

RÉPUBLIQUE ALGERIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA-1-



FACULTÉ DE MÉDECINE.

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR
L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE
DES CONNECTIVITES**

Thèse d'exercice de fin d'études.

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Septembre 2017

Présentée par :

- OUKLI Zineb
- SADI Meriem

Devant le jury :

- Président : Pr. BOUCHEDOUB.Y Maître de conférences A en immunologie, CHU Blida.
- Examineurs :
 - Dr. MAHFOUDH.M Maître-assistant en microbiologie, CHU Blida.
 - Dr. RACHDI.N Assistante en immunologie, CHU Blida.
- Promotrice : Dr. BABA SACI.R Assistante en immunologie, CHU Blida.

Remerciements :

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

Ensuite, nous adressons un grand remerciement à notre encadreur *Dr.Ryma BABASACI* qui nous a aidées tout au long de cette thèse, pour sa disponibilité, sa patience et ses conseils.

Nous voudrions aussi exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus chaleureux au chef de laboratoire d'immunologie le Pr.MEGHLAOUI ainsi que tout le personnel du laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Universitaire Hassiba BEN BOUALI de Blida pour les informations utiles qu'ils nous ont fourni dans notre travail.

Nous tenons à remercier le Pr .Y. BOUCHEDOUB pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Nous sommes très reconnaissantes au Dr.MAHFOUDH et Mme RACHDI d'avoir examiner notre travail et fait partie de ce jury.

Nous exprimons aussi notre gratitude à Mlle MEZGHICHE Ikram pour l'aide qu'elle nous a apporté lors de notre travail.

Nous remercions aussi notre chef de département de pharmacie Pr.BELLOUNI ainsi que son adjoint Dr.MAHFOUDH.

Enfin, nous adressons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidé des près ou de loin à réaliser ce travail.

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inshallah.

Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude et vous protège de tout mal.

A ma chère sœur Hadjer, mes frères Anis et Youcef, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Merci pour tout ...

A ma tante Kheira et son époux AMEUR MOUSSA Rachid qui m'ont aidé et encouragé tout le long de mon cursus.

A mes cousines : Yasmine, Khadidja Meriem, Sara, Doha merci pour votre présence et encouragements.

A ma grande famille, mes oncles et mes tantes. Vous avez toujours été présents pour les bons conseils, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie.

A ma binôme et ma meilleure amie Meriem avec qui j'ai passé de très bons moments ... merci pour ton aide et ta compréhension.

A la mémoire de ma défunte et chère grand-mère que Dieu bénisse son âme.

Zineb

Dédicace :

A la mémoire de ma défunte et chère tante Zoubida,

Je dédie ce modeste travail;

A la plus belle créature que Dieu à créée sur terre, à cette source de tendresse, de patience et de générosité à ma mère BOUZERAR Halima qui m'a aidé, soutenu et encouragé à aller de l'avant dans les moments les plus critiques, Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et l'expression de ma gratitude et mon profond amour; ainsi qu'à mon très cher père Boualem.

A mon futur époux Hocine BEN AZZOUG, pour son aide, son soutien et sa compréhension.

A mes deux familles BOUZERAR et SADI, ma grande tante Saliha, ma grand-mère Fatma, mes tantes et oncle, à tous mes cousins et toutes mes cousines ainsi qu'à ma chère binôme et ma meilleure amie : Zineb OUAKLI et mes amies intimes : Inaam et Romaissa.

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

Meriem

Table des matières:

I	Introduction	2
II	Revue de la littérature	4
II.1	Auto-immunité	4
II.1.1	Définition	4
II.1.2	Tolérance et rupture de tolérance	4
II.1.2.1	Tolérance immunitaire	4
II.1.2.1.1	Tolérance centrale	4
II.1.2.1.2	Tolérance périphérique	7
II.1.2.2	Rupture de tolérance	7
II.2	Maladies auto-immunes	8
II.2.1	Définition	8
II.2.2	Classification	8
II.2.3	Facteurs prédisposés à la survenue	9
II.2.3.1	l'âge	9
II.2.3.2	Sexe	9
II.2.3.3	Facteurs génétiques	10
II.2.3.4	Facteurs environnementaux	11
II.2.4	Les auto-anticorps	14
II.3	Les connectivites	16
II.3.1	Polyarthrite rhumatoïde	16
II.3.1.1	Définition	16
II.3.1.2	Epidémiologie	16
II.3.1.3	Physiopathologie	16
II.3.1.4	Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde	19
II.3.1.5	Examen radiologique	20
II.3.1.6	Examens de biologie	21
II.3.1.7	Traitement	22
II.3.2	Le syndrome de Gougerot-Sjögren	23
II.3.2.1	Définition	23
II.3.2.2	Epidémiologie	24
II.3.2.3	Physiopathologie	24
II.3.2.4	Diagnostic	26
II.3.2.5	Diagnostic différentiel	29

II.3.2.6	Traitement	29
II.3.3	Lupus erythemateux systemique	30
II.3.3.1	Définition	30
II.3.3.2	Données épidémiologiques	30
II.3.3.3	Physiopathologie	31
II.3.3.4	Symptomatologie clinique.....	33
II.3.3.5	Diagnostic du lupus systémique	34
II.3.3.6	Les autoanticorps au cours du lupus	35
II.3.3.7	Traitement	35
II.3.4	La sclérodermie	36
II.3.4.1	Definition.....	36
II.3.4.2	Epidemiologie	36
II.3.4.3	La physiopathologie	37
II.3.4.4	Manifestations cliniques	38
II.3.4.5	Classification et critere de diagnostique de la sclerodermie systemique ..	39
II.3.4.6	Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie	41
II.3.5	Myosites auto immunes	42
II.3.5.1	Définition	42
II.3.5.2	Epidémiologie	42
II.3.5.3	Physiopathologie	42
II.3.5.4	Manifestations cliniques communes	44
II.3.5.5	Examens cliniques	45
II.3.5.6	Myosites et auto-anticorps	46
II.3.5.7	Traitement	47
II.3.6	Syndromes des anti-phospholipides	48
II.3.6.1	Définition.....	48
II.3.6.2	Epidemiologie	48
II.3.6.3	Physiopathologie	48
II.3.6.4	Manifestations cliniques.....	50
II.3.6.5	Criteres de diagnostic	51
II.3.6.6	Les auto anticorps au cours du SAPL	51
II.3.7	Connectivites mixtes.....	52
II.3.7.1	Définition	52
II.3.7.2	Epidémiologie	52

II.3.7.3	Physiopathologie	52
II.3.7.4	Clinique	52
II.3.7.5	Diagnostic	53
II.3.7.6	Diagnostics différentiels	55
III	Matériels et méthodes	58
III.1	Matériel	58
III.1.1	Matériels biologiques	58
III.1.1.1	Populations étudiées	58
III.1.1.2	Critères d'inclusion	58
III.1.1.3	Critères de non inclusion	58
III.1.1.4	Recueil des données	58
III.1.2	Matériels non biologiques	58
III.1.2.1	Fiche de renseignement	58
III.1.2.2	Tubes de prélèvement	59
III.1.2.3	Appareillages.....	59
III.1.2.4	Reactifs	59
III.1.2.5	Consommables	59
III.2	Méthodes	59
III.2.1	Immunofluorescence indirect IFI.....	59
III.2.1.1	Principe	59
III.2.1.2	Résultats et interprétations	61
III.2.1.3	Applications	62
III.2.1.4	Avantages et inconvénients	62
III.2.1.5	Mode opératoire	62
III.2.2	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (Elisa)	62
III.2.2.1	Principe	63
III.2.2.2	Résultats et interprétations	64
III.2.2.3	Applications	64
III.2.2.4	Avantages et inconvénients.....	65
III.2.3	Technique d'immunomarquage (immuno-blot)	65
III.2.3.1	Principe	65
III.2.3.2	Résultats et interprétations	65
III.2.3.3	Application	66
III.2.3.4	Avantages et inconvénients	66

III.2.3.5	Mode opératoire	66
III.2.4	Teste d'agglutination	67
IV	Résultats et discussion	69
IV.1	Répartition selon le sexe	69
IV.2	Répartition des patients avec AAN+ selon la tranche d'âge	70
IV.3	Répartition des patients selon le service	71
IV.4	Répartition des patients selon l'aspect des AAN	72
IV.5	Répartition des patients selon le type d'anticorps	73
IV.6	Répartition des patients selon le type de la maladie	74
	Conclusions.....	92

Liste des figures :

Figure 1:Schéma bilan des sélections thymiques	4
Figure 2: Différenciation centrale thymique des LT	5
Figure 3: Développement et tolérance des cellules B dans la moelle osseuse	6
Figure 4 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	17
Figure 5: Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	18
Figure 6: Agrandissement bilatéral marqué de la glande parotïde	23
Figure 7 : Xérophtalmie au cours de SGS	25
Figure 8: Xérostomie au cours de SGS.....	25
Figure 9: Diagnostic de l'œil sec par la coloration au vert de Lissamine	26
Figure 10: Ailes de papillon au cours du LES	30
Figure 11: La physiopathologie de lupus	31
Figure 12: Le rôle auto-anticorps d'isotype IgE au cours du LES	32
Figure 13: Symptomatologie clinique au cours du LES	33
Figure 14: Visage de patients sclérodermiques nez pincé, disparition des plis	36
Figure 15: La physiopathologie de la sclérodermie	37
Figure 16: Phénomène de Raynaud	38
Figure 17: Ulcère pulpaire	38
Figure 18: Evaluation de l'extension cutanée selon le score de Rodnan modifié	38
Figure 19: Critère de classification des formes débutante de sclérodermie systémique (d'après EC LeRoy et coll , 2001)	39
Figure 20: Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII.....	43
Figure 21: Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII	44
Figure 22: Activation du système par les anti- β 2-GPI	49
Figure 23: Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) associé aux phospholipides de membrane en cas d'absence d'annexine V.....	49
Figure 24: Principe de l'IFI.....	60
Figure 25: Cellule Hep2.....	60
Figure 26: Principe d'ELISA	63
Figure 27: Principe de la Réaction d'agglutination au LATEX	67
Figure 28: Principe de la réaction de Waaler Rose.....	68
Figure 29: Répartition des patients selon le sexe	69
Figure 30: Répartition des patients selon le sexe	70
Figure 31: Répartition des patients selon le service	71
Figure 32: Répartition des patients selon l'aspect des AAN.....	72
Figure 33: Répartition des patients selon le type d'auto-anticorps	73
Figure 34: Répartition des patients lupique selon le sexe	76
Figure 35: Associations des auto-anticorps au cours du LES	78
Figure 36: Les auto-anticorps spécifiques du lupus	77
Figure 37: Les auto-anticorps spécifiques d'un SS	81
Figure 38: Les auto-anticorps spécifiques au cours d'une PR	83
Figure 39: Les auto-anticorps spécifiques au cours de la sclérodermie.....	85
Figure 40: Répartition des patients selon le sexe	86
Figure 41: Répartition des patients selon le type de SAPL.....	87

Figure 42: Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides	87
Figure 43: Répartition des patients selon le sexe	88
Figure 44: Répartition des patients selon le sexe	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Associations HLA et maladies	10
Tableau 2 :Le mimétisme moléculaire au cours des connectivites	12
Tableau 3 :Mécanisme de déclenchement de certaines connectivites par les médicaments	13
Tableau 4: Facteurs favorisant le déclenchement de certaines connectivites	14
Tableau 5: Les principaux auto-anticorps dans les connectivites	15
Tableau 6: Critères de classification proposés par l'ACR /EULAR au cours de la PR	20
Tableau 7: Examen immunologiques au cours de la PR.....	21
Tableau 8: Examens cliniques au cours de SGS	27
Tableau 9: Critères de diagnostic de l'SICCA	28
Tableau 10: Symptomatologie clinique au cours du LES	33
Tableau 11: Critères de diagnostic proposés par l'ARA au cours du LES	34
Tableau 12: Les auto-anticorps au cours du LES	35
Tableau 13 Critères de classification de l'ACR/EULAR pour la sclérodermie (2013)	40
Tableau 14: Critères révisés de classification des myopathies inflammatoires idiopathiques proposés par Troyanov et Targoff (2005)	45
Tableau 15: Les auto-anticorps spécifiques des myosites	46
Tableau 16: Critères de Sydney révisés (2006) de classification du SAPL	51
Tableau 17: Les auto anticorps au cours du SAPL	51
Tableau 18: Diagnostic de la connectivite mixte	54
Tableau 19: Diagnostic différentiel au cours de la connectivite mixte	55
Tableau 20: Avantages et inconvénients de l'Immunofluorescence indirect (IFI).....	62
Tableau 21: Applications de l'ELISA	64
Tableau 22: Avantage et inconvénients de l'ELISA	65
Tableau 23: Avantages et inconvénients de l'ImmunoBlot.....	66
Tableau 24: La moyenne d'âge.....	70
Tableau 25: Répartition des patients selon le type de la maladie	74
Tableau 26: Fréquence des maladies.....	75
Tableau 27: Les auto-anticorps au cours du lupus.	77
Tableau 28: Répartition des patients selon le sexe	79
Tableau 29: Les auto-anticorps au cours d'un SS.	80
Tableau 30: Les auto-anticorps spécifiques d'un SS.	80
Tableau 31: Répartition des patients selon le sexe.....	82
Tableau 32: Les auto-anticorps au cours d'une PR	83
Tableau 33: Répartition des patients selon le sexe.....	84
Tableau 34: Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie.	85
Tableau 35: Sexe ratio au cours des connectivites.....	90
Tableau 36: La fréquence des AAC au cours des connectivites.....	92

Liste des abréviations:

AAN: Anticorps anti-nucléaire

Ac: Anticorps

ACPA: Anti-citrullinated protein antibodies

ACR: American College of Rheumatology

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ADNdb: Acide Désoxyribonucléique double brin

ADNsb: Acide Désoxyribonucléique simple brin

AECG: American European Consensus Group

Ag: Antigène

AIRE: AutoImmune REgulator

APECED: autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy

APL: Anticorps antiphospholipides

ARN: Acide ribonucléique

BAFF: B-cell Activating Factor

BAVc: Bloc Auriculo-Ventriculaire congénital

BCR: B Cells Receptor

Blys: B lymphocyte stimulator

CDp: Cellules Dendritiques plasmacytoïdes

CI: Complexes Immuns

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV: Cyto Mégalo Virus

CPA: Cellules présentatrices de l'antigène

CRP: C-Reactive Protein

CV: Cardiovasculaire

DAMPs: Damage Associated Molecular Patterns

DM: Dermatomyosite

DNMTs: ADN méthyltransférases

DP: Double positive

EBV: Epstein Barr Virus

ELISA: Enzyme-Linked immunosorbent assay

ENA: Extracble Nuclear Antigens

EULAR: European League Against Rheumatism.

FAN: Facteur Anti-Nucléaire

Foxp3: forkhead box P3

FR: Facteur Rhumatoïde

Hep2: Cellules de carcinome laryngé humain

HLA: Human Leucocytes Antigen

HTLV-1: Human T-cell leukemia virus

IF: Immunofluorescence

IFI: Immunofluorescence indirecte

IFN α : Interferon α

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IPEX: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome

LB: Lymphocyte B

LcT: Lymphocyte T cytotoxique

LDC: Lupus Discoïde Chronique

LED: Lupus Erythémateux Disséminé

LES: Lupus Erythémateux Systémique

LT: Lymphocytes T

MAI: Maladie Auto-Immune

MCJ: La jonction corticale-médullaire

MII: Myopathie inflammatoire idiopathique

NETs: Neutrophil extracellular traps

NFS: Numération Formule Sanguine

OSS: Ocular Staining Score

PCNA: Proliferating Cell Nuclear Antigen

PM: Polymyosite

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

RAG: Recombination-activating genes

RI: Réaction Immunitaire

RNP: Ribonucleoprotein

SAPL: Syndrome anti-phospholipide

ScS: Sclérodémie Systémique

SEP: Sclérose En Plaque

SGS: Syndrome de Gougerot-Sjogren

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SM: Smith

SP: Simple positive

SS: Syndrome de Sjögren

TCK: Temps de Céphaline Kaolin

TCR: T-Cell Receptor

TF: Facteur tissulaire

Th: T helper.

TLR: Toll Like Receptors

UV: Ultra-Violet

VHC: Virus hépatite C

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

VS: Vitesse de Sédimentation

β2GPI: β2glycoproteinI

Glossaire :

AIRE : Facteur de transcription codé par le gène AIRE (autoimmune regulator , régulateur de l'auto-immunité), qui permet l'expression d'antigènes de tissus périphériques par les cellules épithéliales thymiques et qui est essentiel à la délétion (sélection négative) des cellules T spécifiques de ces antigènes. Des mutations de AIRE entraînent le syndrome polyendocrine auto-immun de type 1 (APS-1, auto-immune polyendocrine syndrome type 1).

Anergie : Absence de réponse à une stimulation antigénique. L'anergie des lymphocytes (également appelée anergie clonale) est l'incapacité des clones de lymphocytes T ou B à réagir à un antigène ; elle constitue l'un des mécanismes de maintien de la tolérance immunitaire aux antigènes du soi. En clinique, l'anergie fait référence à un manque de réactions cutanées d'hypersensibilité retardée dépendant des lymphocytes T à des antigènes courants.

Anticorps : Type de molécule glycoprotéique, également appelé immunoglobuline (Ig), produit par les lymphocytes B, qui se lie aux antigènes, souvent avec un degré élevé de spécificité et une forte affinité. L'unité structurale de base d'un anticorps est composée de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques. Les régions variables aminotermiales des chaînes lourdes et légères forment les sites de liaison aux antigènes, tandis que les régions constantes carboxyterminales des chaînes lourdes interagissent de manière fonctionnelle avec d'autres molécules du système immunitaire. Chez tout individu, il existe des millions d'anticorps différents, chacun d'entre eux présentant un site de liaison à l'antigène unique. Les anticorps sécrétés assurent différentes fonctions effectrices, notamment la neutralisation des antigènes, l'activation du complément et la destruction des microbes par activation de leucocytes.

Antigène : Molécule qui se lie à un anticorps ou à un TCR. Les antigènes susceptibles de se lier aux anticorps appartiennent à toutes sortes de molécules. Les TCR ne se lient qu'à des fragments peptidiques de protéines associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ; le ligand peptidique et la protéine native dont il dérive sont appelés antigènes des lymphocytes T.

Autoanticorps : Anticorps spécifique d'un antigène du soi. Les autoanticorps peuvent provoquer des lésions cellulaires et tissulaires, et sont produits en excès dans différentes maladies auto-immunes systémiques, comme le lupus érythémateux disséminé.

Auto-immunité : Réponse du système immunitaire adaptatif aux antigènes du soi qui survient en cas de défaillance des mécanismes de tolérance au soi.

Chimiokines : Grande famille de cytokines structurellement homologues et de faible poids moléculaire stimulant le déplacement des leucocytes et régulant la migration des leucocytes du sang vers les tissus.

Complément : Système de protéines du sérum et de surface cellulaire qui interagissent les unes avec les autres, ainsi qu'avec d'autres molécules du système immunitaire pour générer des effecteurs importants des réponses

immunitaires innées et adaptatives. La voie classique, la voie alternative et la voie des lectines du système du complément sont activées respectivement par des complexes antigène-anticorps, des surfaces microbiennes et des lectines plasmatiques qui se lient aux microbes, et consistent en une cascade d'enzymes protéolytiques qui génèrent des médiateurs inflammatoires et des opsonines. Les trois voies aboutissent à la formation d'un complexe lytique terminal commun qui s'insère dans les membranes cellulaires.

Complexe du récepteur d'antigène des lymphocytes B (BCR, *B-cellreceptor*) : Complexe multiprotéique exprimé à la surface des lymphocytes B qui reconnaît l'antigène et transmet (transduit) des signaux activateurs dans la cellule. Le complexe du BCR comprend des Ig membranaires, responsables de la liaison à l'antigène, et des protéines Iga et Igβ associées qui déclenchent la signalisation.

Complexe immunitaire : Complexe multimoléculaire de molécules d'anticorps liées à un antigène. Comme chaque molécule d'anticorps possède un minimum de deux sites de liaison à l'antigène et que de nombreux antigènes sont multivalents, la taille des complexes immunitaires peut être extrêmement variable. Les complexes immunitaires activent les mécanismes effecteurs de l'immunité humorale, notamment la voie classique du complément ainsi que des phagocytes par leurs récepteurs de Fc. Le dépôt de complexes immunitaires circulants sur la paroi des vaisseaux sanguins, dans les glomérules rénaux et dans les synoviales articulaires peut entraîner de l'inflammation et des maladies.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : Grand locus génétique (sur le chromosome 6 humain et le chromosome 17 de la souris) qui comprend des gènes hautement polymorphes codant les molécules liant des peptides. L'association peptide-CMH est reconnue par les lymphocytes T. Le locus CMH comprend également des gènes codant des cytokines, des protéines du complément et des molécules impliquées dans l'apprêtement des antigènes.

