

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hammed Bougera de Boumerdes



Faculté des sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biologie Cellulaire et Moléculaire

Spécialité : Biotechnologie et pathologies moléculaires

Thème

Exploration des marqueurs immunologiques dans le lupus érythémateux systémiques (LES)

Réaliser par :

-DEGHMOUM Tahani

-TOULMATINE Roukaia

Soutenu le 03/07/2018 devant le jury composé de :

Mme MELLAL .G	MAA	(UMBB)	Présidente
Mr NOURI .A	MCB	(UMBB)	Examineur
Mr IGUERGUESDAOUNE .H	Maître Assistant	(EPH Rouiba)	Promoteur
Mlle AYATI. H	MMA	(UMBB)	Co-promotrice

Promotion 2017- 2018

Remerciements

Nous remercions Dieu le Tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la force de mener ce travail à bout.

*A notre promoteur **Dr IGUERGVESDAONE Hamza** médecin assistant en immunologie, qui a bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous a guidés lors de chaque étape de sa réalisation. Nous avons eu le privilège d'apprécier vos qualités et vos valeurs ; votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles, Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

*Nous exprimons particulièrement notre gratitude à notre chère enseignante et co-promotrice **Mlle ATYATI** pour sa disponibilité, sa patience infinie, ses judicieuses orientations, ses corrections précieuses et surtout pour le grand soutien moral et les encouragements pendant les périodes difficiles sans qu'elle nous boude en aucune fois. Merci sincèrement pour votre gentillesse et l'enseignement que vous avez prodigué durant nos études.*

*On remercie vivement Monsieur **DJENOUHAT Kamel** professeur en immunologie et chef de service du laboratoire central à l'EPH de Rouiba, de nous avoir acceptées au sein de son service et pour sa gentillesse. Nous remercions également tout les membres du laboratoire de l'EPH de Rouiba et surtout **Romaissa et Ahlem**.*

*Nos chaleureux remerciements également au membre du jury d'avoir bien voulu à accepter de juger notre travail : la présidente Mme **MELLAL** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de notre mémoire et Mr **NOURI** d'avoir accepté de consacrer du temps pour examiner notre mémoire, et de faire partie de notre jury de soutenance.*

Dédicace

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

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents Ahmed et Fatiha Qui m'ont toujours aidé dans ma vie et qui n'ont cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études, Je leur souhaite tout le bonheur et la santé. Tout simplement, je vous aime et j'espère que ce travail vous apportera la joie, et puisse Dieu vous garder pour moi et vous apportera longue vie et me prête la vie pour vous rendre au moins le un centième de ce que vous m'avez apporté.

A mes très chères sœurs Zineb, Imane et Sirine sans oublié mes frère Adem et Abd elrahmane, pour votre soutien indéfectible et je sais que je peux toujours compter sur vous, puisse dieu vous préserver et vous procurer la santé, le bonheur et vous aider à réaliser vos rêves.

A ma grande famille pour son soutien et ses encouragements je les témoigne mon grand respect.

A mon binome Tahani avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans l'université et l'hopitale de Rouiba .

A mes chères amies Zaynabe, Meriem , Yamina ,Nesrine , Imane , Samah et Asma .

A tout ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer...

TOULMATINE Roukaia

Dédicaces

A mes chers parents

Affables, honorables, aimables : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon grand père paternel 'baba', l'arbre dont nous sommes les rameaux, le pilier de notre famille, l'homme de ma vie, mon exemple, ma fierté ! qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chers frères : Zine édîne, Zakaria et Fadi Yanis.

Et ma chère sœur : Amira

Adorables, protecteurs, et bienveillants : vous avez toujours su être là et me soutenir dans les moments les plus heureux, comme les plus difficiles : vous étiez et vous serez à jamais ma source d'inspiration, de joie, de sécurité et d'affection.

*A notre ange, le rayon de soleil qui a illuminé notre existence **ma chère nièce Ghina** et à chaque membre de ma famille que j'aurais oublié de mentionner sachez que vous êtes toujours dans ma pensée*

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner tout au long de ma vie, une vie que je vous dois en tout honneur d'ailleurs je vous remercie avec tout mon amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur. et puisse la personne que je suis toujours faire votre fierté.

*A ma très chère copine **Lilia**, pour sa précieuse aide, qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et tout mon affection pour elle.*

*Tout ce travail ne serait pas grand-chose sans la présence précieuse de mon binôme **Rokaia** et son dur travail.*

DEGHMOUM Tahani

Sommaire

Introduction Générale	1
------------------------------------	---

Chapitre I: Synthèse bibliographique

I. Généralités sur les maladies auto-immunes :

I.1. Définition.....	2
I.2. Physiopathologie.....	2
a. Les mécanismes de tolérance.....	2
b. Le rôle du terrain immunogénétique.....	3
c. Le rôle des facteurs environnementaux	3
d. Les mécanismes lésionnels des maladies auto-immunes	3
I.3. Classification.....	3

II. Le lupus érythémateux systémique (LES) :

II.1. Définition.....	4
II.2. Historique.....	4
II.3. Epidémiologie.....	5
II.4. Physiopathologie.....	5
II.4.1. Rôle de la cellule apoptotique: source d'auto-antigènes.....	6
II.4.2. Anticorps anti-nucléaires et inflammation tissulaire.....	6
II.4.3. Principaux acteurs cellulaires du lupus systémique.....	7
II.4.3.1. Lymphocytes B.....	7
II.4.3.2. Lymphocytes T.....	8
II.4.3.3. Les cellules dendritiques.....	8
II.5. Les facteurs favorisant le lupus érythémateux systémique.....	9
II.5.1. Les facteurs génétiques.....	9
II.5.2. Facteurs environnementaux.....	9
II.5.3. Les facteurs hormonaux.....	10
II.6. Symptomatologie.....	10
II.6.1. Les manifestations cliniques	10
II.6.2. Les formes particulières de lupus.....	12

a. Lupus induit.....	
b. Lupus discoïde.....	12
c. Lupus Néonatal.....	12
II.6.3.Les formes associées au lupus.....	12
a. Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL).....	12
b. Le syndrome de Sjögren.....	13
c. Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte.....	13
II.7.Diagnostic du lupus érythémateux systémique.....	13
II.7.1.Diagnostic positif des LES.....	13
II.7.2.Démarche diagnostique.....	14
II.7.2.1.Bilan inflammatoires.....	14
II.7.2.2.Bilan immunologique	15
a.Le complément.....	15
b.Les antiorsps anti-phospholipides.....	15
c.Les anticorps antinucléaires (AAN).....	15
c.1.Les auto-anticorps anti-antigènes insolubles	15
c.1.1.Les auto-anticorps anti-ADN.....	15
c.2.2.Les auto-anticorps anti-histones	16
c.2.3.Les auto-anticorps anti-nucleosome	16
c.2.Les auto-anticorps anti-antigènes soluble.....	16
c.2.2.Les auto-anticorps anti-sjogrens’s syndrome –antigene A(SSA)	16
c.2.2..Les auto-anticorps anti sjogrens’s syndrome –antigene B(anti-SSB).....	16
c.2.3.Les auto-anticorps anti-ribonucleoproteine (anti-RNP).....	16
c.2.4.Les auto-anticorps anti-smith(anti-Sm).....	17
c.2.5.Les auto-anticorps antitopoisomérase I (anti-Scl-70).....	17
c.2.6.Les anticorps anti aminoacyl-t-RNA-synthétases (anti-Jo1).....	17
c.3.La recherche des AAN.....	18
II.8.Traitement.....	19
Objectifs	20

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1. Matériel biologique	21
--	----

II.2.Méthodes	21
II.2.1.Recherche des AAN	21
II.2.1.1. Dépistage des auto-anticorps par la méthode d'IFI sur cellule HEp2.....	21
II.2.1.2: Identification des cibles antigéniques.....	24
II.2.1.2.1. Ac anti DNA.....	24
II-2.1.2.2: Ac anti -ENA.....	25

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1.Résultats	27
A : Exploration clinique et épidémiologique	27
III.1.1.Répartition des patients selon le sexe.....	27
III.1.2 Répartition des patients selon l'âge.....	27
III.1.3.Répartition des patients selon les services d'hospitalisation.....	28
B : Profil en auto-anticorps chez les patients atteints de LES de la région Alger Est.....	29
III.1.4 : Répartition des patients selon les aspects des AAN.....	29
III.1.5.La répartition des patients selon les titres des AAN	30
III.1.6. Résultats des AAN après identification des cibles antigéniques (profil en auto-anticorps chez nos patients lupiques).....	30
C :Recherche d'une corrélation entre les différents marqueurs immunologiques et les différentes manifestations cliniques du LES.....	31
III-1-7. Répartition des patients selon la présence ou absence d'anticorps anti-phospholipides (aPLs).....	31
III.1.8. Répartition des patients selon la manifestation clinique	32
III.1.9.Recherche d'une corrélation entre les complications sévères (rénale, neurologique, SAPL) et les titres des AAN.....	33
III.1.10 : Recherche d'une association entre les principales manifestations cliniques et le profil en auto-anticorps.....	34
III.2.Discussion	36
Conclusion	38
Références bibliographiques	39

Annexes

Liste des Figures

Figure1: Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV.....	6
Figure 2 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.....	7
Figure 3 : Le rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du LED.....	9
Figure4: Représentation schématique des différentes atteintes du lupus Érythémateux systémique	12
Figure 5 : les auto-anticorps antinucléaires dans les principales maladies auto-immunes systémiques.....	17
Figure 6 : Démarche expérimentale pour la recherche d'anticorps anti nucléaires(AAN)...	18
Figure7: Les étapes de l'immunofluorescence indirect (IFI) sur une lame HEp-2.....	22
Figure 8 : Les aspects de la fluorescence.....	23
Figure 9: Structure du parasite <i>Crithidia luciliae</i>	24
Figure 10 : Ac anti-ADN natif positifs par IFID sur <i>Crithidia luciliae</i>	25
Figure 11 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA indirecte.....	25
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.....	27
Figure 13 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	28
Figure 14 : Répartition des patients selon les services d'hospitalisation	28
Figure 15 : Répartition des patients selon les aspects des FAN.....	29
Figure 16 : La répartition des patients selon les titres des AAN	30
Figure 17 : Répartition des patients selon le profil en auto-anticorps.....	31
Figure 18 : Répartition des patients selon les APL.....	32
Figure 19 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	33
Figure 20 : Recherche d'une corrélation entre l'atteinte rénale, neurologique, SAPL et les titres des AAN.....	34
Figure 21 : Profils d'auto-anticorps en fonction des principaux signes cliniques.....	35

Liste des Tableaux

Tableau I: La classification des maladies auto immunes.....	4
Tableau II : Les manifestations cliniques de la maladie lupique.....	11
Tableau III: Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) pour le diagnostic du LES.....	13
Tableau IV: Les critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique.....	14
Tableau V: Les quatre aspects principaux décrits pour la fluorescence du noyau	23
Tableau VI : Répartition des patients selon le sexe.....	27
Tableau VII : Répartition des patients selon l'âge.....	27
Tableau VIII: Répartition des patients selon les services d'hospitalisation	28
Tableau IX : Répartition des patients selon les aspects des AAN.....	29
Tableau X : Répartition des patients selon les titres des AAN.....	30
Tableau XI : Résultats de l'identification des cibles antigénique (profil en auto-anticorps).....	31
Tableau XII : Répartition des patients selon les APL.....	31
Tableau XIII : Répartition des patients selon les signes cliniques	32
Tableau XIV : Recherche d'une corrélation entre l'atteinte rénale, neurologique et SAPL les titres des AAN.	33
Tableau XV : Profils d'auto-anticorps en fonction des principaux signes cliniques.....	34

Liste des abréviations

AAN : anti- corps anti-nucléaires

AC : anti-corps

ACR : l'American College of Rheumatology

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ADNdb : Acide DésoxyriboNucléique double brin

ADNn : Acide DésoxyriboNucléique natif

Ag: Antigène

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

anti-Jo1 : Anticorps anti aminoacyl-t-RNA-synthétases

Anti-RNP : Anticorps anti-nucléo protéine.

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

Anti-Scl-70 : Antitopoisomérase I

Anti-Sm: anti-Smith

ARN : Acide Ribonucléique

APL: Anticorps anti-phospholipides

BCR : B-cell receptor

BLyS : Blymphocyte stimulator

β2GP1 :béta2-glycoprotéine I

CH50: complément hémolytique 50

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CRP : C Réactive Protéin

CD : cellules dendritiques

CD4 : cluster de différenciation 4

CI : complexe immun

DNase : Deoxyribonuclease

E.B.V : Epstein Barr Virus

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

ENA : extractable nuclear antigen

FAN : Facteur Antinucléaire

GC : Glucocorticoïdes

GS : Gougerot-Sjögren

Hep2 : Human Epithélioma pharynx cell line type 2

HLA : human leukocyte antigen

IFI : Immunofluorescence indirect

IFN α : Interféron α

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

kD : kilo dalton

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LcT : lymphocyte T cytotoxique

LE : lupus erythematosus

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LES : Lupus Erythémateux Systémique

Ly : lymphocytes

Mac : Macrophage

M.A.I : Maladie Auto-Immune

NFS : numération de formule sanguine

NK : natural killer

PBS : Tampon phosphate salin

PN : polynucléaires neutrophiles

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RNP : small nuclear ribonucleo proteins

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

ScS : Systémique Sclérose spécifique

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

TCR : T-cell receptor

Th1 : Lymphocyte helper 1

Th17 : Lymphocyte helper 17

Th2 : Lymphocyte helper 2

TLR : toll-like receptor

TNF : tumour necrosis factor

Treg : T-regulatory

UV : Ultra violet

U1-RNP : U1-ribonucleoprotein

VS: vitesse de sédimentation

Introduction

Introduction Générale

L'auto-immunité résulte de défauts de tolérance du soi, qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition des maladies auto-immunes (MAI). Ces dernières sont des pathologies chroniques, d'origine multifactorielle (immunité, génétique, hormonale ou exogènes), et constituent la troisième cause de mortalité dans les pays développés (**Subra, 2004**). Ils sont classés généralement en deux groupes: les maladies auto-immunes spécifiques d'organe tel que la thyroïdite d'Hashimoto, la myasthénie, le diabète insulino-dépendant, et les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe ou systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et le syndrome des anti-phospholipides. Dans les MAI, les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène, dans certaines pathologies, les effecteurs principaux sont les lymphocytes T cytotoxiques.

La plupart des MAI systémiques sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps dont la valeur diagnostique est variable (**Caquet R,2012**). Certains d'entre eux ont aussi une valeur pronostique et thérapeutique (les Ac anti-ADN natifs qui sont associés le plus souvent à des formes sévères de lupus avec atteinte rénale, et par conséquent ils sont employés pour la surveillance).

Dans ce présent travail, nous avons réalisé une étude descriptive transversale sur des patients atteints de lupus érythémateux systémique, dont **l'objectif principal** est de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques et immunologiques en particulier, chez un échantillon de patients Algériens atteints de LES venons la région d'Alger Est, ainsi que les techniques spécifiques permettant la détection et l'identification des auto-anticorps associés au lupus érythémateux systémique

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Généralités sur les maladies auto-immunes

I.1. Définition

Les maladies auto-immunes surviennent suite à une rupture de tolérance vis-à-vis d'un ou de plusieurs constituants du soi, elles peuvent affecter tous les tissus et les organes, et elles sont médiées par des réactions immunitaires (exacerbées) à médiation cellulaire et/ou humorale (**Faged-Bancel , 2011**). Elles touchent environ 5% de la population dans les pays occidentaux et représentent la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés après le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Subra, 2004**).

I.2. Physiopathologie

Le système immunitaire a pour objectif d'assurer la défense de l'organisme contre les diverses agressions pouvant porter atteinte à son intégrité, il s'appuie dans son fonctionnement sur deux principales bases: la reconnaissance du soi et sa tolérance, et la reconnaissance du non soi et son élimination. De plus, lors de son activation, il doit contrôler l'agression tout en gardant l'intégrité des structures saines du voisinage. Cette tolérance est la conséquence de plusieurs mécanismes centraux et périphérique qui permettent au système immunitaire de fonctionner dans un cadre physiologique (**Hallouet , 2009**).

a. Les mécanismes de tolérance :

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance :

- **La tolérance centrale** qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Elle permet d'effectuer une sélection négative ou positive pour éliminer les clones autoréactifs (**Dighiero et al., 2004**).

- **La tolérance périphérique** qui correspond à l'éducation des lymphocytes durant leurs maturations. Les clones auto réactifs sont éliminés par apoptose, délétion clonale, ou inactivés par anergie.

