

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de : Biologie animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
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 Biologique
Spécialité : *Immunologie Moléculaire et cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Profil épidémiologique, clinique et immunologique des patients atteints du lupus érythémateux systémique dans la région de Constantine

Présenté par : Amiour Ikram
Bouferis Zohra Nour El Imane

Le 19/06/2023

Jury d'évaluation :

Président : ELOUAR Ibtissem (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : CHAIB Aouatef (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Rapporteur : HADDAD Souad (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2022 – 2023

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.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire. Leur soutien, leurs conseils et leur engagement ont été d'une valeur inestimable pour la réalisation de notre travail.

*Nous voudrions exprimer notre profonde gratitude envers notre directeur de mémoire, madame **HADDAD Souad** pour sa patience, son expertise et ses précieux conseils tout au long de ce processus. Sa disponibilité et sa volonté de partager ses connaissances ont grandement enrichi notre travail.*

*Nous tenons également à remercier sincèrement les membres de notre jury de soutenance madame **ELOUAR Ibtissem** et madame **CHAIB Aouatef**. Leurs commentaires constructifs et leurs suggestions ont contribué à améliorer la qualité de notre mémoire. Leur expertise dans le domaine a été d'une grande importance et a enrichi notre réflexion.*

Nous souhaitons exprimer notre reconnaissance envers nos enseignants et nos professeurs qui nous ont transmis leur savoir et leur passion pour la recherche tout au long de notre parcours académique. Leurs cours et leurs conseils ont été essentiels pour approfondir nos connaissances et développer notre réflexion.

*Nous tenons à remercier chaleureusement nos amis spécialement **Cheima** et **nos familles** pour leur soutien indéfectible. Leur présence, leurs encouragements et leur compréhension ont été une source de motivation essentielle pendant cette période intense.*

Enfin, nous souhaitons remercier toutes les personnes anonymes qui ont participé à notre recherche en acceptant de répondre à nos questionnaires, de participer à des entretiens ou de partager leurs connaissances et leurs expériences. Leurs contributions ont été cruciales pour la richesse de nos résultats et pour la compréhension approfondie du sujet.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de quelque manière que ce soit et que nous n'avons pas mentionnées individuellement. Votre aide et votre soutien ont été inestimables et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

En conclusion, nous sommes extrêmement reconnaissants envers toutes ces personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Leur implication et leur soutien ont été déterminants dans l'aboutissement de ce travail de recherche. Nous leur adressons nos plus sincères remerciements pour leur précieuse contribution

Dédicace

À nos proches, qui ont été notre pilier tout au long de ce parcours, nous dédions ce mémoire avec une profonde gratitude et reconnaissance. Votre amour, votre soutien inconditionnel et votre compréhension ont été les sources d'inspiration qui nous ont permis de persévérer et d'atteindre cet accomplissement.

À nos familles, qui ont cru en nous, qui ont sacrifié leur temps et leurs efforts pour nous accompagner dans cette aventure académique, nous vous sommes infiniment reconnaissants. Votre soutien constant et vos encouragements ont été notre moteur, et ce mémoire est le fruit de notre détermination conjointe.

À nos amis, qui nous ont soutenus, écoutés et compris, nous vous exprimons notre profonde reconnaissance. Vos encouragements et votre présence à nos côtés ont rendu ce voyage plus léger et plus agréable. Nous partageons cette réussite avec vous tous.

À nos mentors, nos enseignants et nos professeurs, qui ont partagé avec nous leur savoir, leur passion et leur expérience, nous vous remercions du fond du cœur. Vos enseignements ont été une source d'inspiration et ont nourri notre curiosité intellectuelle. Votre influence restera gravée dans notre parcours.

Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, qu'il s'agisse de participants à nos recherches, de membres du personnel administratif ou de toute autre personne ayant apporté son soutien, nous vous témoignons notre profonde gratitude. Votre contribution a joué un rôle essentiel dans notre réussite.

En dédiant ce mémoire, nous espérons exprimer notre reconnaissance envers tous ceux qui ont contribué à notre parcours universitaire. Votre soutien indéfectible et votre confiance en nos capacités ont été la force motrice derrière notre réussite. Que cette dédicace témoigne de notre gratitude éternelle envers vous tous

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction..... 1

Partie bibliographique

I. Auto-Immunité..... 3

I.1. Définition du concept de l'auto immunité 3

I.2. L'auto immunité physiologique 3

I.2.1. La tolérance 3

I.2.1.1. La tolérance centrale..... 3

I.2.1.2. La tolérance périphérique 3

I.3. L'auto-immunité pathologique 4

I.4. Facteurs de risque 4

I.5. Mécanismes de l'auto-immunité 5

I.6. Les auto-antigènes 6

I.7. Les auto-anticorps..... 7

I.8. La classification des maladies auto-immun 7

II. Le lupus érythémateux systémique 9

II.1. Définition 9

II.2. Épidémiologie 9

II. 3. Physiopathologie 11

II.3.1. Facteurs environnementaux initiant ou favorisant le développement du
lupus systémique..... 11

II.3.2. Facteurs Génétiques et Immunologiques 11

II.4. Manifestation clinique du LES..... 14

II.4.1. Signes généraux 14

II.4.2. Signes cutanés 14

II.4.3. Manifestations rénales 16

II.4.4. Manifestation Neuropsychiatrique 17

II.4.5. Manifestations Rhumatologiques 17

II.4.6. Manifestations respiratoire/pulmonaire 18

II.4.7. Manifestations cardiovasculaires 18

II.4.8. Manifestations gastro-intestinales 18

II.4.9. Manifestations hématologiques 18

Sommaire

II.5. Caractéristiques non spécifiques	19
II.6. Manifestations biologiques de lupus érythémateux systémique	19
II.6.1. Syndrome Inflammatoire.....	19
II.6.2. Anomalies hématologiques.....	19
II.6.3. Anomalies immunologiques	20
II.6.4. Bilan rénal.....	23
II.7. Dépistage des auto-anticorps	23
II.7.1. Test d'immunofluorescence indirecte (IFI)	23
II.7.2. Test Immuno-dot	26
II.7.3. Test ELISA	27
II.8. Comorbidité	28
II.9. Traitement	29
II.9.1. Principe.....	29
II.9.2. Immunomodulateurs.....	30
II.9.3. Immunosuppresseurs cytotoxiques	31
II.9.4. Produits biologiques et petites molécules.....	31
Partie Pratique	
Patients et Méthodes	
I. Étude épidémiologique	33
II. Etude immunologique	34
II.1. La recherche des anticorps antinucléaires par l'immunofluorescence indirecte.....	34
II.2. La recherche des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles par la technique IMMUNO-DOT.....	37
II.3. La recherche des anticorps anti phospholipides par la technique Elisa.....	41
Résultat	45
I. Étude épidémiologique	45
I.1. Répartition en fonction de l'origine des patients.....	45
I.2. Fréquence du lupus érythémateux systémique sur les 10 dernières années.....	45
I.3. Répartition des cas selon le sexe	46
I.4. Répartition des cas selon les tranches d'âge	46
I.5. Répartition des cas selon le type d'atteinte	47
I.6. Répartition selon les paramètres biologiques.....	48
I.7. Les anticorps antinucléaires	48
I.8. Les Anticorps anti-DNA	49
I.9. Les anticorps anti-Sm	49

Sommaire

I.10. Les anticorps anti-SSA.....	50
I.11. Facteur rhumatoïde	50
I.12. Le dosage du complément et ses fractions C3 C4	51
I.13. Les anticorps anti-phospholipides	51
II. Étude Immunologique.....	52
II.14. Révélation des anticorps anti-nucléaires par la technique d'immunofluorescence indirecte	52
II.15. Le test immuno dot.....	52
II.16. Le test d'ELISA.....	53
Discussion.....	54
Conclusion et perspectives	57
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

Liste des tableaux

Tableau I : classification des maladies auto-immunes en fonction des organes atteints	8
Tableau II : les paramètres sociodémographiques et cliniques étudiés.....	33
Tableau III : les équipements et les solutions utilisées dans le test d'immunofluorescence indirect	35
Tableau IV : les équipements et les solutions utilisés dans le test Immuno-Dot.....	38
Tableau V : les équipements et les solutions utilisés dans le test Elisa.....	41
Tableau VI : interprétation des résultats du test Immuno-Dot.....	53
Tableau VII : interprétations des résultats du test ELISA.....	53

Liste des Figures

Figure 1 : estimation de la prévalence mondiale pour l'LES.....	10
Figure 2: physiopathologie du lupus systémique	13
Figure 3: éruption malaire classique du front, du menton et des joues malaires. Epargne relative des plis nasolabial chez un patient atteint d'un LECA	14
Figure 4: plaques annulaires subtiles sur l'extrémité supérieure gauche d'une patiente diagnostiquée avec un lupus érythémateux cutané subaigu.....	15
Figure 5: plaques érythémateuses en forme de pièce sur la joue gauche, résultats de biopsie compatibles avec un lupus discoïde	16
Figure 6: anticorps anti-Immunoglobuline humaines marqués à la fluorescéine	24
Figure 7: Les différents aspects d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule Hep-2 (A) aspect négatif (B) aspect Homogène (C) aspect Moucheté	26
Figure 8 : les différentes bandes de test immuno-dot.....	27
Figure 9: technique basée sur l'immunologie utilisant ELISA indirecte.....	28
Figure 10: incubation et lavage des échantillons.	35
Figure 11: incubation avec le conjugué.	36
Figure 12: Addition du milieu du montage.....	37
Figure 13: incubation et lavage des échantillons	38
Figure 14: incubation avec le conjugué.....	39
Figure 15: incubation avec le substrat.	40
Figure 16: évaluation.....	40
Figure 17: incubation et lavage des échantillons.	42
Figure 18: incubation avec le conjugué.....	43
Figure 19: incubation avec le substrat.	44
Figure 20: Répartition selon l'origine des patients.	45
Figure 21: Répartition des cas sur les 10 dernières années.....	45
Figure 22: Répartition des patients selon le sexe.	46
Figure 23: Répartition des cas selon les tranches d'âge.	46
Figure 24: répartition des cas selon le type d'atteinte.	47
Figure 25: répartition des cas selon les paramètres biologique.	48
Figure 26: répartition des cas selon les anticorps anti-nucléaires.	48
Figure 27: Répartition des patients selon les anticorps anti-DNA.....	49
Figure 28: Répartition des patients selon les anticorps anti-Sm.	49
Figure 29: Répartition des patients selon les anticorps anti-SSA.	50
Figure 30: Répartition des patients selon le Facteur rhumatoïde.....	50
Figure 31: répartition des patients selon le dosage du complément et ses fractions C3, C4. ..	51

Liste des Figures

Figure 32: Réparation des patients selon les anticorps anti-phospholipides.....	51
Figure 33: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirect sur des cellules Hep-2 : aspect homogène.	52

Liste des abréviations

Ac: Anticorps

ACR: American College of Radiology

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ANA : Anticorps Antinucléaires

ANCA : Les Anticorps Anti-Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles

Anti Sm: Anticorps anti Smith

Anti SSA: Anticorps anti-Sjogren's Syndrome A

Anti SSB: Anticorps anti-Sjogren's Syndrome B

Anti-bêta2 GPI: Anticorps anti-bêta2 Glycoprotéine de type I

Anti-Jo-1: Anti-Jo-1 anticorps anti-Histidyl-ARNt synthétase

Anti-RNP : Anticorps anti-Ribonucléoprotéine

Anti-Sc170 : Anticorps anti- Topoisomérase I

Anti-U1-RNP : Anti-famille U1 de Ribonucléoprotéines

APL : Anticorps Antiphospholipides

ARN : Acide Ribonucléique

BLyS : B Lymphocyte Stimulator

CD : Cellules Dendritiques

CDp : Cellules Dendritiques Plasmocytoides

CRP : Protéine C Réactive

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENA: Extractable nuclear antigen

FAN : Facteurs antinucléaires

FNS : Numération formule sanguine

FR : Facteur rhumatoïde

Hep2 : Human epithelial cell line type 2

HLA : Antigènes des leucocytes humains

HMRUC : Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine.

Liste des abréviations

IFD : Immunofluorescence Directe

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IFN α : Interferon α

Ig: Immunoglobulines

IgG: Immunoglobuline G

IL : Interleukines

IL-2 : Interleukine 2

IR : Insuffisance Rénale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISN/RPS: Society of Nephrology/Renal Pathology Society

LB: Lymphocyte B

LT: Lymphocyte T

LTc: Lymphocyte T Cytotoxique

LDE : Le Lupus Discoïde Erythémateux

LECA : Le Lupus Erythémateux Cutané Aigu

LECS : Lupus Erythémateux Cutané Subaigu

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LES : Lupus Erythémateux Systémique

LT : Lymphocytes T

MAI : Maladie Auto-Immune

NET : Neutrophile Extracellular Traps

NL : Néphrite Lupique

PBS : Tampon Phosphate Salin

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RI : Réponse Immunitaire

SAPL : Syndrome des Anti Phospholipides

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

Liste des abréviations

SI : Système Immunitaire

SNC : Système Nerveux Central

TCR : T-Cell Receptor

Th1: Lymphocyte Helper 1

Th17: Lymphocyte Helper 17

Th2: Lymphocyte Helper 2

TLR: Toll-Like Receptors

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNF- α : Tumour Necrosis Factor α

T reg : T-Régulateur

UV : Ultra-Violet

VS : Vitesse de Sédimentation

Introduction

Introduction

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire (SI) vis à vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (**Bonnotte, 2010**).

Les maladies auto-immunes (MAI) résultent d'un dérèglement du SI. Elles se manifestent par l'action pathogène (qui engendre une maladie) de cellules (lymphocytes) et d'anticorps (Ac) sur certains organes, qui sont alors assimilées à des corps étrangers. Le malade fabrique des Ac (auto-anticorps) contre ses propres tissus ou constituants « sains ». Il existe actuellement de nombreuses pathologies auto-immunes différentes affectant 5 à 8 % de la population (**Chung et al., 2013**).

Les MAI peuvent être schématiquement divisées en maladies MAI spécifiques d'organes ou en MAI non spécifiques d'organes encore appelées MAI systémiques (**Georgin-Lavialle et al., 2018**).

Les maladies systémiques ou les connectivites constituent aujourd'hui un vrai problème de santé publique. En effet, prises dans leur ensemble, il représente la troisième cause de morbidité et de mortalité après les pathologies cardiovasculaires et le cancer (**Rioufol, 2013**).

Le lupus érythémateux systémique qui représente la principale maladie qui domine les connectivites est le prototype de la MAI. Il est en effet caractérisé par la production d'auto-anticorps et le dépôt diffus de complexes immuns conduisant à une inflammation et à des lésions tissulaires responsable d'un grand polymorphisme clinique et de nombreux stigmates biologiques d'auto-immunité (**Mathian et al., 2014**).

L'étiologie de la maladie lupique reste indéterminée ; de nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux entreraient en jeu et aboutissent au déclenchement d'une réponse immune anormale dirigée essentiellement contre le noyau cellulaire et qui va être à l'origine de la maladie et de son histoire naturelle (**Chung et al., 2013**).

Les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières décennies ont changé considérablement le pronostic du LES. Le taux de survie à 10 ans dépasse 90% actuellement. Ces progrès thérapeutiques ont été globalement responsables d'une morbi-mortalité iatrogène non négligeable de nature infectieuse, mais surtout cardio-vasculaire (**Chung et al., 2013**).

Introduction

Cette étude a pour objectifs de :

*Décrire le profil épidémiologique et clinique des patients atteints de cette pathologie.

*Etudier les facteurs susceptibles d'aider au diagnostic de cette pathologie : les anticorps anti nucléaires, les anticorps anti DNA, les anticorps anti Sm, les anticorps anti SSA, les anticorps anti phospholipides, le facteur rhumatoïde et le dosage du complément.

Partie
Bibliographique

I. Auto-Immunité

I.1. Définition du concept de l'auto immunité

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du SI vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto immune (**Gleicher et Barad, 2007**).

L'auto-immunité est associée à des maladies. Des mécanismes auto immune sont à de nombreuses maladies, les uns spécifiques d'organes, les autres systémiques, les affections auto immune pouvant se superposer ; un individu peut être atteint de plusieurs maladies spécifiques d'organes ou de plusieurs maladies systémiques (**Pierre L , 2007**).

I.2. L'auto immunité physiologique

I.2.1. La tolérance

La tolérance est l'absence de réponse du SI à une molécule qu'il reconnaît. On pense que la tolérance du soi est principalement due à la sélection clonale ayant lieu durant la période néonatale. Cependant comme de nouveaux clones de lymphocytes continus se développer tout au long de la vie, le SI dispose de toute une série de processus lui permettant de supprimer ou au moins d'inactiver les lymphocytes auto-réactives (**Male et al., 2021**).

Différents mécanismes de tolérance permettent au SI de se protéger contre ces clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe deux types de tolérance :

I.2.1.1. La tolérance centrale

Qui correspond à la maturation au niveau thymique des lymphocytes T (LT) et à la maturation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B (LB). Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, visant à éliminer les clones auto-réactifs (destruction cellulaire, modification des récepteurs de Costimulation) (**Romo-Tena et al., 2013**).

I.2.1.2. La tolérance périphérique

Qu'elle, correspond à la maturation des lymphocytes tout au long de la vie de l'individu. Des clones auto-agressifs vont ainsi être soit détruits (apoptose) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de Co- stimulation), Des mécanismes d'immuno- régulation complémentaire avec la production de cytokines anti-inflammatoires (**Romo-Tena et al., 2013**).

Le SI joue à la fois un rôle dans la destruction et dans la tolérance des cellules. Ainsi, notre SI tolère propres cellules. Pour qu'une maladie auto-immune apparaisse, il faut aussi une rupture de tolérance immunitaire (**Gleicher et Barad, 2007**).

I.3. L'auto-immunité pathologique

Elle correspond à la perte de la tolérance du soi. Le système de régulation de l'auto-immunité physiologique peut être défaillant. Par conséquent, il peut entraîner une immunodéficience (favorisant des cancers et des infections), ou une hyperactivité (favorisant des maladies auto-immunes et allergies). Il peut ainsi apparaître une auto-immunité pathologique, auto-agressive. Cela peut donc être le point de départ d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de LB auto agressifs, soit par la prolifération de LT auto agressifs de forte affinité (**Attal et al., 2012**). Il en découle des mécanismes lésionnels multiples :

Les LT 8 cytotoxiques peuvent induire des lésions cellulaires (exocytose de molécules cytotoxiques, induction d'apoptose de cellules cibles...) (**Attal et al., 2012**).

Les auto-anticorps peuvent être à l'origine de lyse cellulaire, de dépôts de complexes immuns. Ils peuvent également interférer avec des récepteurs cellulaires et différentes structures cellulaires (**Attal et al., 2012**).

Toutefois, la plupart des MAI sont des maladies multifactorielles qui résultent non pas d'un seul facteur génétique mais de l'action conjointe de facteurs génétiques et environnementaux. Leur survenue n'est donc pas souvent la conséquence d'un mécanisme univoque (**Rademacher et al., 2006**).

I.4. Facteurs de risque

I.4.1. Sexe et âge

Les MAI s'observent préférentiellement chez les femmes et sont retrouvées en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le LES et entre 30 et 50 ans pour la sclérodermie, alors que le syndrome de Sjogren touche les femmes dans 90% et surtout dans la période de la ménopause (âge moyen du premier symptôme est de 43 ans) (**Y. Benhamou et al., 2014**).

I.4.2. Facteurs génétiques

En effet, différents gènes sont candidats : gènes du système HLA, gènes de la fraction du complément, gènes de cytokines (**Mathian et al., 2014**).

I.4.3. Facteurs environnementaux

Les scientifiques estiment que les facteurs environnementaux et de style de vie tels que le tabagisme, l'alimentation, l'air pollué et les produits chimiques peuvent également jouer un rôle important dans la genèse et la progression des MAI. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre les recherches afin d'obtenir une meilleure compréhension (**Reinhardt et al., 2021**).

I.4.4. Rôle des médicaments

Un certain nombre de médicaments et d'agents chimiques sont incriminés dans les MAI et en particulier dans le LES comme le procainamide (un antiarythmique) et l'hydralazine (un anti-hypertenseur) (**Davidson et Diamond, 2001**).

I.4.5. Terrain psychologique

Lorsqu'il est fragilisé avec un syndrome dépressif, du stress ou un traumatisme peut favoriser la perte de la tolérance du soi (**Davidson et Diamond, 2001**).