Cytokines : Protéines produites par de nombreux types cellulaires différents qui interviennent dans les réactions inflammatoires et immunitaires. Les cytokines sont des médiateurs principaux de communication entre les cellules du système immunitaire.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) : Méthode de quantification d'un antigène immobilisé sur une surface solide ; elle requiert un anticorps spécifique couplé de manière covalente à une enzyme. La quantité d'anticorps qui se lie à l'antigène est proportionnelle à la quantité d'antigène présent. Cette quantité est déterminée par spectrophotométrie qui mesure la conversion d'un substrat incolore en un produit coloré par l'enzyme couplée à l'anticorps.

Épitope : Portion spécifique d'un antigène macromoléculaire auquel se lie l'anticorps. Dans le cas d'un antigène protéique reconnu par un lymphocyte T, un épitope est la portion peptidique qui se lie à une molécule du CMH pour être reconnue par le TCR. Synonyme de déterminant.

Ignorance clonale : Absence de réponse des lymphocytes ; les antigènes du soi sont ignorés par le système immunitaire, même si les lymphocytes spécifiques de ces antigènes restent viables et fonctionnels.

Immunité adaptative : Immunité déclenchée par les lymphocytes et stimulée par l'exposition à des agents infectieux. Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative est caractérisée par une spécificité fine pour des macromolécules distinctes et une « mémoire », qui est la capacité à réagir plus fortement à des expositions répétées au même germe. L'immunité adaptative est dite aussi spécifique ou acquise.

Immunité humorale : Type de réponse immunitaire adaptative assurée par les anticorps qui sont produits par les lymphocytes B. L'immunité humorale est le principal mécanisme de défense contre les microbes extracellulaires et leurs toxines.

Immunité innée : Protection anti infectieuse par des mécanismes existant déjà au moment de la survenue de l'infection, capable de réponses rapides contre les microbes et réagissant d'une façon pratiquement identique en cas d'infections répétées. Le système immunitaire inné comprend les barrières épithéliales, les cellules phagocytaires (neutrophiles, macrophages), les cellules NK, le système du complément et des cytokines ; celles ci, produites essentiellement par des cellules dendritiques et des phagocytes mononucléaires, régulent et coordonnent les nombreuses activités des cellules de l'immunité innée.

Immunofluorescence : Technique permettant la détection d'une molécule au moyen d'un anticorps marqué par un fluorochrome. Par exemple, en microscopie de fluorescence, les cellules qui expriment un antigène de surface particulier peuvent être colorées à l'aide d'un anticorps conjugué à la fluorescéine et spécifique de l'antigène, puis visualisées au microscope à fluorescence.

Inflammation : Réaction complexe de tissu vascularisé à une infection, une toxine ou à une lésion tissulaire qui implique une accumulation extravasculaire de protéines plasmatiques et de leucocytes. Une inflammation aiguë est une conséquence fréquente de réponses immunitaires innées, des réponses immunitaires adaptatives locales pouvant aussi induire de l'inflammation. Alors que celle-ci exerce une fonction protectrice en contrôlant les infections et en favorisant la cicatrisation des tissus, elle peut également être à l'origine de lésions tissulaires et de maladies.

Interferons (IFN) : Cytokines capables d'interférer (d'où leur nom) dans le processus infectieux des virus, de bloquer leur réplication intracellulaire. L'IFN- γ , en activant les macrophages, les rend plus efficaces dans l'élimination des microbes phagocytés. Les IFN de type I induisent une résistance à l'infection virale et la réplication (état antiviral) ; ils comprennent plusieurs formes d'IFN- α et une forme d'IFN- β .

Interleukines (IL) : Nombreuses cytokines nommées avec un suffixe numérique de manière plus ou moins séquentielle dans l'ordre de leur découverte ou de leur caractérisation moléculaire (par exemple, l'interleukine 1, l'interleukine 2). Certaines cytokines ont été initialement nommées sur base de leurs activités biologiques et n'ont pas reçu la désignation d'interleukine.

Lymphocyte : Type de cellule présente dans le sang, les tissus lymphoïdes et presque tous les organes. Il exprime des récepteurs d'antigènes et assure les réponses immunitaires. Les lymphocytes comprennent les lymphocytes B et T (les cellules de l'immunité adaptative) et les cellules NK, qui assurent certaines réponses immunitaires innées.

Maladie auto-immune : Maladie provoquée par une rupture de la tolérance au soi, entraînant une réponse du système immunitaire adaptatif contre les antigènes du soi, qui déclenche des lésions cellulaires et tissulaires. Les maladies auto-immunes peuvent être spécifiques d'organes (par exemple, la thyroïdite ou le diabète) ou systémiques (par exemple, le lupus érythémateux disséminé).

Migration lymphocytaire : Passage des lymphocytes de la circulation sanguine vers les tissus.

Mimetisme moléculaire : Mécanisme inducteur d'auto-immunité qui est déclenché par un agent microbien contenant des antigènes imitant des antigènes du soi, de manière telle que les réponses immunitaires contre ce microbe entraînent des réactions contre les tissus du soi.

Molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : Protéine membranaire hétérodimérique codée dans le locus du CMH qui présente des peptides aux lymphocytes T. Deux types de molécules du CMH se distinguent par leur structure. Les molécules du CMH de classe I sont présentes sur la plupart des cellules nucléées, se lient aux peptides provenant des protéines cytosoliques et sont reconnues par les lymphocytes T CD8+. Les molécules du CMH de classe II sont présentes principalement sur les cellules présentatrices d'antigène professionnelles, les macrophages et les lymphocytes B ; elles se lient des peptides provenant de protéines endocytées et sont reconnues par les lymphocytes T CD4+.

Polyarthrite rhumatoïde : Maladie auto-immune caractérisée principalement par des lésions inflammatoires des articulations et parfois par une inflammation des vaisseaux sanguins, des poumons et d'autres tissus. Des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B activés et des plasmocytes sont retrouvés dans la synoviale (membrane autour de l'articulation) enflammée ; de nombreuses cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1 et le TNF, sont présentes dans le liquide synovial (articulaire).

Sélection négative : Processus par lequel les lymphocytes en développement qui expriment des récepteurs d'antigène spécifiques d'antigènes du soi sont éliminés, contribuant ainsi au maintien de la tolérance au soi. La sélection négative des lymphocytes T au cours de leur développement (thymocytes) est la mieux comprise. Elle repose sur la liaison à haute avidité d'un lymphocyte T immature avec des molécules du CMH du soi liées à des peptides du soi se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène dans le thymus, entraînant la mort apoptotique du lymphocyte T.

Sélection positive : Processus par lequel les lymphocytes T en développement dans le thymus (thymocytes), dont les TCR se lient aux molécules du CMH du soi, échappent à la mort cellulaire programmée, tandis que les thymocytes dont les récepteurs ne reconnaissent pas les molécules du CMH du soi meurent. La sélection positive fait que les lymphocytes T matures sont restreints par les molécules du CMH du soi, que les lymphocytes TCD8+ sont spécifiques des complexes associant les peptides et les molécules du CMH de classe I, et que les lymphocytes T CD4+ sont spécifiques des complexes formés de peptides et de molécules du CMH de classe II.

Serologie : Étude des anticorps sanguins (sériques) et de leur réaction avec les antigènes. Le terme « sérologie » est souvent utilisé pour faire référence au diagnostic des maladies infectieuses par la détection des anticorps spécifiques d'un microbe dans le sérum.

Serum : Liquide exempt de cellules qui reste après la coagulation du sang. Le plasma contient en plus les facteurs de la coagulation. Les anticorps sanguins se trouvent dans le sérum.

Système immunitaire : Molécules, cellules, tissus et organes qui agissent collectivement pour assurer une immunité, ou une protection, contre des organismes étrangers.

Tolérance au soi : Absence de réponse du système immunitaire adaptatif aux antigènes du soi, provenant principalement de l'inactivation ou de la mort des lymphocytes auto réactifs suite à leur exposition à ces antigènes. La tolérance au soi est une caractéristique essentielle du système immunitaire normal ; l'altération de la tolérance au soi provoque les maladies auto-immunes.

Tolérance centrale : Forme de tolérance au soi induite dans les organes lymphoïdes primaires (« centraux ») se produisant à la suite de la reconnaissance des antigènes du soi par les lymphocytes auto réactifs, conduisant à leur mort ou à leur inactivation. La tolérance centrale empêche l'émergence de lymphocytes possédant des récepteurs de haute affinité pour les auto antigènes ubiquitaires présents dans la moelle osseuse ou le thymus.

Tolérance périphérique : Absence de réponse à des antigènes du soi qui sont présents dans les tissus périphériques, mais généralement pas dans les organes lymphoïdes primaires (ou centraux). La tolérance périphérique est induite soit par la reconnaissance des antigènes en absence de quantité adéquate de molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes, soit par une stimulation persistante et répétée par ces antigènes du soi.

Virus d'Epstein-Barr (EBV) : Virus à ADN double brin de la famille des virus herpès ; il est l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse et peut être associé à certaines affections malignes des lymphocytes B et au carcinome du nasopharynx. L'EBV infecte les lymphocytes B et certaines cellules épithéliales en se liant de manière spécifique à CR2 (CD21).

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : Agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Le VIH est un rétrovirus qui infecte différents types cellulaires, notamment les lymphocytes T auxiliaires exprimant CD4, les macrophages et les cellules dendritiques, et qui détruit progressivement et de manière chronique le système immunitaire.

INTRODUCTION

I INTRODUCTION:

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. Ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes qui comprennent les vascularites et les connectivites. [1]

Nous étudierons dans cette thèse plus particulièrement les connectivites qui sont des maladies inflammatoires systémiques parmi lesquelles on distingue : La polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le syndrome sec, la sclérodermie, les myosites auto-immunes, et le syndrome de Sharp. Au cours de ces maladies, l'auto-anticorps est distribué dans différents organes [2]

Les manifestations cliniques des connectivites sont souvent polymorphes, ce qui peut rendre le diagnostic de ces affections particulièrement complexe. Ces maladies ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, notamment les examens immunologiques qui sont indispensables pour distinguer les connectivites les unes des autres par la détection d'auto-anticorps spécifiques de chaque connectivite et leur identification : anti-nucléaires (solubles et non solubles), antienzymes cytoplasmiques, anti phospholipides, et les facteurs rhumatoïdes. [3]

Notre travail s'est déroulé au sein de Laboratoire d'Immunologie au niveau du centre hospitalier universitaire Hassiba Ben Bouali à Blida .Dans lequel nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive portée sur 500 patients exprimant des AAN, recrutés du 1^{er} janvier 2012 jusqu'au 31 décembre 2015 dans le but d'évaluer l'intérêt des autos anticorps dans le diagnostic des connectivites et de déterminer la fréquence des auto-anticorps spécifiques de chaque connectivite.

REVUE DE LA LITTERATURE

II Revue de la littérature :

II.1 Auto-immunité:

II.1.1 Définition:

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de défense qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis des constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune (MAI), qui peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. (Ag) [4]

II.1.2 Tolérance et rupture de tolérance :

II.1.2.1 Tolérance immunitaire :

La tolérance immunitaire est définie comme un état physiologique acquis où le système immunitaire ne réagit pas contre les composants du soi.

II.1.2.1.1 Tolérance centrale :

A. Lymphocytes T :

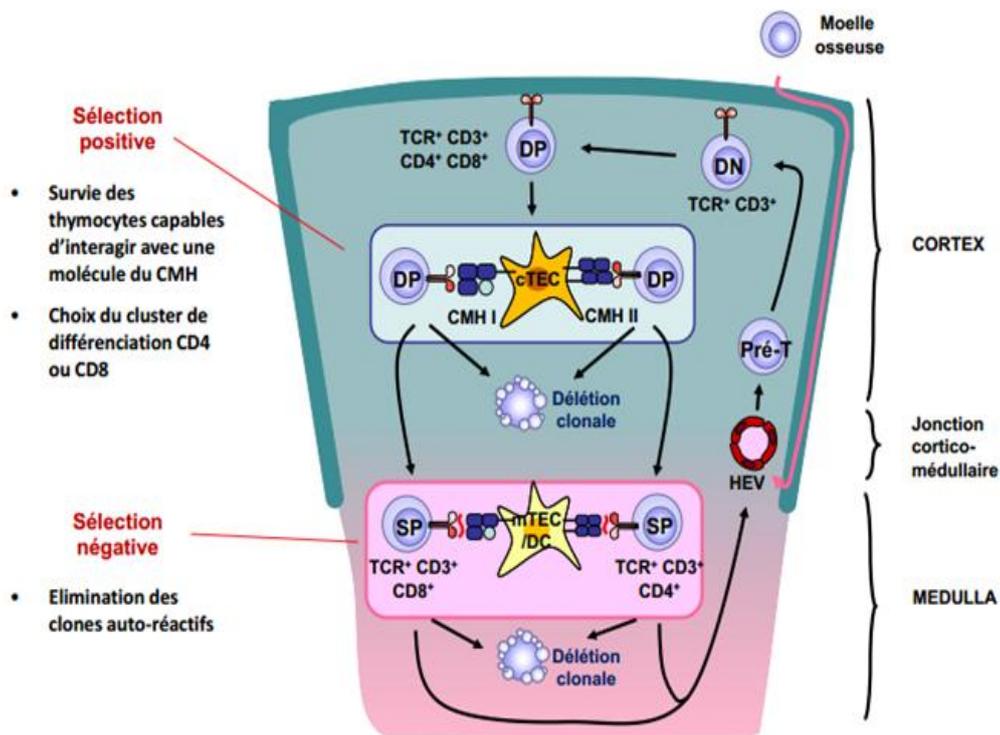


Figure 1: Schéma bilan des sélections thymiques. [4]

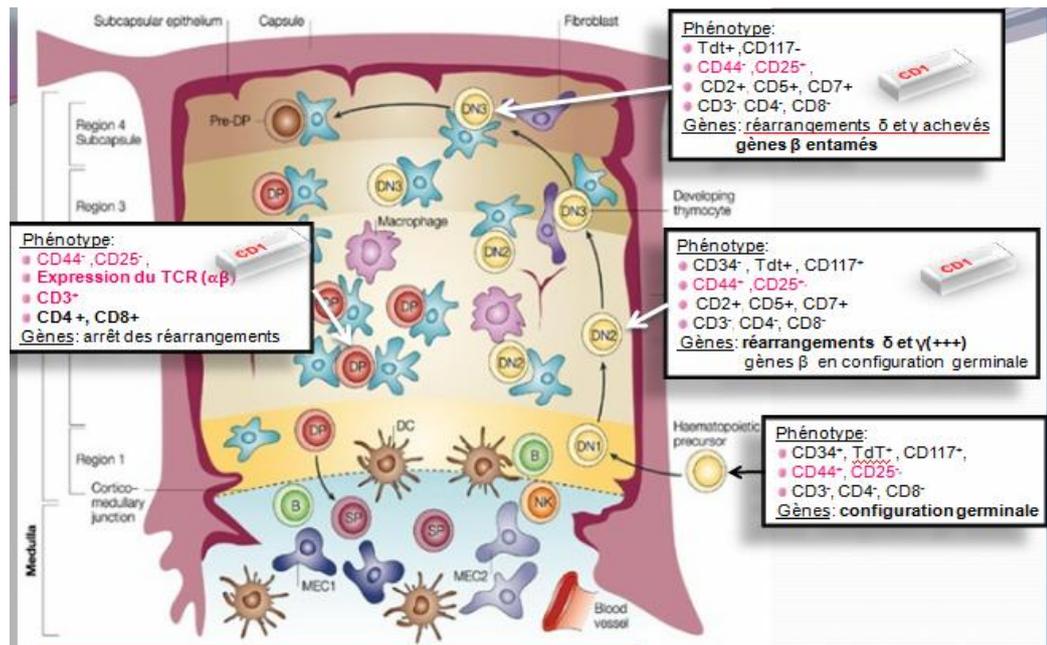


Figure 2: Différenciation centrale thymique des LT. [4]

a) La sélection positive :

Les pré-thymocytes dérivés de la moelle osseuse entrent dans le thymus à travers les vaisseaux sanguins situés à la jonction corticale-médullaire (MCJ) puis migrent vers la zone corticale sous l'action CCL25/CCR9.

Les premiers pro-géniteurs de cellules T sont définis comme CD4 et CD8 double négatif (DN) qui peuvent être subdivisés par des expressions CD44 et CD25 dans les cellules : DN1 (CD44 + CD25-), DN2 (CD44 + CD25 +), DN3 (CD44-CD25 +) et DN4 (CD44-CD25-). A ce stade la génération du récepteur T-Cell Receptor TCR est initiée, par recombinaison de la chaîne β du TCR. Les signaux transmis par TCRβ recombinaison avec succès sont suivis d'une progression vers le stade CD4 et CD8 double positif (DP) qui augmentent l'expression de CCR7.

Les cellules DP ensuite finalisent la génération de TCR en réarrangeant leur chaîne alpha TCR ainsi le TCR complet est exprimé sur la surface de la cellule et testé pour sa capacité à interagir avec des molécules endogènes de complexe d'histocompatibilité majeure (MHC). Les cellules qui ne peuvent pas interagir convenablement avec les molécules du CMH (Forte affinité, ou absence d'interaction) par leur TCR meurent [19]. En revanche, les cellules DP positivement sélectionnées sont induites pour exprimer CD69 et se différencient en cellules CD4 ou CD8 positives (SP) selon le type de CMH avec lequel ils ont interagi (CD4+ pour CMH2, CD8+ pour CMH1). [4]

b. La Sélection négative :

Les cellules (SP) exprimant le CCR7 qui permet leur migration vers la zone cortico-médullaire (par contact avec le chimiokine CCL19), où les cellules dendritiques captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales médullaires (AIRE) et les présentent via leurs CMH aux thymocytes (SP). Cela entraîne la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi. [5]

- le gène AIRE (AutoImmune REgulator) présent dans les cellules épithéliales thymiques médullaires est indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires par transcription d'une large sélection des gènes spécifique d'organes qui créent des protéines exprimées dans les tissus périphériques, créant une ombre immunologique dans le thymus. [6]

B. Lymphocytes B :

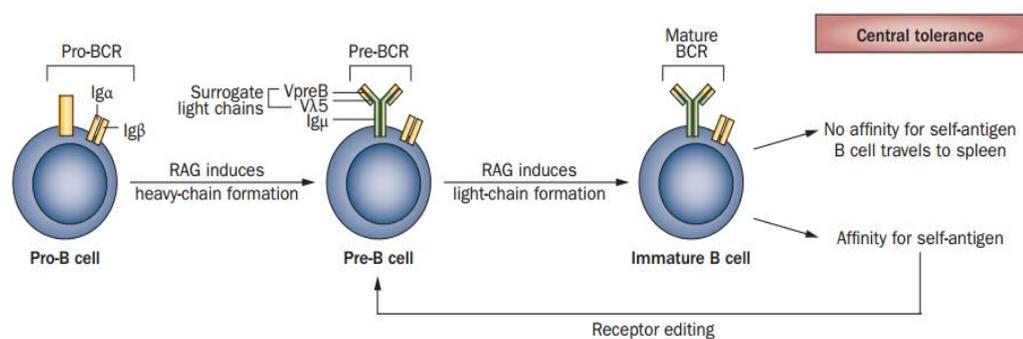


Figure 3: Développement et tolérance des cellules B dans la moelle osseuse. [7]

La tolérance centrale des LB se fait dans la moelle osseuse, au cours de leur maturation

- L'induction des gènes recombinaison-activating genes (RAG1 et RAG2) initie la recombinaison V (D) J, 13 qui permet aux cellules B de produire des récepteurs d'immunoglobuline à chaîne lourde et légère et forment un récepteur B-cellule fonctionnel (BCR). [8]
- Avant de sortir de la moelle osseuse, les cellules B immatures sont soumises à des mécanismes de tolérance centrale. Si la cellule B possède un BCR spécifique à l'auto-antigène exprimé dans la moelle osseuse, un réarrangement des chaînes du récepteur aboutit à la formation d'une nouvelle spécificité du récepteur [9]
- Une fois que l'édition du récepteur a produit un récepteur non auto-réactif, RAG1 et RAG2 sont désactivés et la cellule B immature est sélectionnée positivement pour sortir de la moelle osseuse.
- Les autres cellules exprimant le BCR de type IgM seront soumises à une sélection pour l'élimination des LB auto-réactifs, par la présence, au niveau de la moelle osseuse, de cellules stromales exprimant à leur surface les peptides du soi à la surface des molécules du CMH. [10]

II.1.2.1.2 Tolérance périphérique :

A. Lymphocytes T :

On distingue pour les lymphocytes T des tolérances périphériques par :

