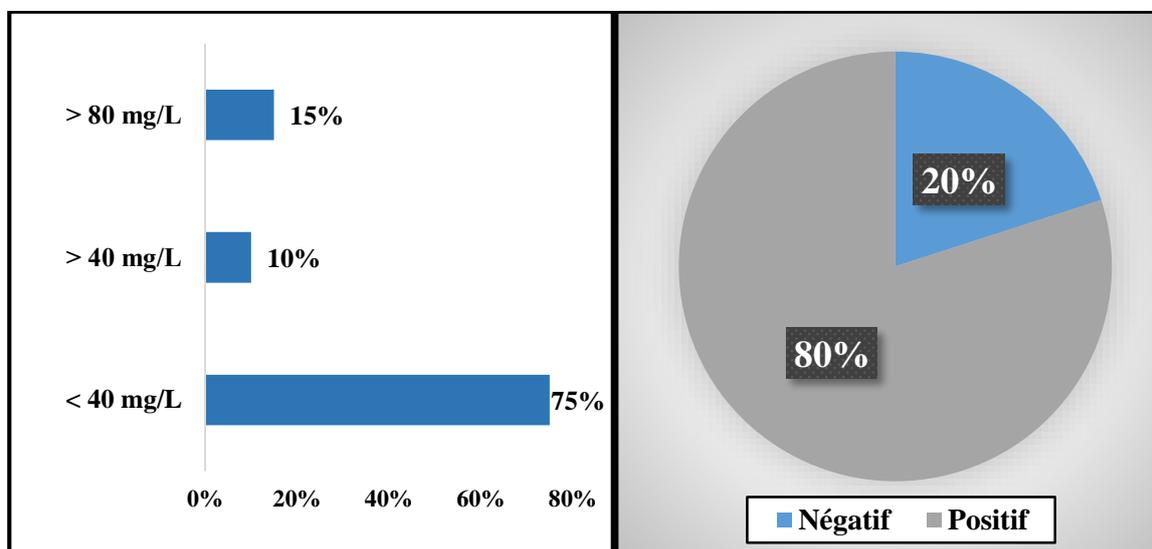


Figure 32 : Répartition des patients selon le taux de la CRP.

Selon les travaux de Louzir (2003), il a estimé la CRP chez 82 patients comme suit : négative dans 51 %, comprise entre 8 et 60 mg/l dans 38 % et supérieure à 60 mg/l dans 11 % (Louzir *et al.*, 2003).

D'après l'étude de Gaitondes (2008) une CRP inférieure à 40mg/l serait en faveur d'une poussée lupique, alors qu'une CRP supérieure à 80mg/l serait en faveur d'une complication septique. En particulier les poussées polysynoviales et les sérites (pleurésie, péricardite) lupiques qui s'accompagnent souvent d'une élévation importante de la CRP (Gaitondes *et al.*, 2008).

Selon les données de la littérature, le syndrome inflammatoire est quasi-constant dans la maladie lupique, il est marqué par une CRP peu élevée (Pijnenburg et Arnaud, 2017).

2.3 Paramètres biochimiques :

2.3.1 Protéinurie :

Dans notre étude la protéinurie est inférieure à 0,15g/24h dans 59% des cas, supérieur ou égale à 0,15 g/24h dans 24,14% des cas et supérieur à 0,5g/24h dans 17,24% des cas. (Fig 33)

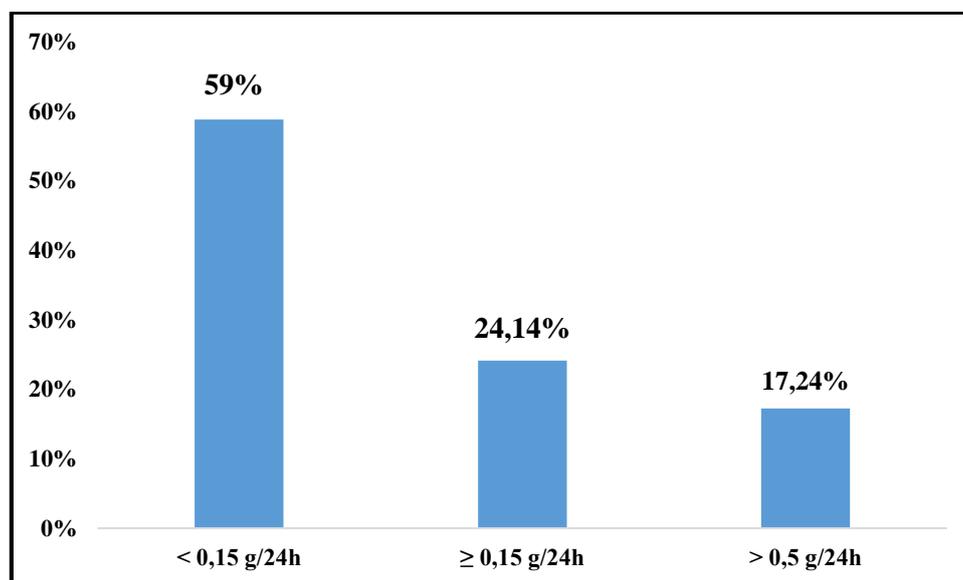


Figure 33 : Répartition des patients selon le taux de la protéinurie.

Ces interprétations sont similaires à ceux de Othmani (2002), il a constaté que 16 patients avaient une néphropathie évolutive (protéinurie permanente > 0,5 g/24 heures avec une protéinurie moyenne de 3,2 g/24 heures et des extrêmes de 0,7 et 8 g/24 heures) dont 56 % ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale (Othmani et Louzir, 2002).

De même, les travaux de Bouyed (2016) ont montré que l'atteinte rénale, présente dans 63,3 % des cas, se manifeste par une insuffisance rénale dans 43,3 % des cas et par une protéinurie significative supérieure à 20 mg/kg/j dans 50 % des cas (Bouyed *et al.*, 2016).