I.5. Mécanismes de l'auto-immunité

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

I.5.1. Mimétisme moléculaire

Un antigène (Ag) exogène peut présenter des similitudes de structure avec un Ag du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non- soi et un épitope du soi. Ainsi, des LT reconnaissant un épitope étranger pourront coopérer avec des LB dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'Ag exogène, permettant ainsi, aux LB de produire de grandes quantités d'Ac. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto immunité (**Gleicher et Barad, 2007**).

De façon analogue, la modification physique (UV, chaleur) ou chimique (médicaments) d'un auto-Ag peut déclencher une auto-immunisation (**Fehres et al., 2019**).

L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des LT ayant échappés à la délétion et à l'anergie de reconnaître un auto-antigène (**Caravagna et al., 2018**).

Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une MAI, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués (**Caravagna et al., 2018**).

I.6. Les auto-antigènes

Les auto-Ag sont soit spécifiques d'organes, c'est-à-dire présents dans un seul organe ou à la surface d'un seul type cellulaire, soit ubiquitaires, c'est-à-dire qu'ils sont présents dans toutes les cellules (exemple : ADN, nucléoprotéines, mitochondries). Les épitopes reconnus sont souvent communs à plusieurs espèces (**Robert et al., 2013**).

Les auto-antigènes sont des constituants du soi reconnus par des auto-anticorps. Il s'agit avant tout de protéines nucléaires, cytoplasmiques ou extracellulaires qui sont, soit structurales (collagène, histones, filaments intermédiaires du cytosquelette), soit fonctionnelles (immunoglobulines, enzymes telles que la myéloperoxydase, la thyroperoxydase, etc...). Elles peuvent être ubiquitaires ; c'est le cas notamment des Ag nucléo-cytoplasmiques. En revanche, elles sont, dans certains cas, spécifiques de certains organes, comme par exemple le collagène de type II ou la protéine gp39 du cartilage. Dans certains cas, ces auto-antigènes sont représentés par des ADN notamment ou des phospholipides sachant que la structure réagissant avec l'Ac est souvent un complexe protéine/acide nucléique (par exemple ADN/histone formant le nucléosome) ou protéine/phospholipide (comme la glycoprotéine dite cardiolipine) (**Machour et al., 2005**).

I.6.1. Les mécanismes pathologiques des auto-antigènes

Les MAI sont caractérisés par des manifestations pathologiques qui sont la conséquence directe de l'interaction des auto-antigènes cibles avec les mécanismes effecteurs du SI (auto-anticorps et/ou LT cytotoxique CD8) (**Zinkernagel, 2001**).

I.7. Les auto-anticorps

Les auto-anticorps sont dirigés contre des épitopes d'Ag du soi, en général mono morphiques et souvent conservés entre plusieurs espèces animales. On peut les identifier à l'aide de cellules ou de tissus humains ou animaux, plus rarement en utilisant des Ag purifiés ou recombinants (**Schuster et al., 2002**). On distingue cinq catégories d'auto-anticorps pour le diagnostic des MAI :

I.7.1. Les anticorps antinucléaires

Anti-ADN, anti-nucléosome, anti-histone, anti ARN, sont des marqueurs des MAI systémiques comme le lupus (**Y. Benhamou et al., 2014**).

I.7.2. Les anticorps anti-tissus

Ce sont des marqueurs des MAI spécifiques d'organe (**Y. Benhamou et al., 2014**).

I.7.3. Les facteurs rhumatoïdes

Les facteurs rhumatoïdes(FR) sont des auto-Ac dirigés contre le fragment Fc des IgG (**Y. Benhamou et al., 2014**).

I.7.4. Les anticorps anti phospholipides

Dirigés contre les phospholipides entrant dans la constitution de la membrane des cellules de notre organisme (**Benhamou et al., 2014**).

I.7.5. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

Ils sont dirigés contre différentes enzymes cytoplasmiques des neutrophiles (**Benhamou et al., 2014**).

I.8. La classification des maladies auto-immunes

Les MAI sont classées en deux grandes catégories : les maladies spécifiques d'organes qui ont une action directe sur l'organe atteint (un seul organe cible) et les maladies non spécifiques d'organes qui ont une expression multifocale liée à l'atteinte simultanée de plusieurs organes (**Tableau I**) (**Bermudez et al., 2020**).

Tableau I : classification des maladies auto-immunes en fonction des organes atteints
(Bermudez et al., 2020).

Maladies auto-immunes Non spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	
	Maladie	Organe cible
Polyarthrite rhumatoïde	Anémie de Biermer	Estomac
Lupus	Maladie cœliaque	Intestin
Maladie de Gougerot-Sjögren	Hépatite auto-immune	Foie
Sclérodermie systémique	Cirrhose biliaire primitive	Foie
Dermatomyosite	Maladie de Basedow	Thyroïde
Syndrome de Sharp	Thyroïdite d'Hashimoto	Thyroïde
Syndrome des anti-Phospholipides	Maladie d'Addison	Surrénale
Vascularités	Diabète de type 1	Pancréas
	Pemphigus	Peau
	Myasthénie	Muscle
	Sclérose en plaque	Système nerveux central

II. Le lupus érythémateux systémique**II.1. Définition**

Le lupus érythémateux systémique (LES) est la maladie systémique auto-immune prototypique causée par une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (Ugarte-Gil et al., 2019).

Le LES se caractérise par un large éventail de manifestations cliniques, allant des éruptions cutanées aux lésions majeures des organes. D'autres symptômes courants de LES comprennent une éruption « papillon » rouge caractéristique sur le visage, l'arthrite et la néphrite (Tanaka et al., 2022).

Le LES affecte principalement femmes en âge de procréer, mais les hommes, les enfants, les adolescents et les personnes âgées peuvent également être touchés. Le LES se produit dans le monde entier. Il n'a pas de frontières géographiques, affectant les gens de toutes les nations et ethnicités. Selon la Lupus Foundation of America au moins 5 millions de personnes dans le monde, avoir une forme quelconque de lupus (Ugarte-Gil et al., 2019).

Le diagnostic est souvent difficile ou retardé et repose sur une expertise clinique approfondie pour combiner les résultats cliniques et immunologiques (Fava et Petri, 2019).

II.2. Épidémiologie

Le lupus est une maladie mondiale avec une prédilection frappante pour les femmes en âge de procréer. Chez les femmes âgées de 15 à 44 ans, le ratio femmes/hommes est de 13/1 alors qu'il n'est que de 2/1 chez les enfants et les personnes âgées (Fava et Petri, 2018).

Bien qu'elle soit présente dans toutes les ethnies, elle est plus répandue chez les non-Caucasiens (Fava et Petri, 2019).

Bien que la prévalence en Europe et aux États-Unis soit plus élevée chez les personnes d'ascendance africaine, le LES est peu fréquente en Afrique. Aux États-Unis, il est plus fréquent chez les Afro-Américains, qui ont également tendance à avoir de pires résultats (Fava et Petri, 2019).

En fait, les femmes afro-américaines sont environ trois fois plus susceptibles d'avoir le lupus et de souffrir d'une plus grande mortalité que les Caucasiennes. Centers for Disease Control and Prevention font état d'une prévalence estimée d'environ 322 000 cas de LES probable ou certaine, plus élevée chez les Afro-Américains, les Indiens d'Amérique et les Autochtones de l'Alaska (**Fava et Petri, 2019**). La (**Figure 1**) montre les plages de prévalence signalées pour le lupus érythémateux systémique (LES) par emplacement (pour 100000 habitants), comme indiqué par la clé. Les données n'ont pas toutes été collectées et communiquées uniformément dans les régions du monde. Les estimations de prévalence semblent beaucoup plus élevées en Afrique que dans le reste du monde, mais il est peu probable qu'elles reflètent la prévalence réelle de la population, car ces données sont fondées sur des échantillons d'hôpitaux et de cliniques (**Barber et al., 2021**).

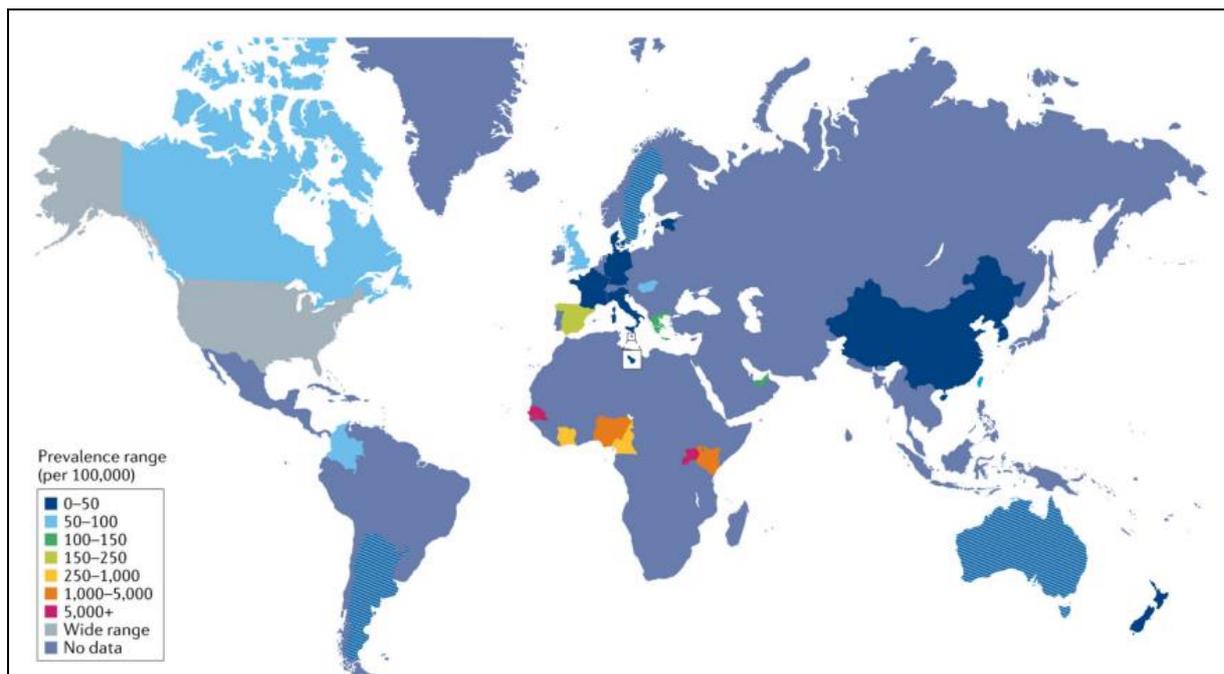


Figure 1 : estimation de la prévalence mondiale pour l'LES (**Barber et al., 2021**).

II. 3. Physiopathologie

II.3.1. Facteurs environnementaux initiant ou favorisant le développement du lupus systémique

Plusieurs facteurs externes favorisent le développement du LES : les rayons UV, certains microbes (notamment le virus d'Epstein-Barr), certains médicaments, les estrogènes et la silice. Ces facteurs environnementaux associés à d'autres événements aléatoires n'enclencheraient la « réaction lupique » que si le SI y est génétiquement prédisposé. Les mécanismes précis par lesquels ces facteurs induisent ou accélèrent la réponse AI sont partiellement connus. Les rayons UV favorisent l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques (Mathian et al., 2014).

L'hydralazine et le procainamide se sont les médicaments responsables de lupus. La silice et les infections microbiennes jouent probablement un rôle d'activateur polyclonal du SI (Mathian et al., 2014).

II.3.2. Facteurs Génétiques et Immunologiques

Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le SI, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale (Figure 2) :

- ★ **Étape 1** : un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les PN neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs (Mathian et al., 2014).
- ★ **Étape 2** : les cellules dendritiques captent ces auto-antigènes et activent les LT auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-anticorps par les LB (Mathian et al., 2014).
- ★ **Étape 3** : les cellules dendritiques, les LT et les LB interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation (Mathian et al., 2014).
- ★ **Étape 4** : le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire (Mathian et al., 2014).

- ★ **Etape 5** : l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction AI. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires (**Mathian et al., 2014**).
- ★ **Etape 6** : BLys augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive. Des boucles d'entretien de la réaction auto immune se mettent en place (**Mathian et al., 2014**) (**Figure 2**) .

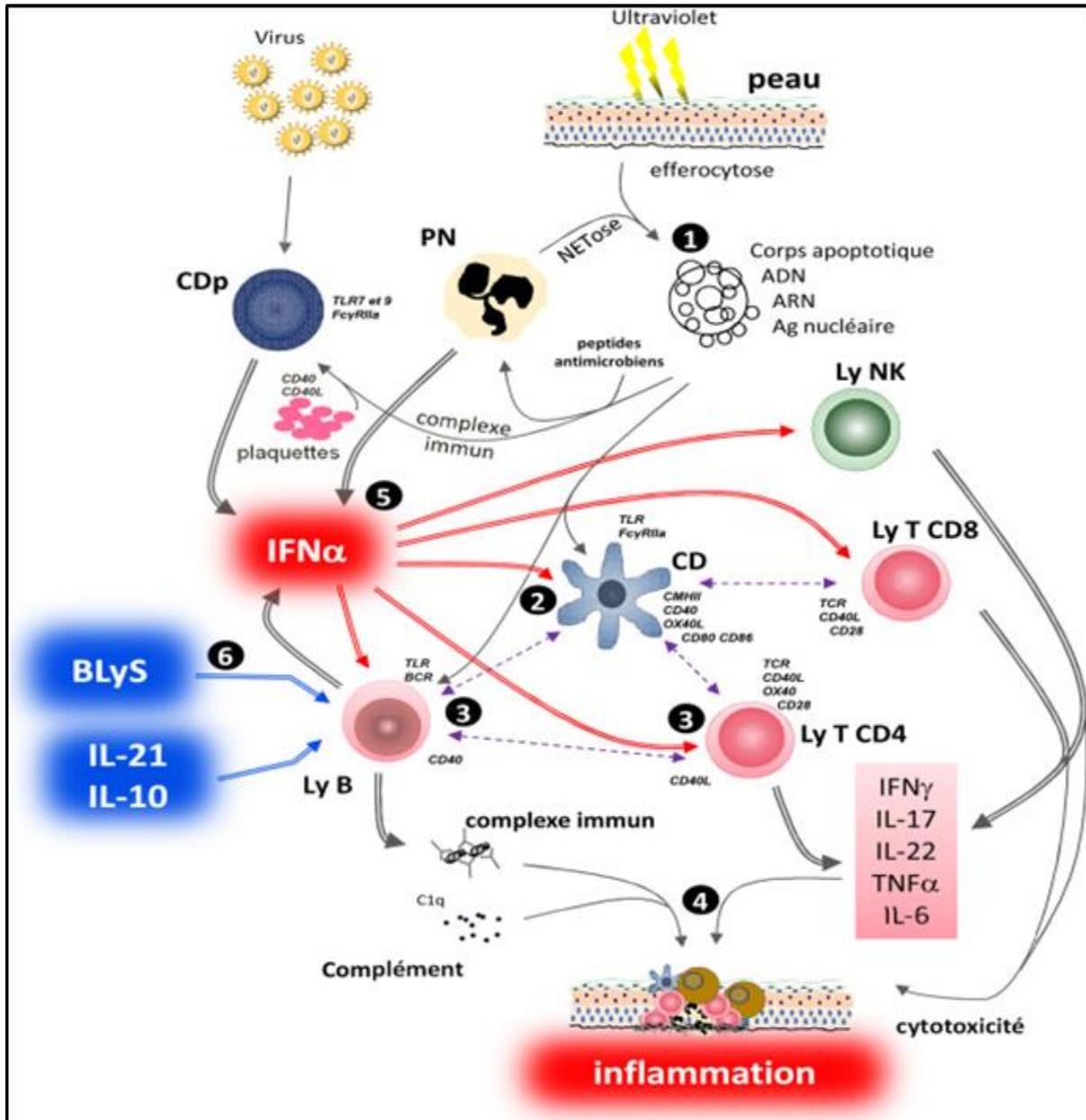


Figure 2: physiopathologie du lupus systémique (Davidson et Diamond, 2001).

NET : Neutrophil Extracellular Trap ; CD : Cellule Dendritique ; CDp : Cellule Dendritique Plasmacytoïde ; Ly : Lymphocytes ; PN : Polynucléaires.

II.4. Manifestation clinique du LES

II.4.1. Signes généraux

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent, s'accompagne de fatigue de façon constante et parfois de perte de poids (**Grimaldi et al., 2002**).

Les signes généraux, très cortico sensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie (**Grimaldi et al., 2002**).

II.4.2. Signes cutanés

II.4.2.1. Lupus érythémateux cutané aigu

Le lupus érythémateux cutané aigu (LECA) est fréquemment associé au LES, et il existe sous forme localisée et généralisée. 95% des patients avec LECA ont un anticorps antinucléaire positif (ANA) (**Cooper et al., 2021**).

La forme localisée de LECA est communément décrite comme une éruption cutanée malaire ou « papillon » qui recouvre les joues et l'arcade nasale. Le front et le cou antérieur peuvent être inclus, mais les plis nasolabiaux sont épargnés. L'éruption dure classiquement des jours à semaines et peut être déclenchée par l'exposition au soleil (**Figure 3**) (**Cooper et al., 2021**).



Figure 3: éruption malaire classique du front, du menton et des joues malaires. Epargne relative des plis nasolabial chez un patient atteint d'un LECA (**Cooper et al., 2021**).

La forme généralisée est moins commune que le LECA localisée. L'éruption peut se produire au-dessus et au-dessous du cou, avec une prédilection pour les zones exposées au soleil (Cooper et al., 2021).

II.4.2.2. Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Cette classification de LEC fait référence à une éruption photosensible qui a une durée plus longue que LECA. Cette éruption est généralement distribuée sur la peau exposée au soleil, avec une prédilection pour le haut du torse, le dos, le cou et les bras (Cooper et al., 2021).

Les lésions peuvent se présenter sous forme de lésions polycycliques érythémateuses ou annulaires (Figure 4), ou elles peuvent avoir un aspect non induré, psoriasiforme, papulosquameux (Cooper et al., 2021).



Figure 4: plaques annulaires subtiles sur l'extrémité supérieure gauche d'une patiente diagnostiquée avec un lupus érythémateux cutané subaigu (Cooper et al., 2021).

II.4.2.3. Lupus discoïde classique

Le lupus discoïde érythémateux (LDE) est l'une des manifestations cutanées les plus courantes du lupus et est classé comme lupus érythémateux cutané chronique. Les lésions sont

classiquement réparties sur le visage, le cuir chevelu et les oreilles (**Figure 5**) (**Cooper et al., 2021**).

Les lésions LDE peuvent également affecter les lèvres, la muqueuse nasale, la conjonctive et les organes génitaux. L'exposition au soleil semble avoir un rôle dans le développement des lésions, mais les lésions discoïdes peuvent être trouvées sur la peau protégée contre le soleil (**Cooper et al., 2021**).

Parmi les autres éléments déclencheurs du LDE, mentionnons les traumatismes, l'exposition au froid, l'infection, la dermatite, l'exposition aux ultraviolets (UV) et les brûlures thermiques (**Cooper et al., 2021**).

Les facteurs signalés qui ont augmenté la probabilité de progression de LES comprennent les lésions LDE généralisées, l'atteinte articulaire, les changements d'ongles, anémie, leucopénie, taux élevé de sédimentation érythrocytaire et titration AC antinucléaire (ANA) élevée (**Cooper et al., 2021**).



Figure 5: plaques érythémateuses en forme de pièce sur la joue gauche, résultats de biopsie compatibles avec un lupus discoïde (**Cooper et al., 2021**).

II.4.3. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est présente chez environ 50 % des patients atteints de lupus avec une prédilection pour certains groupes ethniques comme les Afro-Américains (70%) (**Fava et Petri, 2019**).

Le dépistage et le traitement précoces sont primordiaux puisque la néphrite lupique est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le LES et que le diagnostic tardif est un facteur de risque de néphropathie terminale. On soupçonne une maladie rénale en présence de protéinurie (**Fava et Petri, 2019**).

Cependant, la néphrite lupique (classe III, IV et V) peut être présente chez 25 % des patients atteints de LES sans signes cliniques de maladie rénale (**Fava et Petri, 2019**).

De plus, l'activité clinique et sérologique (hypocomplémentémie et élévation des anticorps anti-DNA) peut suggérer une néphrite du lupus et être associée à des caractéristiques histologiques à risque plus élevé (**Fava et Petri, 2019**).