- **Les mécanismes d'immunorégulation complémentaire:** c'est la production de cytokines anti-inflammatoires et de lymphocytes régulateurs (**Bonnotte, 2010**).

b. Le rôle du terrain immunogénétique

Le terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Il ne s'agit pas d'affections monogéniques, différents gènes sont candidats : gènes du système HLA, gènes du complément, gènes des cytokines, ainsi, l'existence d'une « signature interféron » est remarquable au cours du lupus et du syndrome de Sjögren (**Bernard *et al.*, 2003**).

c. Le rôle des facteurs environnementaux

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques tels que les agents infectieux (en particulier les virus), les agents toxiques, les médicaments etc. Ces agents peuvent mimer des antigènes du soi (mimétisme moléculaire) ou modifier la réponse immunitaire de l'individu. Des facteurs neuroendocriniens jouent également un rôle important tel que les hormones sexuelles, les hormones stéroïdiens et les facteurs psychologiques (**Bernard *et al.*, 2003**).

d. Les mécanismes lésionnels des maladies auto-immunes

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cytotoxicité tel que l'exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc (**Bernard *et al.*, 2003**).

Les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes, nous citons : une cytotoxicité en présence du complément et par un dépôt de complexes immuns qui s'interfèrent avec les différents récepteurs et structures cellulaires (**Bernard *et al.*, 2003**).

I.3. Classification

La classification des pathologies auto-immunes est basée sur la physiopathologie et le type d'auto-anticorps correspondants. Elles sont divisées en deux grands groupes selon la localisation de l'antigène cible: Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes dans lesquelles l'antigène cible est localisé dans un seul organe et les maladies auto-immunes non

spécifiques d'organes dans ce cas l'antigène cible est dispersé dans différents tissus de l'organisme (Chatenoud , 2013). (Tableau I).

Tableau I: La classification des maladies auto-immunes (London et Mouthon , 2013).

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organes
<ul style="list-style-type: none"> • diabète de type 1 • thyroïdite auto-immune • hépatopathies auto-immunes • myasthénie • maladies bulleuses auto-immunes • vitiligo • uvéite auto-immune • rétinite auto-immune • cytopénies auto-immunes 	<ul style="list-style-type: none"> - les connectivites : • lupus systémique • polyarthrite rhumatoïde • syndrome de Gougerot-Sjögren • sclérodermie • polymyosite et dermatopolymyosite • connectivite mixte - les vascularites primitives - le syndrome des anticorps anti-phospholipides.

II. Le lupus érythémateux systémique (LES)

II.1. Définition

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, touchant préférentiellement la femme jeune en âge de procréer et évoluant par poussées. Il est caractérisé par des manifestations cliniques très polymorphes (Amoura *et al.*, 2014). Sa prévalence est variable d'un pays à l'autre, allant de 10 à 15 cas pour 100 000 habitants. Le pronostic du LES est lié à la nature des lésions viscérales, aux atteintes rénales, neurologiques et vasculaires au premier plan. Bien que polymorphe, on distingue deux types de formes clinique: les formes bénignes, la plus fréquentes est celle de cutané-articulaires et les formes plus rares et sévères avec atteintes viscérales (Piette *et al.*, 2003).

II.2.Historique

Le terme de « lupus » vient du mot latin désignant le loup. Ce terme a été choisi en raison des lésions ulcérales apparaissant au niveau du visage et faisant penser à un masque de loup.

- Laurent –Theodore Biett (1781-1877), a été le premier a évoqué une dermatose de la face qui la décrit comme un « érythème centrifugé ».
- En 1845 Hebra, associe ce symptôme à l'expression « aile de papillon ».
- en 1851 Pierre –louis Alphée Cazenave a crée ensuite, le terme de « lupus Érythémateux »
- Au XIXe siècle Kaposi remarque que le lupus cutané entraîne l'apparition de complications viscérales multiples.
- En 1904, Jadassohn participe au remplacement du terme « lupus érythémateux disséminé » par le terme « lupus érythémateux systémique » avant de regrouper ces deux termes sous le terme de « maladie lupique ».
- En 1945, le premier cas de lupus médicamenteux est observé par Gold.
- C'est à Hargraves en 1948 que revient le mérite de décrire la première auto AAN responsable de la formation in vitro des cellules LE(Lupus erythematosus).
- En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif (**Meyer , 2005**).

II.3. Epidémiologie

L'incidence du lupus varie de 1 a 5/100 000 et sa prévalence de 10 a 15/100 000 habitants. Cette maladie affecte plus d'un million de personnes chaque année dans le monde. Les femmes sont atteintes neuf fois plus que les hommes (**Borchers et al., 2010**). La fréquence est 2 a 8 fois plus élevée pour les populations non européennes en particulier les africains; de même l'atteinte rénale est plus fréquente dans ces populations (**Borchers et al ., 2012**). La plupart du temps la maladie apparaît entre 20 et 40 ans.

II.4.Physiopathologie

De nombreux facteurs génétiques, endocriniens, environnementaux et immunologiques contribuent au déclenchement puis à l'entretien du LES qui se caractérise par une perte de tolérance vis-à-vis d'antigènes d'origine nucléaire.

L'hypothèse physiopathologique principale consiste à des interactions entre les auto-antigènes et les cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques). Les lymphocytes B et T sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme (**Mathian et al., 2013**).

II.4.1. Rôle de la cellule apoptotique : source d'auto-antigènes

Les antigènes majeurs contre lesquels les patients lupiques développent des auto-anticorps sont regroupés spatialement dans les corps apoptotiques (ADNn, nucléosomes, protéines RNP, SSA, SSB et phospholipides) (Mathian ., 2007).

Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques par les macrophages induisent l'accumulation de corps apoptotiques et donc des auto-antigènes du lupus systémique. L'accumulation de ces auto-antigènes et leurs présentations excessives par les cellules dendritiques aux lymphocytes serait responsable de l'activation pathologique des lymphocytes B et T auto-réactifs (Figure 1) (Amoura *et al.*, 2014).

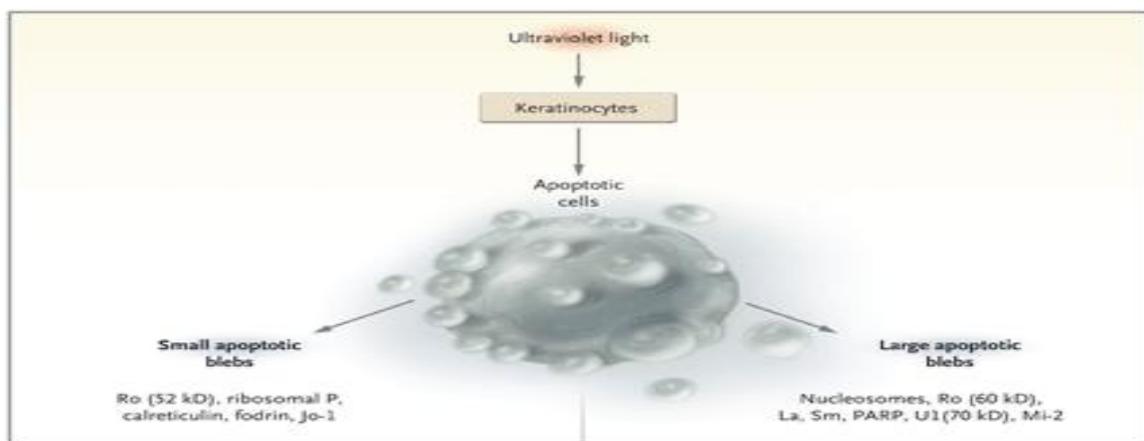


Figure 1 : Formation des corps apoptotiques après exposition d'un kératinocyte aux rayons UV (Rahman *et al.*, 2008).

II.4.2. Anticorps anti-nucléaires et inflammation tissulaire

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est l'anomalie immunologique quasi-constante du lupus systémique. Ces anticorps peuvent être dirigés contre de nombreux constituants de la chromatine et différents antigènes nucléaires solubles. Cependant, les auto-anticorps anti-nucléaires caractéristiques du lupus systémique sont les anticorps de haute affinité dirigés contre l'ADN double brin. Les auto-anticorps seraient à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns. Ces derniers sont des complexes moléculaires constitués d'auto-anticorps fixés à des auto-antigènes. Les complexes immuns se déposent dans les tissus, activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire avec recrutement *in situ* de cellules inflammatoires (Figure 2) (Mathian *et al.*, 2013).

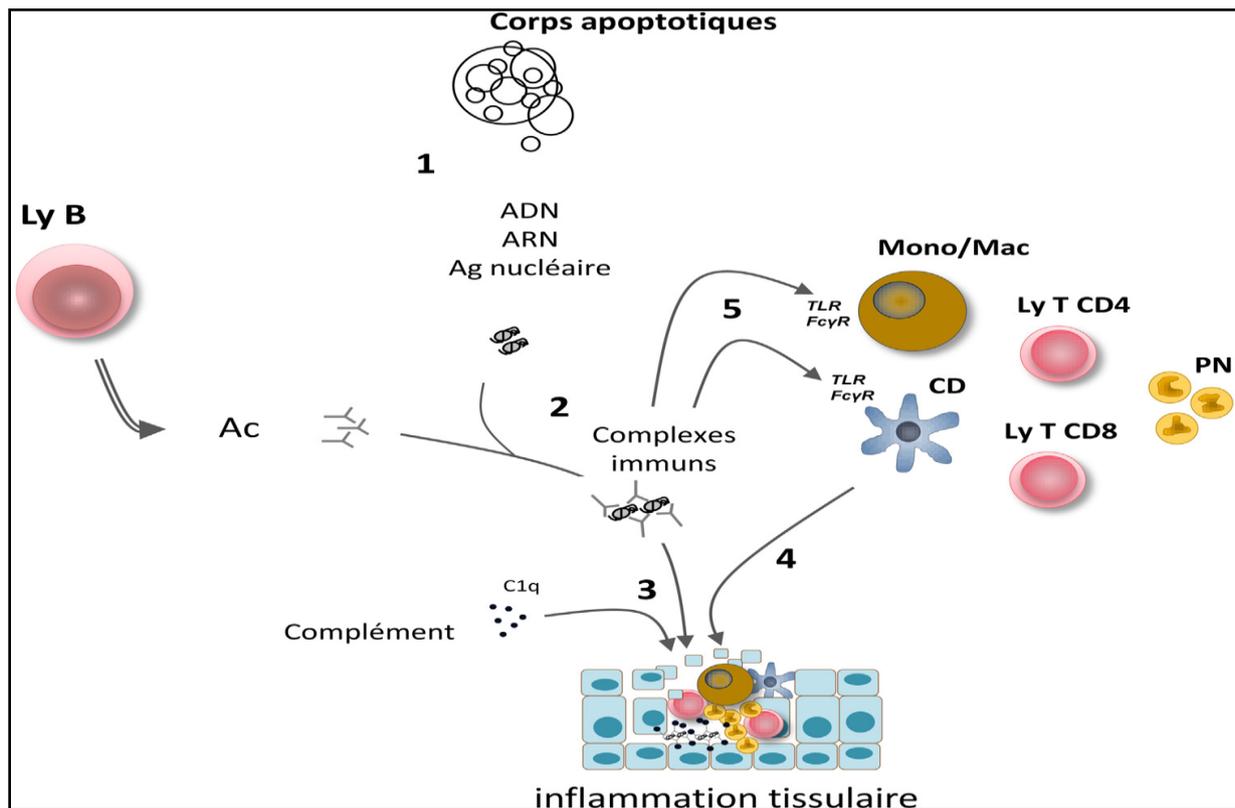


Figure 2 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires (Mathian A *et al.*, 2014).

(1) Accumulation d'auto-Ag apoptotiques par anomalie de la clairance des corps apoptotiques. (2) Formation de complex immun(CI) dans la circulation ou dans les tissus. (3) activation de la voie classique du complément (C1q). (4) Induction d'une inflammation tissulaire par des (Mac), (CD), (PN) et (Ly) recrutés suite à une libération des facteurs chimiotactiques . (5) Activation des Mac, CD et les Ly par les CI et production des cytokines pro-inflammatoire (TNF α , IL-8).

II.4.3. Principaux acteurs cellulaires du lupus systémique

II.4.3.1. Lymphocytes B

Au cours du lupus systémique, les lymphocytes B subissent une hyperactivation polyclonale responsable d'une augmentation des cellules sécrétrices d'anticorps (plasmoblastes et plasmocytes). Les causes sont multiples : excès d'auto-antigènes, excès d'activation par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires et différents co-sigaux activateurs (le ligand de CD40, le B lymphocyte stimulator [BLS]), les récepteurs de type Toll [TLR] 7 et 9 et différentes cytokines [IL-4, IL-10, IL-15, TGF β , IFN γ , IL-6, IL-17, IL-21 . . .]. L'activation lymphocytaire B est facilitée par un seuil d'activation intrinsèquement plus bas et

un nombre important de lymphocytes B naïfs autoréactifs antinucléaires. La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas à la sécrétion des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène qui sécrètent différentes cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (**Mathian A *et al.*, 2013**).

II.4.3.2. Lymphocytes T

Les lymphocytes T des patients lupiques sont anormalement activés et résistants à l'anergie et à l'apoptose. Ils infiltrent les tissus et participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation. Les lymphocytes TCD8, par leur action cytotoxique, augmentent la production de corps apoptotiques. Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes T CD8 et B et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN γ et IL17).

D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN γ quand la maladie est active (**Mathian *et al.*, 2013**).

II.4.3.3. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes qui existent sous deux formes : les cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes. Au premier temps, le réseau des cellules dendritiques plasmacytoïdes est activé par la présence des complexes immuns et sécrètent une quantité importante d'interféron alpha. Ce dernier est capable d'induire la différenciation des monocytes circulants en cellules dendritiques myéloïdes dont le rôle consiste à capter l'antigène nucléaire et à le présenter aux lymphocytes T CD4+ et aux lymphocytes B producteurs d'anticorps antinucléaires. Les cellules dendritiques sont donc sont à l'origine de la rupture de tolérance périphérique et de la sécrétion d'IFN (**Figure 3**) (**Amoura Z *et al.*, 2014**)

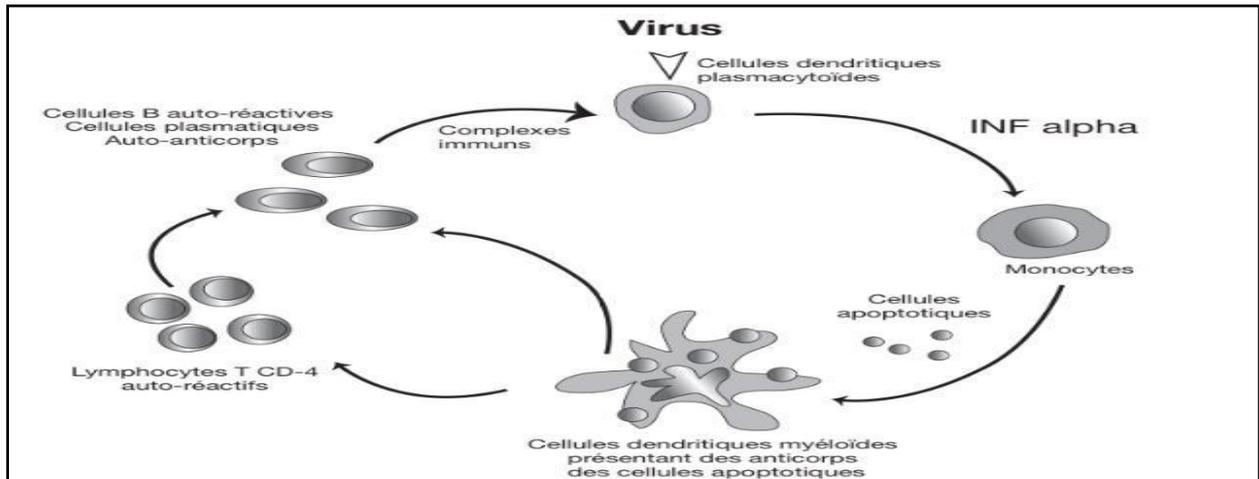


Figure 3: Le rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du (LES) (Contin *et al.*, 2009).

II .5.Les facteurs favorisant le lupus érythémateux systémique

Le développement du LES est étroitement lié à de nombreux facteurs qui ont pu être identifiés. Parmi eux on retrouve les facteurs génétiques, environnementaux et endocriniens.

II.5.1.Les facteurs génétiques

Quelques mutations monogéniques sont associées au développement d'un lupus systémique. C'est le cas des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Une étude a rapporté le cas de deux patients japonais porteurs de mutation hétérozygote sur le gène de la DNase1. La majorité des études génétiques concluait à une origine polygénique du lupus systémique, les loci et les gènes identifiés pouvant être regroupés en cinq catégories : cellules dendritiques et systèmes des interférons, fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal, transformation des complexes immuns et immunité innée, cycle cellulaire, apoptose et métabolisme cellulaire et régulation de la transcription. Les anomalies polygéniques connues ne rendent compte pour l'instant que d'environ 15 % des facteurs héréditaires à l'origine du lupus systémique (Mathian A *et al.*, 2013).

II.5.2.Facteurs environnementaux

Il existe des facteurs environnementaux favorisant l'apparition ou le développement du (LES) : les rayons ultra-violet (UV), certains pathogènes comme notamment les rétrovirus et plus particulièrement le virus d'Epstein-Barr (EBV), certains médicaments ou encore la silice.