1. Ignorance : L'Ag est séquestré physiquement. Ainsi, la cellule présentatrice de l'antigène CPA n'entrera jamais à son contact : Absence de réponse des lymphocytes ; les antigènes du soi sont ignorés par le système immunitaire, même si les lymphocytes spécifiques de ces antigènes restent viables et fonctionnels.
2. Anergie : c'est un état de non-réponse spécifique par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de co-stimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86). Il y a bien interaction entre le TCR et la CMHII-Ag, mais les molécules co-stimulatrices et les cytokines n'interviennent pas, le LT devient anergique.
3. Délétion clonale par les LT reg : qui sécrètent des cytokines immunosuppressives empêchant les lymphocytes T auto-réactifs de s'activer, sous l'action d'un facteur de transcription Foxp3. [11]

B. Lymphocytes B :

Les mécanismes de tolérance périphérique des lymphocytes B impliquent également des phénomènes :

- 1) – Anergie : Dans lesquels les lymphocytes B auto-réactifs ne vont pas s'activer par absence de signaux de co-stimulation.
- 2) – Ignorance : Lié à leur compartimentalisation dans certains secteurs en particulier dans certaines régions des ganglions lymphoïdes (ils ne verront donc pas l'antigène correspondant). [12]
- 3) – Délétion clonale

II.1.2.2 Rupture de tolérance :

Il s'agit d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui s'attaque aux constituants de l'organisme ou auto-antigènes qui sont à l'origine des maladies auto-immunes, parmi les facteurs déclenchant ce phénomène :

A. Rupture de la tolérance centrale :

- Mutation du gène AIRE induisant une anomalie de sa fonction : Lymphocytes T devenant réactifs aux antigènes tissulaires et quittent le thymus.
- Absence du gène AIRE à l'origine du syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy). [13]

B. Rupture de la tolérance périphérique :

- Activation des cellules périphériques ignorantes :
- Auto-antigènes séquestrés : Un certain nombre d'antigènes ont une localisation anatomique qui ne les met pas en contact avec des cellules immuno-compétentes (ignorance immunitaire) Leur passage dans le sang au cours d'un traumatisme peut être à l'origine de l'activation de lymphocytes B et T.
- Antigènes cryptiques : les épitopes cryptiques sont ignorés du système immunitaire à cause de leur localisation au sein des auto-antigènes, et vis-à-vis desquels les cellules lymphoïdes n'ont pas acquis de tolérance.
 - Activation des cellules périphériques anergiques : par mimétisme moléculaire.
 - Défaut de délétion périphérique : suite à un défaut d'épuration des corps apoptotique par déficit en fractions du complément. [14]

II.2 Maladies auto-immunes :

II.2.1 Définition :

Les maladies auto-immunes résultent d'une dysrégulation du système immunitaire. Elles surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes (conséquences fonctionnelles). [15]

II.2.2 Classification :

On classifie les maladies auto-immunes en :

- **Les maladies spécifiques d'organes** dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto).
- **Les maladies non spécifiques d'organe** où la distribution des auto-antigènes est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants aboutit à des maladies systémiques parmi lesquelles on distingue :

- Les connectivites :

Les connectivites sont des maladies chroniques systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales et on en distingue par ordre de fréquence :

- La polyarthrite rhumatoïde
- Le syndrome sec
- Le lupus érythémateux systémique
- La sclérodermie systémique
- Les myopathies inflammatoires idiopathiques (myosites)
- La connectivite mixte (syndrome de Sharp)

- Les vascularites : qui ne font pas partie de notre étude. [16]

II.2.3 Facteurs prédisposés à la survenue des MAI :

Les MAI sont d'origine multifactorielle. La prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs endogènes (sexe, âge et facteurs génétiques) et des facteurs environnementaux exogènes.

II.2.3.1 L'âge :

Les connectivites s'observent à tout âge avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50ans pour la sclérodermie, alors que le syndrome de Gougerot Sjögren s'observe surtout dans la période de la ménopause chez la femme (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme est de 43 ans). [17]

II.2.3.2 Sexe :

La survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment l'importance des ces facteurs.

Les stéroïdes sexuels pourraient moduler la réponse immune car le thymus est une cible probable de ces hormones :

- Les estrogènes augmenteraient la sécrétion de la prolactine et celle des hormones de croissance, qui elles mêmes peuvent jouer un rôle dans la prolifération des lymphocytes T et B.
- Les androgènes semblent exercer principalement des effets inhibiteurs sur la réponse immune en général et l'auto-immunité en particulier en agissant directement sur des cellules du système immunitaire ou sur certains organes cibles. Ce qui suggère qu'un déficit androgénique pourrait être associé à l'apparition de manifestations auto-immunes. [18]

II.2.3.3 Facteurs génétiques :

Les études génétiques réalisées dans les modèles animaux de MAI ont montré qu'il existait au moins 25 gènes qui peuvent contribuer à une susceptibilité particulière pour ces maladies qui sont polygéniques et associées à de multiples gènes, mais certaines sont mono-géniques. Ces gènes codent principalement pour les protéines du CMH de classe I et de classe II. [19]

A. Maladies auto-immunes multi-géniques :

- L'association entre le système HLA et l'auto-immunité est reconnue et qui peut impliquer la tolérance centrale, en influençant la sélection positive ou négative thymique.
- Elle peut aussi intervenir au niveau périphérique par l'aptitude de certains allèles HLA à présenter des auto-antigènes particuliers aux lymphocytes T. On peut citer des exemples d'associations :

Tableau 1: Associations HLA et maladies. [20]

Maladie	PR	Myosites	SGS	APL	LES
Allèles HLA associés	HLA-DRB1*0401 , HLA-DRB1*0404 , HLA-DRB1*0101	HLA DRB1*0301, HLA-DRB1*03,DQA1*0501 et DQB1*02	HLAB8 DR3 ou DRW52	DR4, DR53, DQB1*0301 (DQ7) et DQB1*	DR2 et/ou DR3

- D'autres gènes non HLA du Complexe Majeur d'Histocompatibilité sont aussi impliqués. Par exemple, les déficits homozygotes en certaines protéines du Complément (C1q, C4 et C2) sont fortement associés au développement LES (lié par exemple à l'implication du système du complément dans les processus de clearance des corps apoptotiques et l'accumulation d'auto-antigènes lupiques.).

-Des polymorphismes de gènes intervenant dans la régulation des réponses immunes sont aussi associés à diverses maladies auto-immunes .Ainsi, l'existence d'une «signature interféron » est remarquable au cours du lupus et du syndrome de Sjögren (IRF-5) qui signifie l'existence au cours de ces deux affections une surexpression de gènes régulés par l'interféron. [20]

B. Maladies auto-immunes mono-géniques :

Des mutations sur les gènes de certains facteurs de transcription sont responsables de maladies extrêmement rares mais très sévères chez l'homme. Les mutations sur le gène AIRE (impliqué dans la sélection thymique) sont à l'origine du syndrome polyendocrinien auto-immun (APS/APECED). Les mutations sur le gène Foxp3 entraînent un déficit en cellules T régulatrices associé au syndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome). Des mutations sur les gènes codant pour Fas ou FasL, entraînant une anomalie de l'apoptose, sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns. [21]

II.2.3.4 Facteurs environnementaux :

A. Micro-environnement :

La théorie du mimétisme moléculaire:

- Certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Les Homologies de structure partagées entre ces antigènes peuvent avoir comme conséquence n'importe quel anticorps produit contre l'antigène exogène agresse également l'antigène de l'hôte.
- Ainsi, certaines infections sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes. [22]

Tableau 2: Le mimétisme moléculaire au cours des connectivites. [22]

Maladie	PR	SGS	LED
Agent infectieux	<p>1- <i>Porphyromonas gingivalis</i>.</p> <p>2- Epstein-Barr virus (EBV-1).</p>	<p>1-Epstein-Barr virus (EBV) et Cytomégalo virus (CMV) .</p> <p>2-VIH et le Human T-cell leukemia virus (HTLV-1).</p> <p>3- Le virus de l'hépatite C.</p>	-Epstein-Barr virus (EBV-1).
Epitope partagé	<p>1-L'énolase humaine citrullinée / l'énolase de <i>P. gingivalis</i> (énolase : enzyme impliquée à la glycolyse).</p> <p>2-Des séquences répétées glycine-alanine de EBNA-1 / protéines du cytosquelette exprimée sur la couche bordante de la synoviale de la PR.</p>	<p>1-Protéines virales / auto-antigène présent dans les cellules exocrines.</p> <p>2- Transcriptases inverse.</p>	-L'antigène nucléaire de (EBV-1) / les auto-antigènes SSA et Sm.

Médicaments : [23]

Tableau 3 : Mécanisme de déclenchement de certaines connectivites par les médicaments. [23]

Médicament	Mécanisme
Procainamide (anti arythmique) Hydralazine (un anti-hypertenseur) 5-azacytidine (Analogue chimique du nucléoside cytosine)	L' inhibition des ADN méthyltransférases (DNMTs) : déséquilibre du maintien des niveaux normaux de méthylation et donc l'altération de l'ADN et la surexpression des intégrines, Cela conduit à une hyperréactivité des cellules T et en conséquence, la fonction de la cellule T auxiliaire est renforcée, générant des niveaux plus élevés de production d'auto-anticorps par les LB.
Infliximab (anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain-murin))	Exposition des antigènes séquestrés : libération des particules intracellulaires (composants nucléaires) présentant ainsi des antigènes qui suscitent à des réponses immunitaires.
Minocycline (antibiotique)	La production de néo-antigènes : des métabolites issues de la minocycline sont réactifs et peuvent se lier à des protéines individuelles, produisant un nouveau déterminant antigénique qui est reconnu par la réponse immunitaire.

B. Le stress :

Au cours du stress, Il y'a une activation de l'axe hypothalamo hypophyso surrénalien et le système nerveux autonome à l'origine d'une sécrétion de glucocorticoïdes et de catécholamines dont le but est de rétablir l'équilibre suite à l'événement stressant. Cela modifie l'équilibre des balances cytokiniques Th1/Th2 et Th17/Treg et à l'origine d'une inhibition de l'immunité cellulaire, d'une diminution de la tolérance immunitaire et d'une stimulation de l'immunité humorale. Cependant les effets au long cours du stress engendrent une diminution de l'immunité cellulaire et la stimulation de l'immunité humorale qui peuvent augmenter la susceptibilité aux maladies infectieuses, tumorales ou auto-immunes. [24]

C. Autres :

Tableau 4: Facteurs favorisant le déclenchement de certaines connectivites.

Facteur	Mécanisme
Tabac	Action favorisante sur la citrullination des protéines de la muqueuse bronchique au cours de la PR. [25]
L'exposition à des substances toxiques (la silice, chlorure de vinyle)	Les sujets en contact avec ces substances peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée. [26]
Les rayons ultraviolets	Favorise l'apoptose des kératinocytes et la production en excès de corps apoptotiques au cours du LES (caractère photosensible de l'éruption cutanée). [27]

II.2.4 Les auto-anticorps :

Les auto-Ac peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons:

- En fixant et en activant le système du complément sur la membrane de la cellule portant l'antigène cible, provoquant la lyse de cette cellule (Anémie Hémolytique Autoimmune).
- En opsonisant la cellule ou la structure portant l'autoantigène correspondant, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (Purpura Thrombopénique Idiopathique).
- En modifiant le signal transmis par un récepteur cellulaire, soit dans le sens de l'activation, comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow, soit dans celui de l'inhibition, comme les anti-récepteurs de l'acétyl-choline dans la Myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice.
- En provoquant la formation durable de Complexes Immuns Circulants (CIC) qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes, sans rapport avec la spécificité tissulaire des auto-anticorps (Lupus Erythémateux Systémique).
- En formant in situ des complexes immuns générant une réponse inflammatoire et une altération de l'organe cible (Pemphigus, Pemphigoïde, syndrome de Goodpasture). [28]

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

Tableau 5: les principaux auto-anticorps dans les connectivites. [28]

Auto-anticorps	La cible	La maladie
1. les auto-anticorps antinucléaires		
A. Les auto-anticorps antinucléaires insoluble		
Anti-DNA natif	l'ADN simple brin dénaturé	Très spécifiques du LES
Anti-histones	L'ADN	LES d'origine médicamenteux
Anti-nucléosome	L'ADN	Très spécifiques du LES
Anti-Mi2	Complexe macro-moléculaire	DM
B. Les auto-anticorps antinucléaires solubles		
Anti-Smith (anti-Sm)	Les small nuclear ribonuclear protein (sRNP)	Très spécifiques du LES
Anti-Ro/SSA	Les protéines d'un complexe antigénique hétérogène	Le syndrome de Sjogren LES
Anti-La/SSB	Les protéines d'un complexe antigénique hétérogène	Le syndrome de Sjogren LES
Anti-RNP	Les protéines associées à l'ARN (U1-RNP)	La connectivite mixte (isolée et à des titres élevés) LES
Anti-Scl-70	Topo-isomérase I	Très spécifiques de ScS diffuse
Anti-centromère (ACA)	Protéines de kinétochore	ScS limitée
2. Les auto-anticorps anti-Enzymes cytoplasmiques		
Anti-synthétases (Anti JO-1, Anti PL12, Anti PL7)	Enzymes cytoplasmiques	ScS
Anti-SRP	Une ribo-nucléoprotéine cytoplasmique associée aux ribosomes	PM
Anti-Ribosomes	Les protéines P0, P1, P2 ribosomales	Lupus Neuropsychiatriques
3. Les anticorps anti phospholipides		
Anti-cardiolipines	Les phospholipides membranaires des cellules endothéliales, plaquettes ou la cascade de coagulation.	SAPL LES
Anti-β2GPI	Cofacteur β2GPI	SAPL / LES
4. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires		
Anti-cytoplasme des polynucléaires	Différentes enzymes cytoplasmiques des neutrophiles	Vascularites systémiques
5. Les anticorps anti-IgG		
Facteurs rhumatoïdes	Contre le fragment Fc (la partie constante) d'IgG	PR

II.3 Les connectivites :

II.3.1 Polyarthrite rhumatoïde :

II.3.1.1 Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune non spécifique d'organe chronique et progressive qui affecte tout l'organisme et se caractérise par une inflammation symétrique des membranes synoviales des articulations qui s'accompagne de manifestations systémiques. [29]

II.3.1.2 Epidémiologie :

- ✓ Elle affecte entre 0,3 % et 1 % de la population générale tous sexes confondus. [30]
- ✓ Les femmes sont touchées deux à trois fois plus souvent que les hommes et peut survenir à tout âge mais surtout entre 40 et 60 ans.
- ✓ Elle touche 1 à 5 % d'adultes dans les pays développés.
- ✓ L'incidence de nouveaux cas varie de 5 à 50 pour 100 000 adultes dans les pays développés. [31]
- ✓ il y'a de grandes variations de la fréquence de la maladie en fonction des pays et des ethnies :
 - En Asie : Elle est de 0,3 à 0,8 %
 - En France : Jusqu'à 0,4 % [32]
- ✓ l'incidence de la PR en France est de 7,6 pour 100 000 (environ 300 000 patients atteints que ce soit des formes bénignes modérés ou sévères). [33]
- ✓ La prévalence de la maladie est d'environ 1% chez les Caucasiens, mais varie entre 0,1% (chez les Africains Ruraux) et 5% (chez les Indiens Pima, Blackfeet et Chippewa). [34]
 - Aux Etats Unis :
- Elle affecte plus de 46 millions de personnes [35] avec une incidence annuelle d'environ 40 pour 100 000. [36]

II.3.1.3 Physiopathologie :

- Les facteurs environnementaux (tabac et agents infectieux) activent des peptidyl-arginine déiminase (PAD) qui transforment les peptides natifs en peptides citrullinés la prédisposition génétique (HLA, épitope partagé) facilite la reconnaissance des peptides citrullinés, ces peptides sont présentés aux LT par des cellules présentatrices d'Antigène (cellules dendritiques).

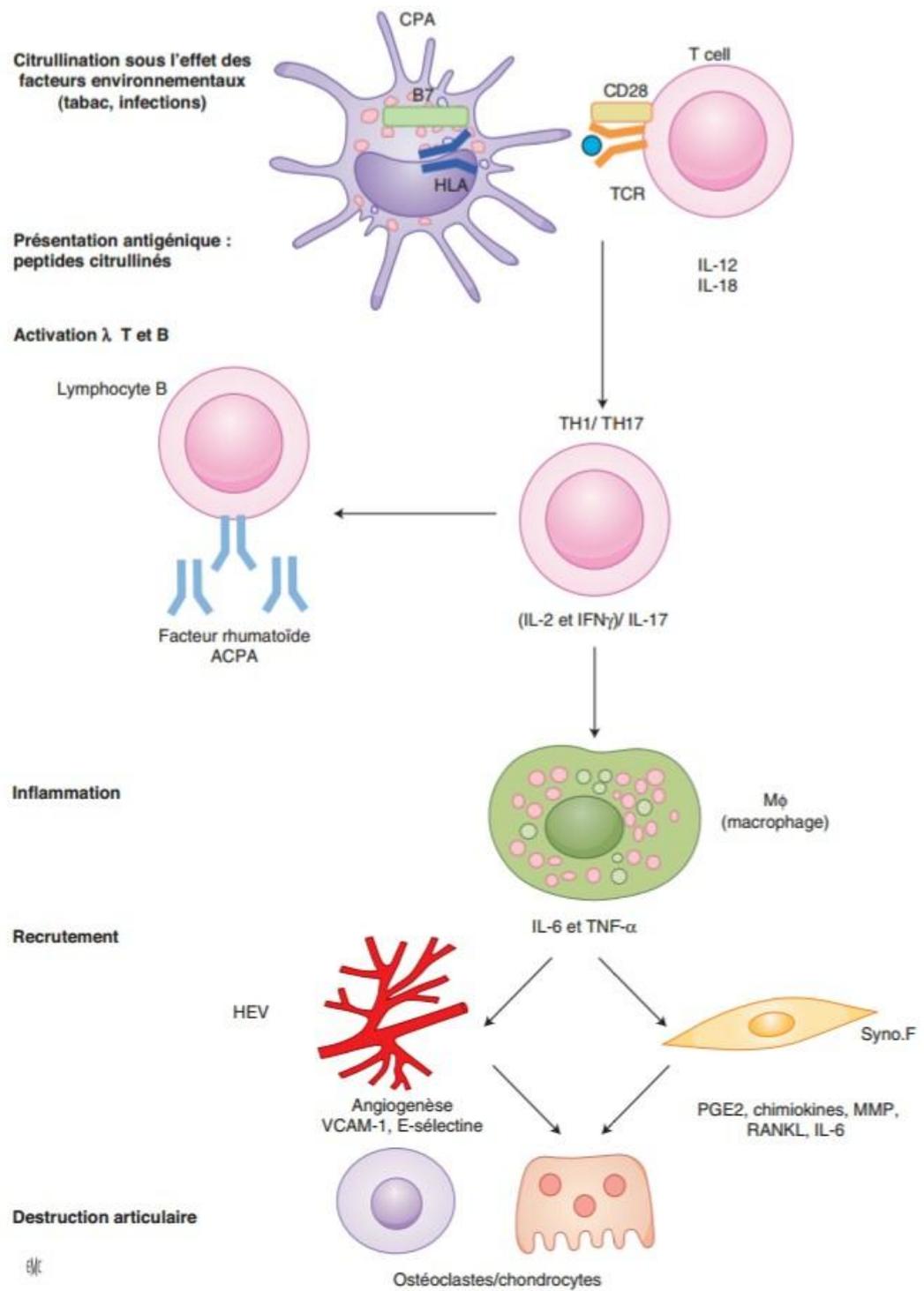


Figure 4 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. [37]

- Il existe ainsi une stimulation du système immunitaire adaptatif avec une réponse humorale correspondant à la production des anticorps anti-péptides citrullinés (présents avant apparition des symptômes) avec une activation en cascade des cytokines pro-inflammatoires qui activent les cellules synoviales résidentes et les cellules de l'immunité innée.
- Les synoviocytes les macrophages et les PNN et les mastocytes s'activent et produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs de l'inflammation : radicaux libres, protéases, prostaglandines (PGE2) et leucotriènes (LT4) ainsi que les synoviocytes fibroblastiques qui prolifèrent et forment le pannus.
- L'activation des Toll-like receptors stimule les cellules dendritiques, les synoviocytes, les macrophages et l'activation des LT en LTh1 qui stimulent par l'intermédiaire des cytokines : les synoviocytes et les macrophages.