En effet, L'atteinte rénale est fréquente dans le lupus érythémateux systémique (LES), elle touche entre 25 et 40 % des patients, et sa survenue est souvent précoce dans l'évolution de la maladie lupique. Les signes de néphropathie sont souvent frustes. Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique, associant protéinurie de faible débit (< 3 g/24 h), hématurie microscopique et insuffisance rénale lentement progressive est le tableau le plus fréquent. On peut toutefois rencontrer des tableaux plus "bruyants", avec des œdèmes qui révèlent un syndrome néphrotique (protéinurie > 3 g/24 h) hypoalbuminémie < 30 g/l) ou une

insuffisance rénale aiguë en rapport avec une glomérulonéphrite rapidement progressive (Karras , 2013).

2.4 Paramètres immunologiques :

2.4.1 Électrophorèse des protéiques sériques :

On note une hypoalbuminémie chez 66.67% patients, et une Hypergammaglobulinémie chez 75% patients (Fig 34).

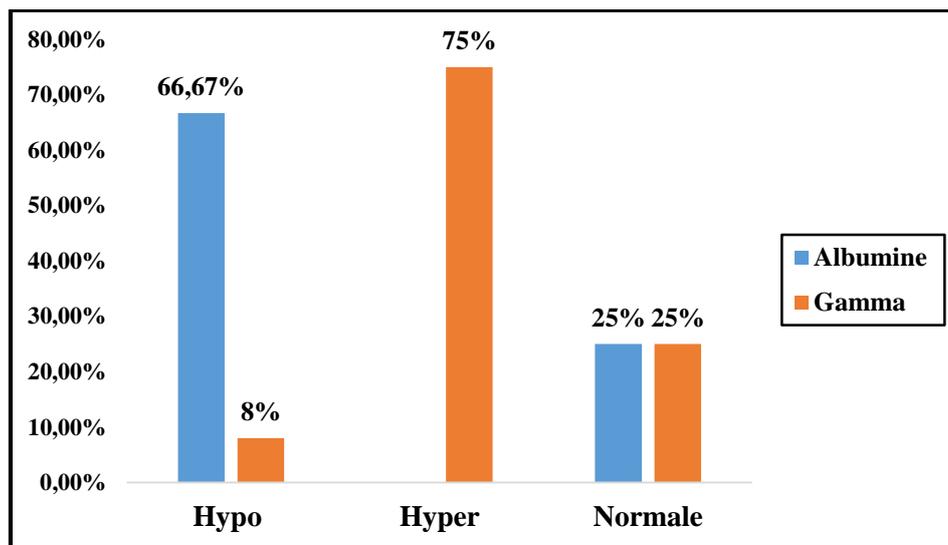


Figure 34 : Répartition des patients selon les taux des protéines sériques.

Selon les travaux de Louzir (2003), l'électrophorèse des protéines sériques avait noté une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 68 % des cas (Louzir *et al.*, 2003).

De même, d'après l'étude de Somai (2018), une hypoalbuminémie a été noté chez 80,5% des cas et l'Hypergammaglobulinémie chez 79,1 % des cas (Somai *et al.*, 2018).

D'après les données de la littérature, au cours du syndrome inflammatoire, on note des modifications des taux des protéines plasmatiques. L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions α_1 et α_2 globulines associée à une hypoalbuminémie. En effet, l'hypergammaglobulinémie due à l'augmentation de plusieurs sous-classes d'Ig, ces Ig peuvent correspondre à des autoanticorps présents dans certaines maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique (Devulder *et al.*, 2002).

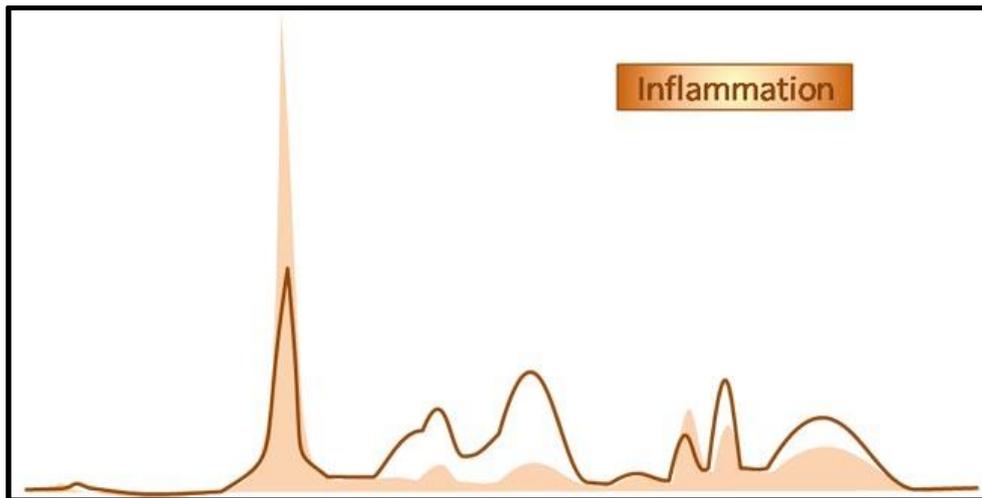


Figure 35 : Profil inflammatoire à l'électrophorèse

http://www.memobio.fr/html/immu/im_in_ese.html

2.4.2 Les anticorps antinucléaires (AAN) :

La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) était positive à 100%. Les AAN sont positifs chez 82.35% des femmes et chez 17.65% des hommes.

L'aspect en immunofluorescence indirecte (IFID) des AAN était homogène chez 29.41% des patients, moucheté chez 52.94% et nucléolaire chez 17.64% (**Fig 36**).