Les mécanismes d'action de ces facteurs environnementaux sont à ce jour partiellement connus :

- les UV favorisent l'apoptose des cellules de la peau (kératinocytes) et ainsi augmenter la production de corps apoptotiques.
- Le virus d'Epstein-Barr (EBV) partage des similitudes structurelles (mimétisme moléculaire) avec les auto-antigènes SSA et Sm.
- L'hydralazine et le procainamide sont deux médicaments responsables de lupus, ils inhibent la méthylation de l'ADN, modifiant la régulation de l'expression de plusieurs gènes.
- La silice et les infections microbiennes jouent un rôle d'activateur polyclonal du système immunitaire (**Amoura Z et al ., 2014**).

II.5.3.les facteurs hormonaux

Il a été démontré que les œstrogènes peuvent jouer un rôle dans la survenue d'un lupus ou dans l'aggravation de ce dernier. Ce rôle est particulièrement important du fait que le lupus survient durant la période ovarienne. Il existe de multiples mécanismes impliquant les œstrogènes dans la réponse auto-immune. On peut citer par exemple leur rôle à travers la stimulation du récepteur ostrogénique α présent à la surface des cellules dendritiques qui aura pour répercussion une augmentation de la production d'IL 12 et d'IL 6, lesquelles sont pro-inflammatoires (**Gensous Net al., 2017**).

II.6.symptomatologie

II.6.1. Les manifestations cliniques

Les symptômes du LES sont très variables puisque la maladie peut toucher tous les organes, les articulations, le système nerveux central et périphérique, les poumons, le cœur, les reins, la peau, les membranes séreuses et certains composants du sang. La gravité de la maladie tient dans l'atteinte d'un des trois organes majeurs de l'organisme : le cœur, le système nerveux et le rein.

Les signes généraux sont toujours présents à un moment de l'évolution du LES. La fièvre évolue le plus souvent sous la forme de pics fébriles répétés ou d'une fébricule prolongée, l'asthénie est extrêmement fréquente au cours des poussées. L'anorexie, responsable d'un amaigrissement concernent jusqu'à 90 % des patients selon les séries (**Piette et Francé., 2002**) (**Tableau II**) (**Figure 4**).

Tableau II : Les manifestations cliniques de la maladie lupique (Bruno M et Marie-Noëlle , 2016).

Atteintes	Fréquence	Manifestations cliniques
Cutanées	50-80%	-Eruption érythémateuse du visage (vespertilio) -Alopécie -Ulcération buccales, génitales
Articulaires	90-100%	-Polyarthrite ou oligoarthrite : -Ténosynovites -Ostéonécroses
Rénales	10-20%	-Protéinurie, hématurie, syndrome néphrotique, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive
Neuropsychiatriques	<10%	-Crise convulsive -Déficit moteur central -Neuropathies périphériques -Trouble psychotiques
Cardio-vasculaires	20-40%	-Péricardite -Myocardite -Endocardite de Liebmann et Sacks -Syndrome de Raynaud, Phlébo-thromboses
Pulmonaires	25%	-Pleurésie -Hémorragie intra-alvéolaire
Digestives	Rare	Perforation intestinale (vascularites) -Pancréatite
Hématologiques	20-60%	-Adénopathies-splénomégalie -Anémie (hémolytique avec coombs+) -Leucopénie, thrombopénie -Syndrome d'activation macrophagique

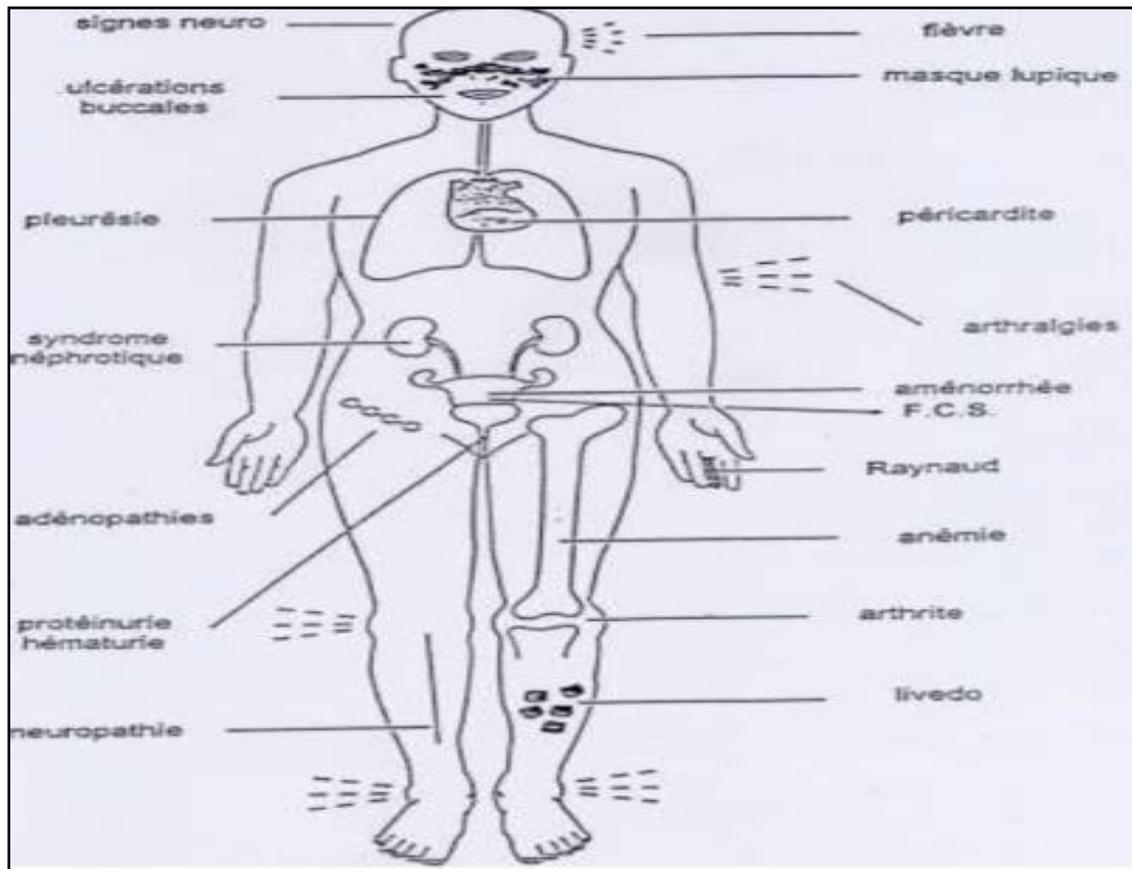


Figure 4: Représentation schématique des différentes atteintes du LES (Meyer, 2009).

II.6.2. Les formes particulières de lupus

a. Lupus induit : Il est défini comme un syndrome lupique généralement cutané-articulaire secondaire à une exposition continue à un médicament et qui disparaît après arrêt de cette exposition (Jguirim *et al.*, 2015).

b. Lupus discoïde : c'est une atteinte strictement cutanée, de bon pronostic mais qui peut se transformer en LES (Karkouche , 2018).

C- Lupus néonatal : c'est une maladie auto-immune acquise, au cours de laquelle les auto-anticorps sont transmis au fœtus à travers la barrière placentaire par une mère ayant le LES. (Buyon *et al.*, 2004).

II.6.3. Les formes associées au lupus

a. Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL): est défini par l'association de manifestations cliniques avec des thromboses vasculaires et avortements à répétition, et

biologiques caractérisées par présence d'anticorps anti-phospholipides (anti-cardiolipines et/ou anti- β 2GP1, IgG et/ou IgM) à un titre significatif et confirmée par deux dosages à 12 semaines d'intervalle, il peut être primaire (53%) ou secondaire (47%), à une autre pathologie telle que le lupus érythémateux systémique (**Bonnetblanc *et al.*,2012**).

b. Le syndrome de Sjögren ou « syndrome sec » : est une connectivite caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, il se manifeste par une sécheresse oculo-buccale et par la présence d'auto-anticorps anti-SSA/SSB et anti facteurs rhumatoïdes, etc. La coexistence d'un LES et d'un syndrome de Sjögren est fréquente (**Bordron *et al.*, 2017**).

c. Le syndrome de Sharp ou connectivite mixte : Il associe un phénomène de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies avec des titres élevés en anticorps anti nucléaire (AAN). (Aspect de fluorescence mouchet; cible antigénique "U1-RNP") (**Bonnet *et al.*,2012**).

II.7.Diagnostic du lupus érythémateux systémique

II.7.1.Diagnostic positif des LES

Le LES est défini d'après les onze critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Le diagnostic de LES peut être porté en présence d'au moins 4 critères, présents simultanément parmi les 11 (**Tableau III**).

Tableau III : Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) pour le diagnostic du LES (**Marc C.,et Hachberg MD 1997**).

Critères 1982 modifiés en 1997 pour la classification du LES	
1.	Rash malaire
2.	Lupus discoïde
3.	Photosensibilité
4.	Ulcérations buccales
5.	Arthrites non érosives de 2 articulations périphériques, au moins
6.	Pleurésie ou péricardite
7.	Atteinte rénale (protéinurie > 0,5 g/24 h (1 ou > +++)) ou cylindres cellulaires)
8.	Convulsions ou psychose
9.	Atteinte hématologique : <ul style="list-style-type: none"> a. Anémie hémolytique ou b. Leucopénie (< 4000/mm³ à 2 occasions au moins) ou c. Lymphopénie (< 1500/mm³ à 2 occasions au moins) ou d. Thrombopénie (< 100 000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse
10.	Anomalie immunologique : <ul style="list-style-type: none"> a. Anticorps anti-ADN natif ou b. Anticorps anti-Sm ou c. Taux sérique élevé d'IgG ou IgM anti-Cardiolipines ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11.	Anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)
4 critères (sans limitation de temps) sont nécessaires et suffisants pour une classification en LES	

Dans les nouveaux critères de classification du LES, 4 critères (dans au moins un critère clinique et au moins un critère immunologique ou Glomérulonéphrite lupique et anticorps antinucléaires ou anticorps anti-ADN natif (**Tableau IV**) .

Tableau IV: Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique (Costedoat-Chalumeau N *et al.*, 2014)

Critères cliniques	Critères immunologiques
1- Lupus cutané aigu	1- Titres des AAN supérieure à la norme du laboratoire
2- Lupus cutané chronique	2- Ac anti-ADN natif supérieure à la norme du laboratoire
3- Ulcères buccaux	3- Présence d'un Ac dirigé contre l'Ag Sm
4- Alopecie non cicatricielle	4- Ac APL (+)
5- Synovite	5- Diminution du complément (C3,C4,CH50)
6- Séroites	6- Test de Coombs direct (+) en absence d'anémie hémolytique
7- Atteinte rénale	
8- Atteinte neurologique	
9- Anémie hémolytique	
10- Leucopénie	
11- Thrombopénie	

II.7.2.Démarche diagnostique

II.7.2.1.Bilan inflammatoires

La réalisation de divers examens biologiques est courante afin de rechercher un syndrome inflammatoire :

-Vitesse de sédimentation (VS) : test qui mesure le taux de sédimentation ou chute libres des hématies. La vitesse de sédimentation 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 (**Meyer , 2005**).

-Hémogramme (Numération formule sanguine NFS) : un examen biologique permettant de comptabiliser les éléments sanguines .D'abord anémie, leucopénie modérée, thrombopénie.

-C Réactive Protéin (CRP) : L'inflammation lupique est caractérisée par une production faible de certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telles que la CRP. En période de poussée évolutive, la CRP augmente peu, bien que les sujets lupiques aient la

capacité à produire de grandes quantités de CRP en cas de stimulus bactérien, par exemple (Meyer , 2010).

II.7.2.2.Bilan immunologique

Il comporte :

Les paramètres du complément (C3, C4, CH50),

Les anticorps anti-phospholipides (IgG, IgM anti-cardiolipine, IgG, IgM anti-B2GP1),

Les anticorps anti-nucléaires.

a. Le complément

Une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60 % des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Elle se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4 (Meyer , 2005).

b. les anticorps anti-phospholipides

Le syndrome anticorps anti-phospholipides peut être primitif ou secondaire au lupus érythémateux systémique, les auto-anticorps anti-phospholipides sont présents chez 30 à 50 % des malades (Benseffaj N *et al* 2012).

c. Les anticorps antinucléaires (AAN)

Les AAN correspondent à un groupe d'auto-anticorps réagissant avec divers constituants du noyau, on leurs agrège ceux qui correspondent à des molécules installés dans le cytoplasme, mais qui venaient du noyau. Ils sont mis en évidence dans les connectivites, mais aussi dans des maladies auto-immunes spécifiques d'organes parfois au cours de certaines maladies infectieuses ou inflammatoires et chez les sujets âgés.

La présence de certains anticorps antinucléaires permet parfois de préciser le diagnostic différentiel entre les connectivites, d'apprécier leur évolutivité et d'envisager un pronostic (Figure 5)(Claire , 2006).

Ils sont classés en :

c.1.Les auto-anticorps anti-antigènes insolubles

c.1.1.Les auto-anticorps anti-ADN

Ils peuvent être dirigés contre l'ADN simple brin, dénaturé, dont la cible est fréquemment représentée par les bases puriques ou pyrimidiques cachées dans la double hélice d'ADN ou les anticorps anti-ADNdb dirigés contre l'ADN double brin natif (Hamann *et al.*, 2014).

Les anticorps anti-ADNdb sont très spécifiques du LES. Il faut donc spécifiquement les rechercher lorsque l'immunofluorescence indirecte (IFI) révèle une fluorescence homogène (**Dueymes *et al.*, 2007**).

c.1.2. Les auto-anticorps anti-histones

Les histones sont des petites protéines basiques riches en lysine et en arginine, qui organisent l'ADN chez tous les eucaryotes. Il existe cinq classes différentes d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4. Les anticorps anti-histones reconnaissent des épitopes linéaires exposés à la surface de la chromatine sur les extrémités N-terminales des histones H2-B et H4, et C-terminales des histones H1, H2-A et H3 (**Claire , 2006**).

c.1.3. Les auto-anticorps anti-nucléosome

Ils sont dirigés exclusivement contre les nucléosomes ou les sous-complexes nucléosomiques, et possèdent une faible réactivité envers les histones et l'ADNn. Des anticorps anti-nucléosomes, généralement d'isotype IgG, sont détectés chez environ 85 % des patients lupiques (**Claire , 2006**).

c.2. Les auto-anticorps anti-antigènes solubles

c.2.1. Les auto-anticorps anti-SSA

L'antigène Ro/SSA est composé d'au moins deux protéines de 60 et 52 kD complexées avec de petits ARN cytoplasmiques appelés Y1, Y2, Y3, Y4 et Y5. Ces ARN sont synthétisés dans le noyau sous le contrôle d'une ARN polymérase III. Le motif antigénique reconnu par les anticorps est porté par la partie protéique de la ribonucléoprotéide. La présence des anticorps anti-Ro est associée à deux grandes connectivités : le lupus érythémateux disséminé (30 % des LES) et le syndrome de Gougerot-Sjögren (GS) (70 % des GS primaires, 30 % des GS secondaires) (**Claire , 2006**).

c.2.2. Les auto-anticorps anti-SSB

Le complexe La/SSB est constitué d'une protéine phosphorylée de 48 kD couplée à des ARN transcrits par l'ARN polymérase III. Ils sont présents dans 10 % des cas de LES. Leur présence incite à chercher l'association d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (**Claire G, 2006**).

c.2.3. Les auto-anticorps anti-RNP

Ils reconnaissent le polypeptide de 70 kD de la molécule de U1-RNP et les déterminants A et C de la protéine. Ils sont observés dans 25 à 30 % des LES, et peuvent être détectés au cours de la PR, ScS, des myosites, et même dans le lupus induit par les médicaments (**Claire , 2006**).

c.2.4. Les auto-anticorps anti-Sm

Ils sont hautement caractéristiques du LES. Les auto-antigènes reconnus par les anticorps anti-Sm appartiennent à la famille des UsnRNP. Les UsnRNP sont des particules nucléaires composées de petits ARN et de protéines. Les ARN constituant ces particules sont riches en uridine d'où le préfixe Usn RNP (Claire , 2006).

c.2.5. Les auto-anticorps anti-Scl-70

Les anticorps anti-Scl-70 ou antitopoisomérase I sont très spécifiques de la sclérodémie systémique. Ils sont très rarement retrouvés chez des patients avec une autre connectivite ou chez des sujets sains, et sont très utiles au diagnostic de sclérodémie systémique (Renaudineau et YOUNIOUN , 2006).

c.2.6. Les anticorps anti-Jo1

L'antigène Jo1 est présent dans le noyau des hépatocytes de veau et les fibres musculaires humaines. Les anticorps spécifiques confèrent à l'IFI un aspect moucheté sur cellules HEp2. Ces anticorps, dirigés contre l'histidyl-ARNt synthétase, font partie du groupe des anticorps anti-synthétases (Claire , 2006).