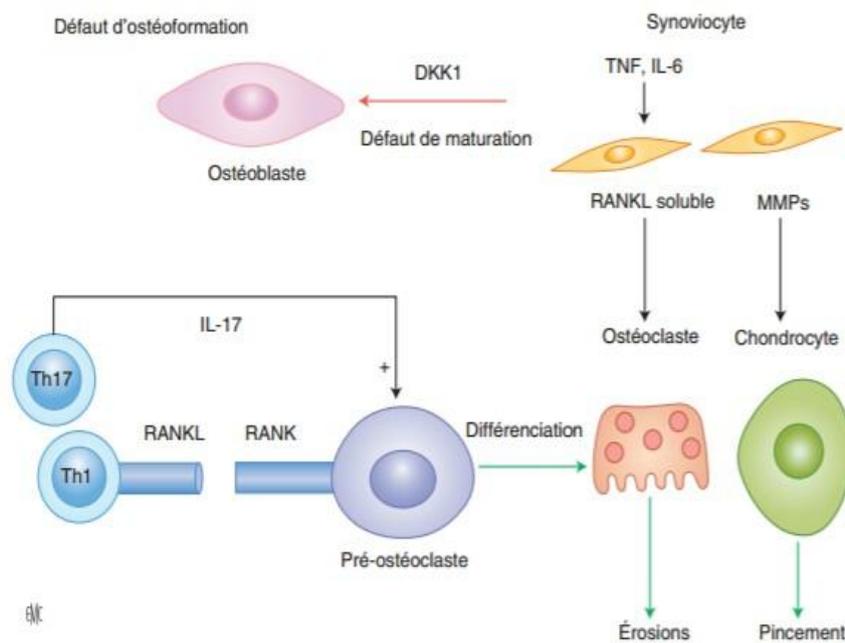


Figure 5: Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. [37]

- Les cytokines et les enzymes produites par ces cellules induisent une activation les ostéoclastes sous l'effet des RNKL soit sous sa forme soluble sous l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les FLS soit par contact direct entre lymphocytes TH1/TH17 Les synoviocytes produisent aussi sous l'action des cytokines la protéine DKK1 qui s'oppose à la différenciation et la maturation des ostéoblastes et des métalloprotéines qui activent la dégradation cartilagineuse.
- Il existe donc une hyper activation des ostéoclastes et un défaut de formation ostéoblastique qui favorisent la déminéralisation et les érosions osseuses. [37]

II.3.1.4 Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde :

1- Critères ACR 1987 (Annexe 1)

2- Critères ACR/EULAR 2010 :

Depuis 2010, de nouveaux critères de classification ont été proposés par l'ACR et l'European League Against Rheumatism (EULAR), qui s'appliquent aux formes sans érosion osseuse aux radiographies, en introduisant des paramètres biologiques :

- Examens sérologiques : dosages des FR et dosage des anticorps anti-protéines citrullinées.

- Marqueurs sériques d'inflammation aiguë : C-réactive protéine CRP et vitesse de sédimentation [VS]. [37]

- Si le **Score ≥ 6 = Polyarthrite rhumatoïde.**

Tableau 6: Critères de classification proposés par l'ACR /EULAR au cours de la PR. [37]

	Score
Articulations atteintes	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
>10 articulations (dont au moins une petite)	5
Autoanticorps (FR et ACPA)	
FR – et ACPA –	0
FR+ et/ ou ACPA+ à faible taux (1 à 3 x normale)	2
FR + et/ou ACPA + à taux élevé (>3 x normale)	3
Durée d'évolution des synovites	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
VS et /ou CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale	1

3- Indice DAS :

Le score DAS repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
- Le nombre d'articulations gonflées,
- La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS). [37]

II.3.1.5 Examen radiologique :

- Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire qui apparaissent, lorsque le panus aura progressivement détruit les structures articulaires et afin d'établir le DAS. [38]

II.3.1.6 Examens de biologie :

1. Examens biologiques :

-NFS à la recherche d'une anémie. [39]

2. Examens Immunologiques :

- Dosage de CRP sérique.

- L'électrophorèse des protéines sériques : une augmentation des alpha2-globulines en lien avec l'augmentation des protéines de l'inflammation. [39]

Tableau 7: Examen immunologiques au cours de la PR. [40] [41] [42] [43]

Auto-anticorps	Techniques	Interpretation
AAN	- Un dépistage par IFI sur cellules HEp-2 -Un screening par ELISA	-Positif à partir de 1/160ème -Les ENA (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) ne sont présents que lors d'un syndrome de chevauchement.
FR IgM anti-IgG	Test au latex : utilise des particules de polystyrène recouvertes d'Ig humaines Waler-Rose : réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton.	- Considéré comme positif à partir de la 4ème dilution (1/64) avec une agglutination macroscopiquement visible - Les FR peuvent être décelés dans SS, LES, sclérodemie - Un résultat négatif ne doit faire exclure le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, surtout dans les formes débutantes.
ACPA (les plus spécifiques de la maladie) positif dans 90 % des polyarthrites avec FR	Détection par ELISA (à partir de peptides riches en citrulline).	-considéré comme positif à partir de 20 ng/ml.

II.3.1.7 Traitement :

Le traitement de fond le plus largement prescrit est : Le méthotrexate seul ou associé à la corticothérapie, en cas d'échec associé aux **anti-TNF alpha**. [44]

II.3.2 Le syndrome de Gougerot-Sjögren :

II.3.2.1 Définition :

-Le syndrome sec anciennement appelé Gougerot-Sjögren (SGS) ou le syndrome auto-immun sec est une épithélite auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines comme les glandes salivaires et lacrymales induisant leurs dysfonctionnements, puis leurs destructions, aboutissant à un tarissement des sécrétions (un syndrome sec). [45]
On distingue :

- SGS primitif ou isolé.
- SGS secondaire associé à d'autres maladies auto-immunes comme PR ou LES.

La complication la plus sévère de la maladie est le lymphome malin (observé chez 5 % des patients). [46]



Figure 6: Agrandissement bilatéral marqué de la glande parotide chez un patient atteint de syndrome de Sjögren primaire.[47]

II.3.2.2 Epidémiologie :

- ✓ Deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde. [48]
- ✓ La prévalence de la maladie se situe entre 0,1 % et 0.53 % de la population adulte (1-2 millions). [49]
 - Aux Etats Unis : affecte 0,1-4 % de la population avec un sexe ratio de 9 femmes pour un homme. [50]
 - En France : 100 000 à 150 000 malades avec une incidence annuelle : 4 pour 100 000 habitants, en moyenne à 20% au cours de la PR. [51]
- ✓ Peut survenir à tout âge mais le pic de fréquence de la maladie se situe autour de 50 ans (45-50 ans). [52]
- ✓ Elle débute en règle générale de façon très insidieuse, souvent de façon mono-symptomatique caractérisé par la sécheresse, ce qui conduit à un retard diagnostique qui a été estimé à au moins 8 années. [53]

II.3.2.3 Physiopathologie :

- ✓ Il est concevable qu'une infection virale déclenche la destruction des glandes :
 - Une activation des cellules épithéliales glandulaires qui leur confère un phénotype de CPA avec expression membranaire d'HLA-DR et de molécules de co-stimulation et augmentent leur synthèse d'IFN alpha [54]. Cette agression glandulaire conduit à la production de cytokines (IL-21 et IL-12) responsables de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des veinules à haut endothélium (HEV) entraînant un afflux de cellules immunitaires dans la glande lésée. [55]
- ✓ Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques pré-disposants concernant la voie des IFN alpha :
 - L'activation de cette voie conduit à une hyper-activation des LB ; LTh17 et LT CD4 associée à une augmentation de l'IL-6, et à une augmentation de la sécrétion de BAFF par les cellules épithéliales glandulaires[56], qui est responsable d'un allongement de la survie des LB et d'un accroissement de la synthèse d'Ig par les plasmocytes.[57]
 - La délocalisation des antigènes SSA et SSB à la surface cytoplasmique suite à des anomalies du processus apoptotique permet leur présentation potentielle à des LT induisant une sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB et qui en se liant à leur antigène, forment des complexes immuns capables de pérenniser l'activation de la voie des IFN ainsi le cercle vicieux continue à exister même après la disparition des facteurs environnementaux initiaux ayant conduit à son développement. [58]

Au niveau des glandes :

- Dans le SGS, l'infiltrat lymphocytaire glandulaire est en partie responsable de la destruction du tissu glandulaire sain et de sa cicatrisation sous forme de fibrose en associant une diminution du nombre de fibres nerveuses et une perturbation de la neurotransmission. [59]
- La perpétuation de la stimulation des LB en association avec l'augmentation de BAFF (B-cell activating factor) est responsable au long terme de l'hyper-activation polyclonale des LB et au risque de développement de lymphomes. [60]

1. Manifestations glandulaires :

- La survenue d'épisodes de fluxion des glandes salivaires principales parotide et/ou sous-maxillaires, plus rarement des glandes lacrymales, ces tuméfactions peuvent être chroniques, ou évoluant par poussées successives, parfois très volumineuses et douloureuses.
- Le syndrome sec est historiquement le maître symptôme de la maladie [61]
 - ✓ xérophtalmie (kérato-conjonctivite sèche) :
 - Le patient se plaint d'une sensation de corps étranger et de sable intraoculaire, puis de photophobie, de brûlures ophtalmiques, avec une sensation de voile dans les yeux avec des cils de sac palpébraux qui sont les sièges de sécrétions épaisses, collantes, parfois purulentes.
 - ✓ Xérostomie :
 - Qui se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs et parfois douloureuse
 - À l'examen, les muqueuses jugales sont ternes, vernissées, la langue décapillée et lisse. [62]



Figure 7 : Xérophtalmie au cours de SGS. [63] **Figure 8:** Xérostomie au cours de SGS.[63]

2. Manifestations extra-glandulaires :

Elles sont la conséquence de l'extension de l'infiltrat lymphocytaire à d'autres épithéliums

- a) Polyarthrite : (50 % des cas) qui, à la différence de PR, d'évolution non érosive
- b) Vascularite systémique : qui peut se limiter à un purpura vasculaire d'évolution chronique [64]
- c) Atteinte neurologique : Touchant surtout le système nerveux périphérique : La polyneuropathie axonale sensitivomotrice est la plus fréquente (10-30%)[65]
- d) Atteinte rénale : Touchant 5 % des patients, la néphropathie est également la conséquence d'une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel
- e) La fatigue est un symptôme fréquent au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, touchant un malade sur deux, s'accompagnant parfois d'arthromyalgies diffuses. [66]

II.3.2.4 .Diagnostic :

1. Examens cliniques :

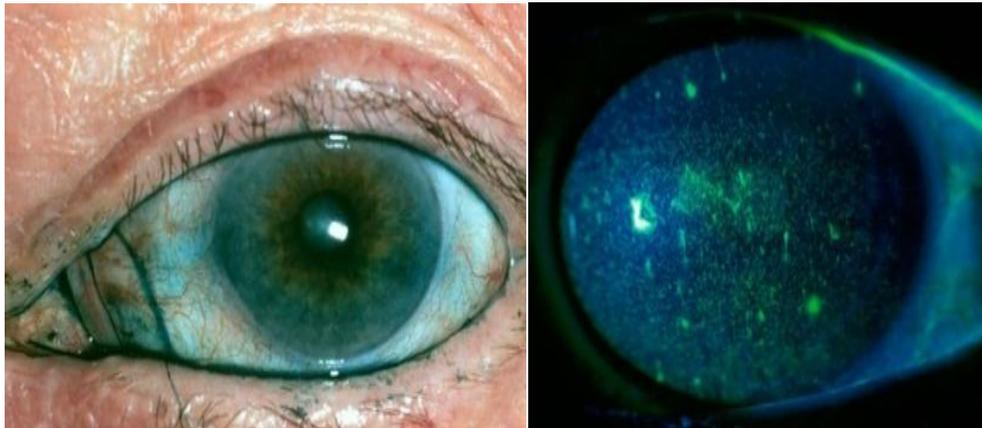


Figure 9: Diagnostic de l'œil sec par la coloration au vert de Lissamine. [67]

Tableau 8: Examens cliniques au cours de SGS. [67][68][69]

	Examen	Résultat et interprétation
Exploration de la fonction lacrymale	<p>-Test de Schirmer : consiste à insérer dans le cul-de-sac conjonctival une bandelette de papier-filtre graduée</p> <p>-Test au rose Bengale : l'instillation d'un colorant vital (Rose Bengale, le vert de lissamine ou la fluorescéine) qui se fixe sur les cellules mortes des zones sèches de la conjonctive</p>	<p>- Hyposécrétion lacrymale si moins de 5 mm de la bandelette ont humectés / 5 minutes</p> <p>- L'examen au bio-microscope : des lésions de kérato-conjonctivite sèche</p> <p>- Le temps de rupture du film lacrymal (break up time), mesure la stabilité du film lacrymal</p>
Exploration de la fonction salivaire	<p>-La scintigraphie : Permet d'apprécier la dynamique de la sécrétion salivaire</p> <p>-l'Ocular Staining Score (OSS) : représente la somme du test au vert de Lissamine (sur six points) et à la fluorescéine (sur six points)</p>	<p>- Les résultats sont exprimés en quatre stades de gravité croissante selon la classification de Schall</p> <p>- Un score supérieur ou égal à 3/12 est considéré comme pathologique selon les critères SICCA</p>

2. Examen histologique :

Un examen primordial, apportant deux ordres de renseignements sur l'importance des altérations glandulaires, et de la fibrose réactionnelle et la mise en évidence de l'infiltration de la glande par des lymphocytes et plasmocytes. [70]

3. Examen biologiques :

a) Anomalies de NFS :

-Une leucopénie ou une lymphopénie sont fréquentes. [70]

b) Bilan inflammatoire :

-La vitesse de sédimentation est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale dépassant 80 g/l, portant surtout sur les IgG (60 % des cas) tandis que l'hypogammaglobulinémie est considérée comme un facteur prédictif d'évolution vers un lymphome malin. [70]

4. Examens immunologiques :

a) Les facteurs antinucléaires :

- Retrouvés chez 3 /4 patients : Il s'agit d'anticorps antiSSA/Ro (40 % à 50 %) et/ou d'anticorps anti-SSB (25 % à 30 %) mais ils ne sont pas spécifiques de la maladie (anti-SSB présents dans 30 à 40% des cas de LES). [71]

-La technique de référence est l'immunofluorescence indirecte (IFI) réalisée sur cellule HEp-2. [72]

b) Facteur rhumatoïde : (chez 40 % des patients)

- Critères de diagnostic de l'AECG (American European Consensus Group) : (1988-2002) (Annexe 2)

- Critères de diagnostic de l'SICCA: (2012)

Le diagnostic est retenu lorsque 2 des 3 critères sont présents

Tableau 9: Critères de diagnostic de l'SICCA.

1. Anticorps anti-SSA et/ou anticorps anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un taux $\geq 1/320$ et facteur rhumatoïde positif)
2 .Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec focus scorent ≥ 1
3. Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine ≥ 3 (Ocular Staining Score)

II.3.2.5 Diagnostics différentiels :

- Les autres pathologies auto-immunes avec lesquelles le SGS peut partager des manifestations cliniques et biologiques (lupus, polyarthrite rhumatoïde) ;
- Le syndrome sec des sujets âgés, lié à une involution fibro-adipeuse des glandes exocrines ;
- Les syndromes secs d'origine iatrogène favorisés par les antalgiques, psychotropes et traitements anti-cholinergiques.
- Post-irradiation à la chimiothérapie. [73]

II.3.2.6 Traitement :

-L'insuffisance lacrymale est traitée par l'instillation pluriquotidienne de larmes artificielles et les gels lacrymaux. L'hydroxychloroquine est utilisée comme traitement de fond pour les formes articulaires associée à un anti-inflammatoire non stéroïdien tandis que les formes systémiques nécessitent le recours aux corticoïdes à fortes doses. [73]

II.3.3 Lupus érythémateux systémique :

II.3.3.1 Définition :

Le lupus (loup en latin) érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique caractérisée par une atteinte :

- cutanéarticulaire
- viscérale (rein, système nerveux, séreuses)
- hématologique

La maladie affecte préférentiellement les femmes jeunes, mais elle peut débuter aussi chez les enfants et les personnes âgées.

La survenue d'un lupus dépend d'un contexte génétique et d'un environnement particuliers. Elle fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif.

Les anticorps antinucléaires véritables empreintes biologiques de la maladie sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. [74]



Figure 10: Ailes de papillon au cours du LES [75]

II.3.3.2 Données épidémiologiques :

En France

Le LES est la 3 connectivites après la PR ET SS :

- Incidence du lupus 4 pour 100 000/an
- Prévalence du lupus 40 pour 100 000 ;
- Sexe ratio 9 femme pour 1 homme
- Il débute généralement chez la femme en période d'activité génitale (fréquence maximum entre 10 et 40 ans). [76]

II.3.3.3 Physiopathologie :

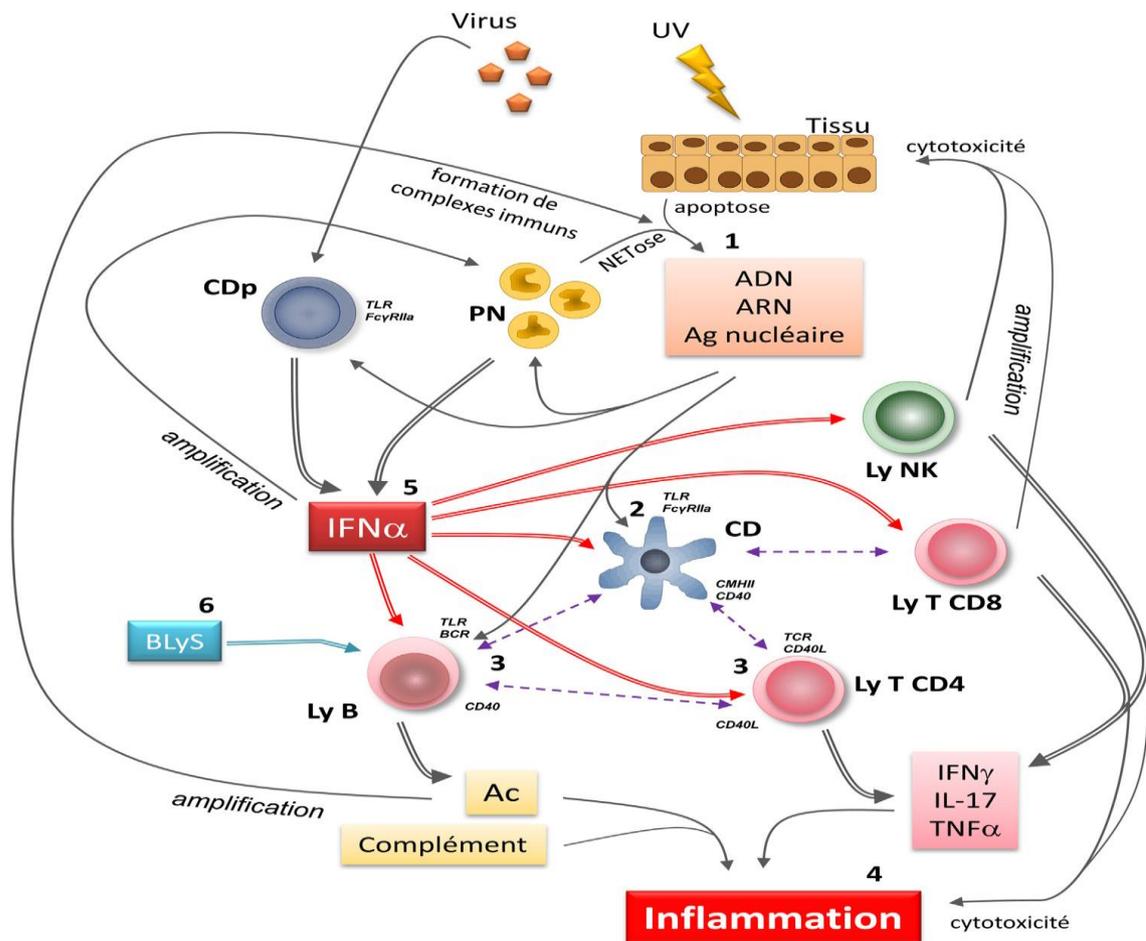


Figure 11: La physiopathologie du lupus. [77]

NET : neutrophil extracellular trap ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocyte ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; Fc γ RIIa : récepteur pour le fragment Fc γ IIa ; BLyS : B-Lymphocyte Stimulator ;

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

- Un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs ;
- Les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ;
- Les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ;

- Le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;
- l'IFN est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;
- BlyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;
- Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place. [77]

Le rôle des auto-anticorps d'isotype IgE

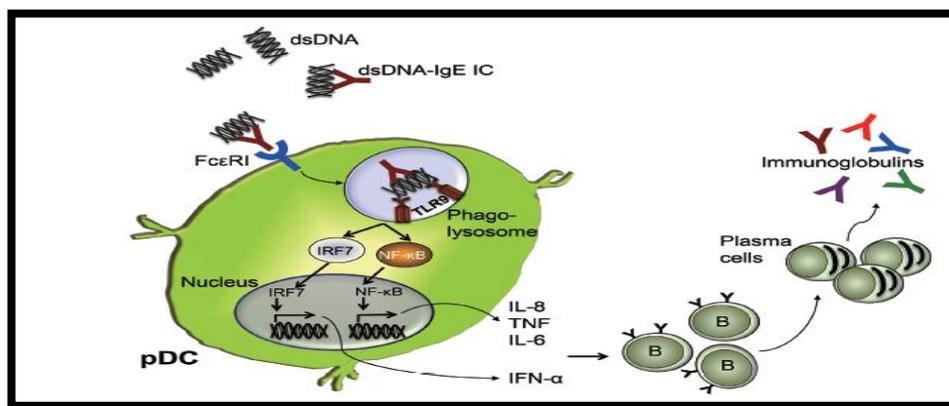


Figure 12: Le rôle auto-anticorps d'isotype IgE au cours de LES.