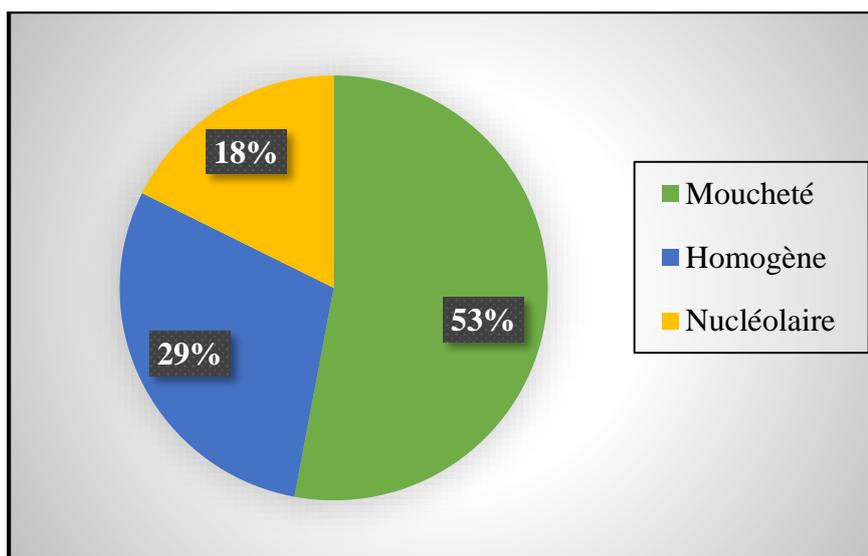


Figure 36 : Répartition des patients selon l'aspect des AAN.

Cela a été constaté par une autre étude dont l'aspect homogène a été trouvé chez 58,3% des cas, et un autre moucheté chez 41,60% des cas (**Dadoui, 2016**).

Dans une autre série d'étude composée de 84 patients, tous les malades avaient des AAN avec un aspect le plus souvent moucheté 56% ou homogène 36% (**Haddouk et al., 2005**).

Les tests immunologiques montraient la présence d'Ac antinucléaires dans 100% des cas. La recherche d'anticorps anti-ADN natifs revenant positifs dans 81.81% des cas. Les anticorps anti-Sm étaient positifs chez 75% des patients. Les anticorps anti-SSA étaient positifs chez 54,54%. Les anticorps anti-SSB étaient positifs chez 36,36% et les anticorps anti-RNP étaient positifs chez 72,72% (**Fig 37**).

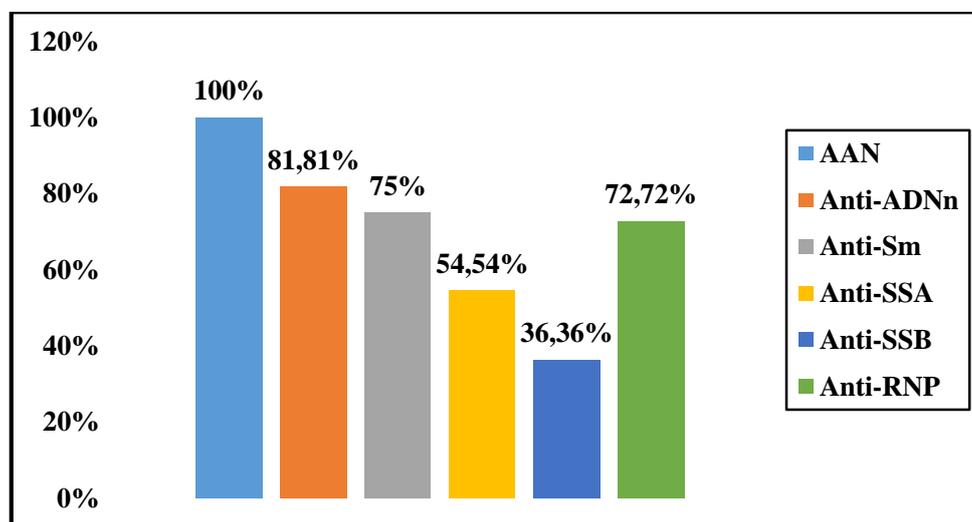


Figure 37 : Résultats du bilan immunologique en pourcentage.

Nos résultats concordent avec ceux trouvés par Ndiaye (2010), les tests immunologiques montraient la présence, à des taux significatifs, d'anticorps antinucléaires dans 97,9 % des cas, des anticorps anti-DNA natifs dans 45,7 % des cas, les anti-RNP dans 78,3 % des cas, anti-Sm dans 56,5 % et d'anti-SSA dans 87 % des cas (**Ndiaye et al., 2010**).

Selon les données de la littérature, 98% des LES comportent des anticorps antinucléaires. À quelques exceptions près, toutes les spécificités peuvent s'y rencontrer. Le LES est en général choisi pour illustrer la description des différents types d'anticorps antinucléaires. Deux spécificités sont caractéristiques de la maladie : les anticorps anti-ADN natif (ADNn) et une catégorie d'anticorps anti-ribonucléoprotéines, les anticorps anti-Sm (**Goulvestre, 2006**).

En effet, la recherche d'anticorps antinucléaires est prescrite essentiellement pour le diagnostic des connectivites. Un examen global de dépistage doit être effectué en première intention par la technique d'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2. Des examens complémentaires sont réalisés pour identifier la spécificité des auto-anticorps, en particulier les anticorps anti-ADNn et les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles.

Certains anticorps antinucléaires permettent un diagnostic différentiel entre les connectivites, d'autres suggèrent seulement le diagnostic de connectivite sans permettre de préciser la nosologie, tandis que d'autres spécificités ne permettent même pas d'affirmer la nature auto-immune de la maladie. Enfin, en dehors des IgG anti-ADNn, les anticorps antinucléaires ne permettent en général pas d'apprécier l'évolutivité de la connectivite (**Goulvestre, 2006**).

2.4.3 La lecture des lames et détection des anticorps anti-nucléaires (AAN):

A/ Immunofluorescence indirecte sur Hep-2 :

La figure 38 représente les résultats de l'immunofluorescence sur frottis de cellules Hep-2, il s'agit d'un aspect homogène dont la fluorescence des cellules est uniforme avec une cellule en prométhaphase (flèche rouge).