II.4.4. Manifestation Neuropsychiatrique

Un large éventail de manifestations neuropsychiatriques a été associé à le LES. Cependant, seuls quelques-uns d'entre eux sont plus spécifiques pour LES et sont utiles pour le diagnostic (**Fava et Petri, 2019**).

Il s'agit notamment de crises épileptiques, de psychose, de monévrisme multiplex, de myélite, de neuropathie périphérique ou crânienne et d'état confusionnel aigu (**Fava et Petri, 2019**).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux centrale (SNC) est utile pour détecter les changements microvasculaires chroniques, les infarctus, les hémorragies, l'atrophie corticale, l'œdème, les abcès, la myélite transversale et longitudinale (**Fava et Petri, 2019**).

II.4.5. Manifestations Rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques lupiques comprennent l'atteinte inflammatoire spécifique des petites et des grosses articulations périphériques (arthralgies, arthrites), des manifestations osseuses spécifiques ou consécutives au traitement (ostéonécroses, ostéoporose), des manifestations tendinoligamentaires et des atteintes musculaires (inflammatoires, médicamenteuses). Certaines d'entre-elles peuvent engager le pronostic fonctionnel. Une prise en charge adéquate permet d'améliorer la qualité de vie des patients (**Djossou, 2017**).

II.4.6. Manifestations respiratoire/pulmonaire

Le poumon est l'un des organes vitaux du corps humain et il est très sensible aux infections secondaires causées par les bactéries, les virus et les champignons qui peuvent conduire à une pneumonie chez les patients atteints de LES. La douleur sur l'inspiration profonde est l'une des plaintes fréquentes parmi les patients LES qui est causée par la pleurésie. Généralement, les agents immunosuppresseurs pris par les patients LES peuvent entraîner une immunosuppression qui peut déclencher des infections (**Selvaraja et al., 2020**).

L'épanchement pleural est un signe que l'on trouve chez environ la moitié des patients atteints de LES, particulièrement pendant les poussées de la maladie (**Selvaraja et al., 2020**).

II.4.7. Manifestations cardiovasculaires

Le signe cardiovasculaire le plus répandu dans LES est la douleur thoracique. Un frottement péricardique est plus fréquent qu'un épanchement péricardique important chez les patients atteints de LES. L'atteinte myocardique de LES est moins fréquente que le trouble péricardique. Des études ont signalé que l'arthrosclérose augmente le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de LES. Les murmures systoliques sont également des signes courants, affectant 30% des patients atteints de LES, tandis que les murmures diastoliques sont moins fréquents (**Selvaraja et al., 2020**).

II.4.8. Manifestations gastro-intestinales

Diverses manifestations gastro-intestinales non spécifiques ont été signalés chez les patients atteints de LES. Les nausées sont l'un des symptômes courants suivis de douleurs abdominales chez les patients atteints de LES (**Selvaraja et al., 2020**).

Les vomissements et la diarrhée sont des symptômes moins courants, mais peut se produire avec une LES active. En cas de perforation, vascularite nécrosante peut être vu pathologiquement. Ascites, dysphagie et pancréatite sont d'autres rares gastro-intestinaux manifestations (**Selvaraja et al., 2020**).

II.4.9. Manifestations hématologiques

Il est très fréquent chez les patients atteints de LES de présenter des anomalies hématologiques telles que l'anémie, la thrombopénie et la leucopénie au cours du traitement

de la maladie. L'anémie hémolytique auto immune de LES est un autre symptôme distinctif chez les patients de LES qui reflète une diminution de la capacité de liaison sérique du fer (Selvaraja et al., 2020).

II.5. Caractéristiques non spécifiques

La lymphadénopathie est définie par des changements dans le nombre, les caractéristiques ou la taille du ganglion lymphatique. Dans LES, il s'agit d'une affection bénigne qui peut être diagnostiquée à n'importe quel stade du développement de la maladie. Des études ont indiqué que ce signe est couramment observé chez les patients plus jeunes ayant une atteinte cutanée. On estime que d'autres signes, y compris l'hypertrophie de la rate ou la splénomégalie, se produisent chez 10 % des patients atteints de LES (Selvaraja et al., 2020).

II.6. Manifestations biologiques de lupus érythémateux systémique

II.6.1. Syndrome Inflammatoire

La vitesse de sédimentation (Vs) est élevée au cours des poussées 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. La protéine C réactives (CRP) normal sauf si infections associées (Ruiz-Irastorza et al., 2009).

II.6.2. Anomalies hématologiques

II.6.2.1. Anémie

Est notée chez 25 à 50 % des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément, est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%) (Kokori et al., 2000).

II.6.2.2. Leucopénie

Une leucopénie, soit une neutropénie ou une lymphopénie, est survenue chez 20 à 40% des patients, la prévalence de la lymphopénie a rapportée de 15 à 80% des patients atteints de LES (Arnaud et al., 2012).

II.6.2.3. Thrombopénie

Une faible numération plaquettaire chez 25% des patients, bien qu'une thrombocytopénie grave soit rapportée chez moins de 10% des patients, la cause la plus fréquente est la consommation de l'auto immunité (Arnaud et al., 2012).

II.6.3. Anomalies immunologiques

II.6.3.1. Les anticorps anti nucléaires (ANA)

Ces auto-anticorps représentent un groupe hétérogène d'immunoglobuline (Ig) reconnaissant des structures antigéniques situées dans le noyau des cellules. Lorsque la recherche d'ANA est positive, l'interprétation des résultats doit tenir compte non seulement du titre et de la spécificité des ANA mais aussi, et surtout, du contexte clinique qui a motivé sa prescription. Ils constituent un marqueur biologique quasi constant (98 %) du LES. Leur présence constitue le onzième critère de classification de l'ACR (Kokori et al., 2000).

II.6.3.2. Les anticorps anti-ADN natifs

Ils sont présents chez 70 % des sujets lupiques à un moment quelconque de l'évolution. Leurs taux est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LES (Antico et al., 2010).

II.6.3.3. Les anti nucléosomes

Ils sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natif (Antico et al., 2010).

II.6.3.4. Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Ces anticorps reconnaissent des motifs antigéniques peptidiques présents sur des complexes formés de protéines antigéniques et de petits ARN (Simon, 2003).

Les principaux anticorps observés au cours du lupus sont :

II.6.3.4.1. Anticorps anti Sm

Les anticorps anti-Sm sont un élément important des critères de classification LES précédents et actuels. Les anticorps anti-Sm, en particulier les anticorps dirigés contre l'antigène Sm, sont très spécifiques à LES, mais la sensibilité est limitée. La signification clinique des anticorps anti-Sm est encore en débat (**van Beers et Schreurs, 2022**).

II.6.3.4.2. Les anticorps anti- SSA

Sont présents chez 30 à 50 % des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous- types cliniques ou clinico-biologiques, en particulier le LEC subaigu, les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout) ainsi que le lupus néonatal (avec des lésions cutanées et/ou un bloc auriculo-ventriculaire congénital) (**Antico et al., 2010**).

II.6.3.4.3. Les anticorps anti- SSB

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 (**Simon, 2003**).

II.6.3.4.4. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Ils se répartissent de deux manières : les C ANCA, qui parsèment le cytoplasme et P ANCA qui se cantonnent à la périphérie du noyau. Ils sont retrouvés dans certaines vascularites systémiques telle que la maladie Churg ainsi que d'autres MAI comme le LES et le PR sans vascularite associée (**Ugarte-Gil et al., 2019**).

II.6.3.5. Autres Auto-anticorps de valeur diagnostique et pronostique

II.6.3.5.1. Anticorps anti-ribosomes

Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus, et semblent associés à un risque augmenté d'atteintes neuropsychiatriques (Unlu et al., 2016).

II.6.3.5.2. Anticorps anti phospholipides (APL)

30% à 40% des patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) sont testés positifs à l'APL, ce qui peut avoir un impact sur la présentation, la prise en charge et le pronostic de LES. Par rapport aux patients de LES sans APL, ceux avec APL ont une prévalence plus élevée de thrombose, morbidité de grossesse, maladie valvulaire, hypertension pulmonaire, réticulaire livedo, thrombopénie, anémie hémolytique, lésions vasculaires rénales aiguës/chroniques, et troubles cognitifs modérés/graves; détérioration de la qualité de vie; risque plus élevé de dommages aux organes(Unlu et al., 2016).

Le groupe des APL est composé d'un groupe large et multiple d'immunoglobulines directement dirigées contre des structures phospholipidiques et/ou contre des protéines associées aux phospholipides (Unlu et al., 2016). Il existe trois types principaux d'Ac retrouvés dans le syndrome des anti phospholipide SAPL associé à un lupus :

II.6.3.5.2.1. Anticoagulant circulant de type lupique

Dans la population générale cette anomalie est retrouvée à hauteur de 2%. La présence de ces Ac est détectée par allongement du temps de céphaline activé, c'est-à-dire, par un allongement du temps de saignement. Cette anomalie n'est alors pas corrigée par un excès de plasma normal mais par un excès de phospholipides. Paradoxalement, ces personnes auront un risque accru de thromboses (Godeau, 2006).

II.6.3.5.2.2. Anticorps anti cardiolipine d'isotype IgG et IgM

Ces Ac portent le nom d'« anti-cardiolipine » car on utilise un Ag particulier pour les détecter durant les tests ELISA : la cardiolipine. Ces AC, tout comme les suivants, sont potentiellement thrombogènes (Unlu et al., 2016).

II.6.3.5.2.3. Anticorps anti-β2glycoprotéine 1 d'isotype IgG et IgM

Ces Ac sont eux aussi détectés par le test ELISA et peuvent être à l'origine de thromboses (Unlu et al., 2016).

II.6.3.5.3. Les facteurs rhumatoïdes

Ils apparaissent dans 70% des cas de PR de l'adulte mais ce pourcentage augmente avec l'ancienneté de la maladie. Cependant ils peuvent être détectés au cours d'autres maladies : LES, connectivites mixtes et sclérodermies (Cornec et al., 2011).

II.6.3.5.4. Hypocomplémentémie

Recherche d'une hypocomplémentémie par dosage du complément et ses fractions C3, C4 fréquente (Ugarte-Gil et al., 2019).

II.6.4. Bilan rénal

L'atteinte rénale doit être systématiquement recherchée par une bandelette urinaire au cours du suivi d'une maladie lupique. Le tableau le plus fréquent comporte une protéinurie de type glomérulaire (Tan et al., 2009).

Une créatininémie initiale > 100μmol/l et son absence de normalisation après 48 semaines de traitement sont des marqueurs associés à un risque accru d'insuffisance rénale chez les patients avec LES (Tan et al., 2009).

II.7. Dépistage des auto-anticorps

II.7.1. Test d'immunofluorescence indirecte (IFI)

La recherche des auto-anticorps est un examen très régulièrement utilisé dans les situations cliniques peu claires. Leur détection repose sur une démarche en cascade avec deux méthodes qui sont habituellement utilisées pour rechercher les ANA. Il faut commencer par un dépistage à l'aide d'une IFI, puis si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification grâce à la méthode immuno-dot, dont l'objectif est la caractérisation du ou des Ag cibles reconnus par l'ANA dépisté (Gottenberg, 2005).

II.7.1.1. Principe de de l'immunofluorescence indirect

L'IFI utilise les propriétés de la réaction Ag/Ac. Cette technique permet de détecter les sérums contenant des auto-anticorps reconnaissant différents Ag antinucléaire (**Figure 6**) Elle est effectuée sur des frottis de cellules Hep-2 au Hep 2000 (**Santini et al., 2020**); (**Daves et al., 2012**).

Les cellules Hep-2 sont des cellules de carcinome laryngé humain utilisées dans la plupart des kits commerciaux, ces cellules sont fixées sur une lame de microscope et exposées au sérum du patient plus au moins dilué. Si des AAN sont présents dans le sérum, ils se fixeront sur les antigènes correspondants du noyau et/ou du cytoplasme) (**Laishley, 1975**).

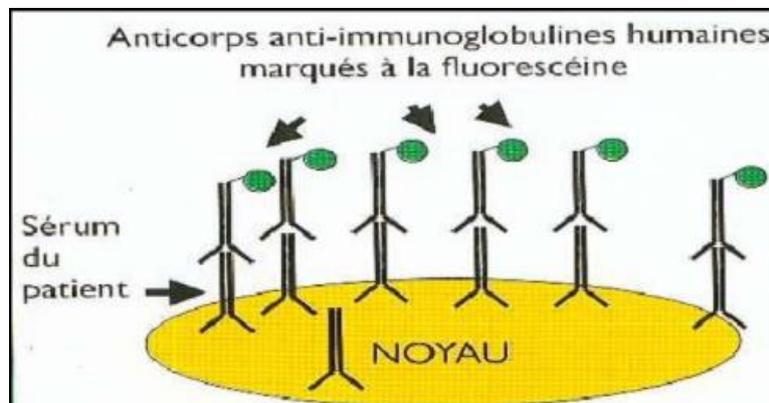


Figure 6: anticorps anti-Immunoglobuline humaines marqués à la fluorescéine (**Liu et al., 2014**).

II.7.1.2. Les différentes réactions

II.7.1.2.1. Réaction négative

Un échantillon est considéré négatif si une coloration spécifique est égale ou inférieure au témoin négatif. Les échantillons peuvent afficher différents degrés de coloration de fond (**Figure 7**) (**Buchner et al., 2014**).

II.7.1.2.2. Réaction positive

Un échantillon est considéré comme étant positif si une coloration nucléaire spécifique est notée et est supérieure au contrôle négatif. En cas de résultat positif, la fluorescence observée peut avoir différents aspects : homogène, périphérique, moucheté nucléolaire et aussi on peut observer des aspects mixtes regroupe plusieurs types de fluorescence (homogène et moucheté,

homogène et nucléolaire...) le résultat est donné en titre qui correspond à la dernière dilution donnant une fluorescence positive (1/80 ; 1/160 ; 1/320 ...) (**Figure 7**) (**Buchner et al., 2014**).

II.7.1.3. Les différents aspects d'immunofluorescence indirecte

Au cours du LES, divers aspects de fluorescence, parfois associés, sont rencontrés (**Figure7**) :

II.7.1.3.1. Homogène

Défini par une fluorescence uniforme du noyau typiquement associé à la présence d'anticorps anti-DNA (**Buchner et al., 2014**).

II.7.1.3.2. Moucheté

Correspond à la présence d'autoanticorps anti ENA, il s'agit d'images de type :

II.7.1.3.2.1. Moucheté à gros grains

Évocateurs de la présence d'AC anti Splicéosome ou complexes d'épissage tels que les Ac anti-Sm et anti-U1 RNP (**Buchner et al., 2014**).

II.7.1.3.2.2. Moucheté fin

Évocatrice de la présence d'Ac anti SSA avec ou sans Ac anti SSB (**Buchner et al., 2014**).

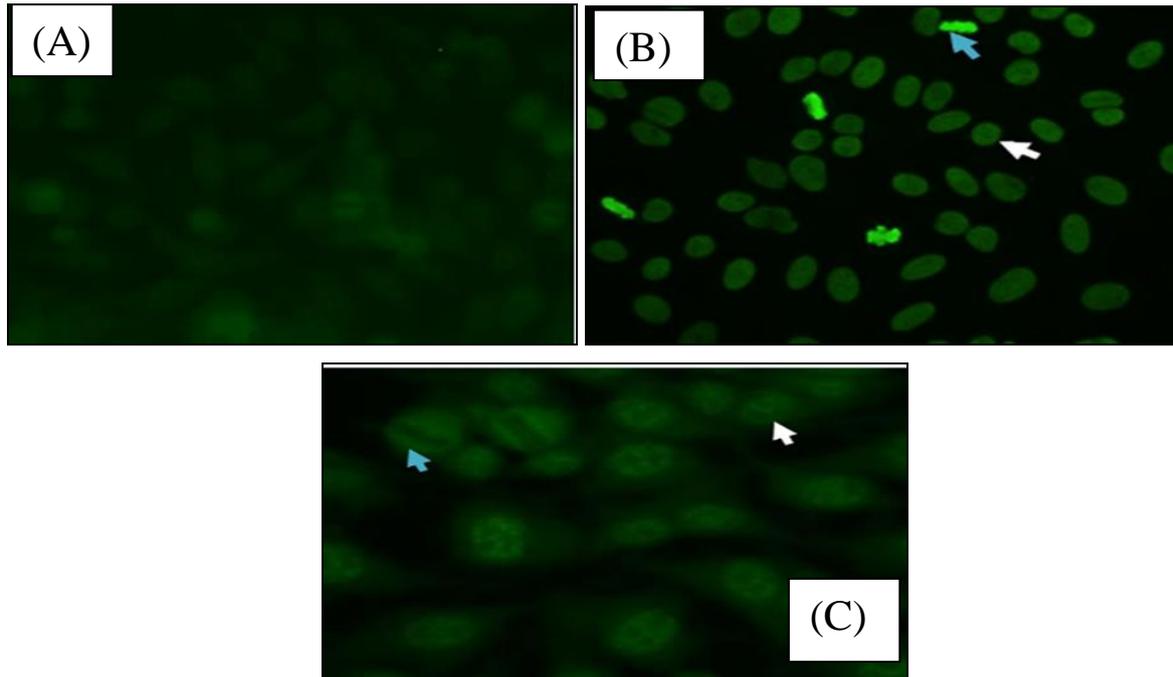


Figure 7: Les différents aspects d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule Hep-2 (A) aspect négatif (B) aspect Homogène (C) aspect Moucheté (**Buchner et al., 2014**).

II.7.2. Test Immuno-dot

C'est une méthodologie utilisée pour la détermination des auto-anticorps antinucléaires solubles, déposés sous forme de gouttes et fixés sur des bandelettes de nitrocellulose. Les bandelettes ainsi parées sont incubées avec le sérum du patient étudié (**Figure 8**) (**Beauvillain et al., 2008**).

La technologie Immuno-dot est la seconde étape est la confirmation de la spécificité antigénique (**Bahon-Riedinger, 2004**).

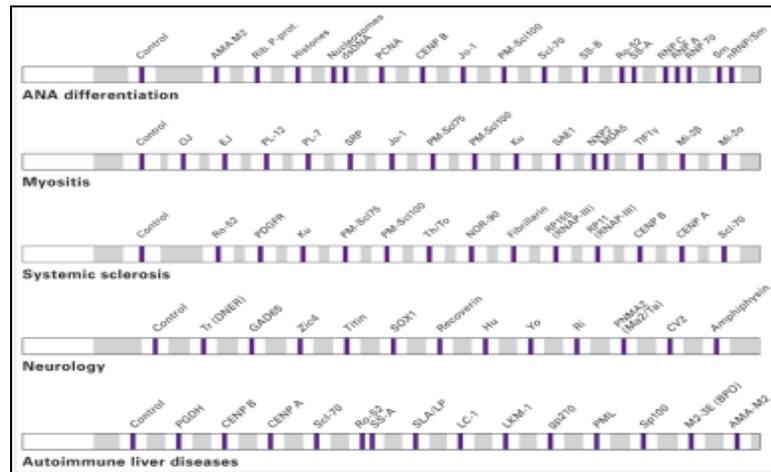


Figure 8 : les différentes bandes de test immuno-dot (Beauvillain et al, 2006).

II.7.3. Test ELISA

Le test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est un test immuno-enzymatique présentant une très forte sensibilité associée à une faible spécificité rendant ce test uniquement utilisable devant un contexte clinique évocateur de LES. Il possède aussi l'avantage d'avoir un faible coût de revient (Goetz, 2005).

Le principe de ce test est d'utiliser une microplaque contenant des puits recouverts d'antigènes nucléaires. On dépose alors le sérum du patient dans ces puits et on laisse incubé (Goetz, 2005).

Puis dans une seconde étape, on effectue un lavage des puits avant d'y ajouter des anticorps anti-immunoglobulines humaines marqués par une enzyme. Enfin dans une dernière étape, après avoir effectué un nouveau lavage des puits, on ajoute un substrat incolore de l'enzyme qui génèrera un produit coloré. La lecture s'effectuera via un spectrophotomètre avec une proportionnalité entre l'intensité lumineuse lue et la quantité d'anticorps présente (Goetz, 2005) (Figure 9).