- ❖ Les CI IgE-ADNdb ont une capacité à induire la maturation des pDC supérieure à celle des CI IgG-ADNdb.
- ❖ Bien que les 02 complexes induisent la production de quantités similaires en IFN α , le pic de la production est plus rapidement atteint avec le CI à IgE.
- ❖ Il existe une synergie entre les 02 CI, cette dernière est conservée même lorsque les CI à IgE sont présents à une concentration $100 <$ à celle des CI à IgG.
- ❖ La constante d'affinité de la liaison des IgE à leur R:FcεRI est $1000 >$ à celle avec laquelle se lie les IgG à leur R: FC γ RIIa à la surface de la Pdc.
- ❖ Les CI à IgE réduiraient le seuil d'activation pour les pDC .
- ❖ Les CI IgE-ADNdb I-médient l'exacerbation de la production des cytokines inflammatoire, et les réponses des lymphocytes T et B chez les patients atteints de LES.

II.3.3.4 Symptomatologie clinique:

Tableau 10: Symptomatologie clinique au cours du LES. [78]

Systemiques	Fièvre, malaise, anorexie, nausées, perte de poids
Ostéo-articulaires	Arthralgie myalgie, polyarthrite non érosive, déformation des mains, nécrose ischémique des os
Cutanées	Eruption malaire lupus discoïde photosensibilité ulcerations buccales, alopecie, vascularites, panniculites
Hématologique	Anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, anticoagulant circulant, splénomégalie lymphadénopathie
Neurologiques	Psychoses, migraines, neuropathies périphériques
Cardiaque et pulmonaire	Pleurésie, péricardite, myocardite, effusions pleurales
Rénales	Proteinurie, cylindres urinaires
Gastro intestinale	
Thromboses	
Avortement spontané	
Oculaire	

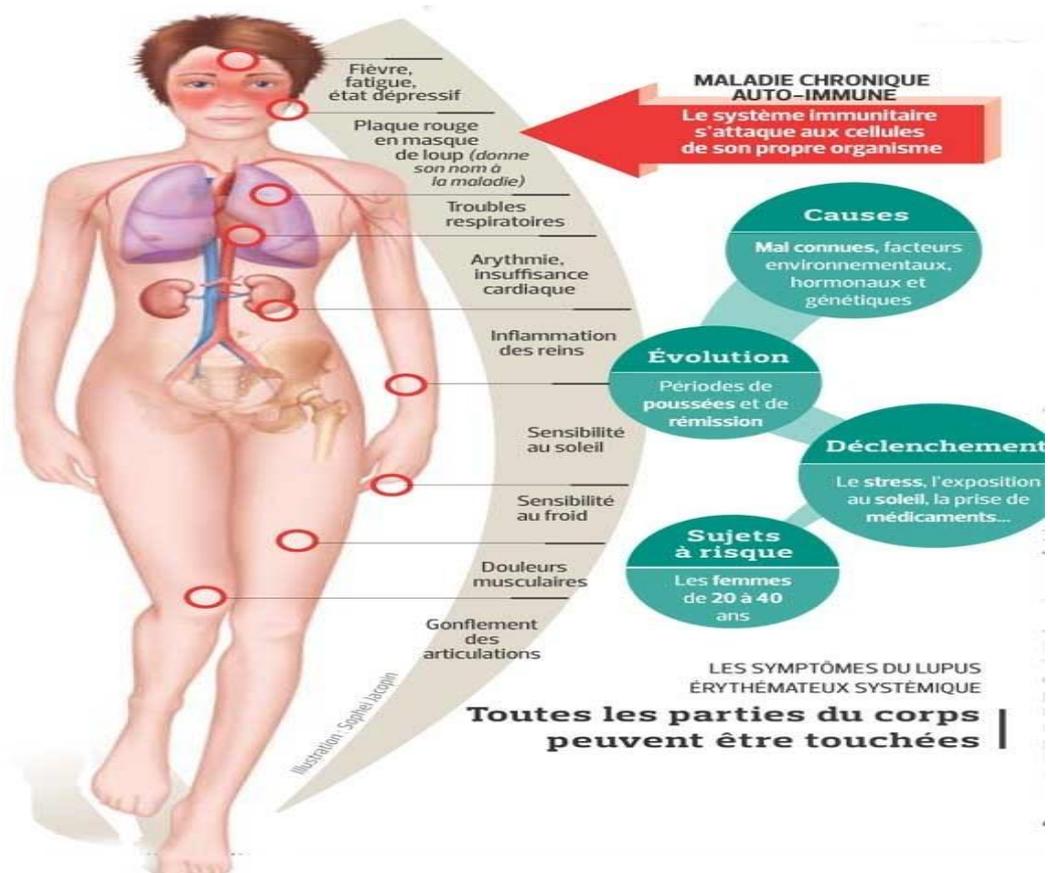


Figure 13: Symptomatologie clinique au cours du LES. [78]

II.3.3.5 Diagnostic du lupus systémique :

Il repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques.

Ces critères sont actuellement utilisés pour le diagnostic bien qu'il existe une autre classification réalisée par les français SLICC.

La présence d'au moins 4 critères parmi les 11 critères proposés par l'ARA (Association des rhumatologues américains) permet le diagnostic du LES. [78]

Tableau 11: Critères de diagnostic proposés par l'ARA au cours du LES.[78]

1	Eruption malaire en ailes de papillon
2	Eruption du lupus discoïde
3	Photosensibilité
4	Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5	Polyarthrite non érosive
6	Pleurésie ou péricardite
7	Atteinte rénale : protéinurie > 0,5g/j ou cylindres urinaires
8	Atteinte neurologique : convulsions ou psychose
9	Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyper réticulocytose ou -leucopénie < 4000/mm ³ - lymphopénie < 1 500/mm ³ - thrombopénie < 100 000/mm ³ .
10	Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires
11	Anomalie immunologique, présence : -d'AC anti-DNA natif ou -d'AC anti-SM ou -d'AC anti phospholipides par l'un des tests suivants : ➤ Taux anormal d'IgG ou d'IgM anticardioline ➤ Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard ➤ Fausse sérologique syphilitique Depuis plus de 6 mois, confirmée par un test de Nelson ou une immunofluorescence absorbée.

II.3.3.6 Les autoanticorps au cours du LES :

Tableau 12: Les auto-anticorps au cours du LES. [78]

Dépistage	Identification
<p>Par IFI sur cellules Hep2 à la recherche des FAN ANA</p> <p>Sensible à 95% mais peu spécifique on trouve divers aspects au cours du LES</p> <p>L'Homogène est le plus fréquent.</p>	<p>-La recherche d'anticorps anti-ADN natif sur Crithidia luciliae</p> <p>Il est moins sensible mais spécifique du LES.</p> <p>-Recherche des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles par ELISA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les anticorps anti-Sm sont peu fréquents (20 %), mais très spécifiques • les anticorps anti-SSA (ou Ro), • les anticorps anti-RNP sont constants dans les connectivites mixtes et dans 30 % des LES. <p>-Ac anti ribosomes :</p> <p>Sont des marqueurs spécifiques mais peu sensibles on les trouve au cours de neurolupus.</p> <p>Ils se caractérisent par une fluorescence cytoplasmique sur IFI (Hep2)</p> <p>-Ac anti c1q :</p> <p>Retrouvés chez 50 % des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50) et des lésions tissulaires notamment dans le rein.</p>

II.3.3.7 Traitement :

-Le traitement préventif des rechutes du lupus systémique : Hydroxychloroquine, Chloroquine.

-Les Corticoïdes sont utilisés à l'occasion d'une poussée à de faibles doses.

-La biothérapie : Cinq traitements biologiques ont été analysés dans le traitement du lupus (l'infliximab, l'abatacept, le rituximab, l'épratuzumab et le bélimumab).

-Traitements non pharmacologiques:

Une rééducation associée au port d'orthèses et une prise en charge ergothérapique une chirurgie prothétique. Dans les formes chroniques constructives, résistantes au traitement corticoïde la résection du sac péricardique peut être nécessaire. [79]

II.3.4 La sclérodermie :

II.3.4.1 Définition:

Signification : « Sclero » : Dur, en grec. « Dermis » : Peau

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune rare associée à un dysfonctionnement :

- 1- Des cellules immunitaires qui se traduit par la présence d'AC,
- 2- Des fibroblastes responsables d'une fibrose cutanée et viscérale,
- 3- Des cellules endothéliales responsable d'une vasculopathie.

Il existe trois principales formes:

- ✓ La sclérodermie systémique cutanée limitée (la plus fréquente)
- ✓ La sclérodermie systémique cutanée diffuse
- ✓ La sclérodermie systémique limitée ou la sclérodermie systémique sans sclérose cutanée

Quel que soit son type, la sclérodermie systémique est associée à un risque important d'atteinte viscérale, pulmonaire, particulièrement digestive, cardiaque ou rénale. [80]



Figure 14: Visage de patients sclerodermiques nez pincé, disparition des plis cutanés, télangiectasies. [80]

II.3.4.2 Épidémiologie :

En France

- Prévalence variable selon les pays ou les populations étudiées, variant de 3 à 24 cas pour 100000 habitants
- L'incidence est estimée à 0.6 à 122 cas par million d'individus
- Sexe ratio (4 femmes pour un homme).
- Les populations noires sont plus fréquemment touchées que les populations caucasiennes,
- Le pic d'incidence survient dans la cinquième décennie et la maladie touche très rarement les enfants. [81]

II.3.4.3 La physiopathologie :

L'activation fibroblastique qui conduit à la fibrose caractéristique de la ScS résulte de lésions microvasculaires avec agression endothéliale accompagnée d'une réaction inflammatoire et immunitaire dérégulée.

Étape 1. Activation endothéliale, perméabilité, expression de molécules d'adhésion et dépôt de plaquettes conduisent à la synthèse de vasomodulateurs, de cytokines, de facteurs de croissance et de chimiokines.

Étape 2. Différentes cellules inflammatoires et immunitaires sont recrutées et activées. Elles produisent de l'interféron de type 1, des cytokines Th2, de l'interleukine 6, des facteurs de croissance et des auto anticorps.

Étape 3. Les fibroblastes sont activés par ces stimuli, produisent de la matrice de façon dérégulée, se différencient en myofibroblastes qui entretiennent le processus avec une matrice désorganisée, des troubles métaboliques en réponse au stress mécanique et à l'hypoxie, une production d'espèces réactives de l'oxygène et de facteurs de croissance conduisant au remodelage vasculaire et à la fibrose tissulaire. [82]

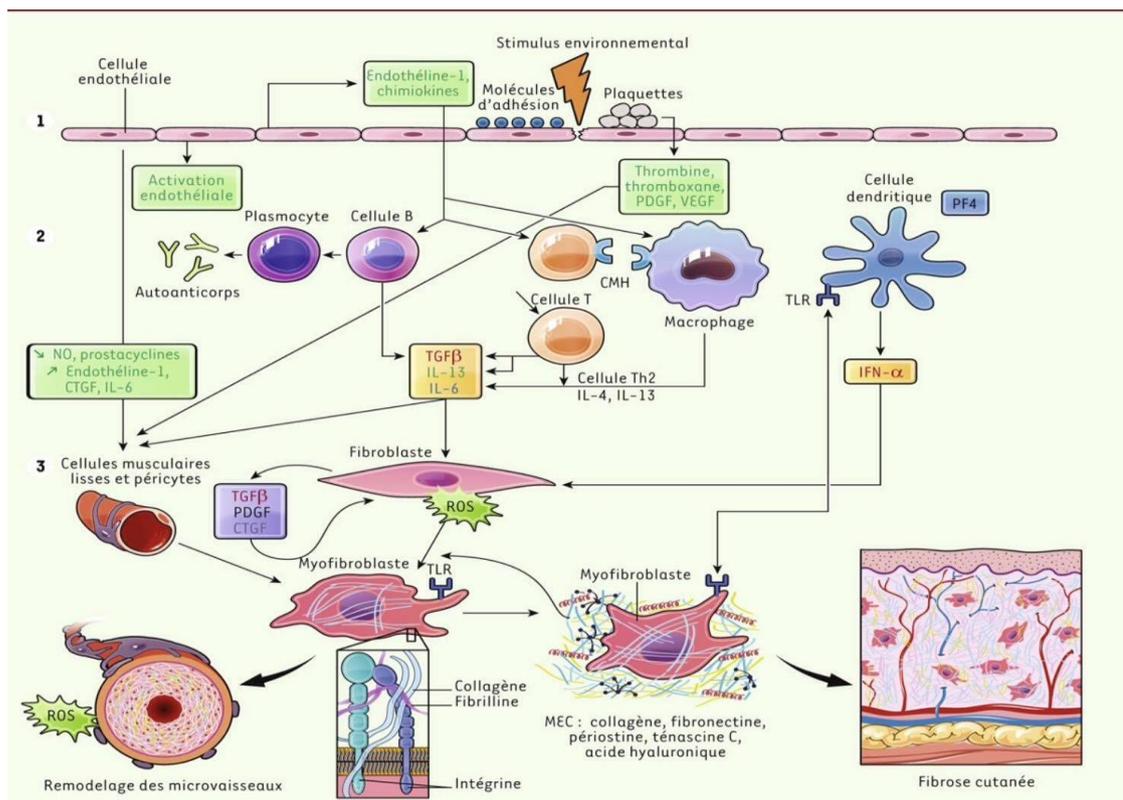


Figure 15: La physiopathologie de la sclérodémie. [82]

II.3.4.4 Manifestations cliniques :

- Phénomène de Raynaud :

C'est le premier signe de la maladie. Il s'observe dans plus de 95 % des cas, précédant les autres signes de plusieurs mois, voire de plusieurs années

L'examen minutieux de la sertissure de l'ongle permet fréquemment d'observer les mégacapillaires à l'œil nu.

Il est bilatéral, concerne ou non le pouce, peut toucher les pieds, parfois les oreilles, le nez, la langue.

Le risque essentiel de cette atteinte vasculaire est la survenue d'ischémie pulpaire avec ulcère. [83]



Figure 16 : Phénomène de Raynaud. [83]



Figure 17: Ulcère pulpaire. [83]

- Manifestations cutanéomuqueuses:

L'apparition d'une sclérodactylie témoigne de l'entrée dans la maladie.

La sclérose cutanée s'étend de façon centripète des doigts vers la main et les avant-bras.

On parle de ScS limitée lorsque la sclérose cutanée reste en aval des coudes et des genoux

Les ScS diffuses débutent plus volontiers au tronc et s'étendent vers les membres. [84]

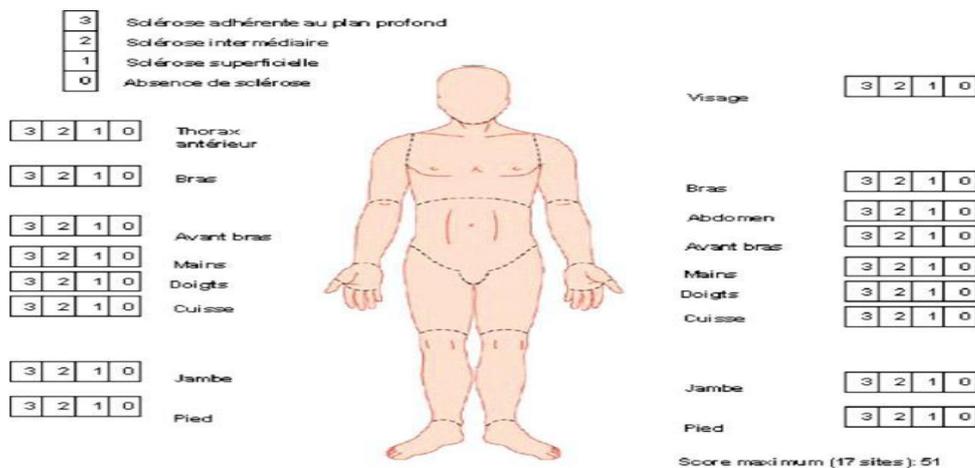


Figure 18: Evaluation de l'extension cutanée selon le score de Rodnan modifié. [84]

- Manifestations digestives : elles sont fréquentes, l'ensemble du tube digestif est concerné. [85]
- Manifestations respiratoires :

Fibrose pulmonaire : À côté de la dyspnée à l'effort peut survenir une toux, le plus souvent sèche, parfois des douleurs thoraciques et plus rarement des hémoptysies la tomodynamométrie thoracique en haute résolution. [85]

- Hypertension artérielle pulmonaire:
Complète l'évolution de 10 à 15 % des ScS, tant limitées que diffuses. [85]

- Manifestations cardiaques :
Elles sont multiples et peu spécifiques souvent secondaires à une hypertension pulmonaire de type HTAP ou fibrose pulmonaire.
Atteinte péricardique, atteinte du myocarde, voire de l'endocarde plus rarement. [85]

- Manifestations ostéoarticulaires :
Les arthralgies sont fréquentes (plus d'un tiers des patients). [86]

- Atteinte rénale :
La crise rénale aiguë sclérodermique est une complication redoutable caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle de novo avec insuffisance rénale rapidement progressive liée à une microangiopathie avec ou sans anémie hémolytique. [86]

II.3.4.5 Classification et critère de diagnostic de la sclérodermie systémique :

- Critères diagnostic de l'ACR 1980 :
- Critères de classification de Roy et Medsger 2001 : [87]

Sclérodermie systémique limitée	
Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent	
ET	-soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires)
	-soit la présence d'anticorps spécifiques de la ScS (anti-centromère, anti-topoisomérase 1, anti-fibrillarine, anti-PM-Scl, anti-fibrine ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre >1/100.
Sclérodermie systémique cutanée limitée	
En plus des critères ci-dessus : infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement peut toucher doigts, mains, avant-bras, pieds, orteils, cou et face, en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos ou des cuisses).	

Figure 19: Critère de classification des formes débutante de sclérodermie systémique. [87]

- Critères de classification de l'ACR/EULAR pour la sclérodermie (2013) :

Ces nouveaux critères permettront de classer les patients particulièrement ceux atteints d'une ScS cutanée limitée et d'une ScS débutante, pour commencer le traitement avant l'apparition des lésions de fibrose irréversibles. [88]

Tableau 13 :Critères de classification de l'ACR/EULAR pour la sclérodermie (2013). [88]

1-Epaississement cutané des doigts des 2 mains s'étendant jusqu'aux articulations MCP (critère suffisant)	9
2 -Epaississement cutané des doigts (ne compter que le score le plus élevé)	
-Doigts boudinés	2
-Sclérodactylie(en distalité des articulations MCP mais proximale jusqu'aux articulations IP)	4
3-Lésions pulpaire (ne compter que le score le plus élevé)	2
-Ulcères pulpaire	3
-Cicatrices pulpaire déprimés	
4- Télanngiectasies	2
5- Anomalies capillaroscopiques	2
6-HTAP et/ou atteinte pulmonaire interstitielle (score max 2)	2
-HTAP	2
-Atteinte pulmonaire interstitielle	
7- Phénomène de Raynaud	3
8-Auto-Ac associés à la ScS (anti centromère, ATA, RNA polymérase : score max 3)	
- Anti- centromère	3
- Anti-topoisomérase	3
- Anti-RNAPolymérase III	3

SI LE SCORE > 9 LE diagnostic de ScS est posé.

II.3.4.6 Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie :

IFI Sur lignée Hep2 : Plus de 90 % ont des anticorps antinucléaires à taux significatif (> 1/160)

La fluorescence : peut être homogène, mouchetée ou nucléolaire.

Le centromère est très spécifique de ScS limitée (aspect observé dans moins de 5 % des ScS diffuses).