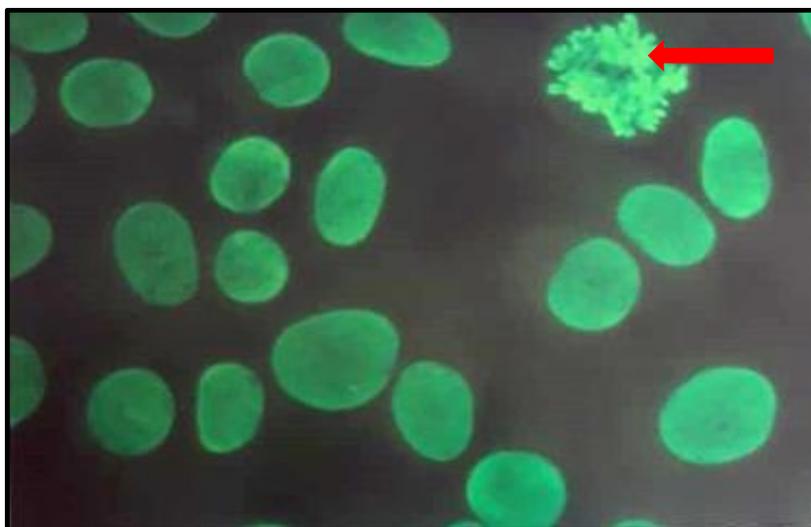


Figure 38 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : l'aspect homogène G (250-400x).

Dans les travaux de Petitpierre (2009) et Meyer (2013), ils ont montré que l'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines : anti- ADN natif, antihistones et anti-nucléosomes (**Petit pierre *et al.*, 2009 , Meyer, 2013**).

De même, dans la littérature, lorsque l'aspect est homogène la fluorescence des cellules au repos est uniforme et la chromatine des cellules en division est positive (**Goulvestre, 2017**).

La figure 39 représente les résultats de l'immunofluorescence sur frottis de cellules Hep-2, il s'agit d'un aspect moucheté dont la fluorescence apparaît ponctué et granulaire.

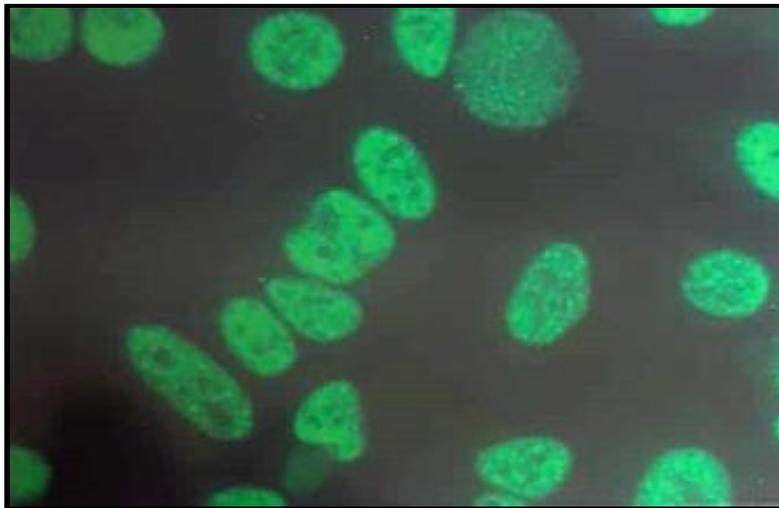


Figure 39: Microphotographie représente le marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : l'aspect moucheté G (250-400x).

Selon les travaux de Meyer (2013), il a montré que l'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités anti-U1-RNP, anti-Sm, plus rarement anti-SSB, et pour certains substrats anti-SSA (Ro) (**Meyer, 2013**).

La figure 40 représente les résultats de l'immunofluorescence sur frottis de cellules Hep-2, il s'agit d'un aspect nucléolaire dont la fluorescence apparaît au niveau des nucléoles.

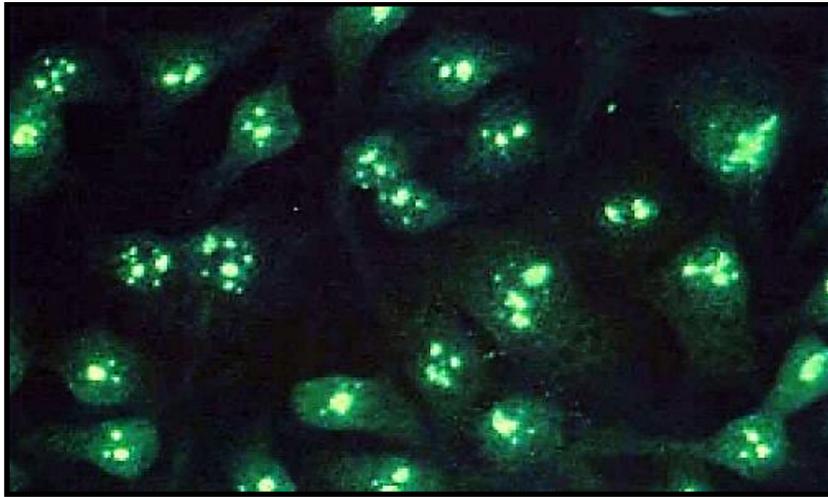


Figure 40 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'immunofluorescence indirecte sur des cellules Hep-2 : l'aspect nucléolaire G (250-400x).

B/ Immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* :

La figure 41 représente un marquage par immunofluorescence indirecte sur un frottis de cellules *Crithidia luciliae* dont la fluorescence apparaît au niveau du kinétoplaste (flèche rouge).