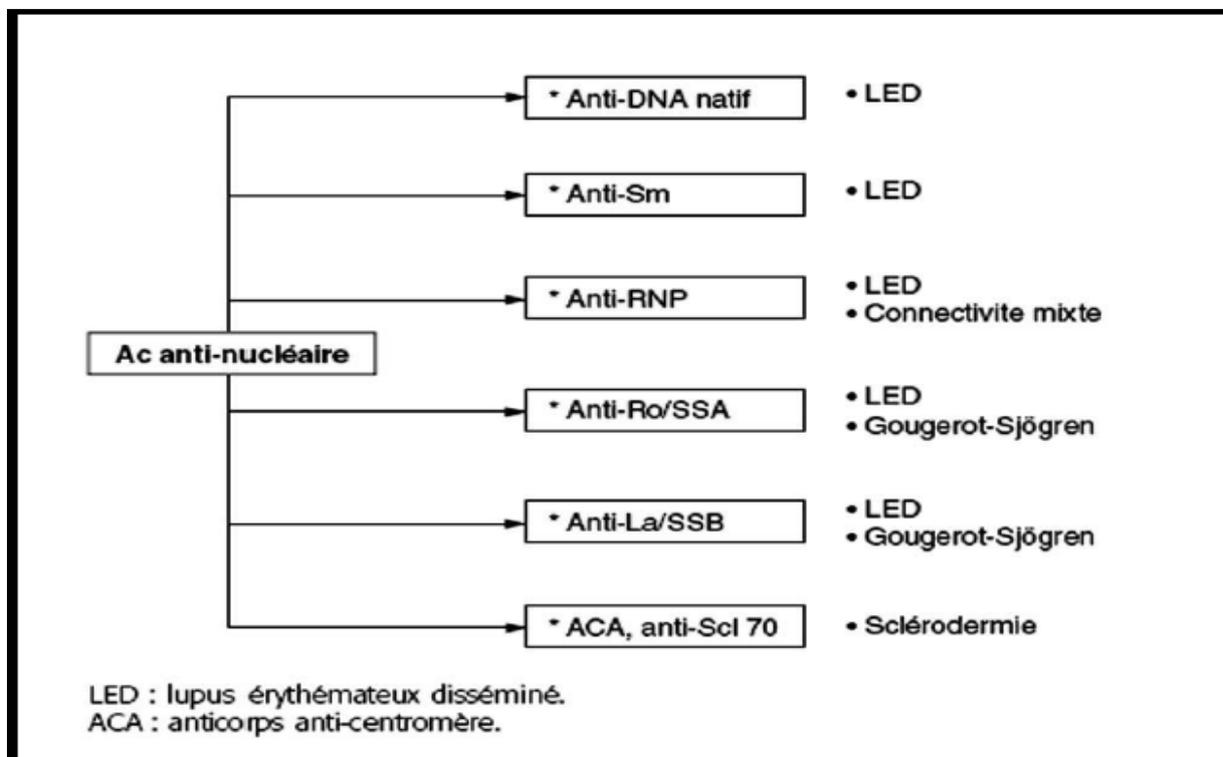


Figure 5: les auto-anticorps antinucléaires dans les principales maladies auto-immunes systémiques (Emile , 2009).

c.3.La recherche des AAN :

La recherche des auto-anticorps est très régulièrement utilisée dans les situations cliniques peu claires. Elle nécessite une démarche dichotomique, comprenant tout d'abord un test de dépistage global des AAN puis un ou des tests spécifiques. Le dépistage se fait généralement par technique d'immunofluorescence indirecte, il se poursuit par une étape d'identification par méthode ELISA, ou autres, dont l'objectif est la caractérisation du ou des antigènes cibles reconnus par l'AAN dépisté (Humbel , 2016)(Figure 6).

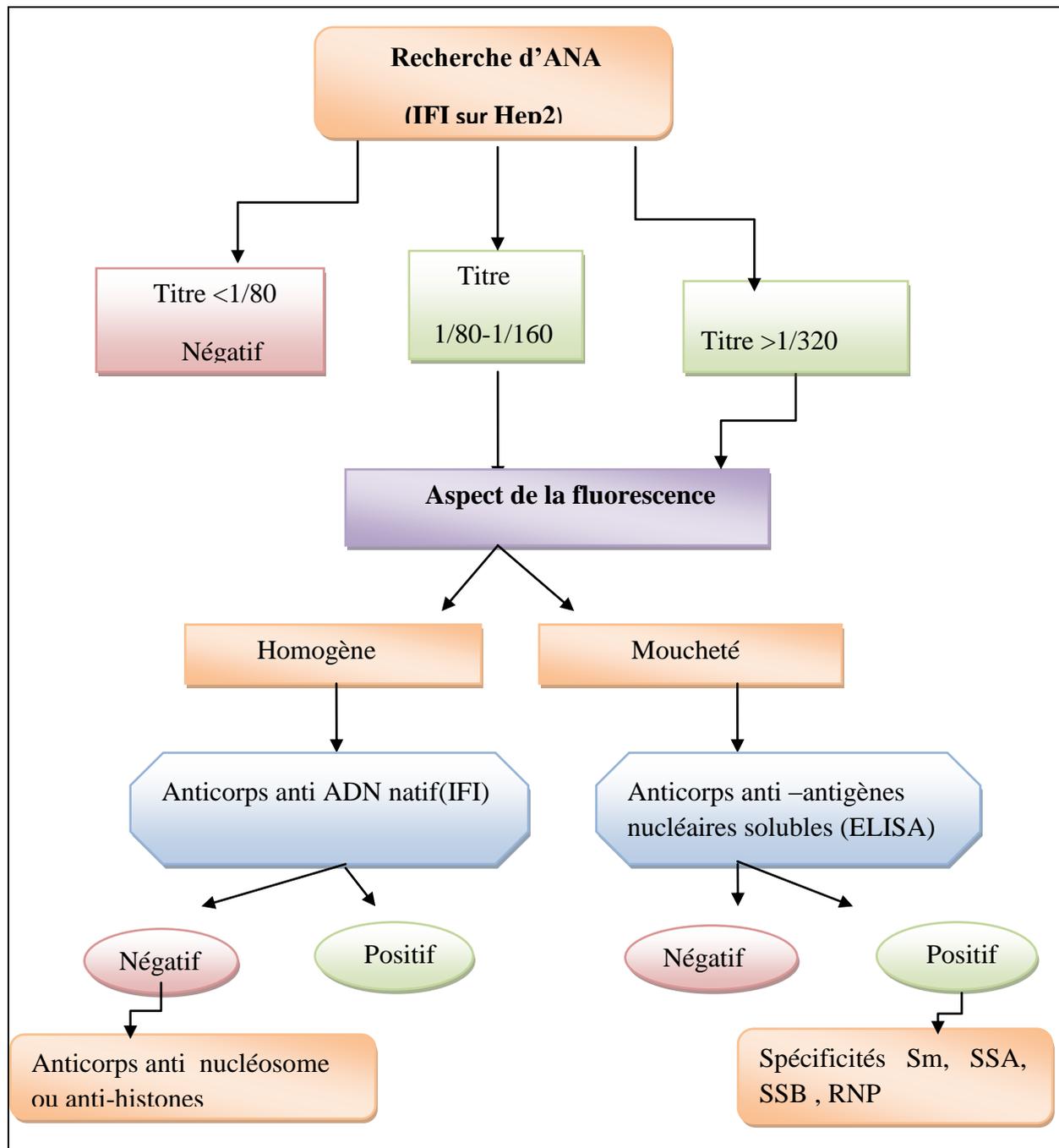


Figure 6 : Démarche expérimentale pour la recherche d'Anticorps Anti Nucléaires (AAN) (Petitpierre *et al.*, 2009).

II.8.Traitement

L'efficacité thérapeutique a modifié le cours évolutif de la maladie lupique. La prise en charge du LES se fixe plusieurs objectifs prenant en compte le facteur temps :

- A court terme, il s'agit d'assurer un confort quotidien et de préserver les fonctions vitales dans les poussées graves.
- A moyen terme, il faut s'opposer à l'évolution imprévisible des atteintes viscérales empêcher les récives thrombotiques, préserver l'insertion socioprofessionnelle.
- A long terme, il faut limiter les séquelles et les effets délétères différés des traitements **(Mathian A *et al.*, 2013)**.

Le traitement disponible consiste en :

- **Les anti-inflammatoire non stéroïdienne et l'aspirine** : l'aspirine (2 à 4 g/j) et surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont utiles dans les formes articulaires mineures. Il faudra toutefois vérifier l'absence d'atteinte rénale **(Mathian A *et al.*, 2013)**.

Les immunosuppresseurs: Ils sont utilisés pour obtenir un meilleur contrôle d'un LES résistant aux glucocorticoïdes et/ou pour permettre une épargne corticoïde chez les patients corticodépendants ou ayant des effets indésirables des corticoïdes. Ils peuvent également être utilisés pour diminuer le risque de rechute **(Mathian A *et al.*, 2013)**.

-Les corticoïdes: Les corticoïdes associés à l'hydroxychloroquine constituent aujourd'hui encore la pierre angulaire du traitement du LES. Dans les formes sévères, particulièrement en cas de néphropathie glomérulaire proliférative, le cyclophosphamide ou le mycofénoate mofétil sont utilisés en phase d'induction et le mycofénoate mofétil ou l'azathioprine sont utilisés pour le maintien de la rémission **(Hachulla, 2011)**.

-Le rituximab: Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B (LB). Il est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative, les atteintes graves du système nerveux central, et les atteintes cutanées sévères **(Guillaume *et al.*, 2009)**.

Objectif du travail

L'objectif principal de notre travail consiste à explorer les marqueurs immunologiques dans le lupus érythémateux systémique:

- Leurs intérêts diagnostique et pronostique ;
- Rechercher une corrélation entre les différents marqueurs immunologiques et les différentes manifestations cliniques du LES.

L'objectif secondaire consiste à décrire les techniques spécifiques permettant la détection et l'identification des auto-anticorps associés au lupus érythémateux systémique.

Chapitre II

Matériel

et

Méthodes

Notre étude s'est déroulée au sein du laboratoire d'immunologie à l'EPH de Rouiba. Nous avons réalisé une étude descriptive transversale sur **33** patients recrutés pour un bilan immunologique, et qui présentent les critères de diagnostic du lupus érythémateux systémique.

II.1. Matériel biologique

-Sérum : Le sang de patient est recueilli sur un tube sec et centrifugés à 4000 rpm pendant 2 min et acheminé au laboratoire dans un réfrigérateur pour y être conservé à une température de +4C°.

-Cellule HEp2 : pour l'immunofluorescence indirecte (IFI), on a utilisé des cellules HEp-2 (Human Epithélioma pharynx cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines, elles possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient, de plus, ces cellules étant tumorales ont la spécificité d'une division continue, elles offrent donc l'avantage de présenter de multiples mitoses.

II.2.Méthodes

II.2.1.Recherche des AAN

II.2.1.1. Dépistage des auto-anticorps par la méthode d'IFI sur cellule HEp2

Principe

La technique d'immunofluorescence est une technique basée sur la réaction antigène/anticorps. Les anticorps anti-nucléaire du sérum (FAN, anti-ADN, antinucléosome, anti-histone et anti-ARN) se lient aux antigènes correspondants présents dans les cellules HEp2. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés par l'ajout d'un anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine (conjugué) et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence (**Figure 7**) (**Melnicoff, 1993**).

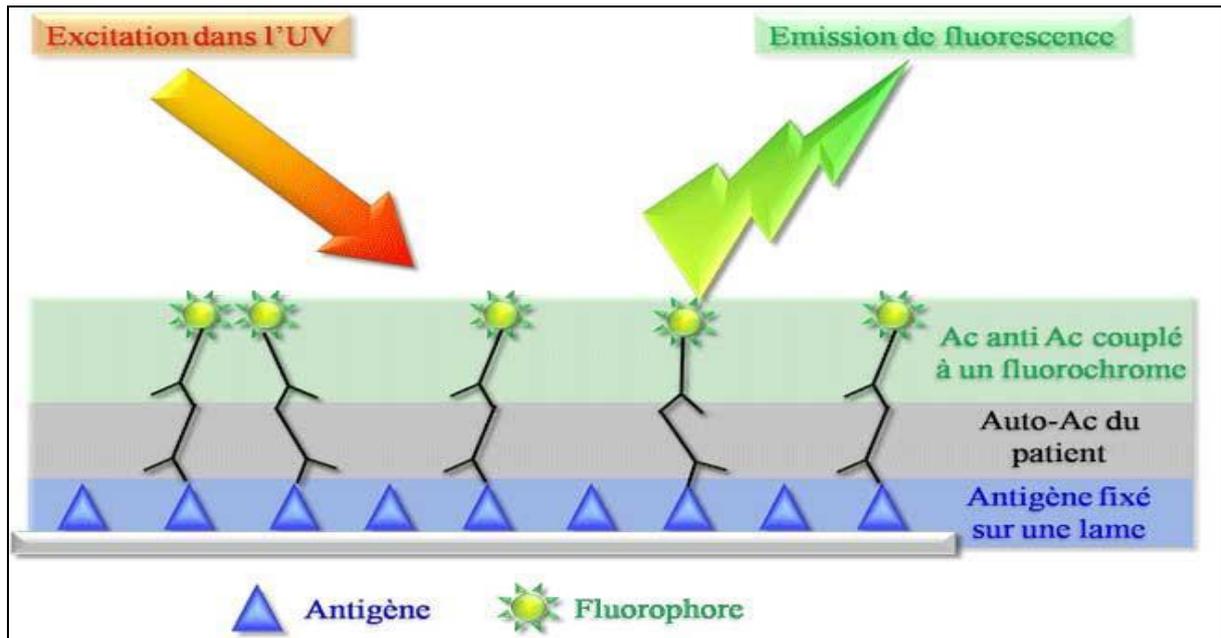


Figure 7: Les étapes de l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur une lame Hep-2 (Chomel J *et al.*, 1982).

Mode opératoire

1ère étape : Dilution du sérum

Diluer le sérum à tester en 1 /80 dans le PBS. [10 µl du sérum+790 µl du PBS]

2ème étape : Incubation des échantillons

1. Choisir les lames et les contrôles spécifiques pour chaque lame (selon le type de l'Ac recherché). Mettre le contrôle positif et négatif dans les deux premiers puits des lames.
2. Pipeter 30 µL de chaque échantillon dilué dans les puits respectifs de la microplaque.
3. Incuber pendant 30 min à une température ambiante (18-25°C) dans une chambre humide

3ème étape : Lavage

Laver les plaques 3 fois avec le tampon de lavage dilué PBS pour éliminer l'excès de solution en frappant la plaque retournée sur du papier absorbant.

4ème étape : Addition du conjugué

Pipeter 20 µL de conjugué enzymatique (anticorps anti-IgG humaines marqué) dans chaque puits puis incuber 30 min à température ambiante (18-25°C).

5ème étape : 2ème lavage

-Laver les plaques 3 fois par PBS et le bleu d'EVANS et incuber pendant 7min

6ème étape : séchage

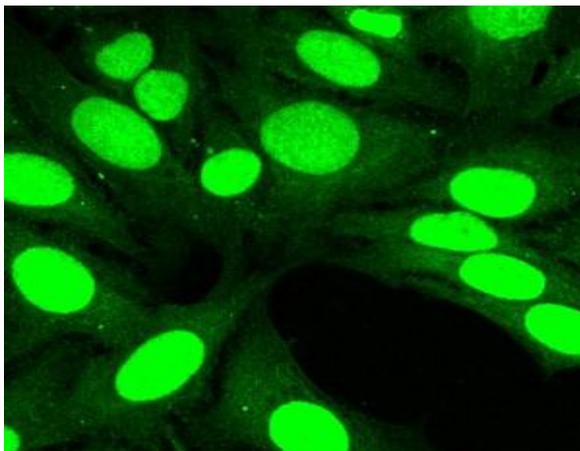
1. Sécher les lames par le papier absorbant
2. Mettre le glycérol pour la fixation de la lame puis la lamelle sur la lame.

7ème étape : lecture

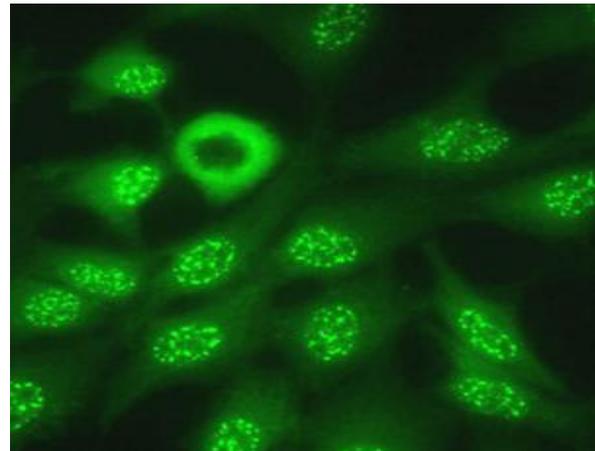
C'est l'étape d'évaluation à l'aide d'une analyse visuelle des lames par microscope et interprétation des résultats. Le résultat obtenu est sous forme des aspects de la fluorescence. (Tableau V) (Figure 8).