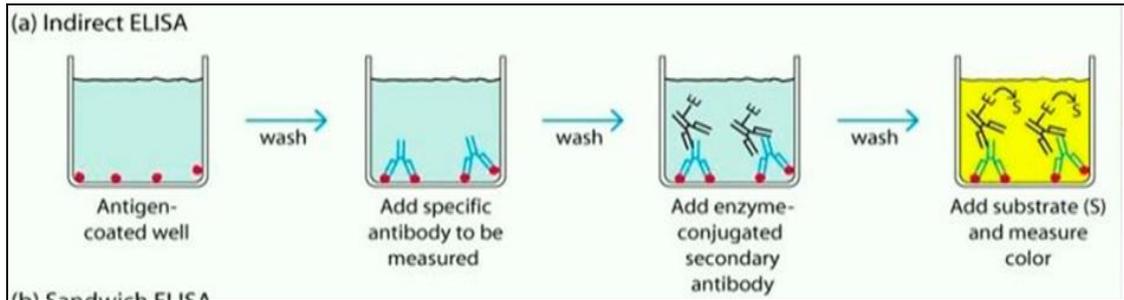


Figure 9: technique basée sur l'immunologie utilisant ELISA indirecte (Alahi et Mukhopadhyay, 2017).

II.8. Comorbidité

Le lupus, étant une maladie auto-immune systémique, peut augmenter le risque de développer plusieurs comorbidités ou conditions co-existantes (Fanouriakis et al., 2021).

Voici quelques-unes des comorbidités communes associées au lupus :

II.8.1. Maladies cardiovasculaires

Le lupus peut accroître le risque de développer des maladies cardiovasculaires comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et l'athérosclérose en raison de l'inflammation et des dommages aux vaisseaux sanguins (Fanouriakis et al., 2021).

II.8.2. Néphropathie

La néphrite lupique est une complication courante du lupus, dans laquelle le SI attaque les reins, ce qui entraîne une inflammation et des dommages (Fanouriakis et al., 2021).

II.8.3. Ostéoporose

Le lupus peut augmenter le risque d'ostéoporose, une condition dans laquelle les os deviennent faibles et cassants, en raison de l'utilisation de corticostéroïdes, un médicament commun utilisé pour gérer les symptômes du lupus (Fanouriakis et al., 2021).

II.8.4. Infections

Les personnes atteintes de lupus courent un risque accru d'infections en raison d'un SI affaibli et de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs (Fanouriakis et al., 2021).

II.8.5. Dépression et anxiété

Le lupus peut avoir un impact important sur la santé mentale d'une personne, ce qui mène à la dépression et à l'anxiété (**Fanouriakis et al., 2021**).

II.8.6. Phénomène de Raynaud

Le lupus peut causer le phénomène de Raynaud, une condition dans laquelle les doigts et les orteils deviennent froids, engourdis et douloureux en réponse au froid ou au stress (**Fanouriakis et al., 2021**).

II.8.7. Cancer

Le lupus est associé à un risque accru de certains types de cancer, comme le lymphome (**Fanouriakis et al., 2021**).

II.8.8. Fibromyalgie

La fibromyalgie, un trouble de la douleur chronique, est plus fréquente chez les personnes atteintes de lupus (**Fanouriakis et al., 2021**).

Il est important que les personnes atteintes de lupus travaillent en étroite collaboration avec leur équipe de soins de santé pour gérer à la fois les symptômes du lupus et toute comorbidité associée. Des examens médicaux réguliers et des tests de dépistage peuvent être nécessaires pour détecter et gérer les comorbidités tôt (**Fanouriakis et al., 2021**).

II.9. Traitement

II.9.1. Principe

Les objectifs du traitement dans le lupus sont :

- 1) Maintenir le plus faible degré d'activité en utilisant immunomodulateurs, immunosuppression selon le cas et évitant les déclencheurs connus.
- 2) Prévenir les dommages aux organes causés par le lupus actif.
- 3) Réduire les comorbidités secondaires au lupus et son traitement, en particulier l'athérosclérose accélérée, principale cause de décès.

4) Aborder la fatigue et la douleur, qui ne sont souvent pas associés à un lupus actif.

Le début précoce du traitement et le partenariat avec le patient vers ces objectifs communs sont essentiels (**Fava et Petri, 2019**).

Cela se traduit par l'évitement des déclencheurs connus des éruptions, le besoin de protection solaire, maximisation des immunomodulateurs (hydroxychloroquine et vitamine D, y compris la surveillance de l'observance), évitement de la prednisone d'entretien et gt ; 6 mg par jour, et contrôle de la maladie active avec immunosuppression ou produits biologiques au besoin. Nous examinons ici la justification des traitements actuels et futurs (**Fava & Petri, 2019**).

II.9.2. Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs peuvent réguler favorablement le système immunitaire en LES sans augmenter le risque d'infection ou de malignité (**Fava et Petri, 2019**).

II.9.2.1. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine module la réponse immunitaire par inhibition du récepteur des cellules B et signalisation TLR. Il a été démontré qu'elle réduit les poussées de lupus, prévient les dommages aux organes y compris les événements cardiovasculaires, la réponse triple aux mycophénolates dans la néphrite lupique, prévient les crises et réduit le risque de lupus neuropsychiatrique (**Fava et Petri, 2019**).

II.9.2.2. Vitamine D

La vitamine D devrait être supplémentée chez tous les patients atteints de LES insuffisance ou carence, pour ses effets immunomodulateurs et anti-fibrotiques. Les propriétés immunomodulatrices de la vitamine D sont influencées par le récepteur de la vitamine D3 (VDR) dans de multiples lignées de cellules immunitaires, y compris les monocytes, les CD et les cellules T activées, ainsi que dans la peau, le système vasculaire et d'autres tissus. *In vitro*, la vitamine D exerce un effet anti-inflammatoire et antiprolifératif en favorisant une polarisation Th1 (TNF- α , IL-2, IFN- γ) à Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, GATA3) ainsi qu'à Th17 (IL12, IL23, IL-6, 17) à T reg (IL-10, TGF- β , FoxP3, CTLA4) état (**Fava et Petri, 2019**).

II.9.2.3. Dehydroéipandrosterone (DHEA)

La DHEA est une hormone surrénale réglementée par l'ACTH. C'est un précurseur important des œstrogènes et des androgènes par conversion périphérique. Les femmes atteintes de lupus ont tendance à avoir des niveaux inférieurs d'androgènes, d'estradiol, de DHEA et de DHEA-S (son métabolite), indépendamment de l'utilisation de corticostéroïdes. En outre, la supplémentation en DHEA a été associée à la régulation des cytokines pro inflammatoires (IL-2, IL-1, IL-6, TNF- α) et peut réduire la production d'anticorps dans souris. (Fava et Petri, 2019).

II.9.2.4. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes comme la prednisone peuvent aider à réduire l'inflammation et à supprimer le SI, mais peuvent avoir des effets secondaires à long terme (Tanaka et al., 2022).

II.9.3. Immunosuppresseurs cytotoxiques

Les immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le mycophénolate, Inhibiteurs de calcineurine, les Méthotrexate et le cyclophosphamide peuvent aider à supprimer le SI et à réduire l'inflammation (Tanaka et al., 2022).

II.9.4. Produits biologiques et petites molécules

II.9.4.1. Rituximab

Les auto-anticorps et la formation d'un complexe immunitaire sont immunologiques caractéristique du lupus. Les cellules B ont été ciblées dans le LES pendant des années avec des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et le mycophénolate. Thérapies ciblées contre les cellules B qui évitent immunosuppression générale sont le but. Le rituximab est un Ac monoclonal anti-CD20 qui entraîne une déplétion des cellules B périphériques. Plusieurs études observationnelles ont montré des avantages dans le lupus rénal et non rénal (Tanaka et al., 2022).

II.9.2. Bélimumab

Le bélimumab a normalisé dans une proportion allant de 17 à 25 % et le C3 normalisé dans une proportion de 34 à 44 et le C4 dans une proportion de 43 à 46 %. Le bélimumab a diminué les cellules B en circulation et les plasmocytes CD20+/CD27 de courte durée a diminué de 50 % et de 43 % respectivement (**Tanaka et al., 2022**).

II.10. Mode de vie du patient durant le traitement

Une partie de la prise en charge du lupus est non pharmacologique. Les patients devraient éviter l'exposition au soleil en portant des vêtements de protection et un écran solaire d'au moins SPF 50 (**Tanaka et al., 2022**).

La fibromyalgie et la « fibromyalgie » (tendance à répondre à la maladie et au stress psychosocial par la fatigue, l'augmentation générale des symptômes et la douleur généralisée) sont accrues dans le LES (**Tanaka et al., 2022**).

Partie
Pratique

*Patients et
Méthodes*

I. Étude épidémiologique

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, portant sur 30 dossiers de patients atteints du lupus érythémateux systémiques, suivis et traités à l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine entre les années 2014 et 2023, au service de médecine interne. Un seul malade hospitalisé a bénéficié d'un questionnaire.

I.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude sont les sujets ayant bénéficié d'un bilan immunologique.

I.2. Critères d'exclusion

*Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable (fiche de renseignement absente ou incomplète)

*Patients dont le bilan immunologique n'a pas été réalisé ou incomplet.

I.3. Recueil des données

Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient présentés dans le (**tableau III**)

Tableau II : Les paramètres sociodémographiques et cliniques étudiés.

Paramètres sociodémographiques	Paramètres cliniques
Age	Type des atteintes
Sexe	Bilan biologique
Année	Bilan immunologique
Région	

I.4. Analyse des données

Les résultats sont présentés sous forme de statistiques et illustrés par des tableaux, des figures et des histogrammes.

I.5. Difficultés et limites de l'étude

Les difficultés rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers, manque de certains dossiers ou données.

I.6. Saisie des données et analyse statistique

Les données ont été analysées par Excel 2016.

I.7. Considérations éthiques

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

II. Etude immunologique

Le bilan immunologique a concerné la recherche des anticorps suivants :

Les anticorps antinucléaires (ANA).

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : anti-SSA, Anti-SSB, Anti-Sm, Anti Scl-70 et Anti Jo-1.

Les anticorps anti phospholipides (APL).

II.1. La recherche des anticorps antinucléaires par l'immunofluorescence indirecte**II.1.1. Principe**

Le dépistage des ANA par l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 nécessite l'utilisation d'une lame sur laquelle une monocouche de cellules HEp-2 (substrat) est fixée et perméabilisée pour laisser pénétrer les ANA. Plusieurs agents tels que des alcools, de l'acétone, des détergents non ioniques et des saponines sont utilisés pour cette étape.

Après incubation avec le sérum d'intérêt puis lavage, les ANA spécifiques d'antigènes cellulaires seront visualisés en microscopie à fluorescence, grâce à l'ajout d'un anticorps anti immunoglobuline G humaine couplé à un fluorochrome (conjugué). En fonction du type et de la quantité d'ANA présents, un aspect de fluorescence et un titre pourront être déterminés.

Le titre correspond à la dernière dilution pour laquelle on détecte une fluorescence.

II.1.2. Matériel

Tableau III : les équipements et les solutions utilisés durant le test d'IFI

Equipement	Solution
Pipette _Tube sec _Lame avec cellule Hep-2 _Chambre humide _Agitateur _Papier _Lamelle _MF	Solution PBS _Sérum _Réactifs _L'huile

II.1.3. Méthode

➤ Etape 1 : incubation et lavage des échantillons

Les sérums sont collectés par des procédures standards, puis diluer au 1/80 dans du PBS. Chaque échantillon (25µl) est déposé sur une lame contenant des Ag déjà fixés en présence du contrôle positif ou négatif (**Figure 10 A**). Après incubation pendant 30 minutes à température ambiante (**Figure 10 B**), la lame est lavée par PBS (**Figure 10C**). Séchage de la lame par un papier absorbant (**Figure10D**).

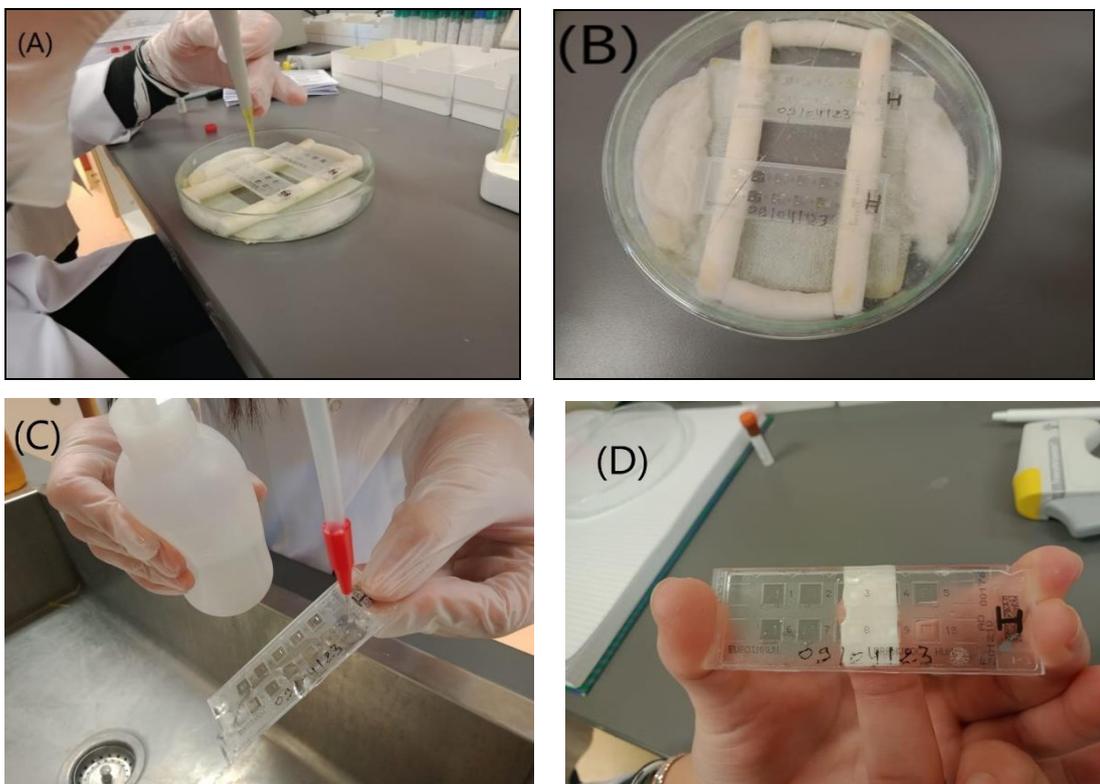


Figure 10: incubation et lavage des échantillons.

➤ **Étape 2 : incubation avec le conjugué**

Une goutte de réactif (conjugué avec contre-coloration de bleu d'Evans ou non) est déposée dans chaque puits (**Figure 11A**). Après incubation 30minutes dans une chambre humide (**Figure 11B**). La lame est lavée et séchée par papier absorbant (**Figure 11C, D**).

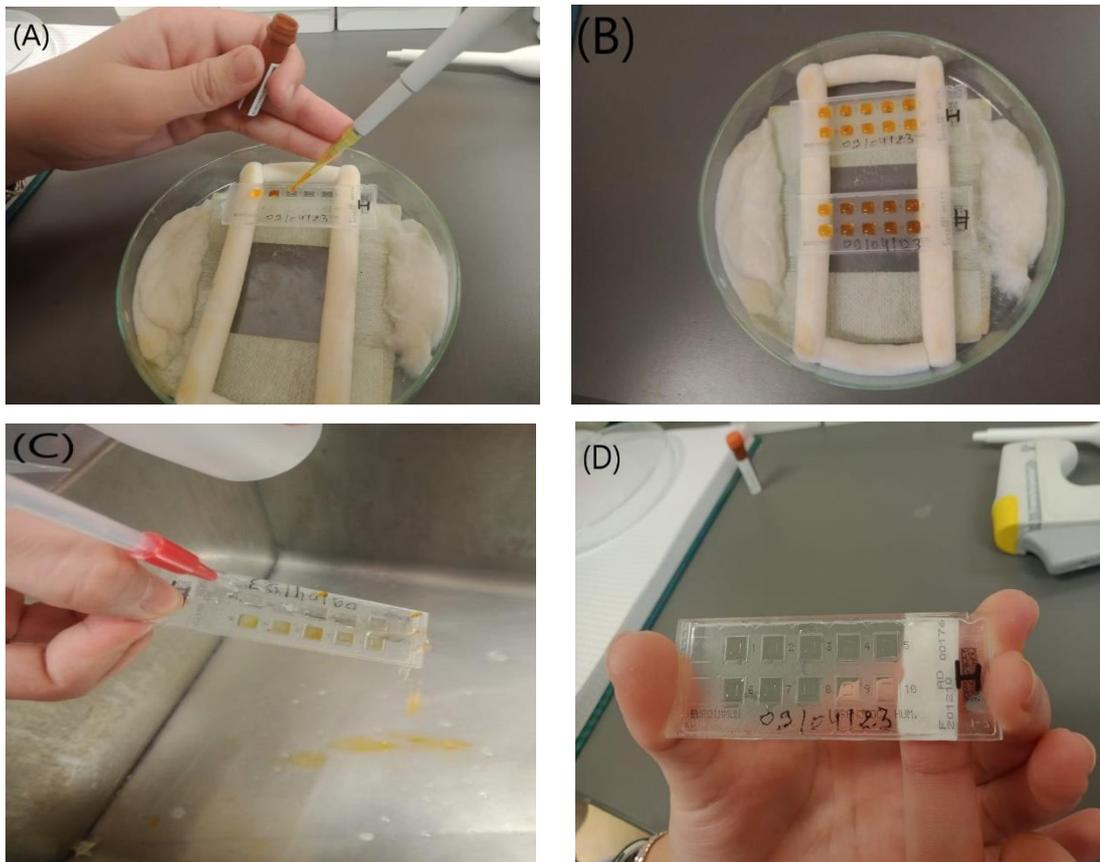


Figure 11: incubation avec le conjugué.

➤ **Etape3 : Addition du milieu du montage**

Elle consiste à déposer plusieurs gouttes de milieu de montage sur la lame et recouvrir avec un couvre-lame en évitant la formation de bulles d'air (**Figure12A, B**).

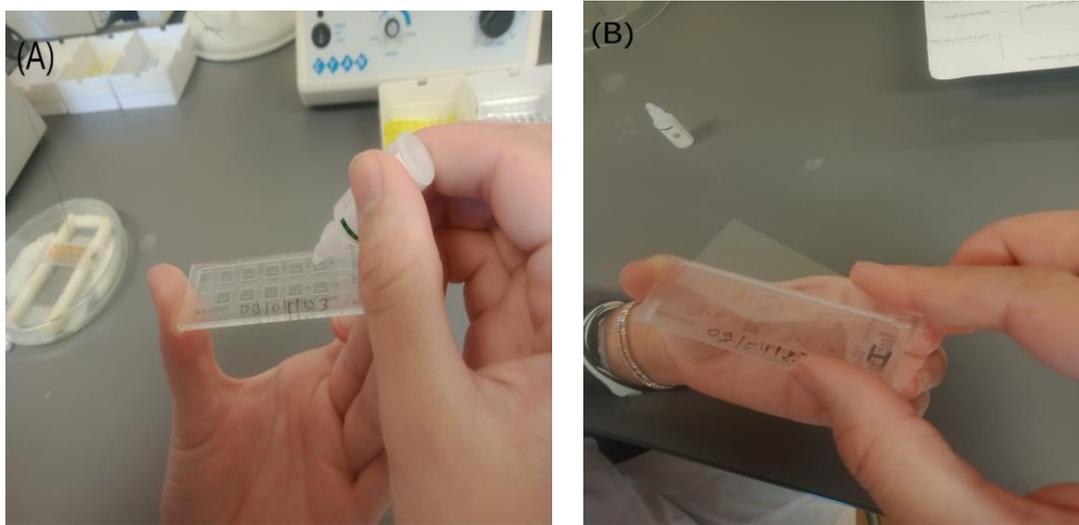


Figure 12: Addition du milieu du montage.

➤ **Etape 4 : observation**

Les lames sont ensuite examinées sous microscope à fluorescence aux Grossissements 250 et 400 (**ANNEXE I**).

II.2. La recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles par la technique IMMUNO-DOT

C'est un test immun dot sensible pour la détermination de l'ADN, nucléosomes, Sm, ribosomes, histones, RNP, SSA 60kDa, SSA 52kDa, SSB, Scl-70, CENP-B et Jo-1 dans le sérum ou le plasma humain.