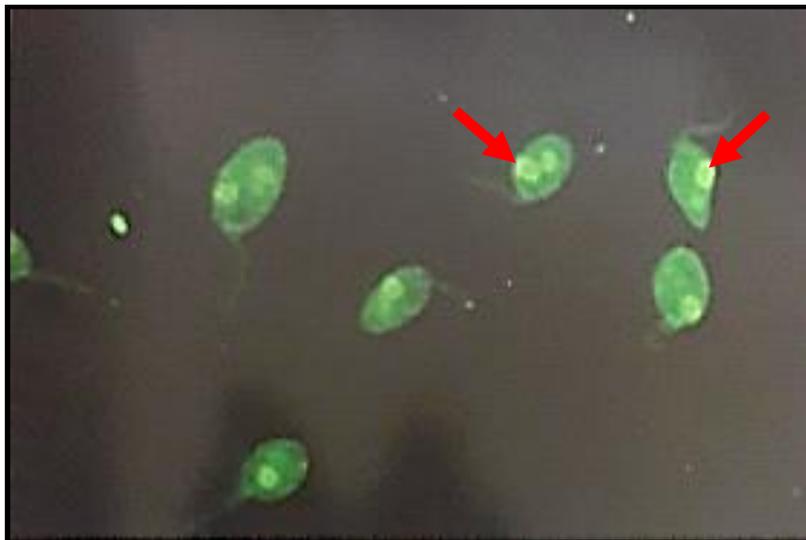


Figure 41 : Microphotographie représente le marquage avec la technique d'immunofluorescence indirecte sur des cellules *Crithidia luciliae* G (250-400x).

Conclusion

Conclusion

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique, non spécifique d'organe, qui prédomine chez la femme et qui débute classiquement à un âge jeune, en période d'activité génitale. Les causes précises restent inconnues, Parmi les facteurs déclenchant on note les facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux.

La maladie du lupus érythémateux systémique est associée à différentes manifestations cliniques parmi lesquelles, les manifestations cutanées, articulaires, hématologiques, rénales, cardiovasculaires, neurologiques, digestives.

Notre étude a porté sur les cas de lupus colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire de Constantine sur une période de 10 ans allant de 2009 à 2019.

Nous avons recherché les différentes manifestations biologiques et immunologiques de la maladie (FNS, TP, VS, CRP, Protéinurie, Electrophorèse des protéines sériques, immunofluorescence indirecte).

Les résultats ont révélé une prédominance féminine avec un sex-ratio de 4,8, la majorité des patients ont une fréquence d'âge de 20 à 40 ans.

Sur le plan biologique, l'anémie est retrouvée dans 51,72% des cas, la thrombopénie dans 13,80% des cas et la lymphopénie dans 37,93% des cas.

Les autres anomalies biologiques sont essentiellement l'hypoalbuminémie 66,67%, l'Hypergammaglobulinémie 75% et l'accélération de la vitesse de sédimentation 82,76%.

L'analyse immunologiques nous a permis de déterminer la présence ou non des AAN (anti- DNA, anti-SSA, anti-SSB, anti Sm...).

Nos résultats ont montré que l'Anti-ADNn constitue le type d'anticorps le plus abondant avec un pourcentage de 82,82% suivi de l'anti-Sm 75%, anti-RNP 72,72%, anti-SSA 54,54%, anti-SSB 36,36%.

Cependant, si en compte sur l'apparition des manifestations cliniques et biologiques on ne pourrait pas prendre en charge les patients à temps, de là, l'application des techniques immunologiques sont peut-être indispensables pour un diagnostic précoce.

Conclusion

Donc 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 AAN serait de grand intérêt pour le diagnostic et pour l'immuno-surveillance des patients au cours du LES. Ceci dit, les paramètres biologiques dans le diagnostic du LES sont douteux et ne sont pas aussi fidèles que ceux de l'immunofluorescence indirecte.

En effet, l'intérêt porté par cette étude ainsi que le diagnostic de la maladie lupique, c'est de faire évoluer le registre national et inscrire la prévalence de la maladie voir même créer un statut du LES en Algérie.

A l'avenir, L'évolution dans la compréhension de la physiopathologie du lupus permet d'ouvrir de nouveaux espoirs dans le traitement de cette maladie.

Références bibliographiques

1. **Abrar AZ ,Courtel T , Novella JL ,Pennaforte JL, (2015) ,** Le lupus érythémateux systémique survenant après 65 ans : étude rétrospective de 18 cas Département de médecine interne et gériatrie, CHU Reims, France ;13 (2) : 157-68 :p- 160.
2. **Allanore Y,(2013).** L'essentiel sur Le lupus systémique 2ème partie.(10) : 136.
3. **Amoura Z, Combadière C, Faure S, Parizot C, Miyara M, Raphael D, et al(2003).** Roles of CCR2 and CXCR3 in the T cell-mediated response occurring during lupus flares. *Arthritis Rheum*;48:3487–3496.
4. **Amoura Z, Haroche J, Piette JC,(2008) .** Lupus systémique : les traitements du futur . Service de médecine interne 2, centre national de référence « Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides », université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-6, CHU Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital,75013 Paris cedex 13, France. 718–724.
5. **Amoura Z, Piette JC,(2007).** Traitement du lupus systémique. Centre national de référence « lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides », service de médecine interne, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris-6, CHU Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France : S306–S309.
6. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al,(2003).** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* ;349:1526–1533.
7. **Arnaud L, Amoura Z(2012).** Lupus érythémateux systémique. EMC - Traité de Médecine Akos;7(2):1-9 [Article 5-0260].
8. **Arnaud L,(2012).** Épidémiologie du lupus systémique.
9. **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.

Références bibliographiques

10. **Bader-Meunier B, Willems M, (2006).** Session: Maladies systémiques avec atteinte rénale.
11. **Benjamin T, Luc M, (2013).** Lupus érythémateux systémique : Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *medecine/sciences*; 29 : 65-73
12. **Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al (2003).** Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* ; 197:711–723.
13. **Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF, (2005).** Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*;52:201–211.
14. **Bletry O, et all, (2002).** Lupus érythémateux systémique. Immunopathologie réaction inflammatoire, Masson ;(317):p-103.
15. **Bouayed K, Echcharaï N, Mikou, Harouchi A, (2016).** Le lupus érythémateux systémique juvénile : expérience marocaine d'une unité de rhumatologie pédiatrique , Service de pédiatrie générale et rhumatologique, faculté de médecine, université Hassan II ,hôpital d'Enfants, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ;7 : p-3.
16. **Boudard F, Guzman C, (2018).** Université Montpellier Faculté de Pharmacie Travaux Pratiques d'Immunologie TP n° 2 et 3 IUP – L2 :p : 8-9-10.
17. **Cameron JS, (1999).** Lupus nephritis. *Am Soc Nephrol*;10:413-424.
18. **Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P, (2004).** From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*;104:2635–42.
19. **Cepellini R, Polli E et Celada FA, (1957).** DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus. *Proc Soc Exp Biol Med*; 96:572.
20. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al, (1993).** Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients.