Tableau V: Les quatre aspects principaux décrits pour la fluorescence du noyau sont les suivants : (Goetz, 2005).

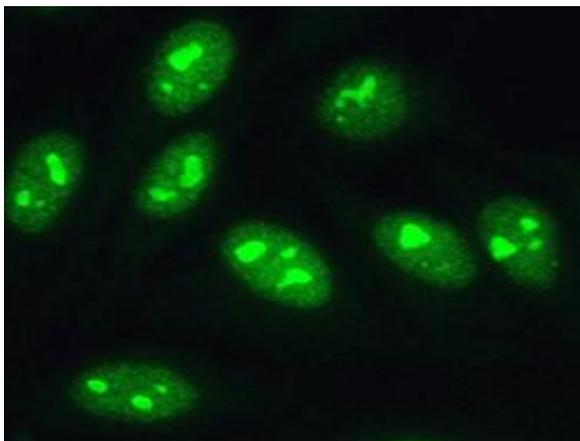
Aspect de fluorescence	Spécificité évoquée
Homogène	Ac anti ADN, anti histones ou anti nucléosome.
Mouchetée	Ac anti antigènes nucléaires solubles
Nucléolaire	Ac anti antigènes.
Centromérique	Ac anti antigènes.



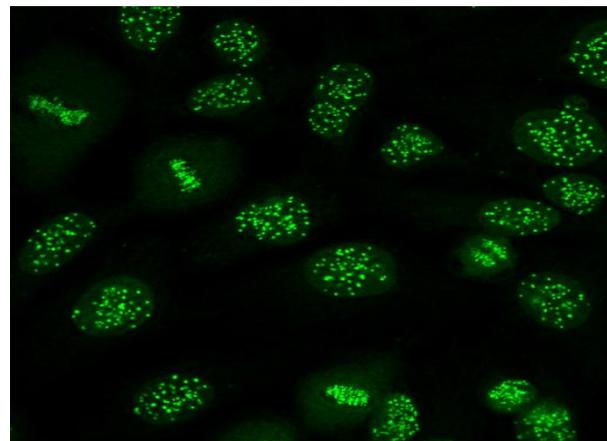
Aspect Homogène



Aspect moucheté



Aspect centromérique



Aspect nucléolaire

Figure 8: Les aspects de la fluorescence. (Magdelaine Ch *et al.*, 2006).

II.2.1.2: Identification des cibles antigéniques

II.2.1.2.1. Ac anti DNA

Principe

La recherche d'anticorps anti-DNA est réalisée par Immunofluorescence Indirect (IFI) sur *crithidia luciliae* hémoflagellées fixés. Cet organisme à cellule unique possède une mitochondrie géante (kinétoplaste) qui contient une masse fortement condensée d'ADN double brin circulaire (**Figure 9**). Le sérum est mis en contact avec ce substrat, les anticorps anti DNA fixé au niveau de l'ADN du kinétoplaste sont ensuite révélés par un conjugué anti-IgG humain marqué à la fluorescéine.

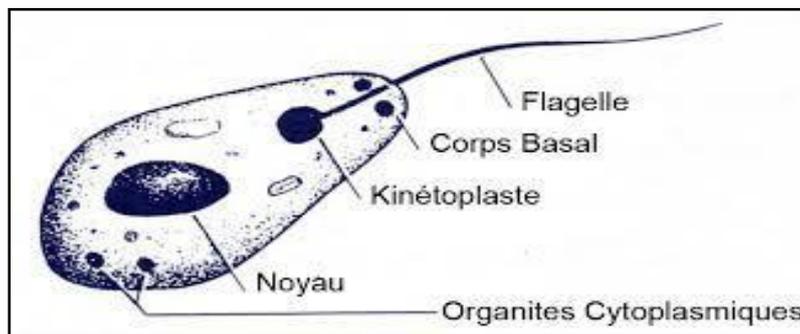


Figure 9 : Structure du parasite *Crithidia luciliae* (Aarden *et al*, 1975).

b-Mode opératoire

- Diluer l'échantillon à 1/10 ainsi que les témoins positifs et négatifs ;
- Déposer une goutte du témoin positif, une autre du témoin négatif dans les puits 1 et 2 des lames et 30µl des échantillons dilués dans les autres puits ;
- Incuber les lames pendant 30min dans les boîtes de pétries à température ambiante ;
- Rincer à l'eau physiologique. Mettre les lames dans les boîtes et les immerger d'eau physiologique pendant 10min ;
- Éliminer l'excès d'eau physiologique et sécher le pourtour des puits avec les buvards ;
- Couvrir chaque puits d'une goutte de conjugué 25µl et le mettre immédiatement dans les boîtes de pétrie pour conserver l'humidité ;
- Incuber les lames pendant 10min à l'obscurité ;
- laver les lames ;
- Sécher le pourtour des puits et déposer une goutte de glycérol dans chaque puits ;
- Déposer les lamelles sur les lames en évitant la formation des bulles d'air ;
- La lecture se fait par microscope à fluorescence dans une chambre noire. Déterminer et enregistrer l'aspect de la fluorescence (**Figure 10**).

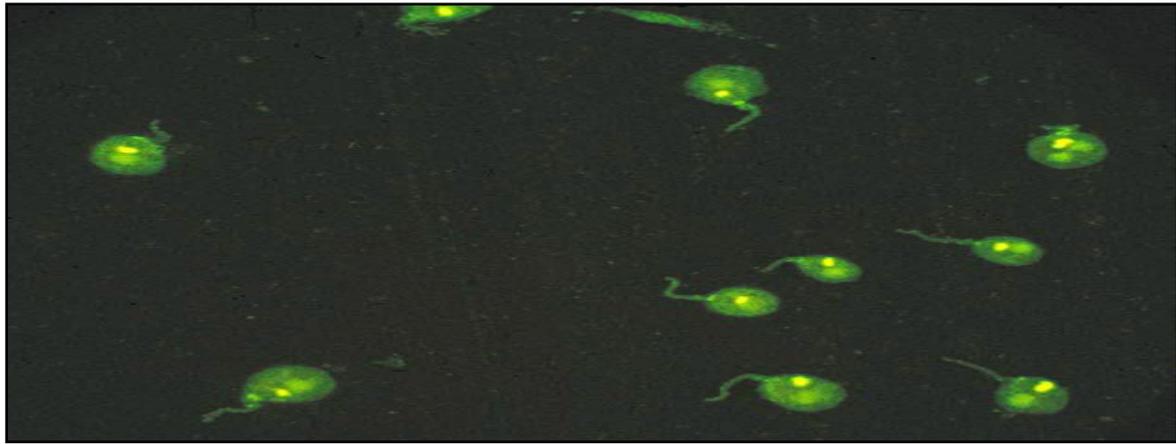


Figure 10: Ac anti-ADN natif positifs par IFID sur *Crithidia luciliae*. (Goetz J, 2005).

II-2.1.2.2: Ac anti -ENA

Principe

La recherche des Ac anti-ENA se fait par la technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent assay). C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

Dans notre étude nous avons utilisé la technique ELISA indirecte pour identifier les anticorps anti-antigènes solubles ENA (SSA, SSB, Sm, RNP etc...).

Dans ce procédé, les Ac à doser réagissent dans un premier temps avec l'Ag immobilisé. Dans un deuxième temps, la quantité d'Ac fixé sur l'Ag en excès est mesurée à l'aide d'un deuxième Ac conjugué à une enzyme. L'activité enzymatique et donc la coloration du substrat chromogénique spécifique de l'enzyme qui est le reflet de la quantité et aussi de l'affinité des Ac à doser (Johanet C et Ballot E, 2005).

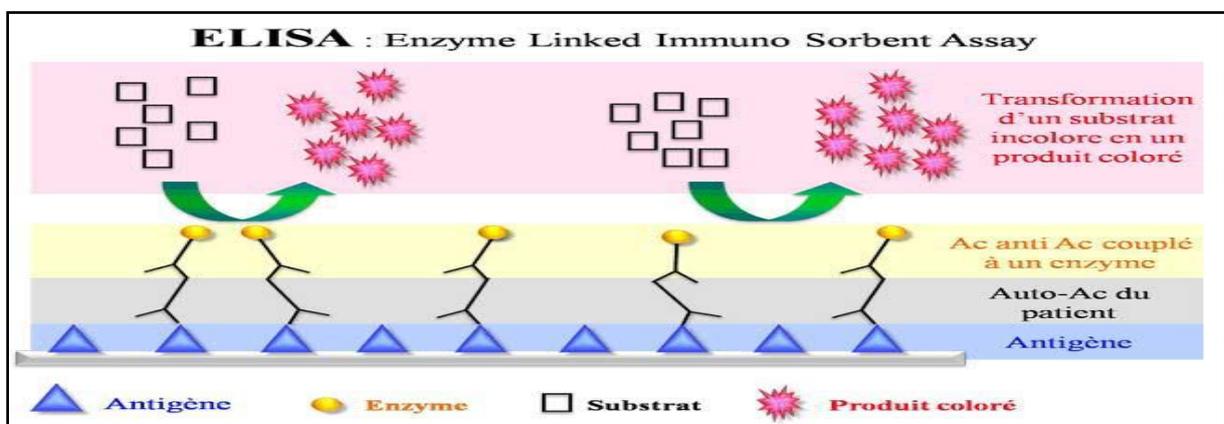


Figure 11 : Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA indirecte (Cheryl *et al.*, 2017).

Mode opératoire

- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-26°C) avant utilisation.
- Distribuer 100µl de chacun des contrôles ELISA, des calibrateurs de A à E et négatif après dilués et de sérums dilués des patients dans les puits de la plaque .
- Recouvrir les micropuits et laisser incuber 30 min à température ambiante ;
- lavage 3 fois avec solution de lavage, après retourner la plaque en la tapotant sur papier absorbant pour la sécher ;
- Ajouter 100µl de conjugué (Anti humain IgG couplé a une enzyme) dans chaque puits, on recouvre les barrettes, et on incube pendant 30 min ;
- Laver la plaque avec solution de lavage sécher ;
- Ajouter 100µl de substrat d'enzyme dans chaque puits ;
- Laisser incuber a l'obscurité pendant 30 min ;
- Ajouter 100µl de solution stop dans chaque puits ;
- Tapoter délicatement la plaque pour bien mélanger le contenu des puits ;
- Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450nm à l'aide d'un spectromètre dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

Chapitre III

Résultats

et Discussion

III.1.Résultats

A- Exploration clinique et épidémiologique

III.1.1.Répartition des patients selon le sexe

La répartition de notre effectif selon le sexe des patients montre une nette prédominance féminine avec une fréquence de 91%, le sexe ratio : 1H/10F. (Tableau VI).(Figure 12).

Tableau VI: Répartition des patients selon le sexe

sexe	Nombre	pourcentage
Femme	30	91%
Homme	3	9 %
Totale	33	100 %

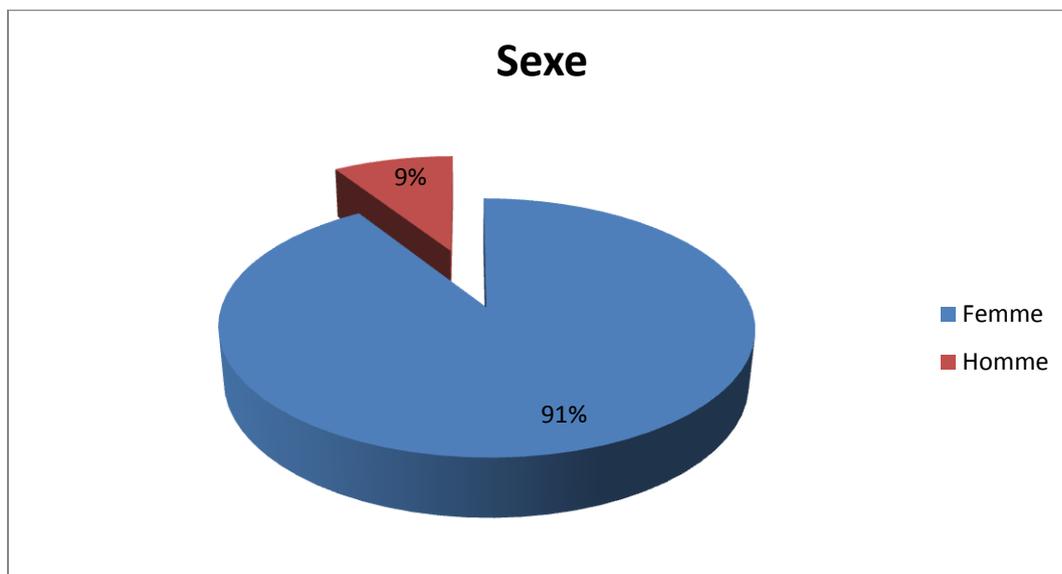


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe

III.1.2 Répartition des patients selon l'âge

La répartition de nos patients selon leurs âges lors de l'hospitalisation montre un pic de fréquence entre 30 et 40 ans. (Tableau VII).(Figure 13).

Tableau VII : Répartition des patients selon l'âge

Age	[10-20[[20-30[[30-40[[40-50[[50-60[[60-70[Totale
Nombre	3	6	11	3	7	2	32
pourcentage	9%	19 %	34 %	9%	22 %	6%	100 %

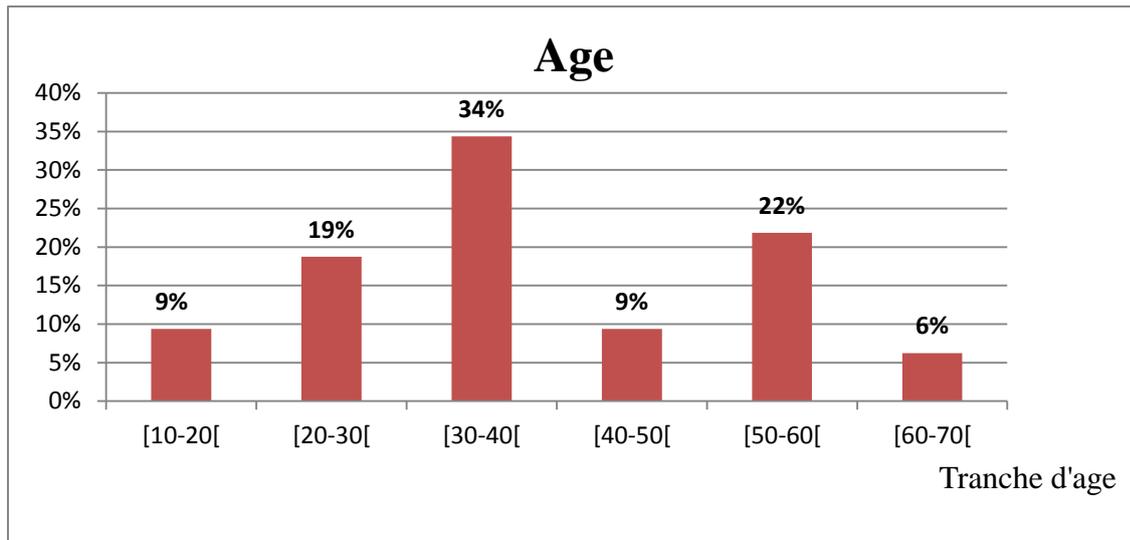


Figure 13 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

III.1.3. Répartition des patients selon les services d'hospitalisation

Plus de 66% des patients étaient hospitalisés dans les services de médecine interne des différents hôpitaux d'Alger Est. (Tableau VIII). (Figure 14).

Tableau VIII: Répartition des patients selon les services d'hospitalisation

Service	Nombre	Pourcentage
médecine interne.	21	66%
Pneumologie	4	12%
Pédiatrie	1	3%
Externes (privés)	6	19%

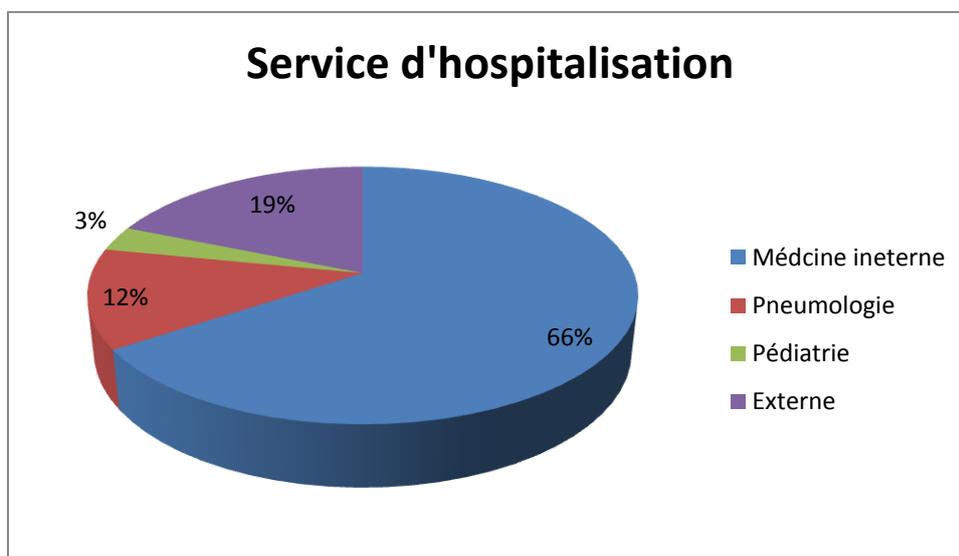


Figure 14 : Répartition des patients selon les services d'hospitalisation

B-Profil en auto-anticorps chez les patients atteints de LES de la région Alger Est

III.1.4 : Répartition des patients selon les aspects des AAN

Les AAN ont été dépistés et identifiés chez tous les patients dont les titres allaient du 1: 320 à des titres >1:1000.