II.2.1. Matériels

Tableau IV : les équipements et les solutions utilisés durant Le test Immuno-Dot

Equipement	Solution
Pipette_ Tube sec_ Bonde _ Portoir_	Sérum_ les réactifs
Agitateur_ Scanner	

II.2.2. Méthode

➤ Étape 1 : incubation et lavage des échantillons

- **Incubation** : remplir chaque canal avec 1,5 ml des échantillons de sérum dilués à l'aide d'une pipette propre incuber pendant 30 minutes à température ambiante (+18 °C à +25 °C) sur un agitateur à bascule (**Figure 13A**).
- **Lavage** : élimination du liquide de chaque canal et laver 3x5 minutes chacun avec 1,5 ml de tampon de lavage de force sur un agitateur (**Figure 13B, C**).

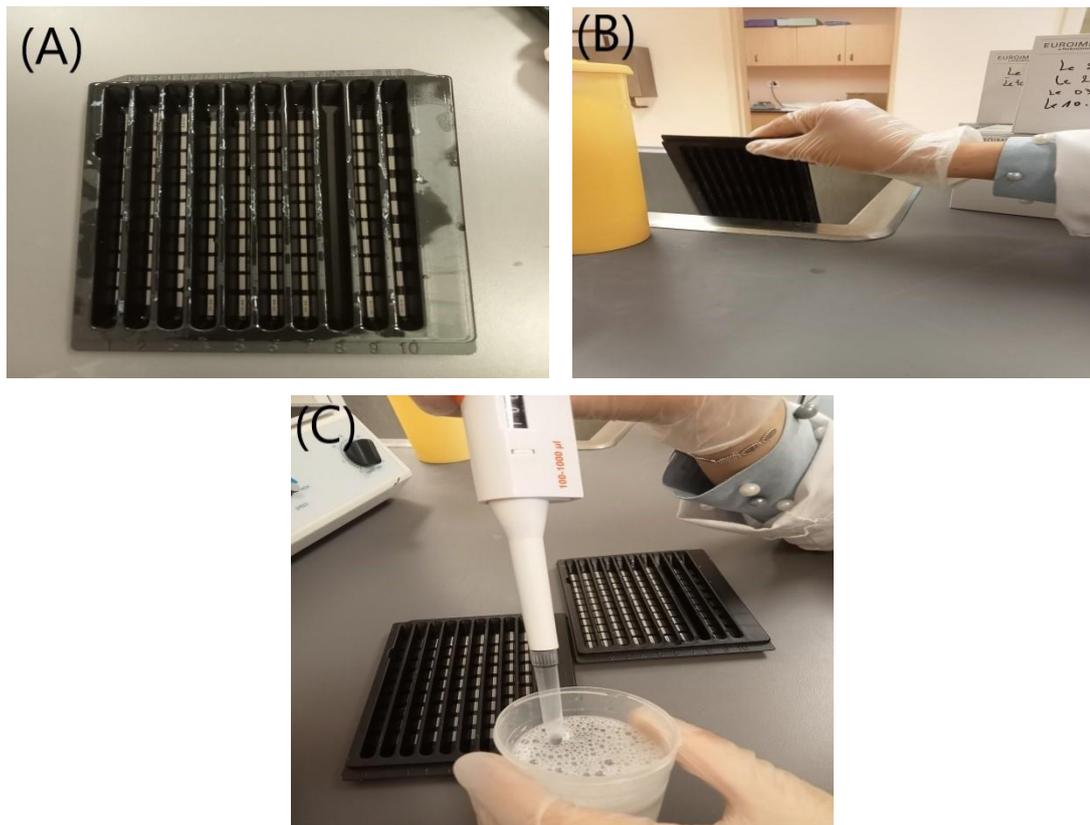


Figure 13: incubation et lavage des échantillons

➤ **Étape 2 : incubation avec le conjugué**

- **Incubation** : par pipette 1,5 ml d'enzyme diluée conjuguée dans chaque canal incubé pendant 30 minutes à température ambiante (+18 °C à 25 °C) sur un agitateur à bascule (**Figure 14A**).
- **Lavage** : élimination du liquide de chaque canal et laver 3x5 minutes chacun avec 1,5 ml de tampon de lavage de force sur un agitateur (**Figure 14B**).

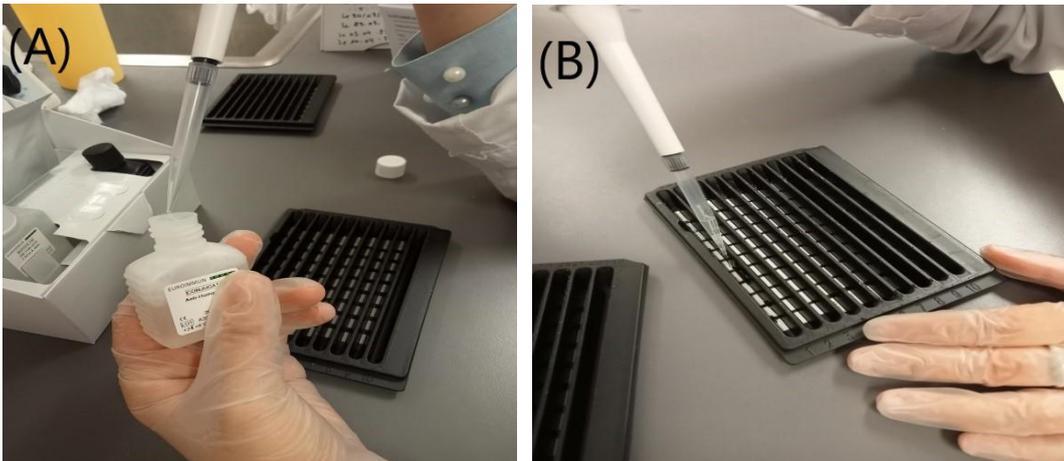


Figure 14: incubation avec le conjugué.

➤ **Étape 3 : incubation avec le substrat**

- **Incubation** : par pipette 1,5 ml de solution de substrat dans les canaux du plateau d'incubation (**Figure 15A**). Incuber pendant 10 minutes à température ambiante sur un agitateur à bascule (**Figure 15B**).
- **Lavage** : lavage de chaque bande 3x1 minute avec de l'eau distillée (**Figure 15C**).



Figure 15: incubation avec le substrat.

- **Evaluation :** l'évaluation des bandelettes de test est réalisée exclusivement via les scanner EUROIMMUN (**Figure 16**).



Figure 16: évaluation.

II.3. La recherche d'anticorps anti phospholipides par la technique Elisa

II.3.1. Principe

La trousse d'essai Elisa fournit un essai semi-quantitatif ou quantitatif in vitro pour les anticorps de classe IGG humains contre B2-glycoprotéine 1 dans le sérum ou le plasma le kit de test contient des bandelettes de micro-titrage comportant chacune 8 puits de réactif de rupture recouverts de B2-GP1. Dans la première étape de réaction, les échantillons de patients dilués sont incubés avec les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, des anticorps IgG spécifiques (aussi IgA et IgM) se lieront aux antigènes. Pour détecter les anticorps liés, une deuxième incubation est réalisée à l'aide d'une IgG (conjugué enzymatique) antihumain marqué d'une enzyme catalysant une réaction colorée

II.3.2. Matériel

Tableau V : Les équipements et les solutions utilisés durant le test Elisa

Equipement	Solution
Pipette _ Tube sec _ Microplaque a puits _ Agitateur _ Laveur	Sérum _ Réactifs _ Buffer

II.3.3. Méthode

➤ Etape1 : incubation et lavage des échantillons

- **Incubation** : transférer 100 µl des étalonneurs, des témoins positifs et négatifs ou des échantillons de patients dilués dans les puits de microplaque individuels conformément au protocole de pipetage (**Figure 17A**), incuber pendant 30 minutes à température ambiante (+18 °C à 25 °C) (**Figure 17B**).
- **Lavage** : le lavage des puits de réactif 3 fois avec 450 µl de tampon de lavage de force de travail. Laissez le tampon de lavage dans chaque puits pour 30-60 secondes par cycle de lavage, puis videz les puits. Après le lavage (tests manuels et automatiques), éliminer complètement tout le liquide de la microplaque en le tapant sur du papier absorbant, les ouvertures vers le bas pour retirer tout le tampon de lavage résiduel (**Figure 17C**).



Figure 17: incubation et lavage des échantillons.

➤ **Etape 2 : incubation avec le conjugué**

- **Incubation :** avec une pipette de 100 µl de conjugué enzymatique (IgG antihumain marqué par la peroxydase dans chacun des puits de microplaques (**Figure 18A**). Incuber 30 min à température ambiante (+18 °C à +25 °C) (**Figure 18B**).
- **Lavage :** le lavage des puits de réactif 3 fois avec 450 µl de tampon de lavage de force de travail. Laissez le tampon de lavage dans chaque puits pour 30-60 secondes par cycle de lavage, puis videz les puits. Après le lavage (tests manuels et automatiques), éliminer complètement tout le liquide de la microplaque en le tapant sur du papier absorbant, les ouvertures vers le bas pour retirer tout le tampon de lavage résiduel.

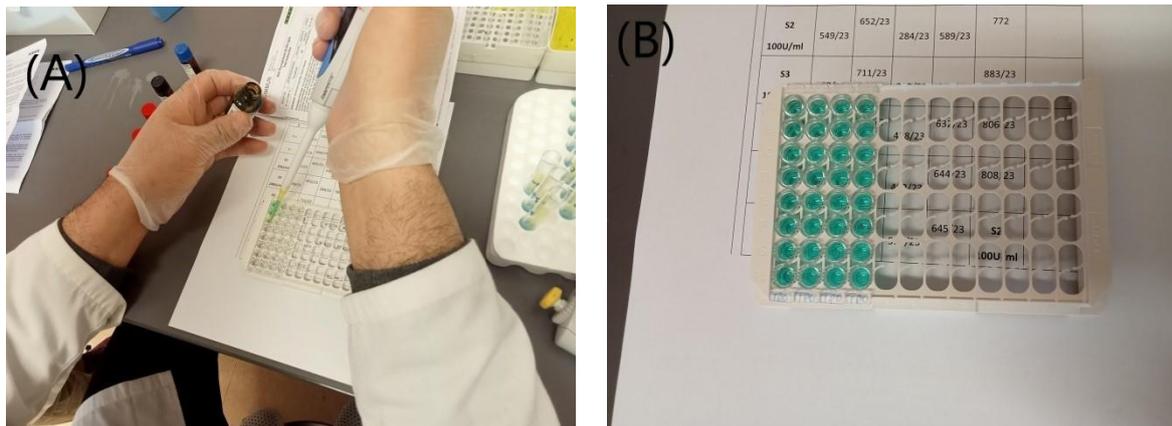


Figure 18: incubation avec le conjugué.

➤ **Etape 3 : incubation avec le substrat**

- **Incubation :** pipette 100ml de solution de chromogène / substrat dans chacun des puits de microplaque. Incubation de 15 min à température ambiante (+18 °C à +25 °C) (protection contre la lumière directe du soleil) (**Figure 19A**).
- **Arrêt de la réaction :** pipette 100ml de solution d'arrêt dans chacun des puits de microplaque dans le même ordre à la même vitesse que la solution de chromogène / substrat a été introduite (**Figure 19B**).
- **Mesure :** la mesure photométrique de l'intensité des couleurs doivent être effectuée à une longueur d'onde de 450 nm et une longueur d'onde de référence entre 620 nm et 650 nm dans les 30 minutes suivant l'ajout de la solution d'arrêt. Avant de mesurer, agiter légèrement la microplaque pour assurer une distribution homogène de la solution (**Figure 19C**).

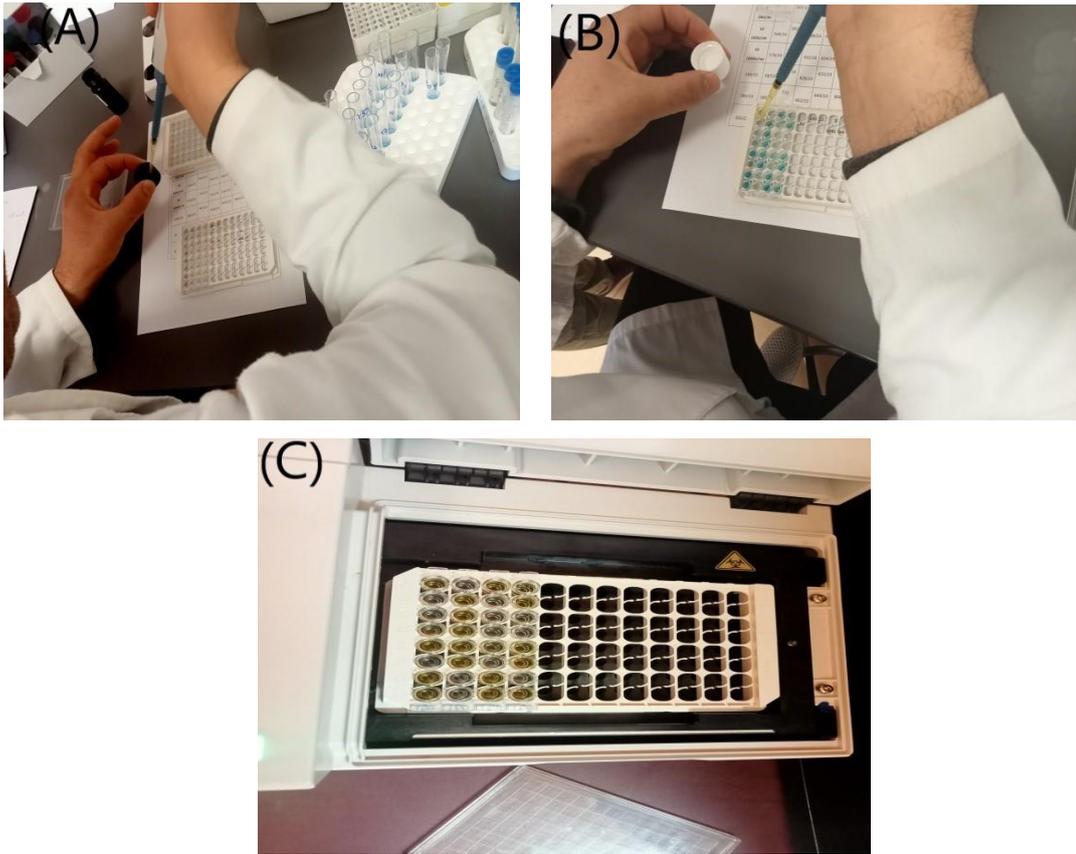


Figure 19: incubation avec le substrat.

Résultats

I. Étude épidémiologique

I.1. Répartition en fonction de l'origine des patients

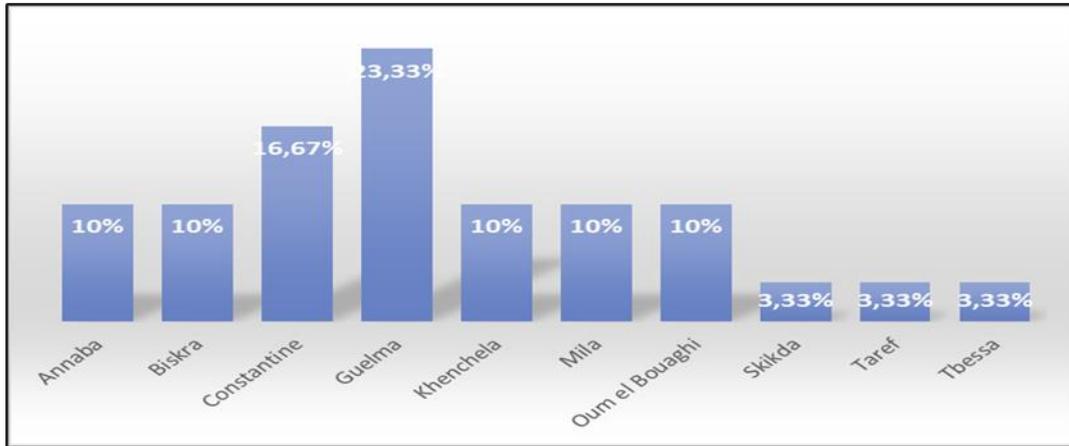


Figure 20: Répartition selon l'origine des patients.

Les wilayas avec les pourcentages les plus élevés sont : Guelma avec 23.33% (7 cas) et Constantine avec 17% (5 cas). Les autres wilayas représentées sont moins touchées avec 10% (3 cas) et 3% (1cas).

I.2. Fréquence de lupus érythémateux systémique sur les 10 dernières années

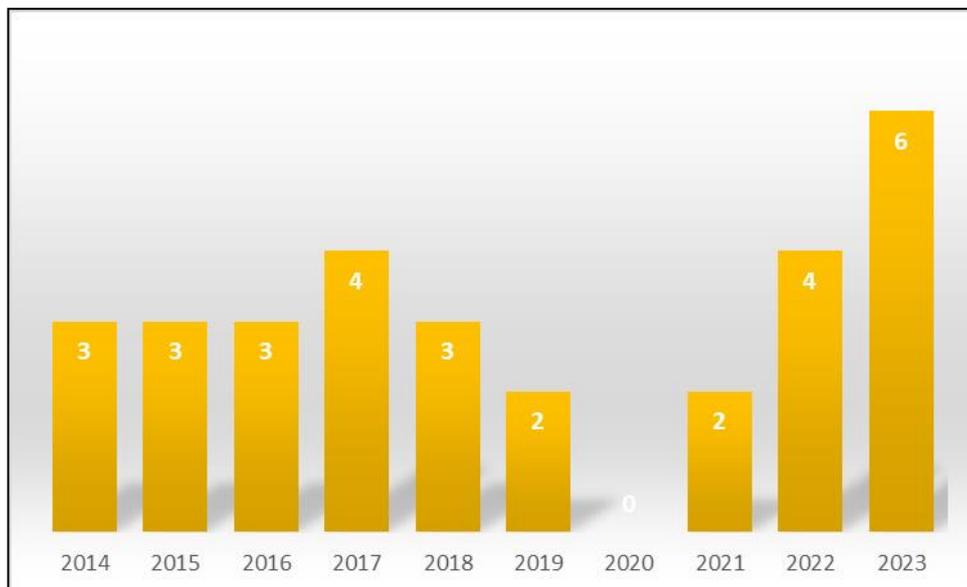


Figure 21: Répartition des cas sur les 10 dernières années.

Les résultats montrent que le nombre de cas entre 2014 et 2022 était presque le même entre 2-4 malades sauf pour l'année 2020 où aucun cas n'a été enregistré. Pour l'année 2023, on a pris les données des premiers trois mois uniquement.

I.3. Répartition des cas selon le sexe

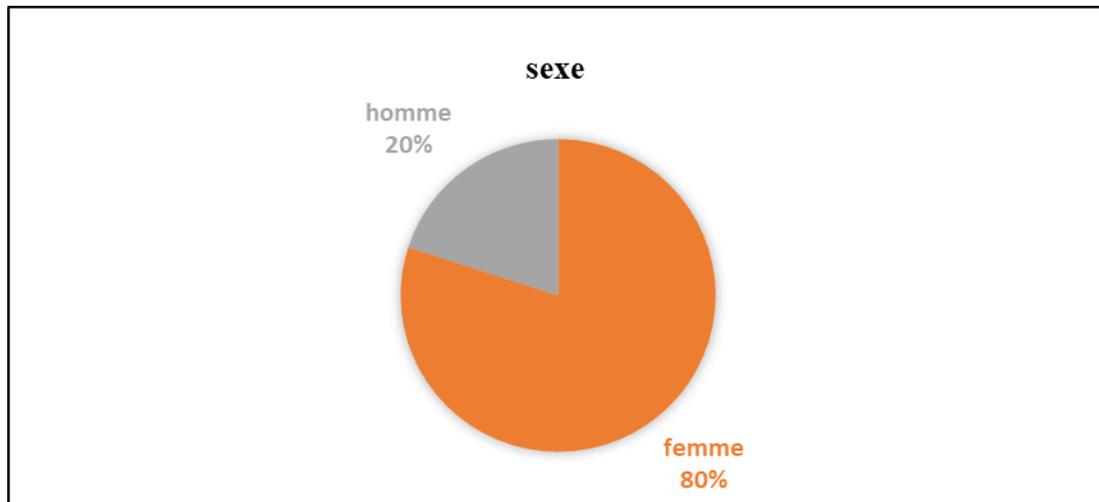


Figure 22: Répartition des patients selon le sexe.

Dans la population d'étude, la plupart des patients sont du sexe féminin avec une proportion de 80% (24 femmes) et une faible proportion du sexe masculin représentant 20% (6 malades). Le sexe ratio (femme/homme) est de 4.