Références bibliographiques

- The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* (Baltimore); 72 : 113-124.
21. **Chabre H, Amoura Z, Piette JC, Godeau P, Bach JF, Koutouzov S,(1995).** Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*; 38: 1845-1891.
22. **Cloutier L, Jutras A,(2014).** Inf ; Ph D. Amélie René, inf, B Sc, inf, M Sc janvier.
23. **Crow YJ,(2011).**Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*;1238:91–98.
24. **D’après ;**http://www.memobio.fr/html/immu/im_el_no.html.
25. **D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR, (2007).** Systemic lupus erythematosus. *Lancet*;369:587–596.
26. **Dadoui S, (2016).** Profil épidémiologique clinique biologique et thérapeutique du lupus érythémateux systémique, expérience de l’hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès : à propos de 23 cas, docteur en médecine université Sidi Mohammed Ben Abdellah, p-36.
27. **Dawson SE,(1957).** *Arch. Dis. Child.*32:p-454.
28. **DEVULDER B, HATRON PY, HACHULLA E, (2002).** Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. *Médecine interne. Abrégé Masson,(15) : 727-733.*
29. **Dragin N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, (2017).** Prédisposition aux pathologies auto-immunes : les hommes ne manquent pas d & apos ; Aire. *Med Sci. Paris ; 33 : 169–175.*
30. **Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC,(2004).** Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*;43:197-208.
31. **Gaitonde S, Samols D, Kushner I,(2008).**C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*;59:1814–1820.

Références bibliographiques

32. **Goulvestre C,(2006).**Anticorps antinucléaires. Presse Med. 35: 287-295.
33. **Grosshans E et Sibia J,(2005).** Le lupus érythémateux: son histoire et son polymorphisme. Rev Rhum;72:114-116.
34. **Hachulla E,(2013).**Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes et Maladies Systémiques Rares, Service de Médecine Interne, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille.
35. **Haddouk S, BenAyed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H,(2005).** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques, Laboratoire d'immunologie, CHU Habib-Bourguiba de Sfax, 3029 Sfax.Tunisie ; 311–317 :313.
36. **Haddouk SA, BenAyed MA, Baklouti SB, Hachicha JC, Bahloul ZD, H. Masmoudi A,(2005).**Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques, Laboratoire d'immunologie, CHU Habib-Bourguiba de Sfax, 3029 Sfax ; Tunisie, 311–317; p- 313 .
37. **Hahn BH,(1998).** Antibodies to DNA. N Engl J Med;338:1359–1368.
38. **Hajji M, Harzallah A, Kaaroud H, Khiari K, BenHamida F, Barbouch S, Ben Abdallah T, (2015).** Diabète cortico-induit au cours du lupus, CHU La Rabta.Tunis. Tunisie ;338–406 :p-359.
39. **Hargraves MM, Richmond H et Morton R,(1948).**Presentation of two bone marrow elements: the 'tart' cell and the 'LE' cell. Proc Staff Meet Mayo Clin ;23:25-28.
40. **Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al,(2011).** Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-gamma production in patients with active disease. Arthritis Rheum;63:1698–1706.
41. **Jean-François B,(1993).** Lupus érythémateux systémique, Traite d'immunologie, Masson ; (1205):p-861.

Références bibliographiques

- 42. Kavanaugh AF,(2002).** Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* ;47:546–555.
- 43. Kohn-Kapozi M,(1872).** Nouvelles contributions à la connaissance du lupus érythémateux. *Arch Dermatol Syph* ;4:36-78.
- 44. Le Thi Huong D, Papo T, Beaufile H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P et Piette JC.(1999).**Renal involvement in Systemic lupus erythematosus : a study of 180 patients from a single center.*Medicine.*(78):148-166.
- 45. Libertalis M.** Service de Néphrologie, HIS. Site Ixelles.
- 46. Looney RJ,(2005).**B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford*;44(Suppl. 2):ii13–7.
- 47. Louzir B et al,(2003).**La revue de médecine interne.(24) : p-771
- 48. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N, (2003),** Le lupus érythémateux systémique en Tunisie Étude multicentrique nationale : À propos de 295 observations, Service de médecine interne, hôpital militaire de Tunis–Montfleury,1008 Tunis,Tunisie ;768–774,p- 771.
- 49. Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N, (2003).**Le lupus érythémateux systémique en Tunisie étude multicentrique nationale : À propos de 295 observations, Service de médecine interne, hôpital militaire de Tunis–Montfleury, 1008 Tunis, Tunisie.768–774 : p-771.
- 50. Martin PR, (2003).** Dictionnaire biographique des dermatologues et syphiligraphes de France (2ème éd). Éditions du Martinet.
- 51. Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S,(2011).** Interferon-alpha induces unabated production of short-lived plasma cells in pre-autoimmune lupus-prone (NZBxNZW)F1 mice but not in BALB/c mice. *Eur J Immunol* ;41:863–872.