Les anticorps anti-topo-isomérase I (ou anti-Scl 70) sont très spécifiques de ScS diffuses. [83]

Tableau Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique. [83] (Annexe 3)

II.3.5 Myosites :

II.3.5.1 Définition :

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (ou myosites) constituent le groupe des maladies inflammatoires du muscle strié, qui sont d'origine auto-immune et non héréditaires. Elles sont caractérisées par une faiblesse musculaire (de la simple gêne à la paralysie complète) et plus rarement par des douleurs musculaires, parfois associées des douleurs articulaires, des manifestations cutanées et des atteintes cardiaques et pulmonaires qui en font la gravité. [89]

- On distingue actuellement 5 principaux types de myosites : (nouvelle classification)

- Polymyosites pures (PM)
- Dermatomyosites pures (DM)
- Syndrome des anti-synthétases
- Myopathies nécrosantes médiées par le système immunitaire
- Myosites de chevauchement définies par la présence d'auto-anticorps (Pm-Scl, Ku, RNP ...)

II.3.5.2 Epidémiologie :

En France :

- ✓ Incidence : estimée entre 0,5 et 1/100 000 habitants
- ✓ Prévalence : entre 1 et 7/100 000 habitants avec un sexe-ratio de 2 femmes pour un homme, avec une augmentation avec l'âge et un pic de fréquence se situant entre 55 et 64 ans. [90]
- ❖ Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques :

II.3.5.3 Physiopathologie :

Les MII sont caractérisés sur le plan histologique par un infiltrat de cellules mononuclées au sein du muscle et une nécrose des fibres musculaires. [91]

Sur le plan immunologique : on note l'implication des 2 types d'immunité innée et adaptative.

A. L'immunité innée :

- ✓ la libération des Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) par les cellules musculaires endommagées par différentes agressions physiologiques (exercice) ou pathogènes (infection), les DAMPs sont reconnues par des TLRs situés à la surface des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules musculaires, des fibroblastes ou des capillaires musculaires.

- ✓ Activation du facteur de transcription nucléaire NFκB induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (les interférons, le TNF-α et l'interleukine 1 (IL-1). qui se fixent à leurs récepteurs sur le muscle et les capillaires entraînant une hypoxie cellulaire conduisant à leur nécrose avec à nouveau libération de DAMPs responsables d'un auto-entretien du phénomène. [92] [93] [94] [95]

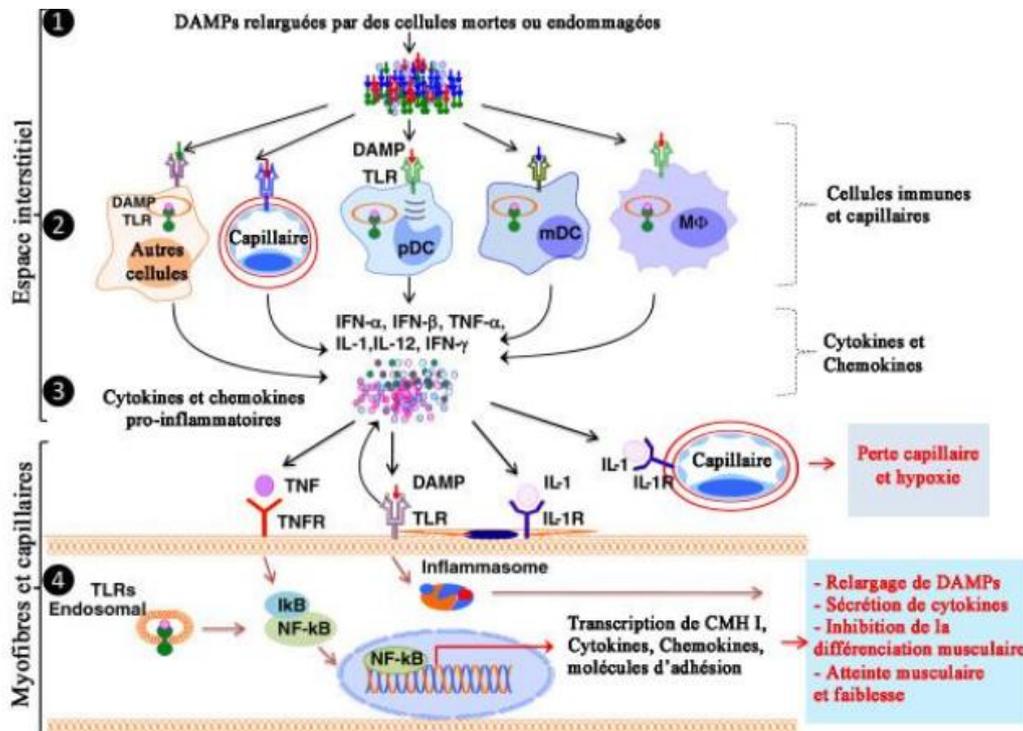


Figure 20: Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII. [96]

TNFR : récepteur au TNF, *IL-1R* : récepteur à l'IL-1, *MΦ* : macrophage, *pDC* : cellule dendritique plasmocytoïde, *mDC* : cellule dendritique myéloïde

B. Immunité adaptative :

- ✓ Activation des CPA par l'intermédiaire des TLRs conduisant à leurs présentation de l'antigène aux lymphocytes T, et leur activation et Différentiation en LT helpers par la voie Th17 , Th1 et Th2
 - La réponse Th1 : à l'origine d'une production d'IFN-γ, impliquée dans la formation de macrophages M1, qui secrètent le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-1, et engendrent des dégâts sur les cellules musculaires
 - La réponse Th2 : la formation de macrophages M2 connus pour leur capacité de réparation et remodelage des tissus lésés
 - Stimulation de la maturation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes produisant des auto-anticorps et initiant la cascade du complément à l'origine des lésions au sein des capillaires et responsable d'hypoxie tissulaire et par conséquent nécrose puis fibrose.

- ✓ Différenciation des LT CD8+ en L_{Tc} et sécrétion des enzymes de type perforine-1 formant des micro-canaux à travers la membrane des cellules cibles et permettant le passage de la granzyme-B, responsable de l'activation de l'apoptose cellulaire.

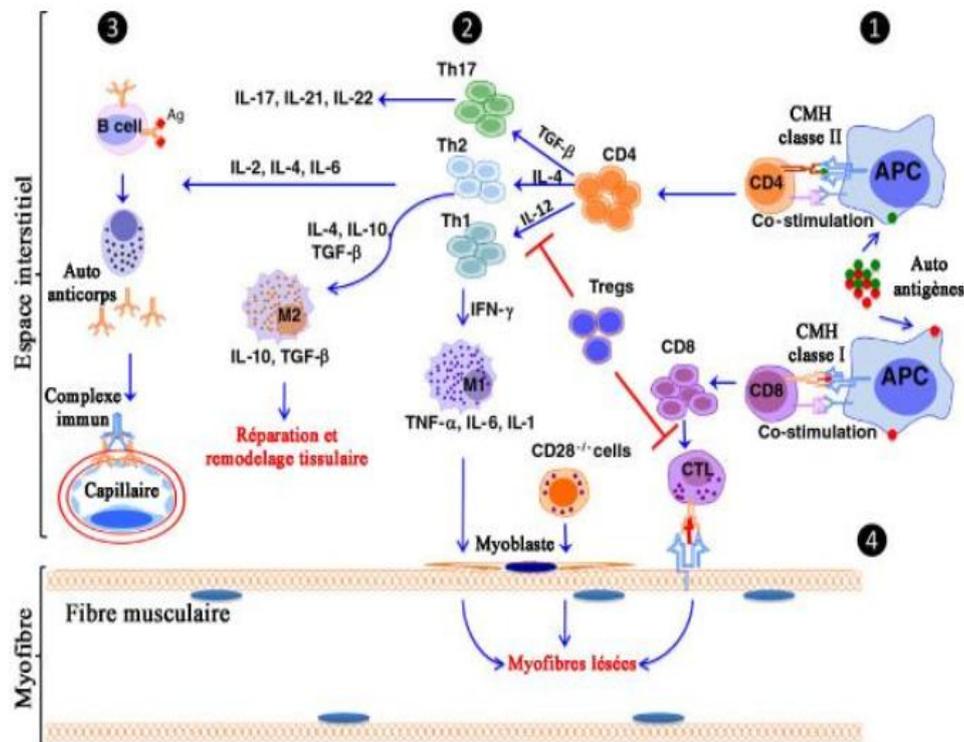


Figure 21: Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII. [96]

- ✓ La physiopathologie de l'atteinte musculaire est gouvernée par une alternance de mécanismes responsables de la mort cellulaire de myocytes et de l'inhibition de leur capacité de régénération ainsi que de la formation de nouvelles fibres musculaires, cliniquement traduite par une amyotrophie et une fatigue musculaire. [97]

II.3.5.4 Manifestations cliniques communes :

A. L'atteinte musculaire :

- ✓ Les myalgies : plus fréquentes dans les DM et PM, sont de type inflammatoire et aggravées à la pression des muscles.
- ✓ La faiblesse musculaire : quasi-constante, évolutive affectant surtout les muscles proximaux avec une distribution bilatérale et symétrique.

B. L'atteinte pulmonaire :

- ✓ L'atteinte musculaire diaphragmatique induisant une pneumopathie de déglutition, et l'atteinte interstitielle induisant une pneumopathie interstitielle diffuse.

C. L'atteinte cardiaque :

- ✓ L'atteinte cardiaque (40 %) se manifeste par des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, une tachyarythmie ou une cardiomyopathie dilatée.

D. Cancers :

Les plus fréquemment retrouvés sont les néoplasies mammaires et ovariennes chez les femmes et les cancers des poumons et de la prostate sont en première ligne chez les hommes.

[97] [98]

II.3.5.5 Examens cliniques :

1) Le bilan biologique : [99]

A. Les enzymes musculaires : Pas spécifiques mais utiles pour mettre en évidence une souffrance musculaire objective : L'aldolase, La Créatine Kinase, Les Transaminases, La Lactate Déshydrogénase.

B. Les autres points communs biologiques :

- Facteur rhumatoïde : qui est présent dans 20% des PM et DM
- Les anticorps antinucléaires : retrouvés dans 30 à 50% des cas 9 et représentés par : l'anti-U1RNP, l'anti-Pm-Scl, l'anti-SSA/Ro, l'anti-SSB/La et l'anti-Ku.

2) L'électromyogramme : [100]

C'est l'enregistrement des courants électriques accompagnant l'activité musculaire et qui permet d'étudier le système nerveux périphérique et les muscles.

3) La biopsie musculaire : [101]

Elle permet de différencier une MII d'une myopathie non inflammatoire et peut permettre également de sous-catégoriser l'atteinte musculaire.

5. Critères de diagnostic :

Tableau 13: Critères révisés de classification des myopathies inflammatoires idiopathiques proposés par Troyanov et Targoff (2005). [101]

Critères révisés de classification des myopathies inflammatoires idiopathiques proposés par Troyanov et Targoff (2005)
1- Faiblesse musculaire proximale symétrique
2- Elévation des enzymes musculaires sériques : CK, Aldolases, AST, ALT ou LDH
3- Modifications myopathiques spécifiques à l'électromyographie
4- Infiltrat inflammatoire à la biopsie musculaire avec atrophie péri-fasciculaire ou phénomène de dégénérescence / régénérescence
5- Présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites : anti-synthétases (anti-JO1, anti-PL7.....), anti-Mi2 ou anti-SRP
6- Rash typique de dermatomyosites
Probables MII : 3 des 6 critères
MII certaine : 4 des 6 critères

II.3.5.1 Myosites et auto-anticorps :

Ils sont surtout des auto-anticorps anti-nucléo-cytoplasmiques et qui sont dirigés contre des complexes protéiques ou ribo-nucléo-protéiques impliqués dans la synthèse, la translocation et l'élongation des protéines et, pour un nombre plus restreint, dans la réparation de l'ADN.

On distingue schématiquement :

- A. Les auto-anticorps spécifiques des myosites : (myositis specific autoantibodies [MSA]).

Tableau 14 : Les auto-anticorps spécifiques des myosites : (myosites spécifique autoantibodies [MSA]). [102] [103]

<p>Les auto-anticorps anti-synthétases : Associés au « Syndrome des anti-ARNt synthétases » est la forme la plus fréquemment observée .Il associe à la fois une fibrose interstitielle diffuse, un phénomène de Raynaud avec PR, des altérations cutanées digitales dites « mains de mécanicien », une PM et des manifestations respiratoires.</p>	<p>Auto-anticorps ANTI-JO-1 : (+++)dirigés contre l'histidyl-ARNtsynthétase (L'appellation anti-Jo-1 correspondant aux initiales du premier patient qui était un homme atteint de PM).</p>
	<p>Autres auto-anticorps anti synthétases : Les anti-PL-7, des anti-PL-12 des anti-EJ, OJ ou KS. Ces auto-anticorps ne sont jamais associés, même si de façon anecdotique.</p>
<p>Les auto-anticorps anti-SRP (Signal recognition particle) :</p>	<p>Dirigés contre une ribo-nucléoprotéine cytoplasmique associée aux ribosomes, et qui assure leurs guidages vers le réticulum endoplasmique. Ils sont rares (5 % des myosites plutôt de type PM).</p>
<p>Les auto-anticorps anti-Mi-2 :</p>	<p>Dirigés contre un complexe nucléaire impliqué dans la transcription. Ils sont très spécifiques des DM (97 % des patients avec anti-Mi-2 ont une DM).</p>

B. Les auto-anticorps associés aux myosites (myositis associated autoantibodies [MAA]).

Ils sont associés aux myosites mais on peut les observer dans d'autres maladies auto-immunes :

- PM-Scl (PM-1) : Ces auto-anticorps se présentent habituellement au cours des Syndromes de chevauchement sclérodermie/polymyosite.
- KU : Ils sont décrits lors des syndromes de chevauchement de type scléro-dermato-myosite, ils peuvent être également observés dans d'autres connectivites.
- U1-RNP : Ils sont considérés comme des marqueurs du syndrome de Sharp, mais ils sont aussi détectables dans de nombreuses autres connectivites (lupus, Sjögren, sclérodermie).
[102] [103]

NB : Classiquement, les myopathies à inclusion n'ont pas d'auto-anticorps.

II.3.5.2 Traitement :

Son intérêt est de diminuer l'inflammation musculaire et surtout de prévenir ou d'agir sur les atteintes extra-musculaires.

- La corticothérapie : initialement à fortes doses, comprises entre 1 mg et 2 mg par kg par jour.
- Les épargneurs cortisoniques : Le méthotrexate 46 et l'azathioprine en cas de contre indications. [104]

II.3.6 Syndromes des anti-phospholipides:

II.3.6.1 Définition:

On désigne sous le terme de syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques secondaires ou associés à la présence d'anticorps antiphospholipides (APL) et/ou de leurs cofacteurs.

Le SAPL a été défini initialement par Harris en 1987 par l'association de manifestations cliniques thrombotiques veineuses ou artérielles ou d'avortements répétés.

Ce syndrome peut être :

- Isolé : on parle de syndrome primaire des antiphospholipides (SAPL I).
- Associé : on parle de syndrome secondaire des antiphospholipides (SAPL II).

Il peut être associé à :

- ❖ Des maladies auto-immunes (20 – 30% des cas de LES)
- ❖ Des maladies infectieuses (syphilis tuberculoses)
- ❖ Des prises de médicaments ou de matières toxiques. [105]

II.3.6.2 Epidémiologie :

En France

La prévalence est de 25 pour 100 000 personnes

Sexe ratio : prédominance féminine moindre que le lupus 2/1 à 4/1

Toutes les tranches d'âge sont concernées y compris les enfants

Un LES sur cinq a un SAPL secondaire . [106]

II.3.6.3 Physiopathologie :

Est complexe impliquant des modifications des :

✓ Cellules endothéliales : induction d'un phénotype pro-adhésif et pro-inflammatoire, induction de facteurs tissulaires, interaction avec le système protéine C/protéine S, inhibition de la synthèse de prostacyclines, induction d'entholine 1, induction d'apoptose, interaction avec des endosomes.

✓ Plaquettes : augmentation de l'activation plaquettaire, l'expression du complexe GPIIb/IIIa et de la production de thromboxane A2 .

✓ Monocytes : augmentation de l'expression du facteur tissulaire procoagulant.

la b2-GPI fixée à l'héparane sulfate à la surface des cellules endothéliales serait reconnue par TLR- 4 du fait d'une structure commune entre b2-GPI et certains motifs bactériens ou viraux.

Après la fixation des anti-β2-GPI une activation de la cellule endothéliale serait produite. Une interaction avec l'annexine II pourrait également déclencher cette fixation sur TLR-4 Fig 21.

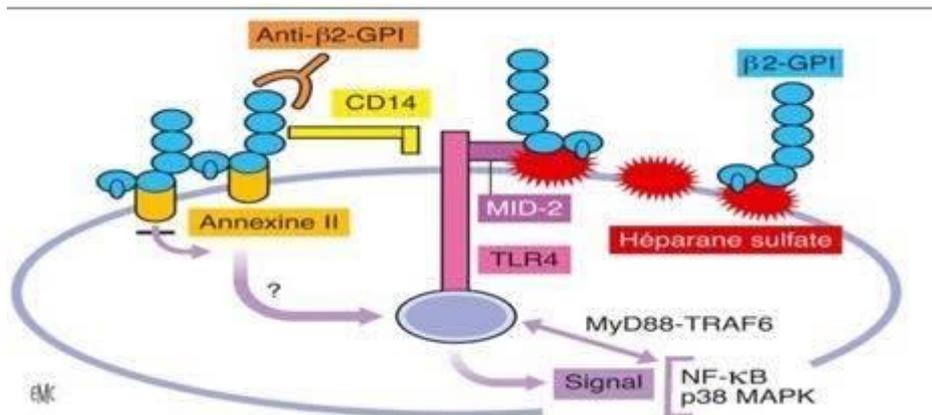


Figure 22: Activation du système par les anti-β2-GPI. [108]

La perte de la pellicule protectrice formée par l'annexine V dont l'affinité pour les phospholipides est plus faible que celle du complexe antigène (beta-2-GPI)-anticorps à la surface des cellules endothéliales explique la survenue des événements thrombotiques. Il se produit une expression accrue de facteur tissulaire à l'origine d'une activation du facteur VII de la coagulation. La conséquence ultime est une formation de fibrine intravasculaire.

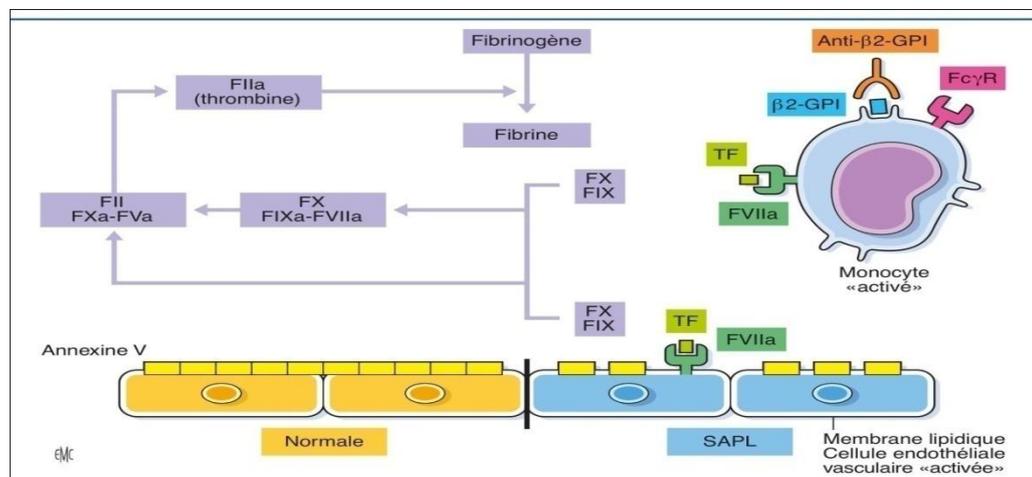


Figure 23: Activation de la coagulation par le facteur tissulaire (TF) associé aux phospholipides de membrane en cas d'absence d'annexine V. [108]

- Principales cibles des anticorps anti-PL/cofacteurs (d'après Baker) :

Phospholipides anionique(cardiolipine , phosphatidyl sérine)

Phospholipides zwitterioniques (phosphatidyl éthano-lamine)

B2-GPI , Prothrombine , Thrombine , Annexine V , Protéine C , Protéine S et quelques facteurs de coagulation. [107]

II.3.6.4 Manifestations cliniques:

A. Manifestations extraobstétricales thrombotique :

Sont dominant on décrit :

- Thromboses veineuses: sont les plus fréquentes et touchent surtout les veines profondes des membres inférieurs.
- Thromboses artérielles : les atteintes neurologiques sont au premier plan.

B. Manifestations obstétricales :

- Une ou plusieurs pertes fœtales survenant 10 semaines de grossesse.
- Une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 37^e semaine de grossesse, suite à : une éclampsie ou une prééclampsie sévère ou une insuffisance placentaire documentée.
 - 3 avortements spontanés ou plus survenant avant 10 semaines de grossesse après exclusion de toutes autres causes.