I.4. Répartition des cas selon les tranches d'âge

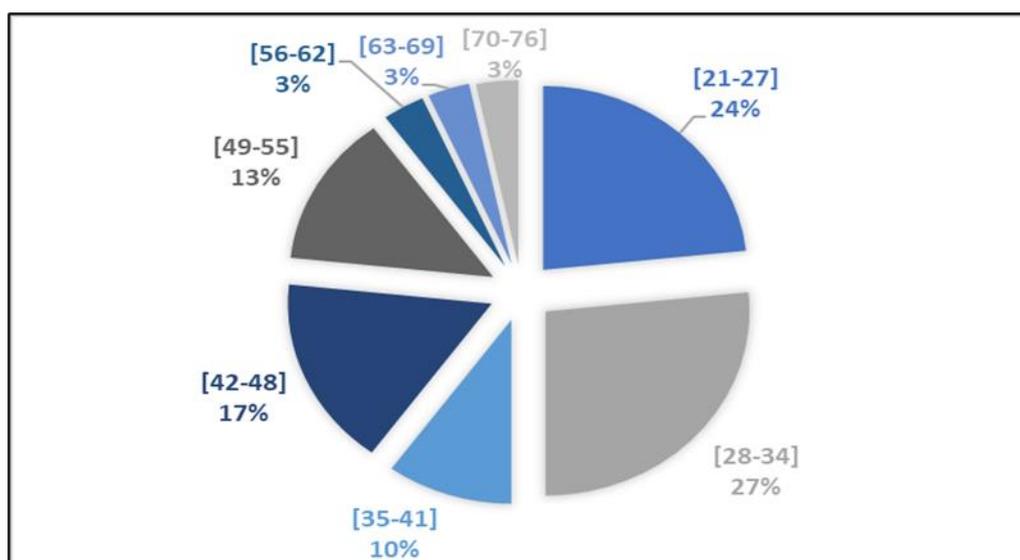


Figure 23: Répartition des cas selon les tranches d'âge.

Les tranches d'âge les plus touchées sont celles comprises entre [21-27] et [28-34] ans avec 24% (07 cas) et 27% (08cas) respectivement. Les tranches d'âge [56-62] [63-69] et [70-76] ans sont les moins touchées avec 3% (1cas). La moyenne d'âge des patients est de 38.86 ± 13.3 ans avec des extrêmes d'âge de 21 ans et de 76 ans.

I.5. Répartition des cas selon le type d'atteinte

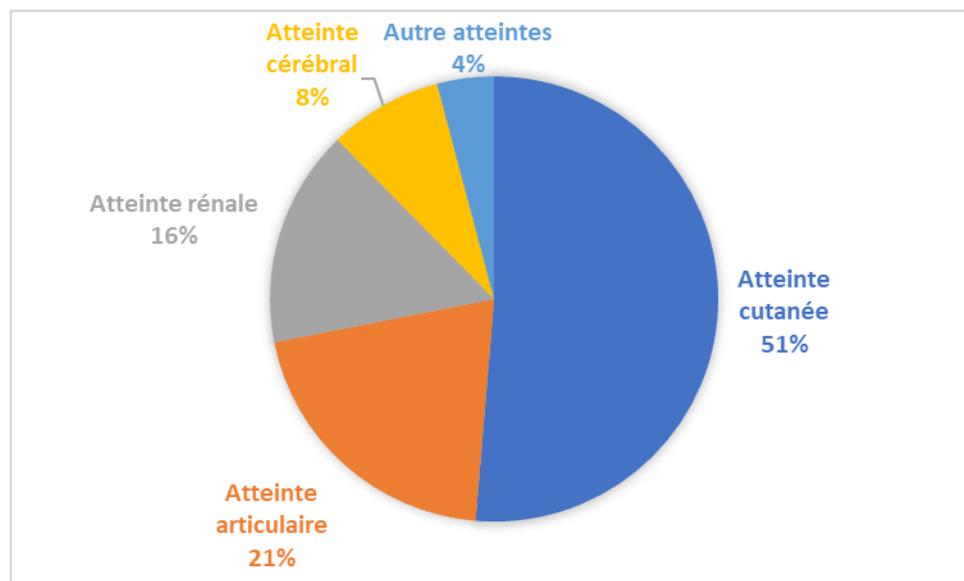


Figure 24: répartition des cas selon le type d'atteinte.

Les résultats montrent que l'atteinte la plus dominante est l'atteinte cutanée avec 51% (26 cas) suivie par l'atteinte articulaire (21%) et rénale (16%). L'atteinte cérébrale est observée chez 8% des patients. D'autres atteintes (Hématologique et Digestive) ont été enregistrées avec une fréquence de 4%.

I.6. Répartition selon les paramètres biologiques

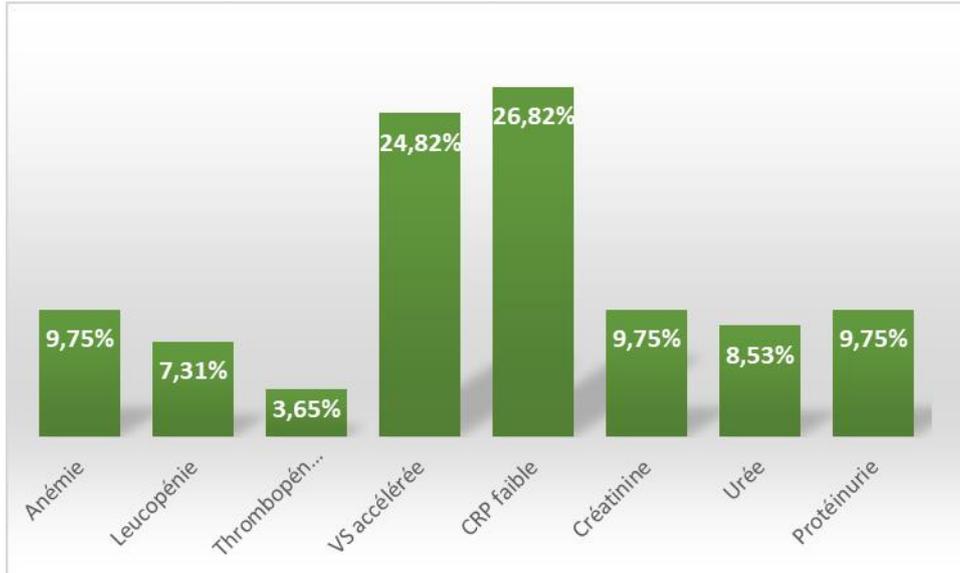


Figure 25: répartition des cas selon les paramètres biologique.

Les résultats montrent que 26,82% des patients ont une VS accélérée et que 24,82% d'entre eux avaient un faible taux de CRP. Les autres paramètres tels que l'anémie, la créatinine, l'urée, leucopénie, la protéinurie sont moins rencontrés dans le groupe étudié.

I.7. Les anticorps antinucléaires

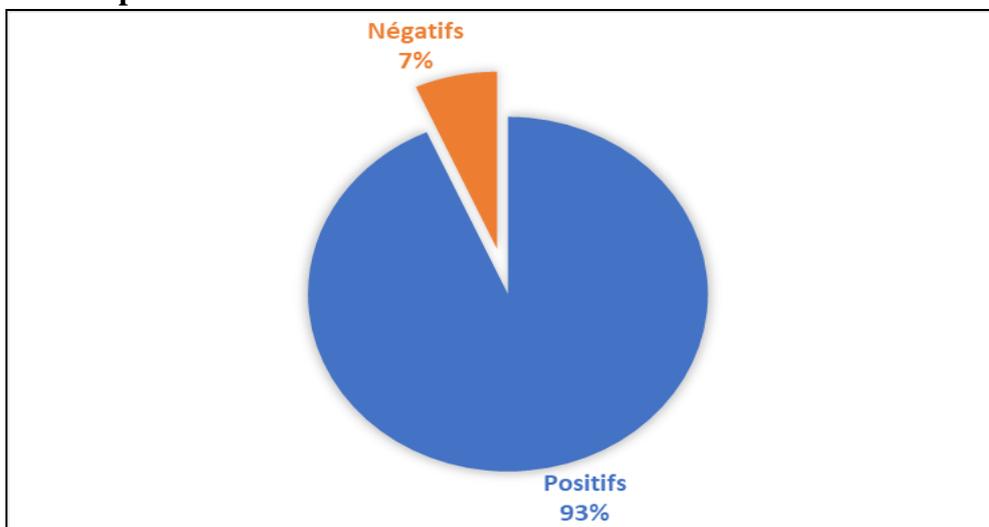


Figure 26: répartition des cas selon les anticorps anti-nucléaires.

On remarque que les anticorps anti-nucléaires sont détectés chez 93% des patients.

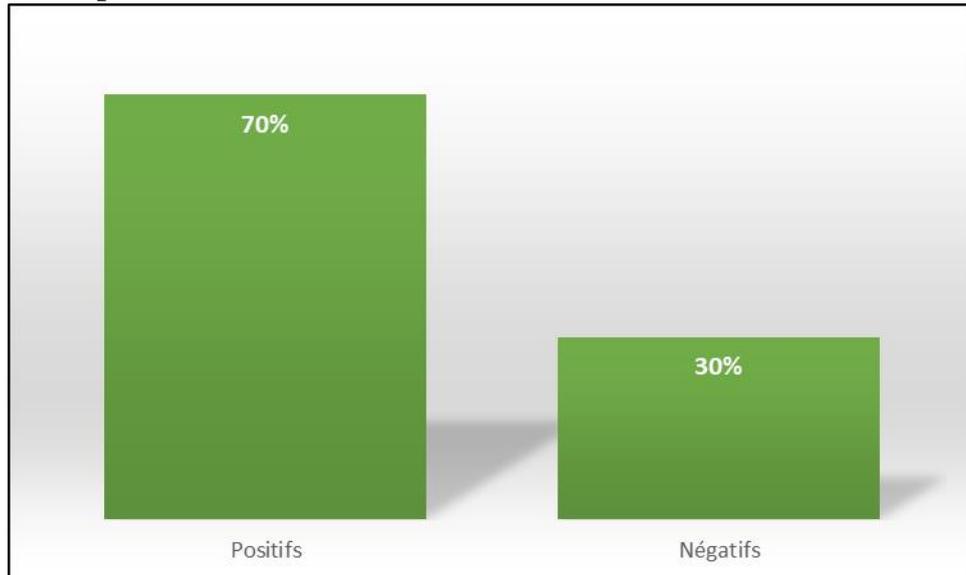
I.8. Les Anticorps anti-DNA

Figure 27: Répartition des patients selon les anticorps anti-DNA.

On remarque que les anticorps anti-DNA sont positifs chez 70% des patients.

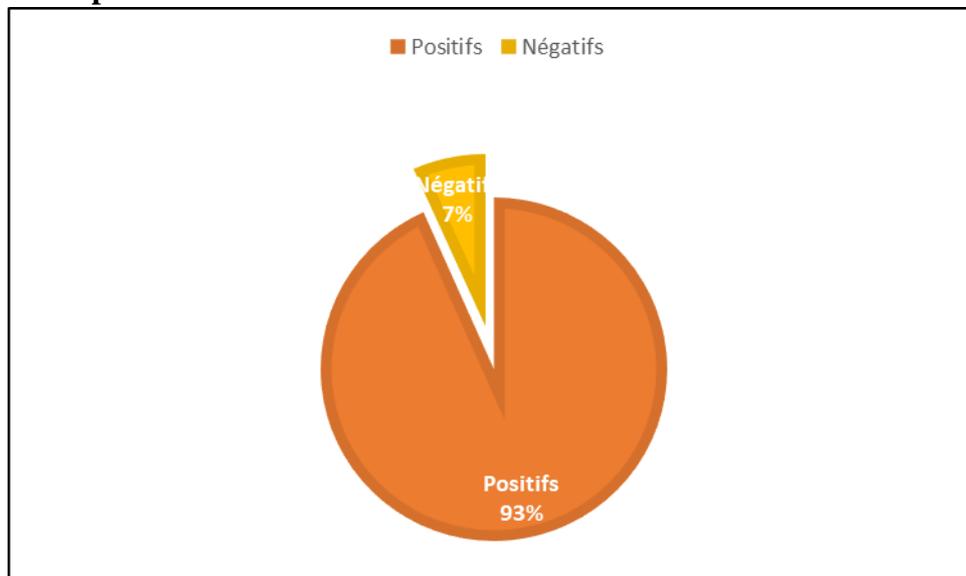
I.9. Les anticorps anti-Sm

Figure 28: Répartition des patients selon les anticorps anti-Sm.

La majorité des patients ont des anticorps anti-Sm positifs avec 93.33%.

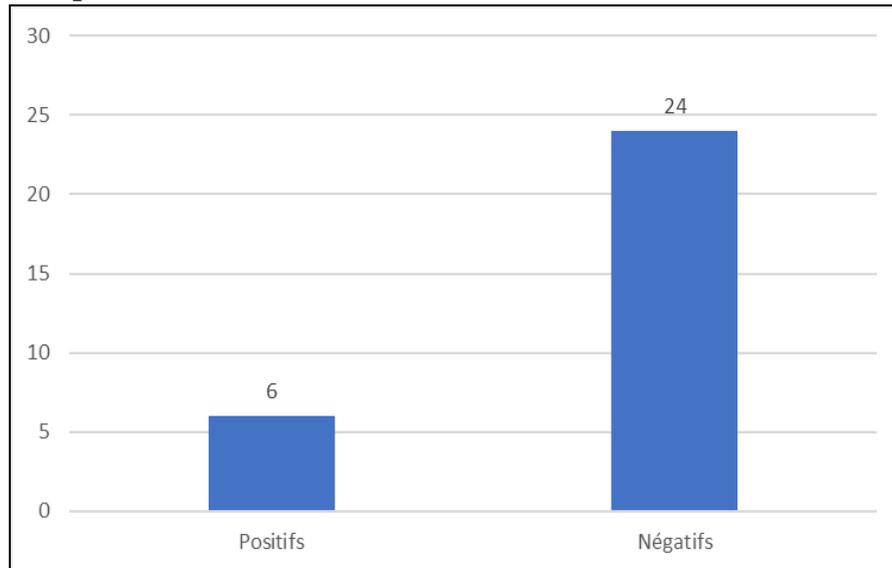
I.10. Les anticorps anti-SSA

Figure 29: Répartition des patients selon les anticorps anti-SSA.

Les résultats montrent que les anticorps anti-SSA sont négatifs chez 80% des patients.

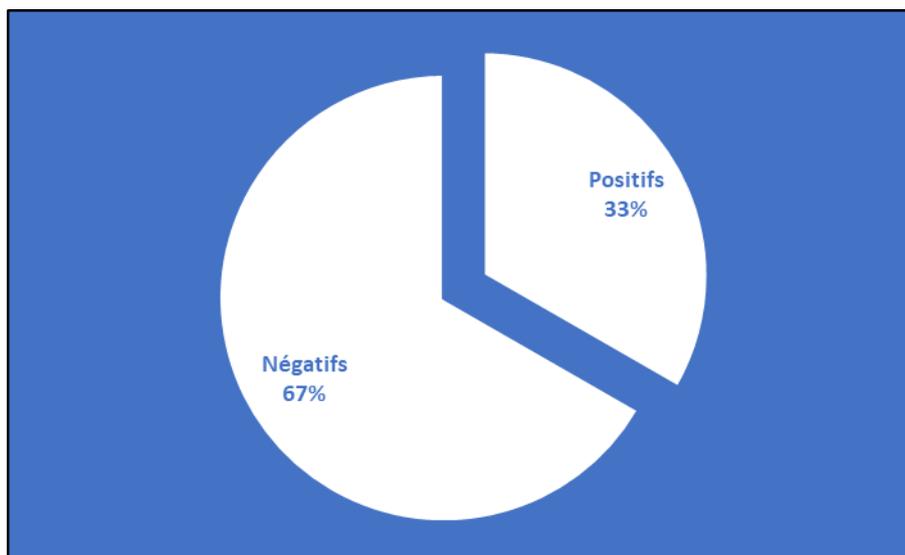
I.11. Facteur rhumatoïde

Figure 30: Répartition des patients selon le Facteur rhumatoïde.

On remarque que le FR est positif chez 33 des patients.

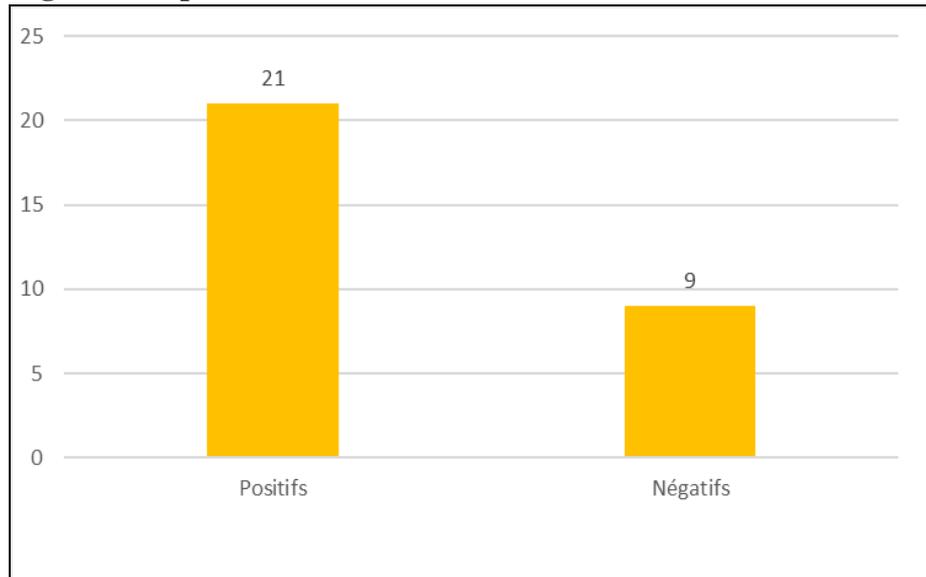
I.12. Le dosage du complément et ses fractions C3 C4

Figure 31: répartition des patients selon le dosage du complément et ses fractions C3, C4.

Les résultats indiquent que la plupart des patients (70%) ont une hypocomplémentémie.

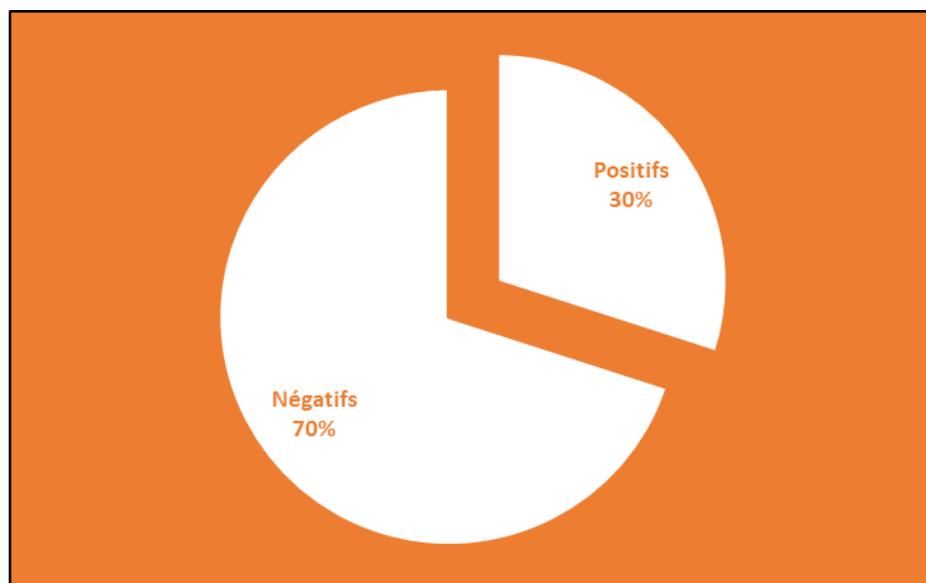
I.13. Les anticorps anti-phospholipides

Figure 32: Répartition des patients selon les anticorps anti-phospholipides.

On remarque que les APL sont négatifs chez 70% des patients.

II. Étude Immunologique

II.14. Révélation des anticorps anti-nucléaires par la technique d'immunofluorescence indirecte

La figure 34 représente la détection des anticorps anti-nucléaires chez un patient atteint de LES. On observe une fluorescence homogène et uniforme de tout le noyau des cellules Hep-2 en interphase avec une forte fluorescence des cellules mitotiques. Ce type de fluorescence est un indicateur de lupus érythémateux systémique.