Références bibliographiques

- 52. Mathiana A, Arnauda L, Amouraa Z,(2013).** Synthèse de communication en séance plénière : actualités thérapeutiques du lupus systémique. *Physiopathologie du lupus systémique. La Revue de médecine interne* 34S ; A3–A6
- 53. Mathiana A, Arnauda L, Amouraa Z,(2013).** Synthèse de communication en séance plénière : actualités thérapeutiques du lupus systémique. *Physiopathologie du lupus systémique. La Revue de médecine interne* 34S ;A3–A6.
- 54. Mathiana A, Arnauda L, Amouraa Z,(2014).** Physiopathologie du lupus systémique :Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *La Revue de médecine interne* 35; 503–511.
- 55. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, La PorteRE,KwohCK,(1995).** Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences.*Arthritis Rheum*;38:1260–1270.
- 56. Melnicoff MJ,(1993).** Immunofluorescence methods for microscopic analysis.En :Howard GC ed. *Methods in Nonradioactive detection* .Appleton et lange.
- 57. Meyer O ,(2013).**Manifestations biologique. Manifestations cliniques et biologiques diagnostic du lupus érythémateux. Elsevier Masson SAS.72 :42-43.
- 58. Meyer O, Kahn MF, (2000).**Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Les maladies systémiques*. Paris : Flammarion-Médecine Sciences ; p. 131–368.
- 59. Meyer o,(2005).** Lupus érythémateux systémique. Elsevier SAS ;(32) :p-16.
- 60. Meyer O,(2010).**Les anticorps anti-CRP dans le lupus ;Elsevier Masson :France :429 :p-424

Références bibliographiques

61. Meyer O,(2013).Manifestations biologique. Manifestations cliniques et biologiques diagnostic du lupus érythémateux. Elsevier Masson ; SAS.72 :45.64.
62. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al,(2005). Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. J Immunol ; 175:8392–8400.
63. Olivier B, et all, (2002).Lupus érythémateux systémique. Immunopathologie réaction inflammatoire, Masson ;317: p-100.
64. Papoian DR, Pillarisetty R, Talal N,(1977). Immunological regulation of spontaneous autoantibodies to DNA and RNA: II Sequential Switch from IgM to IgG in NZB/NZW F1 mice. Immunology ; 32:75–9.
65. Pijnenburg L, Arnaud L,(2017). Que faut-il savoir du lupus systémique ? mt ; 23 (4) : 238-246.
66. Pijnenburg L,(2017). Laurent Arnaud Service de rhumatologie, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière BP 83049,67098 Strasbourg Cedex Centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares Inserm 1109, Immunohématologie moléculaire.
67. Pourmand N, Blomberg S, Ronnblom L, Karlsson-Parra A, Pettersson I,(2000).Wahren6herlenius M. Ro 52 kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera. Scand J Rheumatol ;29:116–123.rénale. Archives de pédiatrie 13 :596-603.
68. Rachdi I, Ben Abdelhafidh N, Ajili F, Sayhi S, Boussetta N, Laabidi j, Louzir B, Othmani S, (2014). Les anémies au cours du lupus érythémateux systémique, 27ème Congrès français de Rhumatologie. Tunis. Tunisie.
69. Raffray L,(2016).Caractéristiques épidémiologiques cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique au CHU de Saint-Denis (Réunion) : étude rétrospective de janvier 2004 à juillet 2015 ; A62–A140, A79.Revue du Rhumatisme 74 :1235–1239.

Références bibliographiques

- 70. Samba F, Diango N, Seynabou F, Dioum A, Pouye A,(2010).**Thérèse Moreira-Diop, Les manifestations hématologiques et immunologiques de la maladie lupique : l'expérience du centre hospitalo-universitaire de Dakar Service de médecine interne, CHU Le Dantec, BP 10599, Dakar, Sénégal ; 16 (4) : 318-23 p : 319-320 .
- 71. Schur PH,(1995).** Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus* ;4:425–437.
- 72. Seligmann M,(1957).** Mise en évidence dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé d'une substance déterminant une réaction de précipitation avec l'acide désoxyribonucléique. *C H Hebd Seances Acad Sci*;245(2):243-250.
- 73. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ,(2001).** From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*; 1:147–153.
- 74. Silverman GJ, Weisman S,(2003).** Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* ; 48:1484–1492.
- 75. Somai M, Daoud F , Rachdi I, Zoubeidi H , Aydi Z , Ben Dhaou B, Boussema F, (2018).**Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 134 cas , Service de médecine interne, hôpital Habib-Thameur, Tunis, Tunisie ; A118–A252 :p-157.
- 76. Somai M, Daoud, Rachdi L, Zoubeidi H, Aydi Z, Dhaou B, Boussema F, (2018),** Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 134 cas Service de médecine interne, hôpital Habib-Thameur, Tunis, Tunisie, A118–A252, p-A157.
- 77. Soubrier M, Mathieu S, Dubost JJ ,(2007).** Athérome et lupus érythémateux systémique.
- 78. Talal N, Pillarisetty R, Papoian R,(1976).** Experimental lupus: A disorder of immunologic regulation. *Adv Nephrol*;6:37–45.

Références bibliographiques

79. **Tan EM, Smolen JS, McDougal JS, Butcher BT, Conn D, Dawkins R, et al,(1999).**A critical evaluation of enzyme immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity and specificity. *Arthritis Rheum*; 42:455–464.
80. **Tillet WS,Francis T,(1930).**Exp: Med; 52:p-561
81. **Tsokos GC,(2011).** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*; 365:2110–2121.
82. **Vincent FB, Morand EF, Mackay F,(2012).** BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* ;90:293-303.
83. **Vincent S et all,(2017).** Manifestations cutanées du lupus érythémateux disséminé. Le lupus érythémateux disséminé, un diagnostic complexe. Elsevier Masson SAS ; Actualités pharmaceutiques : n° 567.
84. **Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, Tsukamoto H, Hashimura C, Urushihara M, et al,(2001).** Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*;28:313–314.
85. http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_719_prothrombine_.htm.
86. <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/ial/images/ial-lame-2.png>.
87. http://www.memobio.fr/html/immu/im_in_ese.html.

Résumé

Résumé

L'objectif de ce travail est de réaliser dans un premier lieu, une étude épidémiologique rétrospective et analytique sur des patients atteints de la maladie auto-immune le lupus érythémateux systémique exprimant des anticorps anti-nucléaires (AAN). Ensuite nous avons procédé à l'analyse des caractéristiques biologiques et du profil des autoanticorps antinucléaires de 29 patients. Les résultats épidémiologiques révèlent que l'âge le plus touché par cette maladie était entre 30 et 40 ans avec une dominance féminine et un sex-ratio de 4,8 chez les patients lupiques, les anomalies biologiques observées étaient : Anémie (51.72%), protéinurie > 0,5g/24h (17,24%) en faveur d'une atteinte rénale, syndrome inflammatoire : VS accélérée (82,75%), CRP positive (80%) et une hypergammaglobulinémie (75%), aussi des troubles d'hémostase marqué par une hypoprothrombinémie (21%).