Les aspects rencontrés en IFI chez ces patients étaient :

- Aspect moucheté : dans 12 cas (36%)
- Aspect homogène+moucheté : dans 10cas (30%)
- Aspect homogène : dans 8cas (24%). (**Tableau IX**) (**Figure 15**).

Tableau IX : Répartition des patients selon les aspects des AAN

Aspect	Nombre	Pourcentage
Homogène	8	24%
Moucheté	12	36%
HM	10	30%
MCYTO	1	3%
HMNCYTO	1	3%
MMEMBR	1	3%
TOTALE	33	100%

HM: homogène-moucheté, **MCYTO** : Moucheté-cytoplasmique, **HMNCYTO** : homogène-moucheté-nucléolaire-cytoplasmique, **MMEMBR** : Moucheté-membranaire

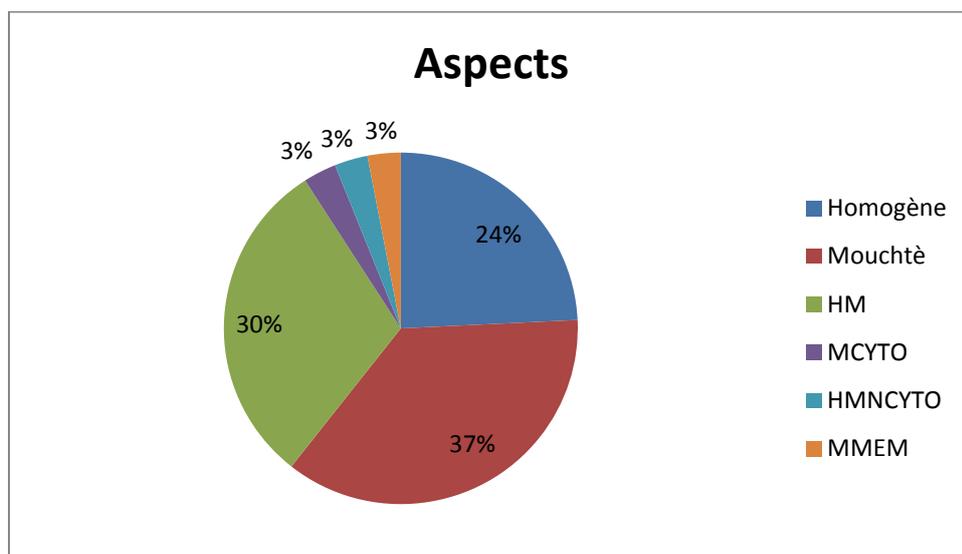


Figure 15: Répartition des patients selon les aspects des AAN

III.1.5. La répartition des patients selon les titres des AAN

D'après les résultats du dépistage par la technique d'immunofluorescence indirecte :

- **22%** : titres significatifs (1/320)
- **34%** : titres élevés (1/640)
- **44%** : titres très élevés (1/1000) ou ($> 1/1000$). (**Tableau X**) (**Figure 16**).

Tableau X: Répartition des patients selon les titres des AAN.

Titre des AAN	1/320	1/640	1/1000	Totale
Nombre	7	11	15	33
Pourcentage	22 %	33 %	45 %	100%

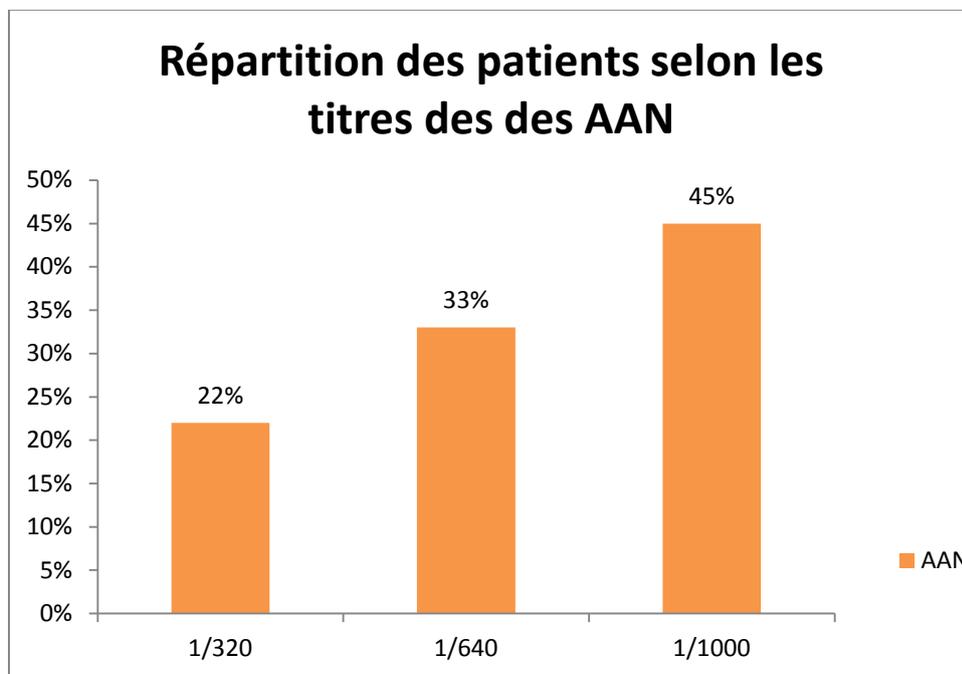


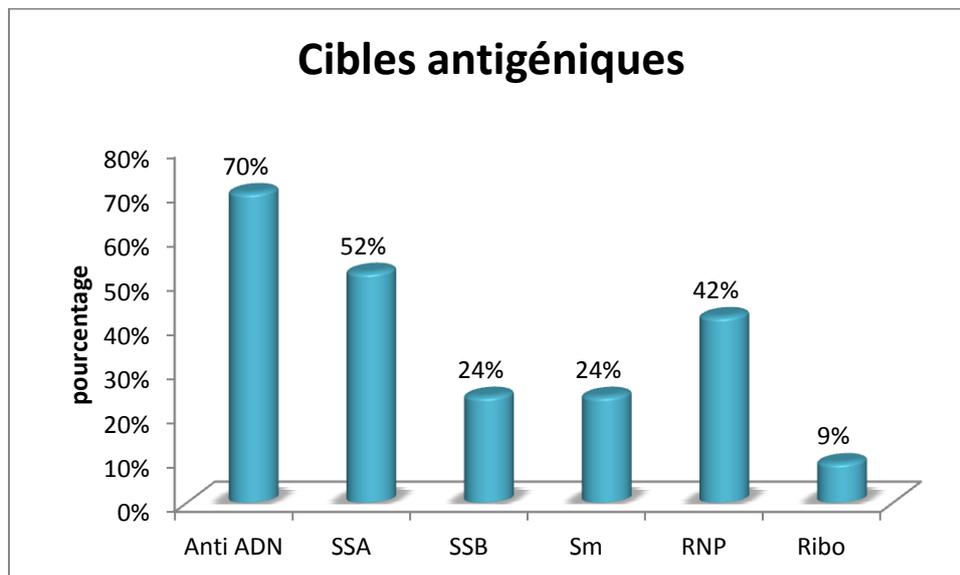
Figure 16: Résultats des patients selon les titres des AAN.

III.1.6. Résultats des AAN après identification des cibles antigéniques (profil en auto-anticorps chez nos patients lupiques)

L'identification des cibles antigéniques par technique ELISA révèle une fréquence élevée des anticorps anti -ADN natif (70%) suivis des anti-SSA (62%), des anti-RNP (42%), les anti-SSB/La et les anti- Sm à 24%, et l'anti-ribosome à 9%. (**Tableau XI**) (**Figure 17**).

Tableau XI : Résultats de l'identification des cibles antigéniques (profil en auto-anticorps)

Cibles antigéniques	Nombre	Pourcentage
Anti ADN	23	70 %
SSA	17	52 %
SSB	8	24 %
Sm	8	24 %
RNP	14	42 %
Ribo	3	9 %

**Figure 17** : Répartition des patients selon le profil en auto-anticorps.

C-Recherche d'une corrélation entre les différents marqueurs immunologiques et les différentes manifestations cliniques du LES.

III-1-7. Répartition des patients selon la présence ou absence d'anticorps anti-phospholipides (aPLs) :

La fréquence des aPLs chez nos patients est de 18%. (**Tableau XII**). (**Figure 18**).

Tableau XII : Répartition des patients selon les APL

APL	Nombre	Pourcentage
positif	6	18%
négatif	27	82%

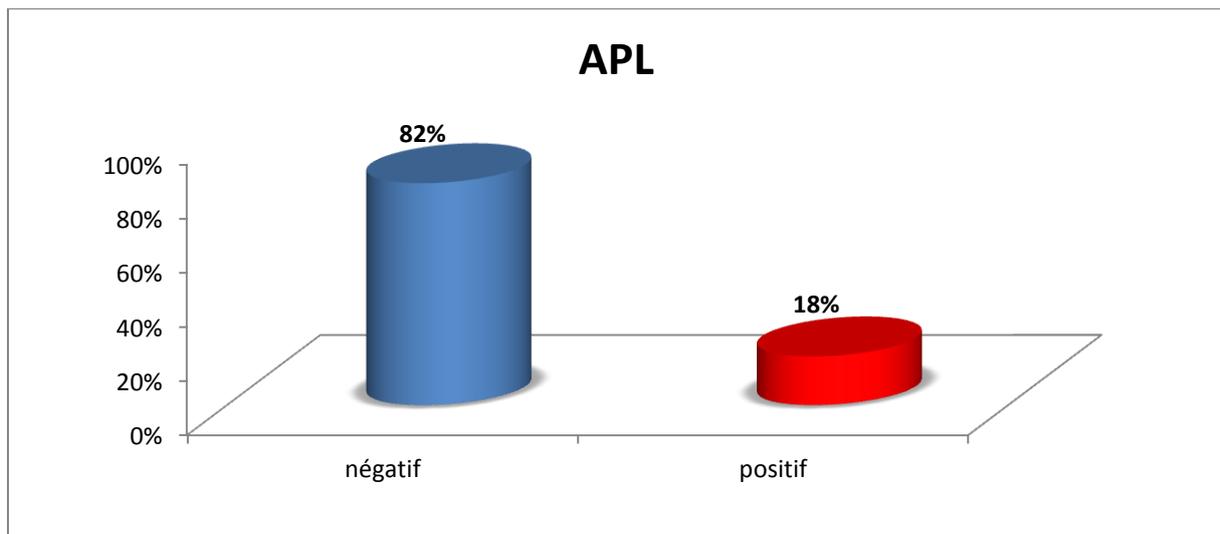


Figure 18 : Répartition des patients selon les APL

III.1.8. Répartition des patients selon les signes clinique

Sur un total de 33 patient 47% des patients présentent des manifestations articulaires, 26% atteinte cutanée, et 18% une néphropathie lupique (**Tableau XIII**).(**Figure 19**).

Tableau XIII : Répartition des patients selon les signes cliniques

Signes clinique	nombre	pourcentage
Arthralgies	16	47 %
Atteinte cutanée	9	26 %
Insuffisance rénale	6	18 %
Epanchement pulmonaire	5	15 %
Anémie	6	18 %
Alopécie	6	18 %
Thrombopénie	4	12 %
Péricardite	8	24 %
Photosensibilité	3	9 %
Psychose	1	3 %

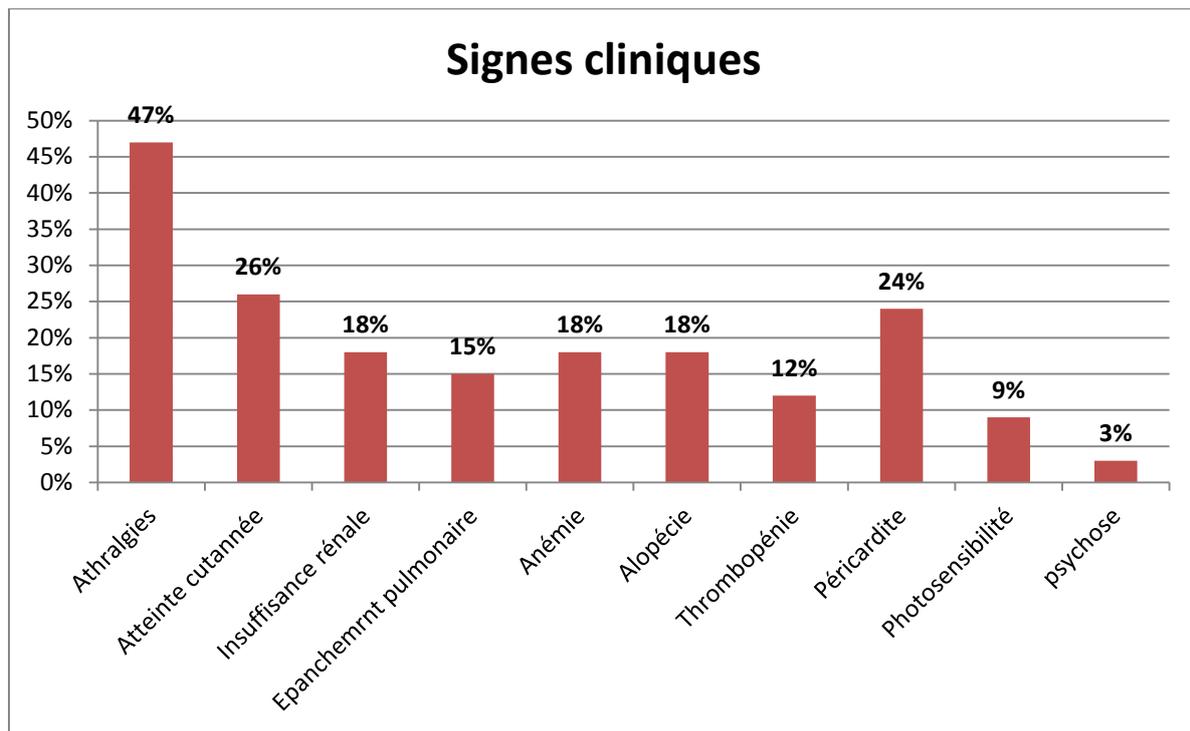


Figure 19 : Répartition des patients selon les signes cliniques

III.1.9. Recherche d'une corrélation entre les complications sévères (rénale, neurologique, SAPL) et les titres des AAN

La majorité des patients ayant des complications sévères du LES ont des titres élevés en AAN. (Tableau XIV) (Figure 20)

Tableau XIV : Recherche d'une corrélation entre l'atteinte rénale, neurologique et SAPL et les titres des AAN.