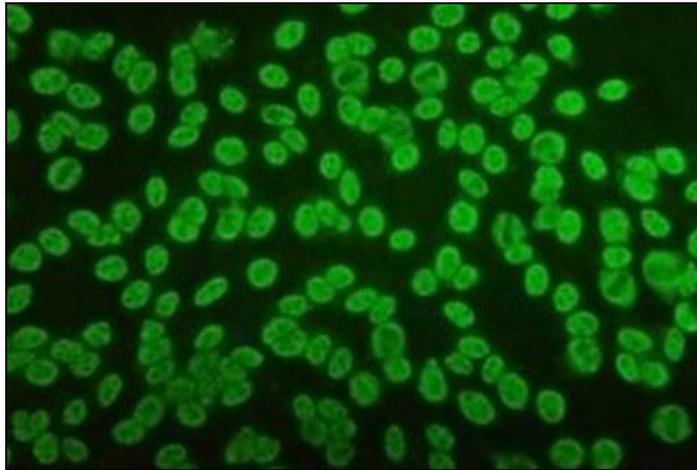


Figure 33: marquage avec la technique d'immunofluorescence indirecte sur des cellules Hep-2 : aspect homogène.

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

I.15. Le test immuno-dot

Les AC (anti-SSA, Anti-SSB, Anti-Sm, Anti Scl-70 et Anti Jo-1) peuvent être interprétés comme négatifs, ou positifs selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

Tableau VI : interprétation des résultats du test immun dot

Intensité	Explication
0 – 5	Négatif
6 – 10	Douteux
11 – 25	Positif
26 – 50	Positif
51 – 256	Fortement positif

I.16. Le test d'ELISA

Les AC (anti cardiolipine d'isotype IgG, anti cardiolipine d'isotype IgM, anti β 2-glycoprotéine I d'isotype IgG /IgM) peuvent être interprétés comme négatifs, ou positifs selon les valeurs en unités détaillées ci-dessous :

Tableau VII : interprétations des résultats du test ELISA

Les types des anti-corps	AC anti cardiolipine d'isotype IgG	AC anti cardiolipine d'isotype IgM	AC anti β 2-glycoprotéine I d'isotype IgG /IgM
Négatif	< 10 PL-IgG-U/ml	< 12 PL-IgM-U/ml	< 20 RU/ml
Positif	>10 PL-IgG-U/ml	>12 PL-IgM-U/ml	>20 RU/ml

Discussion

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 30 patients atteints de lupus érythémateux systémique. L'analyse des données de nos patients montre que la Wilaya la plus dominante est la wilaya de GUELMA.

Nos résultats montrent une prédominance féminine (80%) avec un sexe ratio F/H de 4, ceci est en accord avec l'étude de **(Arnaud et al., 2019)**. Cette prédominance est prononcée en âge de procréation (28-34 ans), ce qui conforte l'hypothèse de l'implication des facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie **(Carmier et al., 2008)**. L'âge moyen de nos patients était de 38.86 ± 13.3 ans ce qui est en accord avec **(Ha-Ou-Nou et Essaadouni, 2013)** et Les tranches d'âge les plus touchées sont celles comprises entre [21-27] et [28-34] ans avec 24% et 27% respectivement.

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du LES en Algérie et sa grande similitude avec les autres régions du monde.

L'atteinte cutanée représente l'atteinte la plus fréquente (52%) dans notre série ce qui est en accord avec **(Selvaraja et al., 2020)**. D'après **(Raimbourg et Daugas, 2019)** les premières descriptions de la maladie lupique remontent au début du XIXe siècle, sous la forme de manifestations dermatologiques.

L'atteinte articulaire concerne (20,83%) de nos patients, un chiffre inférieur à celui rapporté dans l'étude de **(Selvaraja et al., 2020)** aux états unis où elle concerne 90% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par la petite taille de notre population par rapport aux autres études.

L'atteinte rénale est présente chez (16 %) de nos patients ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de **(Raimbourg et Daugas, 2019)** par rapport au groupe européen étudié. Cependant nos résultats sont en désaccord avec la même étude **(Raimbourg et Daugas, 2019)** par rapport au groupe américain étudié où la fréquence de l'atteinte rénale était de (32%). Dans notre études, nous avons enregistré des taux faibles de l'urée (8.53%), de la créatinine (9.75%) et de la protéinurie (9.75%) ce qui corrobore avec l'étude de **(Kolberg-Liedtke et al., 2021)** et indique que l'atteinte rénale est moins fréquente dans le LES.

L'atteinte cérébrale est observée chez (8%) de nos patients. Cette faible fréquence concorde avec la fréquence enregistrée dans l'étude de **(Font, 2004)** réalisée en Espagne et qui confirme qu'il s'agit d'une complication tardive observée au terme d'un suivi de plusieurs années. D'autres atteintes (hématologiques et digestives) sont enregistrées avec une fréquence

de 4%, ce résultats est en désaccord avec celui de **(Bennaser et al., 2020)** aux états unis où ces atteintes représentaient (79.8 %).

L'étude des signes biologiques a montré que l'anémie est présente chez (9.75%) des patients ce qui est légèrement supérieur à ce qui était enregistré dans l'étude de **(Bennaser et al., 2020)** où elle était de (3.6 %).

Les fréquences de la leucopénie (7.31%) et de la thrombopénie (3.65 %) sont inférieures à celles rapportées par **(Bennaser et al., 2020)** aux états unis où elles représentaient (48.4 % et 26.2%) des cas respectivement.

La vitesse de sédimentation est accélérée chez 24.82% ce qui en désaccord avec l'étude de **(Somaï et al., 2018)** réalisée en Tunisie où elle était de 83.5%. Cela pourrait s'expliquer par les résumés cliniques non détaillés ou incomplets de nos patients et la petite taille de notre population par rapport aux autres études.

La CRP est faible chez 73.18 % de nos patients ce qui est en accord avec l'étude de **(Gaitonde et al., 2008)**. La réponse atténuée de la CRP dans le LES a conduit à suggérer que des niveaux relativement faibles de CRP contribuent à la pathogenèse de cette maladie. Des études récentes soulèvent la possibilité que l'IFN de type I, fortement exprimé dans LES, inhibe l'expression de la CRP **(Gaitonde et al., 2008)**.

Le profil des auto-anticorps au cours du LES varie considérablement selon les régions, les pays ainsi que l'origine ethnique **(Barber et al., 2021)**.

Les ANA regroupent une variété d'anticorps dirigés contre des constituants nucléaires, anti-DNA, anti-Nucléosome, anti-Histone, anti-Mitochondrie, anti-SSA, anti-SSB et constituent le marqueur biologique quasi-constant du LES **(Cao et al., 2022)**. Les ANA sont positifs chez la majorité des patients avec (93.3%) ce est en accord avec l'étude de **(Gaüzère et al., 2019)** réalisée en France, l'étude de **(R. Benhamou et al., 2020)** réalisée au Maroc et l'étude de **(Ben Yahia et al., 2022)** réalisée en Tunisie.

Les AC anti-DNA, sont des auto-anticorps pathogènes spécifiques au LES **(van Beers et Schreurs, 2022)**. (70%) des patients de notre étude étaient positifs, ce qui est en accord avec les études de **(Gaüzère et al., 2019)** ; **(R. Benhamou al., 2020)** ; **(Ben Yahia et al., 2022)**.

Les anticorps anti-Sm sont des auto-anticorps spécifiques du lupus (**van Beers et Schreurs, 2022**) est retrouvés chez (93.3 %) de nos patients. Ce résultat est supérieur à celui noté dans une série française (**Gaüzère et al., 2019**) (37 %) et dans une population tunisienne (**Ben Yahia et al., 2022**) (43.5%).

Les anti SSA sont des marqueurs souvent associés au lupus cutané subaigu (**Cooper et al., 2021**). Ils sont positifs chez (20 %) des patients de notre étude. Un résultat inférieur à celui rapporté au Maroc par (**Benhamou et al., 2020**) où la fréquence représentait (47%).

Le facteur rhumatoïde FR est un marqueur élevé dans (70%) des cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR), cependant il peut être détecté au cours d'autres maladies : connectivites mixtes, LES (atteinte articulaire) (**Cornec et al., 2011**). Nos résultats montrent que le FR est positif chez (33%) des patients ce qui concorde avec les résultats de l'étude tunisienne de (**Brahem et al., 2021**) où il était positif chez (20%) des patients. Ce qui indique que le FR est spécifique à la PR et au LES avec une atteinte articulaire.

L'Hypocomplémentémie est associée à l'atteinte rénale et cérébrale en présence d'anticoagulant lupique ou d'anticorps anticardiolipine (**Durcan et Petri, 2020**). Dans notre étude, 70 % des patients avaient une hypocomplémentémie, ce résultat est presque similaire à celui de (**Ben Yahia et al., 2022**).

Les APL étaient positifs chez 30 % des patients, ce résultat est en accord avec celui de (**Gaüzère et al., 2019**) ; (**Benhamou et al., 2020**) ; (**Ben Yahia et al., 2022**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le lupus, également connu sous le nom de lupus érythémateux systémique (LES), est une maladie auto-immune chronique dans laquelle le système immunitaire attaque les tissus sains du corps, provoquant une inflammation et des dommages à divers organes et systèmes, y compris les articulations, la peau, les reins, le cœur, les poumons et le cerveau. Les symptômes du lupus peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre et peuvent inclure de la fatigue, des douleurs articulaires, des éruptions cutanées, de la fièvre, des maux de tête et une sensibilité au soleil. Bien qu'il n'y ait pas de remède pour le lupus, les traitements peuvent aider à réduire l'inflammation, à soulager les symptômes et à prévenir les complications graves.

Dans notre étude nous avons réalisé une étude rétrospective sur les Patients atteints du LES.

Cette étude a mis en évidence une prévalence plus élevée du lupus chez les femmes que chez les hommes, avec un pic d'incidence chez les femmes en âge de procréer, la majorité des patients ont une fréquence d'âge de 28 à 34 ans.

Sur le plan clinique, l'atteinte cutanée prédominait et sa présence était fortement significative chez la majorité de nos patients.

Sur le plan biologique : la présence des signes inflammatoires (VS, CRP) et des anomalies hématologique (anémie, thrombopénie) sont moins abondantes

Sur le plan immunologique, la présence d'une grande diversité d'auto-anticorps fait de la maladie lupique, un prototype des maladies auto-immunes.

Les ANA constituent le stigmate essentiel de l'auto-immunisation lupique. Nos résultats ont montré que l'anticorps antinucléaire constitue le type d'anticorps le plus abondant suivi de l'anticorps anti Sm et l'anticorps anti DNA.

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 ANA et des Anti Sm positifs aurait à un grand intérêt dans le diagnostic et dans une immuno-surveillance des patients afin de freiner l'évolution de du lupus érythémateux systémique.

Conclusion et perspectives

A travers l'étude immunologique établie, nous avons constaté que plusieurs auto-anticorps notamment les anticorps antinucléaires, anticorps anti-DNA et anti-Sm sont présents avec des fréquences assez élevées. Ces données soulignent l'importance de ces auto-anticorps et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico-immunologique du LES, permettant une meilleure prise en charge de la maladie. Un soutien psychologique est fortement recommandé car le lupus a des retentissements importants sur la vie quotidienne des patients.

Prenant les contraintes que nous avons rencontrées durant notre étude comme un point de départ, nous recommandons ce qui suit :

1. L'enregistrement des données des malades au fur et à mesure pour permettre aux chercheurs ou même au personnel médical et aux malades eux-mêmes d'y accéder en cas de besoin, ce qui facilitera beaucoup de tâches au futur, vu que nous nous sommes retrouvés face à l'indisponibilité de certaines données relatives aux malades ce qui a relativement impacté le déroulement de notre recherche.
2. L'assurance d'une longue durée d'étude et l'augmentation du nombre de patients afin de garantir des résultats fiables.

Les moyens de prévention contre la survenue d'une maladie lupique n'existent pas, mais on peut agir sur son évolution par l'élaboration d'une meilleure stratégie d'exploitation du profil épidémiologique, clinique et biologique des patients et qui contribuera à la mise en place des grandes lignes directrices d'une excellente prise en charge de la maladie.

Des études approfondies complémentaires seraient en mesure d'enrichir davantage nos connaissances sur les modes d'expression clinico-biologique de cette maladie à l'échelle régionale et nationale.

Références
Bibliographiques

Références Bibliographiques

Alahi, M., et Mukhopadhyay, S. (2017). Detection Methodologies for Pathogen and Toxins: A Review. *Sensors*, 17(8), 1885. <https://doi.org/10.3390/s17081885>.

Antico, A., Platzgummer, S., Bassetti, D., Bizzaro, N., Tozzoli, R., Villalta, D., et Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL). (2010). Diagnosing systemic lupus erythematosus: New-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus*, 19(8), 906-912. <https://doi.org/10.1177/0961203310362995>.

Arnaud, L., Mathian, A., Boddaert, J., et Amoura, Z. (2012). Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Drugs & Aging*, 29(3), 181-189. <https://doi.org/10.2165/11598550-000000000-00000>.

Arnaud, L., Mertz, P., Gavand, P.-E., Martin, T., Chasset, F., Tebacher-Alt, M., Lambert, A., Muller, C., Sibilia, J., Lebrun-Vignes, B., et Salem, J.-E. (2019). Drug-induced systemic lupus : Revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(4), 504-508. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598>.

Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., Caillot, D., Moreau, P., Facon, T., Stoppa, A. M., Hulin, C., Benboubker, L., Garderet, L., Decaux, O., Leyvraz, S., Vekemans, M.-C., Voillat, L., Michallet, M., Pegourie, B., Dumontet, C., Roussel, M., Leleu, X., ... Harousseau, J.-L. (2012). Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 366(19), 1782-1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114138>.

Bahon-Riedinger, I. (2004). Détection des anti-ENA anti-SSA (52 et 60 kDa) : Expérience d'un laboratoire d'auto-immunité. *La Revue de Médecine Interne*, 25(6), 421-428. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2003.11.009>.

Barber, M. R. W., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N. Y., Svenungsson, E., Peterson, J., Clarke, A. E., et Ramsey-Goldman, R. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 515-532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>.

Références Bibliographiques

Beauvillain, C., Delneste, Y., Renier, G., Jeannin, P., Subra, J. F., et Chevaller, A. (2008). Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies: How Should the Biologist Manage Them? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 35(1-2), 47-58.
<https://doi.org/10.1007/s12016-007-8071-9>.

Ben Yahia, W., Romdhane, W., Naija, S., Guiga, A., Amira, A., et Ghannouchi, N. (2022). Étude des associations clinico-immunologiques au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 43, A145-A146.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.034>.

Benhamou, R., Sara, A., Yahoui, M., Chettati, M., Fadili, W., Essaadouni, L., et Laouad, I. (2020). P0466LUPUS NEPHRITIS IN SOUTH MOROCCO OVER 6 YEARS. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(Supplement_3), gfaa142.P0466.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0466>.

Benhamou, Y., Bellien, J., Armengol, G., Gomez, E., Richard, V., Lévesque, H., et Joannidès, R. (2014). Évaluation de la fonction endothéliale au cours des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 35(8), 512-523.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.010>.

Bennaser, M., Kechida, M., Klai, R., Hammami, S., et Kochtali, I. (2020). Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : À propos de 84 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 41, A96-A97. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.156>.

Bermudez, J., Heim, X., Bertin, D., Coulon, B., Puech, B., Bardin, N., et Reynaud-Gaubert, M. (2020). Lung involvement associated with anti-NXP2 autoantibodies in inflammatory myopathies : A French monocenter series. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(8), 845-850. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1767598>.

Bonnotte, B. (2010). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 31, S292-S295. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.09.017>.

Brahem, M., Ardhaoui, M., Arfa, S., Ben Rejeb, B., Sarraj, R., Hassayoun, M., Hachfi, H., Berriche, O., et Younes, M. (2021). Le lupus érythémateux systémique à révélation

Références Bibliographiques

tardive. *La Revue de Médecine Interne*, 42, A354.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.023>.

Buchner, J., Georgakakis, A., Nandra, K., Hsu, L., Rangel, C., Brightman, M., Merloni, A., Salvato, M., Donley, J., et Kocevski, D. (2014). X-ray spectral modelling of the AGN obscuring region in the CDFS : Bayesian model selection and catalogue. *Astronomy & Astrophysics*, 564, A125. <https://doi.org/10.1051/0004-6361/201322971>.

Cao, L., Zhang, R., Wang, Y., Hu, X., Yong, L., Li, B., Ge, H., Chen, W., Zhen, Q., Yu, Y., Mao, Y., Li, Z., Fan, W., et Sun, L. (2022). Fine Mapping Analysis of the MHC Region to Identify Variants Associated With Chinese Vitiligo and SLE and Association Across These Diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 758652. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.758652>.

Caravagna, C., Jaouën, A., Desplat-Jégo, S., Fenrich, K. K., Bergot, E., Luche, H., Grenot, P., Rougon, G., Malissen, M., et Debarbieux, F. (2018). Diversity of innate immune cell subsets across spatial and temporal scales in an EAE mouse model. *Scientific Reports*, 8(1), 5146. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22872-y>.

Carmier, D., Marchand-Adam, S., Diot, P., et Diot, E. (2008). Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 25(10), 1289-1303. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)75093-9](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)75093-9).

Chung, K., Wallace, J., Kim, S.-Y., Kalyanasundaram, S., Andalman, A. S., Davidson, T. J., Mirzabekov, J. J., Zalocusky, K. A., Mattis, J., Denisin, A. K., Pak, S., Bernstein, H., Ramakrishnan, C., Grosenick, L., Gradinaru, V., et Deisseroth, K. (2013). Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature*, 497(7449), 332-337. <https://doi.org/10.1038/nature12107>.

Cooper, E. E., Pisano, C. E., et Shapiro, S. C. (2021). Cutaneous Manifestations of “Lupus” : Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. *International Journal of Rheumatology*, 2021, 1-19. <https://doi.org/10.1155/2021/6610509>.

Cornec, D., Mathieu, S., Baillet, A., Fautrel, B., Gaudin, P., Maillefert, J.-F., Pham, T., Schaefferbeke, T., Soubrier, M., Wendling, D., Cantagrel, A., Le Loët, X., et Saraux, A.

Références Bibliographiques

(2011). Valeur discriminante des items des critères ACR/EULAR 2010 : Analyse systématique de la littérature. *Revue du Rhumatisme*, 78, S3-S10.

[https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(11\)70002-3](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(11)70002-3).

Daves, M., Bonaguri, C., Scala, S., Cosio, G., Floreani, M., Peer, E., et Lippi, G. (2012). Inusuale pattern immunofluoroscopico su cellule HEp-2. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine*, 8(1), 54-57.

<https://doi.org/10.1007/s13631-012-0041-4>.

Davidson, A., et Diamond, B. (2001). Autoimmune Diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>.

Djossou, J. H. (2017). *Impact socio-économique de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante* Socio-economic impact of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. <https://doi.org/10.24398/A.270.2017>.

Durcan, L., et Petri, M. (2020). The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(5), 1081-1086. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.009>.

Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., et Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 14-25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>.

Fava, A., et Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>.

Fehres, C. M., Van Uden, N. O., Yeremenko, N. G., Fernandez, L., Franco Salinas, G., Van Duivenvoorde, L. M., Huard, B., Morel, J., Spits, H., Hahne, M., et Baeten, D. L. P. (2019). APRIL Induces a Novel Subset of IgA+ Regulatory B Cells That Suppress Inflammation via Expression of IL-10 and PD-L1. *Frontiers in Immunology*, 10, 1368. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01368>.

Font, J. (2004). Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus : Analysis of 600 patients from a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 33(4), 217-230. [https://doi.org/10.1053/S0049-0172\(03\)00133-1](https://doi.org/10.1053/S0049-0172(03)00133-1).

Références Bibliographiques

Gaitonde, S., Samols, D., et Kushner, I. (2008). C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 59(12), 1814-1820.

<https://doi.org/10.1002/art.24316>.

Gaüzère, L., Gerber, A., Renou, F., Ferrandiz, D., Bagny, K., Osdoit, S., Yvin, J. L., et Raffray, L. (2019). Caractéristiques du lupus érythémateux systémique à La Réunion : Étude rétrospective en population adulte au CHU de Saint-Denis. *La Revue de Médecine Interne*, 40(4), 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.07.004>.