Par ailleurs, les anticorps antinucléaires (AAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte (pour la détection des anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) et par crithidia luciliae (pour la détection des anti-ADNn). Nos résultats ont montré que l'anti-ADNn constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi par l'anti-Sm et anti-RNP et anti-SSA et anti-SSB.

Mots clé : lupus érythémateux systémique, anticorps antinucléaires, immunofluorescence, crithidia luciliae.

Abstrait

The aim of this work is to carry out in a first place, a retrospective and analytical epidemiological study on patients with autoimmune disease systemic lupus erythematosus expressing anti-nuclear antibodies (ANA). Then we analyzed the biological characteristics and the profile of the antinuclear autoantibodies of 29 patients. The epidemiological results reveal that the age most affected by this disease was between 30 and 40 years old with a female dominance and a sex ratio of 4.8 in lupus patients, the biological abnormalities observed were: anemia (51.72%), proteinuria > 0.5g / 24h (17.24%) in favor of renal impairment, inflammatory syndrome: accelerated VS (82.75%), CRP positive (80%) and hypergammaglobulinemia (75%), also disorders hemostasis marked by hypoprothrombinemia (21%). In addition, the laboratory abnormalities observed were: Anemia (51.72%), proteinuria > 0.5g / 24h (17.24%) in favor of renal involvement, inflammatory syndrome: accelerated VS (82.75%), positive CRP (80%) and hypergammaglobulinemia (75%), also hemostasis disorders marked by hypoprothrombinemia (21%).

In addition, the antinuclear antibodies (ANA) were investigated by the indirect immunofluorescence technique (for the detection of anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) and by Crithidia luciliae (for the detection of anti dsDNA). Our results showed that anti-nDNA is the most abundant antibody type followed by anti-Sm and anti-RNP and anti-SSA and anti-SSB.

Keywords: systemic lupus erythematosus, antinuclear autoantibodies, indirect immunofluorescence technique, Crithidia luciliae.

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة وبائية تحليلية في المقام الأول على مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لمرض المناعة الذاتية العارض للأجسام المضادة النووية (AAN). ثم قمنا بتحليل الخصائص البيولوجية وتعريف الأجسام المضادة للنواة لـ 29 مريضاً. تكشف النتائج الاحصائية أن العمر الأكثر إصابة بهذا المرض كان بين 30 و40 سنة بهيمنة الإناث ونسبة الجنس 4.8 في مرضى الذئبة، وكانت العيوب البيولوجية التي لوحظت هي: فقر الدم (51.72٪)، بروتينية 0.5 g /24h (17.24%) لصالح تورط الكلى، متلازمة الالتهابات: تسارع VS (82.75%) , CRP إيجابي (80٪) وفرط غاما غلو بولين الدم (75٪)، واضطرابات أيضا الارقاء التي تميزت بنقص الصفيحات البرومي (21٪). تم الكشف عن الأجسام المضادة للنواة (AAN) من خلال تقنية الاشعاع المناعي غير المباشر (للكشف عن Anti-Sm ، Anti-RNP ، Anti- Anti-SSB ، SSA) وكرست يديا لوسيليا (للكشف عن Anti-ADNn).

بالإضافة إلى ذلك، تم التحقيق في الأجسام المضادة المضادة للنواة (ANA) من خلال تقنية المناعي غير المباشر (للكشف عن مكافحة SM، ومضاد RNP، ومضاد SSA، ومضاد SSB) ومن خلال Crithidia luciliae (للكشف عن dsDNA). أظهرت نتائجنا أن anti-nDNA هو أكثر أنواع الأجسام المضادة وفرة يليه Anti-sm و anti-RNP و anti- anti-SSB و SSA

الكلمات المفتاحية

الذئبة الحمامية الجهازية

(AAN) للأجسام المضادة النووية

كرست يديا لوسيليا

تقنية الاشعاع المناعي غير المباشر

Année universitaire : 2018/2019

Présenté par : BOUCHAAR Oumeima

BOUCHEMAL Ikram Belkis

Intérêt des techniques immunologiques et examens biologiques dans le diagnostic du lupus érythémateux systémique.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master II en Immunologie moléculaire et cellulaire.

L'objectif de ce travail est de réaliser dans un premier lieu, une étude épidémiologique rétrospective et analytique sur des patients atteints de la maladie auto-immune le lupus érythémateux systémique exprimant des anticorps anti-nucléaires (AAN). Ensuite nous avons procédé à l'analyse des caractéristiques biologiques et du profil des autoanticorps antinucléaires de 29 patients. Les résultats épidémiologiques révèlent que l'âge le plus touché par cette maladie était entre 30 et 40 ans avec une dominance féminine et un sex-ratio de 4,8 chez les patients lupiques, les anomalies biologiques observées étaient : Anémie (51,72%), protéinurie > 0,5g/24h (17,24%) en faveur d'une atteinte rénale, syndrome inflammatoire : VS accélérée (82,75%), CRP positive (80%) et une hypergammaglobulinémie (75%), aussi des troubles d'hémostase marqué par une hypoprothrombinémie (21%).

Par ailleurs, les anticorps antinucléaires (AAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte (pour la détection des anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB) et par crithidia luciliae (pour la détection des anti-ADNn). Nos résultats ont montré que l'anti-ADNn constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi par l'anti-Sm et anti-RNP et anti-SSA et anti-SSB.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique, Anticorps antinucléaires, Immunofluorescence, *Crithidia Luciliae*.

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

Jury d'évaluation :

Président du jury : ELOUAR Ibtissem (MCA- UFM Constantine)

Rapporteur : AGGOUN Cherifa (MCB- UFM Constantine)

Examineur : MESSAOUDI Sabar (MAA- UFM Constantine)

Date de soutenance : 30/09/2019