Signes cliniques	Titre élève : 1/640, 1/1000	Titre faible : 1/320
Atteinte rénale	50%	50%
SAPL	67%	33%
Atteinte neurologique	100%	0%

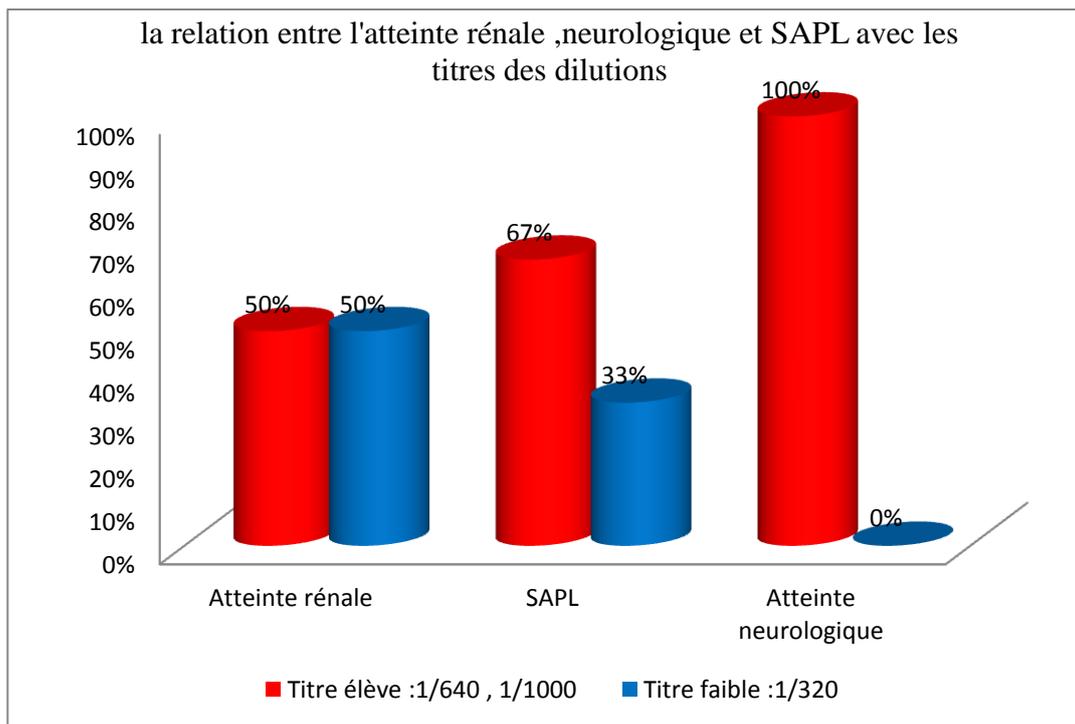


Figure 20 : Recherche d'une corrélation entre l'atteinte rénale, neurologique et SAPL et les titres des AAN.

III.1.10 : Recherche d'une association entre les principales manifestations cliniques et le profil en auto-anticorps

L'analyse des résultats en fonction de la production des auto-anticorps a montré que les anticorps anti-ADN natif étaient associés à la présence de complications rénales. (**Tableau XV**). (**Figure 21**).

Tableau XV : Profils d'auto-anticorps en fonction des principaux signes cliniques

Signes cliniques	Anti ADN		Anti SSA	
	Positif	Négatif	Positif	Négatif
Articulaire	63%	37%	50%	50%
cutané	55%	45%	33%	67%
rénale	89%	11%	33%	67%

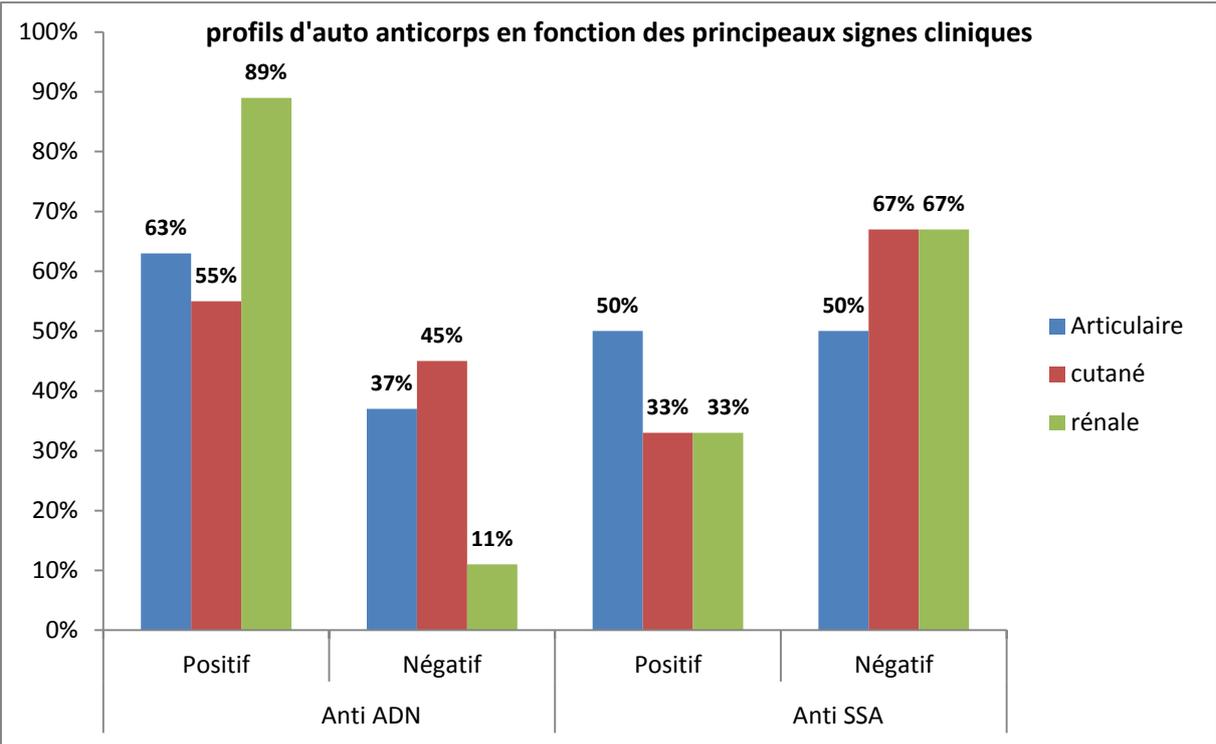


Figure 21 : Profils d’auto-anticorps en fonction des principaux signes cliniques.

III.2.Discussion

Dans ce travail, nous avons exploré les principaux marqueurs immunologiques chez 33 patients atteints de Lupus érythémateux systémique de la région d'Alger Est. Nous avons aussi étudié les aspects épidémiologiques et cliniques de ces patients.

La répartition de nos patients selon le sexe montre une nette prédominance féminine avec une fréquence de 91%. Ce résultat rejoint les données de la littérature, notamment les études de **Sadjo Diallo et al en 2014** et **Ben Dhaou et al en 2017**. En effet, la prédominance féminine serait en rapport avec l'influence des facteurs hormonaux, les œstrogènes stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet supprimeur. Aussi des taux élevés de 17-beta œstradiol ont été enregistré chez les patientes atteints de lupus érythémateux systémique (**Cutolo et al., 2006**).

La répartition des patients en fonction de l'âge montre un pic de fréquence entre 30 et 40 ans, l'âge moyen de tous les patients au cours de leurs hospitalisations est de 35 ans, Ceci rejoint les résultats de la littérature de l'étude de **Baline et al en 2015** où l'âge moyen des patients lupiques était aussi de 35 ans. La survenue fréquente du Lupus érythémateux systémique en âge de procréation met en cause aussi l'influence des facteurs hormonaux dans la pathogénie du LES.

La majorité des patients de notre effectif étaient hospitalisés aux services de médecine internes des différents hôpitaux d'Alger Est pour des atteintes multi-viscérales et systémiques, ces dernières représentent les motifs de consultation les plus fréquents en médecine interne.

Nous avons analysé le profil en auto-anticorps de 33 patients Algériens atteints de LES. Les anticorps anti-nucléaires (AAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte et ont été identifiés par la technique ELISA.

- Tous les patients de notre série ont des AAN et avec des titres $\geq 1 : 320^{\text{ème}}$, **22%** sont à 1/320, **34%** à un taux inférieur à 1/640, et **44%** à 1/1000 ou $> 1/1000$. Ces résultats rejoignent les données de la littérature. En effet, au cours du LES, les AAN sont quasi-

constants: 99% chez les Nord-Américains (**Tan et al.,1982**), et 96% chez les Européens (**Cervera et al.,1993**).

Concernant le profil d'auto-anticorps, l'identification des cibles antigéniques par la technique ELISA révèle que les anticorps anti-ADN natif sont les plus fréquemment rencontrés avec une fréquence de 70%, suivis des anti-SSA (52%), les anti-RNP (42%), les anti-SSB et anti-Sm (24%) et l'anti-ribosome avec une fréquence de 9%, et selon les données de la littérature, les anti-ADN natif sont identifiés chez les patients LES dans 36 à 98% des cas, les anti-SSA/Ro dans 20 à 60% des cas de LES (**Louzir et al.,2003**), les anti-SSB/La dans 5 à 35% des cas, les anti-Sm dans 10 à 20% (**Cervera et al.,1993**), et les anti-RNP dans 30% des cas (**Haddouk et al.,2005**),(**Gauzere et al., 2016**).

La présence des aPLs chez 18% des patients LES signifie un risque très élevés de thrombose veineuse et/ou artérielle (accidents cardiovasculaires) chez ces patients (**Kechida et al., 2017**).

L'analyse des fiches de renseignements des malades montre que l'atteinte articulaire (arthralgie, arthrite) est la plus fréquente parmi l'ensemble des manifestations cliniques. Ceci rejoint les résultats de **Haddouk et ses collaborateurs en 2006**. En effet, selon les données de la littérature, la forme cutané-articulaire serait la plus fréquente et bénigne du LES, et qui peut précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années.

L'atteinte rénale est présente dans 18% des cas, ce qui rejoint l'étude de **Oubelkacem en 2016**. La néphropathie lupique constitue un facteur pronostique majeur. Elle est généralement révélée par un syndrome néphrotique pur ou impur. L'analyse histologique permet d'observer une atteinte glomérulaire.

L'analyse des résultats en fonction des principales manifestations cliniques et le profil en auto-anticorps a révélé que la production des auto-anticorps anti-ADN natif (ADNn), est associée à la présence d'une atteinte rénale (néphropathie lupique), Ceci suggère que les auto-anticorps anti-ADNn pourraient avoir un rôle physiopathologique dans la néphropathie lupique. Ces résultats rejoignent les données de la littérature. En effet, les anticorps anti-ADNn seraient associés à un phénotype sévère du LES qui se caractérise par une apparition précoce de la maladie (<30 ans), et une fréquence élevée de l'atteinte rénale.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Les maladies auto-immunes sont un véritable problème de santé publique car elles représentent une cause de morbidité importante.

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, fréquente, d'étiologie multifactorielle, touchant préférentiellement la femme jeune en âge de procréer et évolue par poussées successives entrecoupées de rémissions. Il est caractérisé par des manifestations cliniques systémiques très polymorphes, et la production d'auto anticorps anti-nucléaires qui constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus érythémateux systémique (98%), le titre des auto anticorps est habituellement élevé, et la fluorescence est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté, l'aspect homogène correspond habituellement à des anti-ADN natif, et l'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, tels que les anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP.

Le pronostic du LES est lié à la nature des lésions viscérales, atteintes rénale, neurologique et vasculaire (SAPL) au premier plan.

Notre travail a porté sur un effectif relativement faible de malades lupiques, et doit être élargie à une population plus grande afin d'augmenter la puissance des tests statistiques, et connaître mieux les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et immunologiques des patients lupique Algériens, et il serait intéressant de le compléter par :

- Le suivi des malades sur le plan clinique, biologique, et thérapeutique.
- Le dosage des fractions C3 et C4 et le CH50 du complément : selon les nouveaux critères de classification du lupus systémique du groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) de 2012, la diminution du complément (C3 et C4 et le CH50) fait partie des critères immunologiques de diagnostic et représente un signe d'activité de la maladie.
- Le dosage des anticorps anti-C1q qu'ils pourraient être directement utiles dans la surveillance et le suivi d'un patient qui souffre d'une néphropathie lupique. Une disparition des anticorps anti-C1q indique une accalmie de la maladie rénale, alors qu'une réapparition ou une augmentation de ces anticorps indique une rechute.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Aarden L.A., Groot E.R. et Feltkamp T.E. (1975). Immunology of DNA. *Crithidia luciliae*, a simple substrate for the detection of anti-DNA with immunofluorescence techniques. *Ann. NY Acad. Sci.* 254: 505-515.

Amoura Z., Arnaud L. et Mathian A. (2014). Physiopathologie du lupus Systémique. *Médecine Interne.* 35: 503-511.

Amoura Z. et Mathian A. (2013). Traitement du lupus érythémateux systémique. *Ed : Elsevier Masson.* p90.

B

Baline K., Zaher K., Fellah H. et Benchikhi H. (2015) .Lupus systémique et atteinte rénale: apport des anticorps anti-SSA. *Pan African Medical Journal.* 1-4

Ben Dhaou B., Zoubeidi H., Daoud F., Rachdi I., Aydi Z. et Boussema F. (2017). Lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 151 cas. *Médecine interne* 38 : 110–225.

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

Bernard W., Batteux F. et Claire G. (2003) Immunopathologies et réactions inflammatoires .Maladie auto immune et aspects épidémiologiques et diagnostiques. Principe du traitement. *Ed de boeck* .62-98.

Bonnet J.M. (2012) .Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* :139: 102-111.

Bonnotte B. (2010). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *Médecine interne.* 31: 292-295.

Borchers A.T., Naguwa S.M., Shoenfeld Y. et Gershwin M.E. (2010). The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun.* 9 (5): 277-87.

Borchers A.T. et Leibushor N. (2012). Lupus nephritis. *Autoimmun.* 12 (2): 174-94.

Bordon A., Charras A., Le Dentec C. et Renaudineau Y. (2017). Epigénome et syndrome de Gougerot -Sjogren. *Médecine interne* (39): 346-351.

Références bibliographiques

Bouatba L., Bachir H., Ammouri W., Maamar M., Harmouche H., Adnaoui M. et Tazi Mezalek Z. (2014). Lupus érythémateux systémique au Maroc: étude analytique monocentrique de 440 patients. *Médecine interne* 35 :96–200.

Bruno M et Peraldi M.N. (2016). Néphrologie. *Ed .Ellipes .7ed.*1-22.

Bussone G., Hachulla E., Sibia J., Michel M., Godeau B., Guillevin L. et Mouthon L. (2009). Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *Presse Med.* 38: 808–823 .

Buyon J.P., Rupel A. et Clancy R .M. (2004). Neonatal lupus syndromes. *Lupus.* 13 :705-12.

C

Caquet R. (2012). Maladies auto-immunes. *Analyses De Laboratoire en Odontostomatologie. Ed. Elsevier Masson .*149-156.

Cervera R., Khamashta M .A., Font J., Sebastiani G. D., Gil A ., Lavilla P ., Doménech I., Aydintug A.O., Jedryka-Góral A. et de Ramón, E. (1993). Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.*72(2): 113-124.

Chatenoud L. (2013). Diagnostic d'une maladie auto-immune. *Revue francophone des laboratoires.* 449: 28-29.

Cheryl M., Dvorak T., Zeynep Akkutay-Yoldar Suzanne R., Stone A , Steven J., Tousignant P., Fabio A., Vannucci ., Michael P. et Murtaugh. (2017) An indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of antibodies to Senecavirus A in swine. *BMC Veterinary Research.*13:50.

Chomel J., Aymard M., Allard J.P. et Bouvet C. (1982). Le diagnostic rapide des infections à virus respiratoire syncytial (RS) par le titrage des IgM sériques (immunofluorescence indirecte). *Annales de l'Institut Pasteur of Virologie .*133: 59-66.

Claire G. (2006). Anticorps antinucléaires. *Presse Med.* 35: 287-95.

Contin-Bordes C., Lazaro E ., Pellegrin JL ., Viallard J.F., Moreau J.F et Blanco, P.(2009). Lupus érythémateux systémique: de la physiopathologie au traitement. *Médecine interne* 30: 9-13.

Références bibliographiques

Costedoat-Chalumeau N., Francèsb C., Pouchotc J. et Piette J.C. (2014). Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC). *Médecine interne* 35: 487–490 .

Cutolo M., Capellino S., Sulli A., Seriola B., Secch M.E., Villaggio B. et Straub R.H. (2006). Estrogens and Autoimmune Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1089: 538-547.

D

Dièye A (2014). Profil des réponses auto- suivant l'âge et la symptomatologie clinique chez des patients atteints de lupus érythémateux. *Ann Biol Clin* : 72(3) :351-8.

Dighierc G. et Oppedza P. (2004). Autoanticorps, tolérance et auto-immunité. *Pathologie biologie* 51 :279-304.

Dueymes M., Guerrier T., Jousse S., Renaudineau Y. et Youinou P. (2007). Anticorps anti- α -actinine et anticorps anti-C1q: deux nouveaux « marqueurs » pour la glomérulonéphrite lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 22:195-201.

E

Emile C. (2009). Comment faire le diagnostic de maladie auto-immune systémique. *Immunologie pratique*. 418-419: 29.

Emile C. (2015). Marqueurs de l'auto-immunité : interprétation, le point de vue du clinicien. *Auto-immunité* .534 :18-20

F

Faged-Bancel D. (2011). Thérapie cellulaire et maladies auto immunes. *Médecine interne*.32 :204-207.

G

Gauzer L., Gerber A., Yvin J.L., Ferrandiz D., Renou F., Chirpaz E., Bagny K., Osdoit S. et Raffray L. (2016). Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique au CHU de Saint-Denis (Réunion): étude rétrospective de Janvier 2004 à juillet 2015. *Médecine interne* 37:62–140 .

Gensous N., Doassans-Comby L., Lazaro E. et Duffau P. (2017). Lupus érythémateux systémique et contraception : revue systématique de la littérature *Médecine interne* 38 :358-367.

Goetz J. (2005). Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Rhumatisme*. 72 :134–141.

Références bibliographiques

Guillaume B, Hachulla E, Sibilia J, Michel M, Godeau B., Guillevin L., et Mouthon L. (2012). Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *Presse Med.* 38: 808–823.