Georgin-Lavialle, S., Rodrigues, F., Hentgen, V., Fayand, A., Quartier, P., Bader-Meunier, B., Bachmeyer, C., Savey, L., Louvrier, C., Sarrabay, G., Melki, I., Belot, A., Koné-Paut, I., et Grateau, G. (2018). Panorama des maladies auto-inflammatoires. *La Revue de Médecine Interne*, 39(4), 214-232. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.01.004>.

Gleicher, N., et Barad, D. H. (2007). Gender as risk factor for autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 28(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.12.004>.

Godeau, B. (2006). Lupus et syndrome des antiphospholipides : Actualités thérapeutiques. *Réanimation*, 15(4), 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.07.007>.

Goetz, J. (2005). Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 72(2), 134-141.

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.12.007>.

Gottenberg, J.-E. (2005). Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(1), 114-117. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.019794>.

Grimaldi, C. M., Cleary, J., Dagtas, A. S., Moussai, D., et Diamond, B. (2002). Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *Journal of Clinical Investigation*, 109(12), 1625-1633. <https://doi.org/10.1172/JCI0214873>.

Ha-Ou-Nou, F. Z., et Essaadouni, L. (2013). Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc). *La Revue de Médecine Interne*, 34, A105.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.03.049>.

Références Bibliographiques

Kokori, S. I. G., Ioannidis, J. P. A., Voulgarelis, M., Tzioufas, A. G., et Moutsopoulos, H. M. (2000). Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 108(3), 198-204. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00413-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00413-1).

Kolberg-Liedtke, C., Wuerstlein, R., Gluz, O., Heitz, F., Freudenberger, M., Bensmann, E., du Bois, A., Nitz, U., Pelz, E., Warm, M., Ortmann, M., Sultova, E., Brucker, S. Y., Kates, R. E., Fehm, T., et Harbeck, N. (2021). Phenotype Discordance between Primary Tumor and Metastasis Impacts Metastasis Site and Outcome : Results of WSG-DETECT-PriMet. *Breast Care*, 16(5), 475-483. <https://doi.org/10.1159/000512416>.

Laishley, E. J. (1975). Regulation and properties of an invertase from *Clostridium pasteurianum*. *Canadian Journal of Microbiology*, 21(11), 1711-1718. <https://doi.org/10.1139/m75-251>.

Liu, M., Zhao, K., Chen, Y., et Jiang, G.-L. (2014). Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer : A retrospective analysis. *Radiation Oncology*, 9(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0232-4>.

Machour, N., Gilbert, D., Vittecoq, O., Costa, O., Tron, F., et Charlionet, R. (2005). Protéomique et auto-anticorps. *médecine/sciences*, 21(8-9), 759-764. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005218-9759>.

Male, D. K., Peebles, R. S., et Male, V. (Éds.). (2021). *Immunology* (9th edition). Elsevier.

Masson, P. L. (2007). *Immunologie*. Elsevier-Masson.

Mathian, A., Arnaud, L., et Amoura, Z. (2014). Physiopathologie du lupus systémique : Le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 35(8), 503-511. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>.

Rademacher, J., Cansolino, L., Crespi, S., Lenti, L. M., Lillo, E., Tubazio, I., Oldani, O., Passalia, L., Maestri, M., Gaspari, A., et Dionigi, P. (2006). [Immunomodulation after combined spleen and kidney transplantation in swine]. *Minerva Chirurgica*, 61(2), 85-94.

Raimbourg, Q., et Daugas, É. (2019). Atteintes rénales du lupus. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15(3), 174-189. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.003>.

Références Bibliographiques

Reinhardt, B., Habib, O., Shaw, K. L., Garabedian, E., Carbonaro-Sarracino, D. A., Terrazas, D., Fernandez, B. C., De Oliveira, S., Moore, T. B., Ikeda, A. K., Engel, B. C., Podsakoff, G. M., Hollis, R. P., Fernandes, A., Jackson, C., Shupien, S., Mishra, S., Davila, A., Mottahedeh, J., ... Kohn, D. B. (2021). Long-term outcomes after gene therapy for adenosine deaminase severe combined immune deficiency. *Blood*, *138*(15), 1304-1316. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010260>.

Rioufol, M.-O. (2013). Les maladies auto-immunes : Une auto-destruction. *Soins Aides-Soignantes*, *10*(53), 9. <https://doi.org/10.1016/j.sasoi.2013.06.002>.

Robert, S., Korf, H., Gysemans, C., et Mathieu, C. (2013). Antigen-based vs. systemic immunomodulation in type 1 diabetes : The pros and cons. *Islets*, *5*(2), 53-66. <https://doi.org/10.4161/isl.24785>.

Romo-Tena, J., Gómez-Martín, D., et Alcocer-Varela, J. (2013). CTLA-4 and autoimmunity : New insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmunity Reviews*, *12*(12), 1171-1176. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.002>.

Ruiz-Irastorza, G., Olivares, N., Ruiz-Arruza, I., Martinez-Berriotxo, A., Egurbide, M.-V., et Aguirre, C. (2009). Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(4), R109. <https://doi.org/10.1186/ar2764>.

Santini, Z. I., Jose, P. E., Koyanagi, A., Meilstrup, C., Nielsen, L., Madsen, K. R., et Koushede, V. (2020). Formal social participation protects physical health through enhanced mental health : A longitudinal mediation analysis using three consecutive waves of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Social Science & Medicine*, *251*, 112906. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.112906>.

Schuster, H., Martin, T., Marcellin, L., Garaud, J.-C., Pasquali, J.-L., et Korganow, A. S. (2002). Expansion of marginal zone B cells is not sufficient for the development of renal disease in NZB×NZW F1 mice. *Lupus*, *11*(5), 277-286. <https://doi.org/10.1191/0961203302lu191oa>.

Selvaraja, M., Abdullah, M., Md Shah, A., Arip, M., et Amin Nordin, S. (2020). Systematic Lupus Erythematosus (SLE) : A review on the prevalence, clinical manifestation,

Références Bibliographiques

and disease assessment. *Progress In Microbes & Molecular Biology*, 3(1).
<https://doi.org/10.36877/pmmb.a0000106>.

Simon, J. A. (2003). Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker. *Rheumatology*, 43(2), 220-224. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh024>.

Somai, M., Daoud, F., Rachdi, I., Zoubeydi, H., Aydi, Z., Ben Dhaou, B., et Boussema, F. (2018). Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : À propos de 134 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A157. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.098>.

Tan, Y., Zhou, W., Yu, F., Fang, Q., Yang, H., et Zhao, M. (2009). Detection of anti-C1q antibodies and anti-C1q globular head domain antibodies in sera from Chinese patients with lupus nephritis. *Molecular Immunology*, 46(11-12), 2178-2182.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.04.030>.

Tanaka, Y., O'Neill, S., Li, M., Tsai, I., et Yang, Y. (2022). Systemic Lupus Erythematosus : Targeted Literature Review of the Epidemiology, Current Treatment, and Disease Burden in the Asia Pacific Region. *Arthritis Care & Research*, 74(2), 187-198.
<https://doi.org/10.1002/acr.24431>.

Ugarte-Gil, M. F., González, L. A., et Alarcón, G. S. (2019). Lupus : The new epidemic. *Lupus*, 28(9), 1031-1050. <https://doi.org/10.1177/0961203319860907>.

Unlu, O., Zuily, S., et Erkan, D. (2016). The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Rheumatology*, 3(2), 75-84.
<https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085>.

van Beers, J. J. B. C., et Schreurs, M. W. J. (2022). Anti-Sm antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Autoimmunity*, 5, 100155.
<https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100155>.

Zinkernagel, R. M. (2001). Maternal Antibodies, Childhood Infections, and Autoimmune Diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(18), 1331-1335.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0>

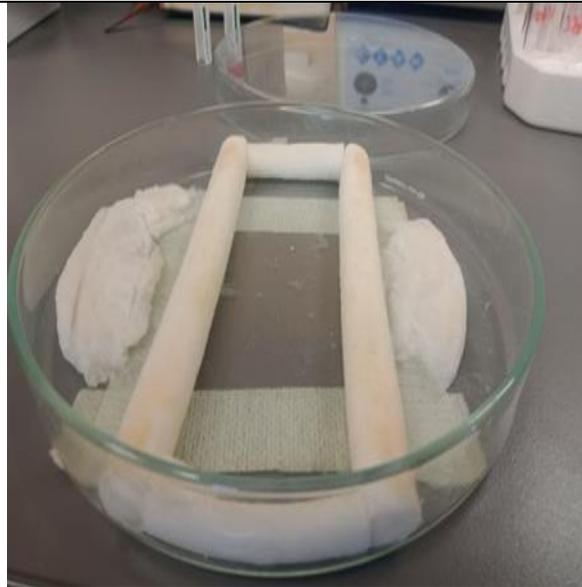
ANNEXES

Annexe

ANNEXE I : Les Equipement utilisées dans la technique d'immunofluorescence indirect



1. Pipette



2. Chambre Humide



3. Agitateur



4. microscope à fluorescence

Annexe

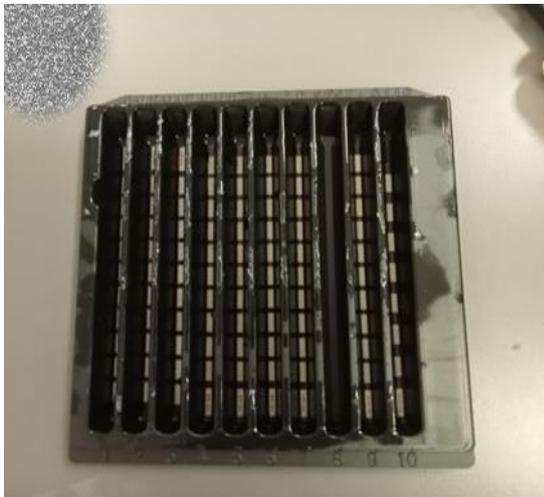
ANNEXE II : les Equipment utilisées dans la technique Immuno- dot



1. Pipette



2. Agitateur



3. Portoire



4. Scanner

Annexe

ANNEXE III : Les Equipement de la technique Elisa



1. Pipette



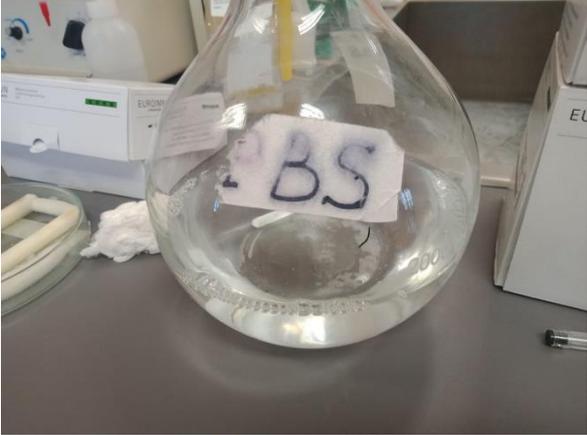
2. Microplaque à puits



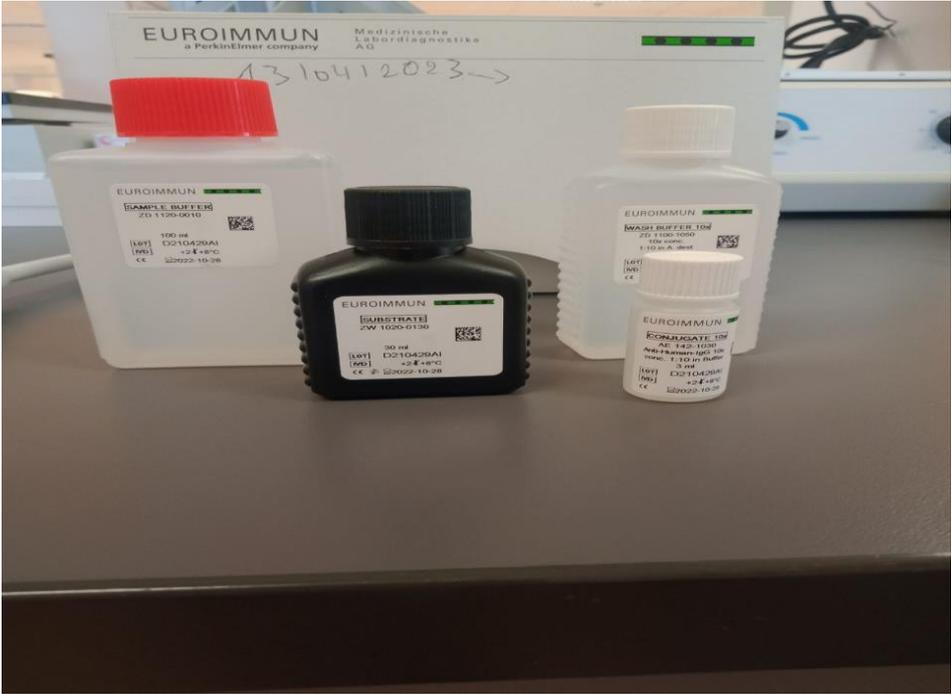
3. Laveur de microplaque

Annexe

ANNEXE IV : Les solutions utilisées dans la technique d'immunofluorescence indirect

	
1. Solution PBS	2. Réactifs

ANNEXE V : Les réactifs de la technique Immuno- dot


Les réactifs

ANNEXE VI : Les réactifs de la technique Elisa



Les réactifs

ANNEXE VII : Fiche de renseignements

UNITE IMMUNO-ANALYSE

Laboratoire d'immunologie

FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR L'EXPLORATION DE LA MALADIE LUPIC

Nom : Prénom : Age :

Service : Date d'entrée :

Médecin traitant : Date de sortie

Diagnostic clinique suspecté :

Signes cliniques :

Bilan biologique :

Bilan immunologique antérieur :

Examen à demander : auto-anticorps recherchés :

ANA anti-DNA APL

Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles

ANNEXE VIII : Protocole du prélèvement du sang

Prélèvement, centrifugation, récupération du sérum et étiquetage des échantillons La prise du sang est effectuée sur un sujet à jeun au niveau des veines du pli du coude et est recueilli sur tube sec.

Le sang prélevé est préalablement étiqueté pour chaque patient et est envoyé au laboratoire accompagné d'une fiche de renseignement. Le sang est laissé à température du laboratoire jusqu'à la formation d'un caillot. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé à 3500trs /min pendant 03 minutes.

Le sérum est ensuite récupéré, étiqueté avec les informations correspondantes aux patients, enregistré dans un registre et puis conservé à température ambiante pour être utilisé par la suite dans les différents dosages immunologiques et biochimiques prévus. Si le test n'est pas fait dans les premières 8h, le sérum sera conservé sous une température de +4C°.

Résumés

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a non-specific autoimmune disease, characterized by an abnormally directed immune response against nuclear material. The extremely polymorphic nature of lupus disease presentation makes a purely clinical definition of the condition impossible.

Our study aims to determine the immunological profile, as well as the clinical and biological characteristics of lupus patients in the Constantine region. This is a retrospective study, involving 30 patients with SLE collected at the HMRUC. The average age of the patients in our study was 38.86 ± 13.3 years with a female to male ratio of 4. Skin (52%), joint (20.83%), renal (16%), cerebral (8.33%) were the most frequent initial clinical features. ANA were positive in 93.3% of cases, anti-DNA 70%, anti-Sm 93%, anti-SSA 20%, RF 67%, C3, C4 21%, and APL fractions 30% of cases.

From a clinical standpoint, the detection of serum autoantibodies plays a central role in the diagnosis of lupus disease. ANA detection is done in two steps, with an initial screening step using an indirect immunofluorescence method (IFT) that allows the identification of different ANAs, specifying their titer and fluorescence pattern. The search for the antigenic specificity of these autoantibodies is done as a second step by other immunoassay techniques such as immune-dot (for the search of anti-nuclear soluble antigen antibodies), and ELISA (for the search of anti-phospholipid antibodies).

The results obtained in this study highlight the importance of these autoantibodies and their role in both the diagnostic approach and the clinical-immunological characterization, enabling a better management of the disease.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies, anti-Sm antibodies, indirect immunofluorescence, ELISA.

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) هي مرض مناعي ذاتي غير خاص بالأعضاء يتميز باستجابة مناعية موجهة بشكل غير طبيعي ضد المواد النووية. الطبيعة المتعددة الأشكال للغاية لأساليب عرض مرض الذئبة تجعل التعريف السريري البحث للحالة مستحيلة. تهدف دراستنا إلى تحديد الملف المناعي، وكذلك الخصائص السريرية الوبائية لمرضى الذئبة في منطقة قسنطينة.

هذه دراسة بأثر رجعي، تشمل 30 مريضا يعانون من مرض الذئبة الحمراء تم جمعها في المستشفى العسكري الجوارى الجامعي بقسنطينة. كان متوسط عمر المرضى في دراستنا 38.86 ± 13.3 سنة مع نسبة الجنس F / H هو 4. كانت التأثيرات الجلدية (52%) والمفصالية (20.83%) والكلى (16%) والدماعية (8.33%) هي المظاهر السريرية الأولية الأكثر شيوعا. كانت ANA إيجابية في 93.3% من الحالات، ومضادات DNA 70%، ومضادات SM 93%، ومضادات SSA 20% وFR 67%، وC3، وC4 21%، وAPL 30% من الحالات.

من الناحية السريرية، يلعب الكشف عن الأجسام المضادة الذاتية في الدم دورا مركزيا في تشخيص مرض الذئبة. يتم الكشف عن ANA على مرحلتين، مع خطوة فحص أولا بطريقة الاشعاع المناعي غير المباشر (IFT) التي تسمح بتحديد ANA المختلفة التي سيتم تحديد عنوانها ومظهرها المشع.

. يتم البحث عن خصوصية المستضد لهذه الأجسام المضادة الذاتية كخط ثان بواسطة تقنيات المناعة الإنزيمية الأخرى:

بواسطة التقنية المناعية immuno_Dot (للبحث عن الأجسام المضادة للمستضد المضادة للنواة القابلة للذوبان)، تقنية ELISA (للبحث عن الأجسام المضادة للفوسفوليبيد).

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة أهمية هذه الأجسام المضادة الذاتية ومكانها في كل من النهج التشخيصي والتوصيف المناعي السريري مما يسمح بإدارة أفضل للمرض.

الكلمات المفتاحية: الذئبة الحمامية الجهازية، الأجسام المضادة للنواة، الأجسام المضادة ل-Sm، التمايز المناعي المباشر، الاختبار الإنزيمي المرتبط بالمناعة (ELISA).

Année universitaire : 2022-2023

**Présenté par : Amieur Ikram
Bouferis Zohra Nour El Imane**

Profil épidémiologique, clinique et immunologique des patients atteints du lupus érythémateux systémique dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, caractérisée par une réponse immunitaire anormalement dirigée contre le matériel nucléaire. Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection.

Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinico épidémiologiques des patients lupiques dans la région de Constantine.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, concernant 30 patients atteints du LES colligés au niveau de l'HMRUC. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 38.86 ± 13.3 ans avec un sexe-ratio F /H de 4. Les atteintes cutanées (52 %), articulaires (20.83 %), rénales (16 %) et cérébral (8.33 %) ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. Les AAN étaient positifs dans 93.3% des cas, les anti-DNA 70%, les anti-Sm 93.3%, les anti-SSA 20% et le FR 67%, les fractions C3, C4 21% et les APL 30% des cas.

D'un point de vue clinique, la détection des autoanticorps sériques joue un rôle central dans le diagnostic de la maladie lupique. La détection des ANA se fait en deux temps, avec d'abord une étape de dépistage par une méthode d'immunofluorescence indirecte (IFT) qui permet la mise en évidence des différents ANA dont on précisera le titre et l'aspect de fluorescence.

La recherche de la spécificité antigénique de ces auto-anticorps se fait en deuxième intention par d'autres techniques immun enzymatiques : immun-dot (pour la recherche d'anticorps anti antigènes nucléaires solubles), la technique ELISA (pour la recherche d'anticorps anti phospholipides).

Les résultats obtenus dans cette étude montrent l'importance de ces auto-anticorps et leur place aussi bien dans la démarche diagnostique que dans la caractérisation clinico-immunologique permettant une meilleure prise en charge de la maladie.

Mots-clefs : Lupus érythémateux systémique, anticorps antinucléaires, anticorps anti Sm, immunofluorescence indirecte, ELISA.

Laboratoire de recherche : Service de médecine interne (Hôpital Militaire Régional de Constantine).

Jury d'évaluation :

Président : ELOUAR Ibtissem (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : CHAIB Aouatef (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Rapporteur : HADDAD Souad (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).