C. Manifestations extraobstétricales non thrombotique :

- Manifestations neurologiques : Occupent une place primordiale. La présence d'APL est fortement associée à ces manifestations neurologiques au cours du lupus érythémateux systémique (LES).
- Manifestations cardiaques :Sont fréquentes, elles sont dominées par les valvulopathies, Occlusion coronarienne, Anomalies ventriculaires.
- Manifestations respiratoires : sont fréquentes dans le SAPL et sont parfois révélatrices.
- Manifestations dermatologiques : Parfois révélatrices le plus important est le Livedo reticularis, purpura.
- Manifestations rénales : Une néphropathie antiphospholipidique peut être évoquée. Il s'agit d'une nécroangiopathie des artéioles et des capillaires glomérulaires.
- Manifestations endocriniennes : dominées par l'insuffisance surrénale .
- Manifestations hépatiques et digestives : sont rares.
- Manifestations hématologiques.

➤ Le syndrome « catastrophique » des anti-phospholipides :

C'est une forme extrêmement rare du SAPL qui se manifeste par l'apparition simultanée et brutale de thromboses sévères dans plusieurs organes (au moins trois), induisant une défaillance multi viscérale.

Il peut être une complication de la forme « classique » du SAPL, mais peut également survenir de manière inopinée. [106]

II.3.6.5 Critères de diagnostic:

Tableau 15 : Critères de Sydney révisés (2006) de classification du SAPL. [105]

Critères cliniques	Critères biologiques
<p>1. Thromboses :</p> <p>Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse, ou des petits vaisseaux, quelle que soit la localisation (Dc objectif, si confirmation histopathologique).</p>	<p>1. Lupus anticoagulant : Présent à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle selon les recommandations de l'ISTH.</p>
<p>2. Grossesses compliquées :</p> <p>a) Une ou plusieurs morts fœtales > 10 SA (morphologie normale) ou ;</p> <p>b) Un ou plusieurs accouchements prématurés d'un N né normal < 34 SA causés par : Une éclampsie ou sévère prééclampsie, ou ; Une insuffisance placentaire ; ou</p> <p>c) 3 AVRT spontanés consécutifs < 10 SA.</p>	<p>2. Ac anti-cardiolipines (IgG ou IgM) : Présent à un titre intermédiaire ou élevé (> 40 U GPL ou MPL ou > 99ème percentile), mesuré par la technique ELISA standardisée.</p> <p>3. Anti-β2GPI (IgG ou IgM): Présent (> 99ème percentile) à au moins 2 reprises à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.</p>

II.3.6.6 Les auto anticorps au cours du SAPL :

Tableau 16: Les auto anticorps au cours du SAPL. [105]

1- Dépistage : Par IFI sur cellules Hep2 à la recherche des ANA	
2- Identification : La recherche des APL On a 2 types d'APL	
APL conventionnels admis comme critères du SAPL	APL non conventionnels
<p>➤ Par ELISA :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les Ac anticardiolipine (Ac anti-CL): recherchés en première intention. • les Ac anti-β2 glycoprotéine I (Ac anti-β2GPI) : ont une très forte valeur prédictive Ils reconnaissent divers épitopes <ul style="list-style-type: none"> - Il y a deux principaux isotypes de ces APL IgG (le plus fréquent) et IgM. <p>➤ Par des tests fonctionnels de la coagulation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le lupus anticoagulant (LA) : sont caractérisés par leur action anticoagulante in vitro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ac anti-prothrombine (Ac anti-PT). • Ac anti- phosphatidyl éthanolamine (Ac anti-PE) : La présence de ces anticorps est le plus souvent associée (CL, LA et anti-B2GPI).

II.3.7 Connectivites mixtes:

II.3.7.1 Définition :

La connectivite mixte présente un véritable syndrome de chevauchement, c'est une maladie inflammatoire systémique chronique dont les principales manifestations sont des douleurs articulaires et musculaires, un gonflement des mains et des doigts et une grande fatigue. Dans certains cas, les poumons, le cœur, les reins et/ou la peau peuvent aussi être touchés.

Elle est dite « mixte » car elle manifeste des symptômes de quatre connectivites (LES, la sclérodermie, la PM ou la DM et la PR). [108]

II.3.7.2 Epidémiologie :

Sa prévalence est inconnue, excepté au Japon où elle est estimée à 1/37 000 habitants. Elle touche tous les groupes ethniques avec un sexe-ratio femmes/hommes d'environ 10/1 et débute le plus souvent entre 15 et 35 ans. [109]

II.3.7.3 Physiopathologie : (association ou interaction de plus de deux connectivites).

II.3.7.4 Clinique :

Les manifestations de la maladie sont très différentes d'une personne à l'autre. Les symptômes les plus courants comprennent :

- Phénomène de Raynaud : c'est l'un des premiers symptômes de la maladie,
- Sclérodactylie
- Atteinte articulaire : des arthralgies et une inflammation des articulations (polyarthrite) et cela dès le début de la maladie.
- Atteinte musculaire : Une faiblesse et une douleur, en particulier dans les muscles qui entourent l'épaule et la hanche. Ce sont des symptômes de la polymyosite.
- Atteinte cutanée : Certains malades peuvent présenter des plaques de coloration rose ou rouge au niveau des articulations ou du visage, une coloration violette des paupières, une perte de cheveux, des télangiectasies, surtout sur le visage et les mains et une photosensibilité (signes caractéristiques de LES).
- Atteinte digestive : Les muscles de l'œsophage sont touchés chez la majorité des personnes malades, entraînant un reflux gastro-œsophagien (la plupart des patients atteints ne présentent pas ce symptôme).

- Atteinte pulmonaire : Cette atteinte ne peut entraîner aucun symptôme mais elle peut parfois gêner la respiration, provoquer des dyspnées, une toux sèche ou une douleur thoracique.
- Atteinte cardiaque : (la plus fréquente)
Une péricardite peut survenir. Dans de rares cas, on peut également trouver une myocardite ou une arythmie.
- Atteinte rénale :
Dans de rares cas, il peut y avoir une inflammation rénale qui n'entraîne le plus souvent aucun symptôme ou une insuffisance rénale.
[110] [111] [112]

II.3.7.5 Diagnostic :

Le diagnostic de la connectivite mixte repose sur la mise en évidence d'un ensemble de manifestations cliniques et biologiques : on décèle la présence d'anticorps U1 anti-RNP à taux élevé et le patient a au moins trois des symptômes suivants (phénomène de Raynaud, gonflement des mains et doigts « boudinés », douleurs articulaires, musculaires, sclérodactylie). [113] [114]

Tableau 17: Diagnostic de la connectivite mixte [113]

<p style="text-align: center;">Capillaroscopie :</p> <p>Elle consiste à observer les petits vaisseaux sanguins (capillaires) de la peau à travers l'ongle.</p> <p>Les méga-capillaires sont visibles dans différentes maladies (connectivite mixte, syndrome de Sharp, sclérodermie, dermatomyosite) mais pas dans le lupus.</p>
<p style="text-align: center;">Examen biologique :</p> <p>La vitesse de sédimentation (augmentation).</p>
<p style="text-align: center;">Examen immunologique :</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Les AAN qui sont positifs à des taux élevés (> 1/1280).➤ Les U1 anti-RNP (dirigés contre ribonucléoprotéine U1) qui sont très évocateurs de la connectivite mixte surtout lorsqu'ils sont isolés.

II.3.7.6 Diagnostics différentiels :

Table 18: Diagnostic différentiel au cours de la connectivite mixte [110]

LED	Sclérodemie	syndrome de chevauchement
<p>Le lupus se distingue par la présence d'auto-anticorps spécifiques (anticorps anti-Sm, anticorps antiADN natif), et par des atteintes rénales.</p>	<p>Dans la sclérodemie, l'atteinte cutanée s'étend aux articulations et aux vaisseaux, mais aussi à l'œsophage, aux poumons, aux intestins, au cœur et aux reins. Dans la connectivite mixte, ce durcissement ne touche en règle générale que les doigts.</p>	<p>Cliniquement et biologiquement l'association LES /PR et LES /SGS ne posent pas de réelles difficultés diagnostiques différentielle les associations LES /SC et SC / DM se rapprochent le plus cliniquement de la connectivite mixte. La recherche d'anticorps anti-JO1 et anti-PM/Scl permet d'identifier ces formes de chevauchement.</p>

PARTIE PRATIQUE

Objectif

Principal :

- Evaluation de l'intérêt du profil en auto-anticorps des patients au cours des connectivites.

Secondaire :

- Détermination de la fréquence des auto-anticorps spécifiques de chaque connectivite.

III Matériels et méthodes :

III.1 Matériel :

III.1.1 Matériels biologiques :

III.1.1.1 Populations étudiées :

C'est une étude rétrospective descriptive réalisée au sein de l'unité d'immunologie au CHU Hassiba BEN BOUALI portant sur l'exploration des connectivites accomplie sur 500 patients orientés des différents services(Rhumatologie, Neurologie, Pédiatrie) s'étalant du 01/01/2012 au 31/12/2015.

Cette série de 500 patients avec des AAN (+) se répartissent en 460 femmes et 40 hommes avec un sexe ratio égal à 12 avec prédominance féminine et une moyenne d'âge de 43 ans.

Parmi ces 500 patients qui présentent des AAN (+) 366 patients présentaient des cibles antigénique

III.1.1.2 Critères d'inclusion :

- ❖ Patients présentant des AAN positif $> 1/80$.

III.1.1.3 Critères de non inclusion :

- ❖ Patients faussement positifs qui représentaient des anticorps suite à des infections virales (Syphilis) ou microbiennes.

III.1.1.4 Recueil des données :

Les différentes données cliniques, épidémiologiques et biologiques ont été récupérées directement des dossiers archivés ce qui explique un certain nombre d'informations manquantes.

III.1.2 Matériels non biologiques :

III.1.2.1 Fiche de renseignements : (Annexe 4)

Rapportant les informations obtenues durant le questionnaire individuel avec le malade.

III.1.2.2 Tubes de prélèvement :

-Tubes secs : pour récupérer le sérum qui est utilisé pour la recherche des différents auto anticorps

III.1.2.3 Appareillages:

- Pour l'IFI : microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss .
- Pour ELISA : lecteur ELISA à micro plaque de type MRXe marque Dynex bioscience.
- Centrifugeuse Jouan de type BR 3.11
- Congélateure Jouan (-80°C)
- Bain marie
- Micro pipettes : 5µl, 10 µl, 100 µl, 500 µl, 1000 µl.
- Agitateur magnétique

III.1.2.4 Réactifs :

- Pour IFI : les lames Hep2 , Hep 2000 , Crithidia Luciliae de marque EUROIMMUN.
- Pour ELISA : on utilise des kits pour : les anticorps anti ribosomes , anti ADN,anti nucléosome,anti CCP , anti antigène solubles (ENA) , anti APL , anti B2GP et les anticardioline .

III.1.2.5 Consommables :

Embouts, gants, compresse, eau distillée, tubes sec, eppendorfs ,papiers absorbants, portoir, embouts récipients, étiquettes cuve à coloration, lamelles couvre-objets de 24 x 60 mm.

III.2 Méthodes:

III.2.1 Immunofluorescence indirect IFI :

III.2.1.1 Principe :

C'est une technique de dépistage (screening) et titrage employée pour déterminer la présence et la localisation d'un antigène dans une préparation microscopique (coupe de tissu, frottis cellulaire, étalement microbien...) ou d'un anticorps dans un sérum pathologique.

Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes.

Les anticorps fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome (l'isothiocyanate de fluorescéine).

La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence.

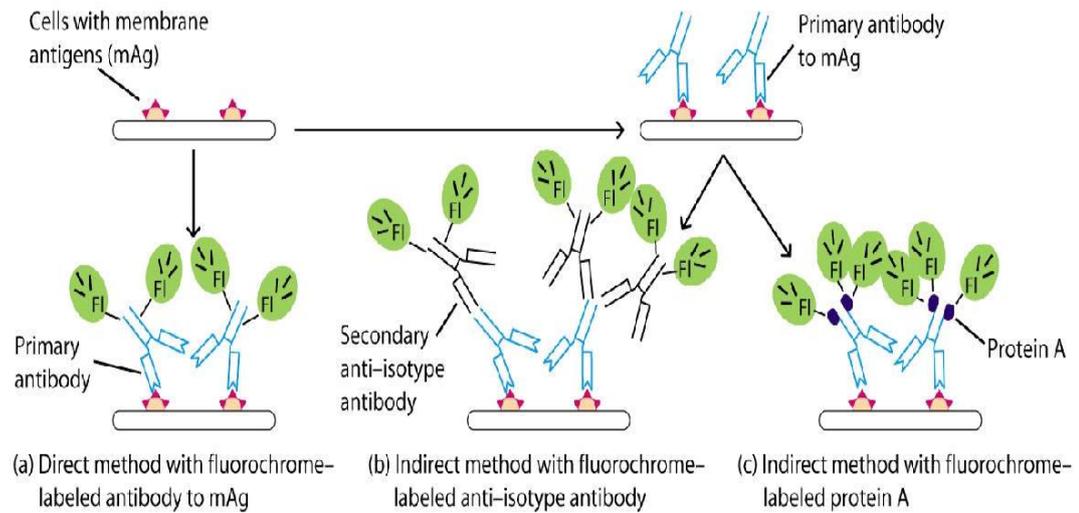


Figure 24: Principe de l'IFI.

On distingue 3 types de substrat :

❖ Cellules Hep2 :

Permet la détermination qualitative des anticorps anti-nucléaires (AAN) par l'utilisation des lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEP-2 (human epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale des cellules épithéliales humaines qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation de plus, ces cellules étant tumorales, elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification d'anticorps particulier.



Figure 25: cellule Hep2.

❖ cellules Hep2000 :

Ce système de test utilise des cellules HEP-2 transfectées, qui permettent l'identification spécifique des auto-anticorps anti-SSA/Ro présentant un motif fluorescent caractéristique sur les cellules transfectées.

Lorsque ce motif est présent, il est considéré comme une preuve confirmant la présence d'anticorps anti-SSA/Ro.

❖ *Crithidia luciliae* :

Le substrat utilisé dans ce test est *Crithidia luciliae* qui est un hémoflagellé dont le kinétoplasme très riche en ADN natif circulaire.

La détection des anti-ADN est une réaction d'immunofluorescence indirecte utilisant un frottis sur lame d'une suspension de *Crithidiae*, des dilutions du sérum du malade et un immunsérum anti-gammaglobulines humaines marqué avec un composé fluorescent.

III.2.1.2 Résultats et interprétations:

➤ Résultats et interprétations sur Hep 2/ Hep 2000 :

Réaction négative.

Un échantillon est considéré négatif si le marquage nucléaire est équivalent ou inférieur à celui obtenu avec le contrôle négatif.

Réaction positive.

Un échantillon est considéré positif lorsque le marquage nucléaire est supérieur à celui du contrôle négatif et que l'aspect est clairement visible sur la plupart des cellules HEP-2.

Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des auto-anticorps présents dans l'échantillon. Les aspects suivants peuvent être observés :

A. HOMOGENE (DIFFUS).

Le noyau se colore uniformément de façon homogène. Dans les cellules mitotiques, la coloration intense des chromosomes prend l'aspect d'une masse de forme irrégulière. Cette combinaison d'aspects indique la présence d'auto-anticorps anti-ADNn, antihistones ou anti-DNP.

B. MOUCHETÉ.

Les aspects mouchetés indiquent la présence d'auto-anticorps antiantigènes Sm, RNP, Scl-70, SSA, SSB ou contre d'autres antigènes non définis.

C.CENTROMERIQUE :

Points de fluorescence de taille moyenne uniforme répartis dans tout le noyau avec des bords nucléaires indistincts.

D. NUCLÉOLAIRE.

Coloration homogène intense des nucléoles souvent associée à une fluorescence homogène diffuse du reste du noyau.

On peut observer des réactions de coloration cytoplasmique qui suggèrent la présence d'autoanticorps anti-mitochondries (AMA), anti-muscles lisses (ASMA) ou autres.

➤ Résultats et interprétations sur *Crithidia luciliae* :

Réaction négative : Un échantillon est considéré négatif si la coloration spécifique du kinétoplaste est moins forte que celle du contrôle négatif.

Réaction positive : Un échantillon est considéré positif si la coloration du kinétoplaste est notée plus forte que celle du contrôle négatif.

III.2.1.3 Applications :

- Détection des auto-anticorps anti-nucléaire : Hep 2 Hep 2000.
- Détection des auto-anticorps anti AND natif : *Crithidia Lucilélæe*.

III.2.1.4 Avantages et inconvénients :

Tableau 19: Avantages et inconvénients de l'Immunofluorescence indirecte (IFI).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - La possibilité de réaliser des marquages multiples sur un même échantillon de cellules. - La sensibilité. - La rapidité et la facilité d'utilisation - Augmentation de l'intensité lumineuse, car il y a plusieurs sites de fixation sur les anticorps primaires, ce qui permet d'avoir plusieurs anticorps secondaires fixés dessus. 	<ul style="list-style-type: none"> - La possibilité de réaction faussement positive ou faussement négative - <i>Crithidia luciliae</i> est un test spécifique adapté aux petites séries mais il est moins sensible et semi-quantitatif - Non automatisé nécessite un contrôle de chaque étape.

III.2.1.1 Mode opératoire : (Annexe 5)

III.2.2 Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (Elisa) :

III.2.2.1 Principe :

L'antigène est purifié et fixé dans les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles prêt-à-l'emploi et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les Ac présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits.

Les molécules non liées aux Ag sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-Ac du patient. Après une étape d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Après avoir arrêté la production enzymatique de produit coloré, la présence ou l'absence d'auto-Ac sera déterminée en comparant la densité optique de l'échantillon à celle d'une courbe d'étalonnage.

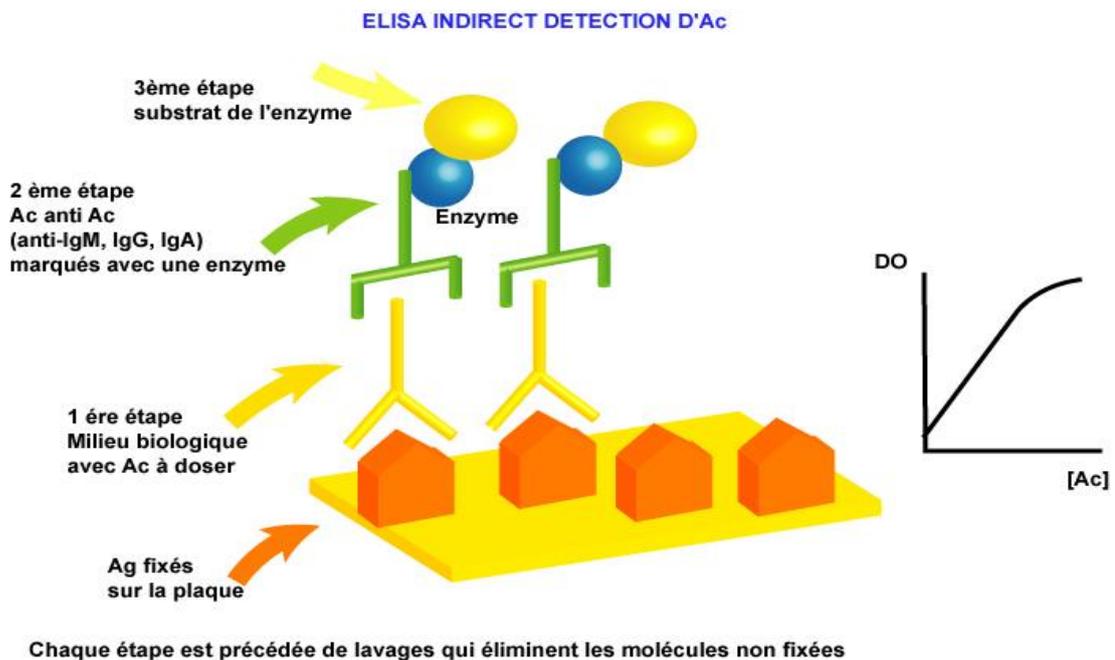


Figure 26: Principe d'ELISA.

III.2.2.2 Résultats et interprétations:

La réactivité de chaque échantillon est calculée en divisant la DO moyenne de l'échantillon par la DO moyenne du contrôle faible et multiplier le résultat obtenu par la valeur(en UI/ml) affectée au contrôle faible. La valeur assignée au contrôle faible est indiquée sur son flacon.

L'ELISA est une technique très sensible et peut de ce fait détecter de très faibles différences chez les patients. Chaque laboratoire doit établir sa valeur seuil en fonction du recrutement des patients, de ses procédés, contrôles et équipements.