H

Hachulla E. (2011). Quoi de neuf en médecine interne : traitement émergents de lupus érythémateux systémique. *Annales de dermatologie* 138 (4) :241-244.

Haddouk S., BenAyed M., Baklouti S., Hachicha J., Bahloul Z et Masmoud H.(2005). Auto-anticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie.* 53(6): 311-317.

Hallouet P.(2009).Le système immunitaire.*Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines.*Elsevier.224-237

Hamann D. et Smeenk J. (2014). Anti- DNA Autoantibodies. *Autoantibodies* 21 (3):185-193.

Hochberg M.C. (1997).Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*40 (9) :1725.

Humbel R.(2016). Comment rechercher les auto-anticorps? Choix et performances des méthodes Francophone des laboratoires.Ed. *Elsevier Masson SAS.*11-14

J

Jguirim M., Jbeli A., Ben Brahim H., Mhenni A., Youssef M, Touzi M., Zrour S., Bejia I. et Naceur Bergaoui. (2015). Lupus érythémateux systémique induit par l'isoniazide: une complication rare à craindre. *Pan African Medical Journal.* 20 :181.5470

Johanet C. et Ballot E. (2005).Techniques utilisées en auto-immunité. Techniques ELISA en auto-immunité. Laboratoire d'Immunologie et d'Hématologie Biologiques. *Immunologie pratique.* 3:1-32.

K

Karkouche R. (2018). Auto immunité à médiation cellulaire : lupus et connectivités. *Annales de pathologie* : 38: 43-54.

Kechida M., Bennaser M., Chaaben L., Klii R., Rim M., Hammami S. et Khochtali I. (2017). Facteurs associés à la thrombose au cours du lupus érythémateux systémique. *Médecine interne.* 385 :110-225.

Références bibliographiques

L

London J. et Mouthon L. (2013). Définition et classification des maladies auto immunes. *Médecine d'urgence*.1-2

Louzir B., Othmani S. et Ben Abdelhafidh N. (2003). Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *Médecine interne*. 24(12): 768-774.

M

Magdelaine Ch ., Vigneron C., et Degenne D. (2006).Aspects des anticorps anti-nucléaires sur les cellules Hep-2. *Froncophone des laboratoires*. 384:33-41.

Marc C., Hochberg MD.(1997). Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *ARI HRITIS et RHEUMATISM*.40 :1725-1734 .

Mathian A. (2007). Physiopathologie du lupus systémique. *Médecine interne* 28:298–301

Mathian A.,et AmouraZ.(2013). Traitement du lupus érythémateux systémique. *Lupus érythémateux*. Elsevier Masson SAS.73-89

Mathian A., Arnaud L., et Amoura Z. (2013). Synthèse de communication en séance plénière: Actualités thérapeutiques du lupus systémique. Physiopathologie du lupus systémique. *Médecine interne* 34:3–6.

Melnicoff M.J. (1993). Immunofluorescence methods for microscopic analysis. *Methods in Nonradioactive detection*.49-51

Meyer O.(2009). Critères de classification: mode d'emploi pour le diagnostic du lupus systémique et un syndrome des anti- phospholipides. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2 : 23 28.

Meyer O. (2010). Les anticorps anti-CRP dans le lupus. *Rhumatisme* 77 :424–429 .

Meyer O.(2005). Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* . 2 :1–32

Meyer O. (2010). Lupus et syndrome des anticorps anti-phospholipides. Critères de diagnostic et de suivi. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 77:82-8.

Références bibliographiques

O

Oubelkacem N., Khammar Z., Attasi M., Atik S., Hamri L., Khoussar I., Ouazzani M. et Berrady R. (2016). L'impact pronostique de la néphropathie lupique. *Néphrologie et thérapeutique*.12 :333-382

P

Petitpierre S., Aubert V., Leimgruber A., Spertini F. et Bart P.A. (2009). Utilité de la recherche des auto-anticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse*. (5): 823-31.

Piette J.C., Amoura Z et. Frances C. (2003). Systemic lupus erythematosus.Anti-phospholipid syndrome .*Rev Prat*. 53: 2175-82.

Piette J.C. et Francès C. (2002). Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides Lupus érythémateux systémique. *Ann Dermatol Venereol*. 129:106-112.

R

Rahman A. et Isenberg D.A. (2008).Systémic lupus Erythematosus: Mecanisms of Disease. *J. Med* : 358: 929-39.

Renaudineau Y. et Younioun P. (2006). Les nouveaux auto-anticorps du syndrome de Gougerot-sjogern primaire. New autoantibodies in Gougerot-sjogern. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. (21):158-164

S

Sadjo Diallo M., Mbengue B., Seck A., Ndao A., Niang, M., Cissoko Y., Thiam A., Diop G., Ndiaye Diallo R., Diallo M., Ndongo S., Ndiaye Dièye T., Cissé M., Kane A., Ségalen I., Renaudineau Y., Hillion S., Hanrotel C., LeMeur Y. et Youinou P. (2011).Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique. *Immuno Analyse et biologie spécialisée*. 26 :113-117.

Sibilia J. (2002). Auto-anticorps. Intérêt diagnostique et pronostique en réanimation. *Médicale Réanimation*. 11:349-358.

Subra J. (2004). Silice et auto-immunité. *Française des Laboratoires*.4 : 23-25.

T

Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., Masi A.T., McShane D.J., Rothfield N.F., Schaller J.G., Talal N et., Winchester RJ.(1982). Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* . 25(11):1271-1277.

Références bibliographiques

Annexes



Lupus aigu : érythème œdémateux



Lupus aigu des doigts en Vespertilio



Lupus discoïde



Lupus aigu : érosions buccales

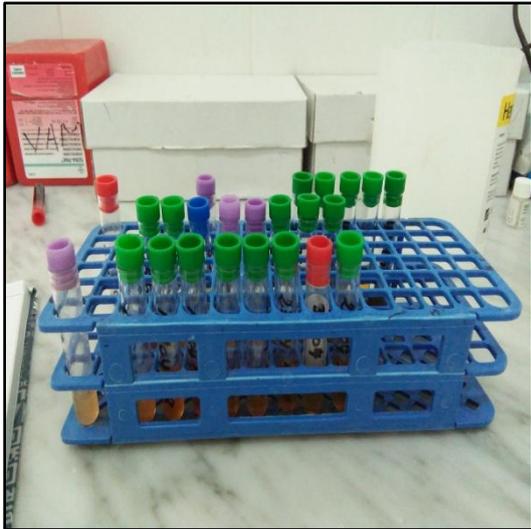


Atteinte articulaire de lupus



Alopécie en plaque

Les manifestations cliniques de lupus érythémateux systémique



Les échantillons de sérum



Centrifugeuse



Spectromètre



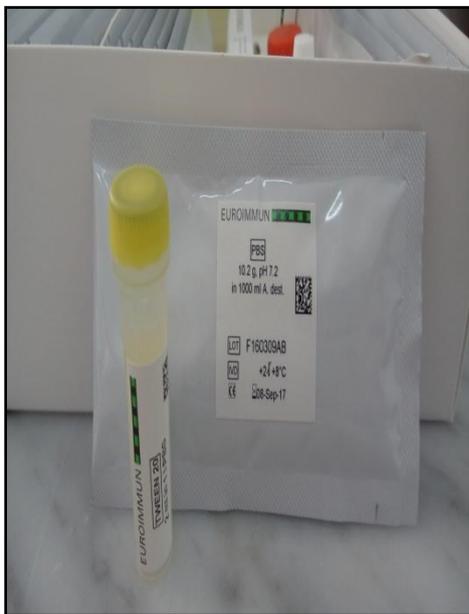
Une Plaque ELISA



Agitateur



Microscope à fluorescence



Paquet de sel PBS concentré



Glycérol de montage



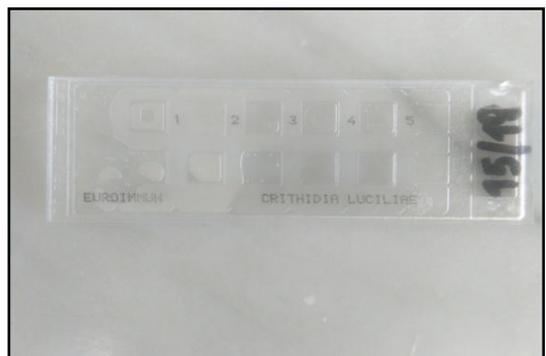
Le diluant de bleu d'EVENS



Les contrôles positifs et négatifs



Lame IFI Hep2



Lame IFI *Crithidia luciliae*

Matériel biologique utilisé pour la détection des auto-anticorps

Glossaire

Glossaire

-Adénopathies : une inflammation chronique des ganglions lymphatiques qui sont le point de rencontre des vaisseaux lymphatiques.

-Alopécie : est la diminution de la quantité de cheveux, ou de poils, pouvant aboutir à leur disparition.

- Cytopénies auto-immunes : une catégorie de pathologies liées à un taux insuffisant de certaines cellules du sang, de gravité variable.

-Dermatopolymyosite : est une forme aiguë de polymyosite qui est une maladie rare, se caractérisant par une inflammation et une dégénérescence des fibres constituant les muscles squelettiques (muscles des mouvements volontaires).

-Diabète de type 1 : est une maladie auto-immune dans laquelle le pancréas devient incapable de produire une quantité d'insuline suffisante pour réguler le taux de glucose dans le sang .

-Endocardite : une infection des valvules cardiaques.

-Hépatopathies auto-immune : une maladie inflammatoire chronique du foie de cause inconnue, pouvant survenir à tout âge. En l'absence de traitement, cette inflammation peut être responsable de nécrose, de fibrose et de cirrhose.

-Leucopénie : une diminution du nombre de leucocytes du sang à moins de 4.000 globules blancs par millimètre cube de sang.

-Maladies bulleuses : sont un groupe d'affections cutanées caractérisées cliniquement par une lésion élémentaire bulleuse : soulèvement arrondi ou polycyclique de l'épiderme rempli d'un liquide clair, séreux, dont la taille est supérieure à 5 mm.

-Myalgies : sont des douleurs qui touchent les muscles striés squelettiques.

-Myasthénie : La myasthénie est une maladie chronique qui entraîne une fatigue et un affaiblissement des muscles.

-Myocardite : une atteinte inflammatoire aiguë, subaiguë ou chronique du myocarde.

-Myosites : une atteinte inflammatoire musculo-squelettique. Elle touche les muscles striés.

-Oligoarthritis : si l'inflammation touche de 2 à 4 articulations en même temps.

-Ostéonécroses : la décomposition et la mort des tissus osseux.

-Péricardite : une inflammation du péricarde, la membrane qui enveloppe le cœur. Le péricarde est composé de deux feuillets qui délimitent en son sein une cavité habituellement vide.

-Polyarthrite : Inflammation simultanée de plusieurs articulations .

-polyarthrite rhumatoïde : est une maladie inflammatoire chronique qui affecte plusieurs articulations.

- **Polymyosite** : est une maladie rare, se caractérisant par une inflammation et une dégénérescence des fibres, constituant les muscles squelettiques (muscles des mouvements volontaires)

-Phlébo-thromboses : formation d'un caillot dans le réseau veineux profond des membres inférieurs.

-Pleurésie : une inflammation de la plèvre, la membrane recouvrant le poumon.

-Pancréatite : correspond à l'atteinte inflammatoire du pancréas pouvant aller jusqu'à la destruction de celui-ci (nécrose).

-Rétinite auto-immune : C'est l'inflammation de la rétine. Inflammation rare d'origine infectieuse se voit surtout chez les sujets immunodéprimés quand elle est d'origine infectieuse, ou néonatale

-Sclérodémie : est une maladie auto-immune , rare, d'origine inconnue, caractérisée par une augmentation du tissu cellulaire sous-cutané et parfois des tissus profonds.

-Splénomégalie : Augmentation de volume de la rate, organe situé en haut et à gauche de l'abdomen (ventre).

-Syndrome de Raynaud : un trouble de la circulation sanguine se manifestant par un engourdissement ou des douleurs des extrémités (le plus souvent les mains).

-Ténosynovites : est une inflammation d'un tendon, et de la gaine synoviale qui l'entoure.

-Thrombopénie : une diminution du nombre de plaquettes sanguines à moins de 150.000 par millimètre cube de sang.

-Thyroïdite d'Hashimoto : une affection inflammatoire causée par la présence d'anticorps sanguins anormaux et de lymphocytes qui s'attaquent aux cellules de la thyroïde.

-Vascularites primitives : l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins.

-Vespertilio : une variété de pathologie cutanée appartenant aux lupus érythémateux. Cette affection se traduit par une rougeur, accompagnée de plaques de peau, localisée sur les pommettes, la tranche du nez, le front, le cou et parfois la région du décolleté.

-Vitiligo : dermatose fréquente rencontrée plus souvent chez la femme, caractérisée par l'apparition de taches dépigmentées, blanchâtres, de localisation et de taille variables.

-Uvéite auto-immune : inflammation d'une partie ou de la totalité de l'uvée. Elle peut ainsi provoquer une rougeur au niveau de l'œil.

Résumé :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune dotée d'un grand polymorphisme clinique et caractérisé par la production d'une grande variété d'auto-anticorps dont certains ont un rôle pathogène direct. Notre étude vise à déterminer le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinico-biologiques des patients lupiques dans la région d'Alger Est. Il s'agit d'une étude transversale, portée sur 33 patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) colligés au niveau de l'Hôpital de Rouiba (EPH) au sein du laboratoire d'immunologie. La moyenne d'âge des patients de notre étude était de 35ans avec une prédominance féminine, un sex-ratio F/M de 10/01. Les AAN étaient positifs dans 100% des cas, les anti-DNAn dans 70%, les -SSA dans 52%, les anti RNP dans 42%, les SSB dans 24%, les Sm dans 24% et les Ribo dans 9% des cas. Le taux de positivité de ces auto- anticorps est proportionnel au titre des FAN. Les APL ont été détectés chez 18% des patients. L'atteinte articulaire (47%), cutanée (26%) et rénale (18%) sont les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. En analysant le profil des auto-Ac en fonction des différentes manifestations, nous avons établi des associations significatives entre les Ac anti-DNAn et l'atteinte rénale.

Mots clés : Le lupus érythémateux systémique, auto-anticorps, FAN, anti-DNA, atteinte rénal.

Abstract:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a wide clinical polymorphism and characterized by the production of a variety of autoantibodies, some of which have a direct pathogenic role. Our study aims to determine the immunological profile and the clinical and biological characteristics of lupus patients in the Algiers East region. This is a cross-sectional study focused on 33 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) collected at the Hospital of Rouiba (EPH) at the Laboratory of Immunology. The average age of the patients in our study was 35 years with a predominantly female sex ratio F/M 10/01. ANA were positive in 100% of cases, the anti-DNAn (70%), Anti-SSA (52%), Anti RNP (42%), SSB (24%), Sm (24%) Ribo (9%), the positivity rate of these self Ac is proportional to the title of FAN. APL was detected in 18% of patients. The joint involvement (47%), skin (26%), kidney (18%) are the most common initial clinical manifestations. By analyzing the profile of autoantibodies according to the different events, we have established significant associations between anti-DNAn antibodies and renal disease.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, auto-antibodies, FAN, anti-DNAn, renal disease.

الملخص

الذئبة الحمامية الجهازية (LES) هو مرض المناعة الذاتية له عدة أشكال سريرية تتميز بإنتاج مجموعة واسعة من الأجسام المضادة الذاتية ، وبعضها لها دور ممرض. تهدف دراستنا إلى تحديد ملامح المناعة ، بالإضافة إلى الخصائص الإكلينيكية البيولوجية لمرضى الذئبة في منطقة شرق الجزائر. هذه دراسة مستعرضة من 33 مريضاً يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية (LES) التي تم جمعها في مستشفى الرويبة (EPH) في مختبر علم المناعة. متوسط عمر المرضى في دراستنا 35 سنة مع هيمنة الإناث ، نسبة الجنس F/M من 10/01. كانت AAN إيجابية في 100٪ من الحالات ، ضد الحمض النووي (70 ٪) ، ضد SAA (52 ٪) ، ضد RNP (42 ٪) ، ضد SSB (24 ٪) ، ضد SM (24 ٪) ، ضد Ribo (9 ٪) ، فإن معدل التواجد لهذه الأجسام المضادة الذاتية يتناسب مع FAN. تم الكشف عن APLs في 18 ٪ من المرضى. تعتبر إصابات المفاصل (47 ٪) والجلدية (26 ٪) والكلى (18 ٪) هي المظاهر السريرية الأولية الأكثر شيوعاً. من خلال تحليل الملف التعريفي التلقائي وفقاً لمختلف المظاهر ، أنشأنا ارتباطات مهمة بين مكافحة DNA والضعف الكلوي.

الكلمات المفتاحية : الذئبة الحمامية الجهازية, الأجسام المضادة الذاتية, FAN , ومكافحة DNA , ضعف كلوي