1. Un résultat positif indique la présence d'anticorps recherchés
2. Un résultat négatif indique qu'il n'y a pas d'anticorps recherchés ou que le niveau de ces anticorps se trouve en dessous de la limite de détection de ce test.
3. Il est suggéré que le laboratoire rend les résultats avec la remarque suivante: « Les résultats indiqués ont été obtenus avec le test ELISA « marque du kit ». Les valeurs de l'anticorps obtenues avec d'autres tests du commerce sur le même sérum ne sont pas équivalentes. Le taux d'anticorps trouvé n'est pas corrélé à une titration en point final. »

III.2.2.3 Applications:

Tableau 20: Applications de l'ELISA.

Screening	Identification
- AAN - ENA - APL	-Anti DNA - Anti B2GP1 /Anti cardiolipine - Anti-Ag soluble (SM RNP SSA SSB SCL70) insoluble (histone et nucléosome) - Auto-anticorps anti-ribosomes - Anti-CCP

III.2.2.4 Avantages et inconvénients :

Tableau 21: Avantage et inconvénients de l'ELISA.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique. • L'utilisation d'anticorps secondaires rend la technique sensible. • Technique accessible à tous les biologistes. • La détection du signal ne nécessite pas la présence d'appareillage spécialisé. • La validité des trousse est d'environ 1 an. 	<ul style="list-style-type: none"> • La réaction enzymatique rend cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. • Détection limitée.

III .2.2.5.Mode opératoire : (Annexe 6)

III.2.3 Technique d'immunomarquage (Immuno-blot) :

III.2.3.1 Principe:

Le test est basé sur une méthode immunoenzymatique. Il s'agit d'un test in vitro utilisé pour la détection des auto-anticorps humains.

On utilise des bandelettes composées d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique qui sont incubées avec le sérum du patient dilué. En cas de présence d'anticorps, ils se lient à l'antigène spécifique sur la membrane, ces complexes sont révélés grâce à des immunoglobulines anti-IgG humaines conjuguées à de la phosphatase alcaline.

L'ajout d'une solution de chromogène/substrat provoque l'apparition d'un produit coloré et l'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la quantité d'anticorps présents dans l'échantillon.

III.2.3.2 Résultats et interprétations:

Comparer les Dots antigènes avec le contrôle négatif toujours situé en dernière position et qui est presque incolore.

L'intensité de la couleur des Dots antigènes est directement proportionnelle à la concentration de l'anticorps spécifique dans l'échantillon du patient.

III.2.3.3 Application :

Identification spécifique quantitative et qualitative de 14 antigènes différents: nRNP, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, dsDNA, Histones, Nucléosome, protéine ribosomale dans le sérum humain.

III.2.3.4 Avantages et inconvénients :

Tableau 22: Avantages et inconvénients de l'ImmunoBlot.

Avantages	Inconvénients
-Spécifiée -Identification des Ag	-Faible sensibilité

III.2.3.5 Mode opératoire : (Annexe)

III.2.4 Test d'agglutination:

La recherche des facteurs rhumatoïdes repose sur l'utilisation conjointe d'une technique d'agglutination au latex et d'une technique d'hémagglutination.

A-Réaction d'agglutination au LATEX:

Principe:

C'est une technique qualitative et semi quantitative basée sur les propriétés agglutinantes spécifiques du FR qui réagit avec les particules de latex sensibilisées par des gammaglobulines humaines.

La présence du FR sérique entraîne l'apparition d'une agglutination massive, visible à l'œil nu.

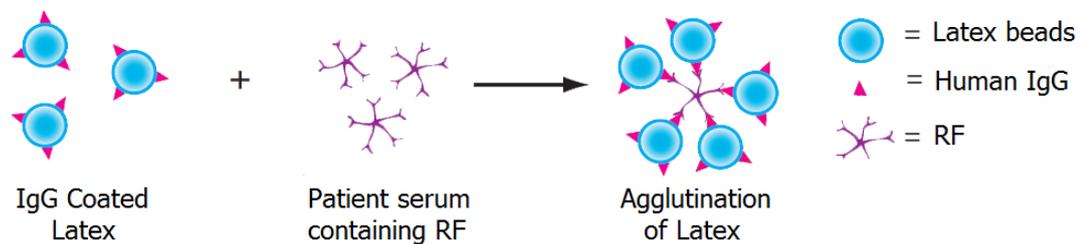


Figure 27: Principe de la Réaction d'agglutination au LATEX.

Interprétation :

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence d'agglutination dans la minute suivant l'arrêt de l'agitateur.

Réaction positive : la présence d'agglutination indique un contenu en FR dans le sérum > 8UI/ml

Un sérum positif doit être titré : il faut faire des dilutions de deux en deux en NaCl.

Le titre est défini comme étant la plus grande dilution donnant un résultat positif.

Réaction négative : l'absence d'agglutination indique un contenu en FR de < 8UI/ml

Mode opératoire : (Annexe 7)

B- Réaction de Waaler Rose :

Principe:

C'est une technique d'héماغglutination basée sur les propriétés héماغglutinantes spécifiques du FR.

On utilise des hématies de mouton qui sont sensibilisées avec du sérum de lapin anti-hématies de mouton IgG qui vont s'agglutiner en présence du facteur rhumatoïde.



Figure 28: Principe de la réaction de Waaler Rose.

Interprétation :

- Réaction positive : agglutination visible macroscopiquement indique un contenu en FR dans le sérum $> 8\text{UI/ml}$
- Réaction négative : absence d'agglutination

Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat nettement positif.

Mode opératoire: (Annexe 8)

IV Résultats et discussion :

IV.1 Répartition selon le sexe :

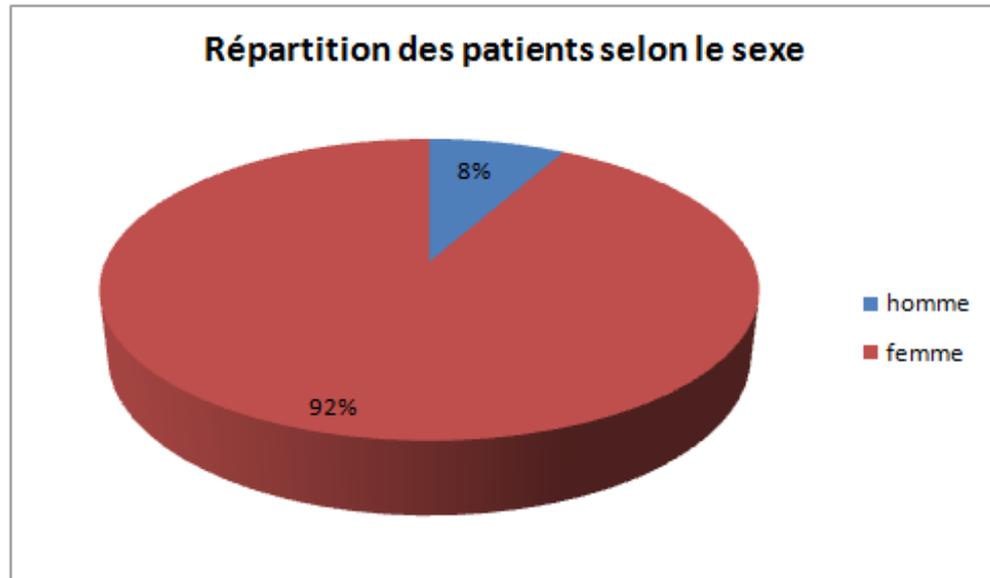


Figure 29: Répartition des patients selon le sexe.

Résultat :

- La présence des AAN est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 92% contre 8% chez les hommes avec un sexe ratio de 11.5 femme pour 1 homme 11,5F/1H.

Discussion :

- Parmi les 500 patients représentant des AAN positifs 92% sont de sexe féminin. Cela confirme que les femmes sont plus touchées que les hommes. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Hachulla et al, 2007) en France qui ont trouvé que les maladies systémiques auto-immunes touchent avec prédilection la femme. [115]
- La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les œstrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet suppresser sur la réponse immunitaire. (Cutolo et al,2006) en Allemagne[116].

IV.2 Répartition des patients avec AAN+ selon la tranche d'âge :

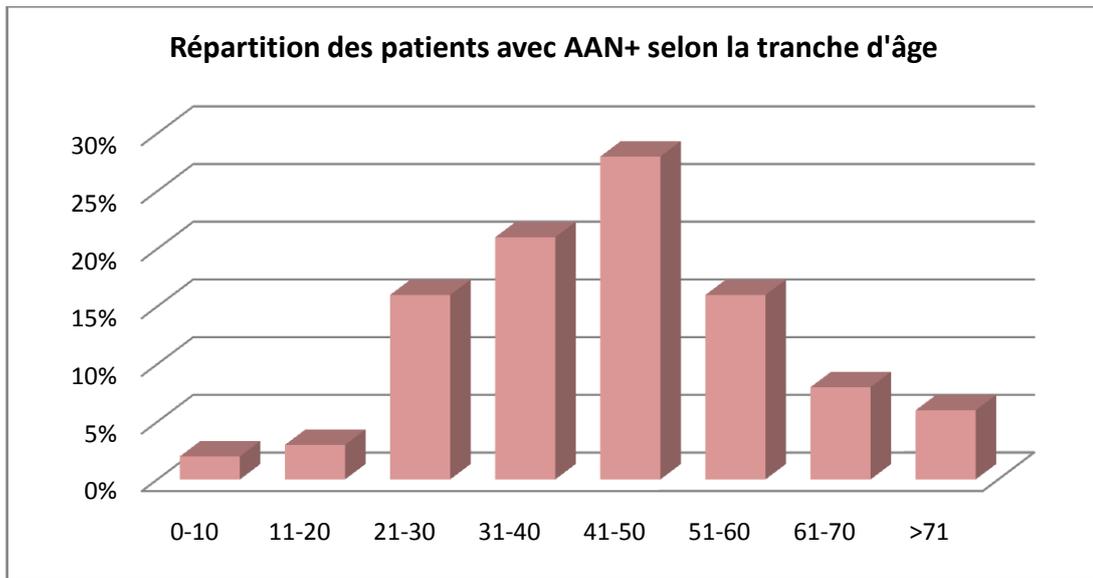


Figure 30: Répartition des patients avec AAN+ selon la tranche d'âge.

Résultat :

- La moyenne d'âge de la population étudiée est de 44 ans dont la majorité exprimant des AAN+ appartiennent à la tranche d'âge 41 à 50 ans avec un pourcentage de 28% et la tranche d'âge la moins touchée est celle de 0 et 10 ans avec un pourcentage de 2%.

Discussion :

- Notre série est composée de 500 patients dont l'âge varie de 6 mois à 86 ans avec une moyenne de 44 ans, nos résultats apparaissent similaires aux données des autres études.

Tableau 23: La moyenne d'âge.

	Notre étude	(FEKKI et al, 2012) Tunisie 90 patients [117]
Moyenne d'âge	44 ans	44 ,5 ans

IV.3 Répartition des patients selon le service :

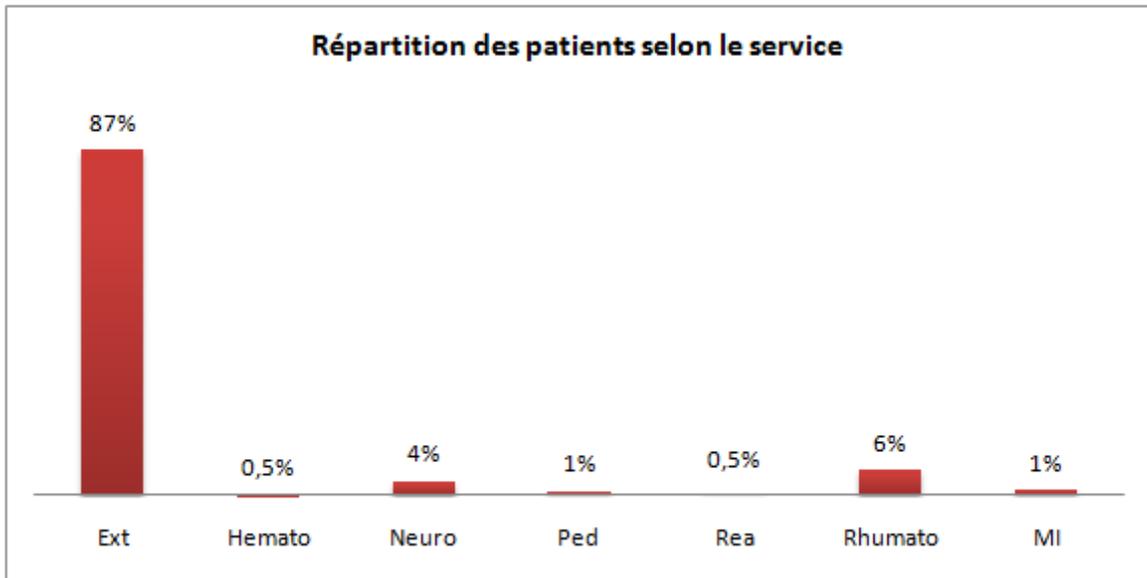


Figure 31: Répartition des patients selon le service.

Résultat :

- La majorité des patients AAN positifs sont orientés de l'externe pour établir des bilans immunologiques.

Discussion :

- La plupart des patients 87% dans notre étude sont orientés vers les CHU pour établir les bilans d'auto-immunité cela est justifié par le manque de service d'orientation au niveau du CHU ou des fois à la non disponibilité de ce type d'analyses dans les centres privés.

IV.4 Répartition des patients selon l'aspect des AAN :

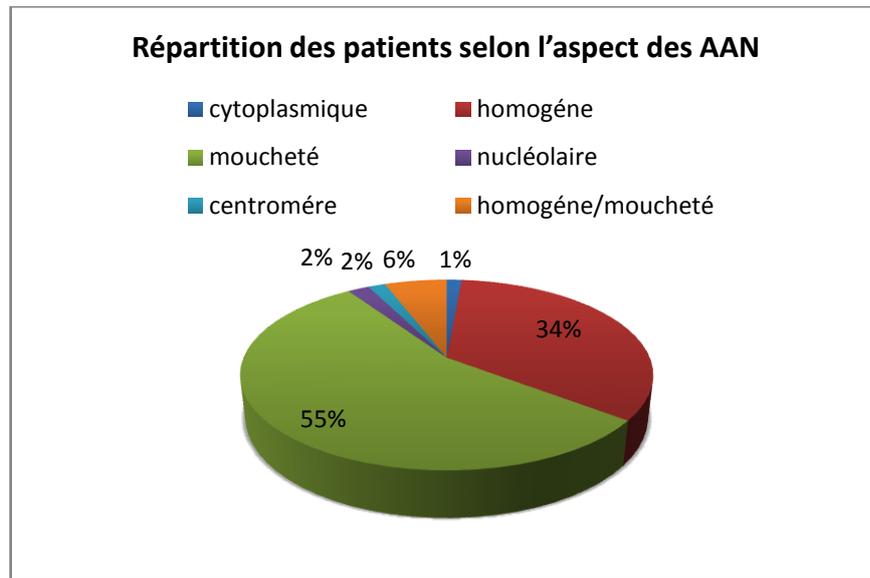


Figure 32: Répartition des patients selon l'aspect des AAN.

Résultats :

Le graphe ci-dessus montre les pourcentages des aspects obtenus par IFI sur cellule Hep-2

- Dans notre population 100% des malades présentent des AAN positifs
- L'aspect moucheté est l'aspect prédominant 55% l'homogène est présent à 34% suivi par le nucléolaire et le centromère avec un pourcentage équivoque à 2%
- L'aspect cytoplasmique rarement retrouvé avec un pourcentage de 1%.

Discussion :

- Ce dépistage a révélé que l'aspect le plus retrouvé est l'aspect moucheté. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par (Feki et al, 2012) en Tunisie sur une série de 90 patients. [117]

IV.5 Répartition des patients selon le type d'anticorps :

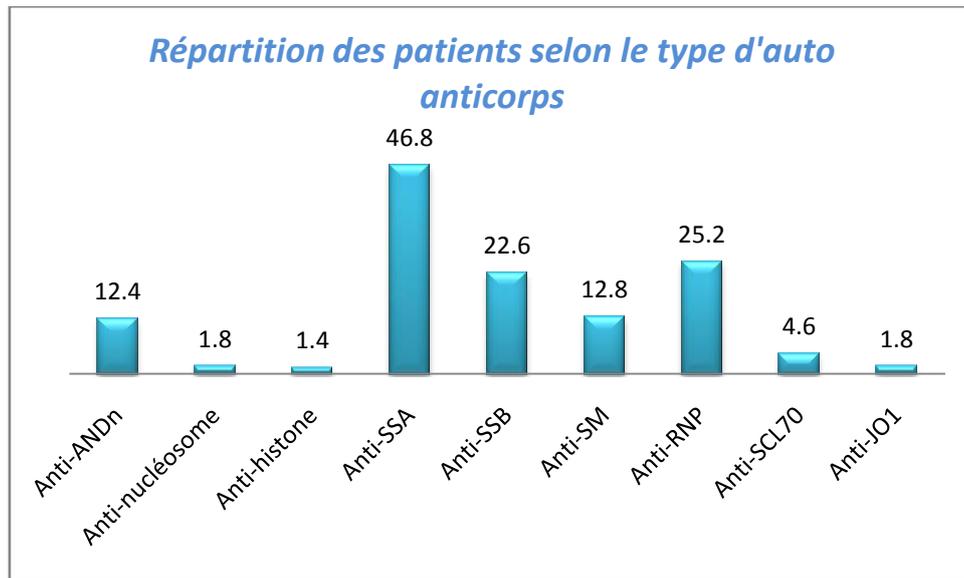


Figure 33: Répartition des patients selon le type d'auto-anticorps.

Résultats :

- Les anticorps anti-SSA représente l'auto anticorps prédominant chez les patients AAN positifs avec un pourcentage de 47% suivi par l'anti-RNP 25% Anti-SSB 22% Anti-ADN 13% et l'Anti- SM 12,8 %.

Discussion :

- L'anti-SSA et Anti-RNP sont les 2 auto-anticorps les plus souvent trouvés cela correspond aux résultats obtenus par (BOUCHEKOUT, BAZINE et Al 2016). [121]

IV.6 Répartition des patients selon le type de la maladie :

Tableau 24: Répartition des patients selon le type de la maladie.

maladie	nombre	Pourcentage %
LES	116	23.2
SS	91	18.2
PR	77	15.4
SC	31	6.2
APL	17	3.4
MO	9	1.8
SHARP	14	2.8
CHEVAUCHEMENT	11	2.8
CONTROL	16	3.2
FAN (+) AG (-)	118	23,6

Résultat :

- Selon les critères immunologiques le diagnostic des 366 patients est en faveur d'une connectivite :
- LES est le plus trouvé avec un pourcentage de 23,2% suivi respectivement du SS (18,2%), de la PR (15,4%) de la SC (6,2%) et du SAPL (3,4%).
- Le syndrome de SHARP et les syndromes de chevauchement sont présents au même pourcentage soit 2.8% et les myosites auto-immunes viennent en dernier avec un faible pourcentage de 1.8%.
- Les patients restants (131) se repartissent comme suit :
 - ❖ 23,6% soit 118 patients ont présenté des AAN positifs avec un titre en IFI supérieur à 1/160 Et dont l'identification par ELISA des AG solubles était négative.
 - ❖ 3,2 % soit 16 patients présentaient des AAN positifs mais le titre était égal à 1/80ème et l'identification par ELISA des AG solubles était négative.

Discussion :

- Chez notre population d'étude toutes les connectivites étaient présentes, néanmoins l'incidence des pathologies est différente à celle retrouvée dans la littérature.
- On note un inversement dans le pourcentage de la PR et du LES : LES est la connectivite la plus présente, cela est justifié par le recrutement massif des patients lupiques par le Pr. BOUCHEDOUB dans le cadre de la préparation de sa thèse de doctorat intitulé « Etude ethiopathologique, immunopathologique et immunogénétique de la maladie lupique dans la région centre d'Algérie » réalisée durant la période allant de 2011 à 2015, pour la PR qui vient en 3ème position avec un pourcentage de 15.4% alors qu'elle est censée être la plus fréquente des connectivites selon les données de la littérature, ce résultat est justifié par un recrutement en 2013 qui n'a pas été enregistré.
- Pour les fréquences des autres connectivites nos résultats étaient similaires à certaines études :

Tableau 25: Fréquences des maladies.

Maladie	Etudes comparables	Fréquence des Etudes comparables	Notre étude
SS	(BOUGAADA et al 2015)[118] Constantine 40 patients	15%	18,2%
SCS	(BOUGAADA et al 2015) [118] Constantine 40 patients	6%	6,2%
SHARP	(BOUGAADA et al 2015)[118] Constantine 40 patients	2,8%	5%
MO	(O.Meyer et al) [119]2005 France 65 patients	3%	1,8%

A-LUPUS :

1-Répartition des patients selon le sexe :

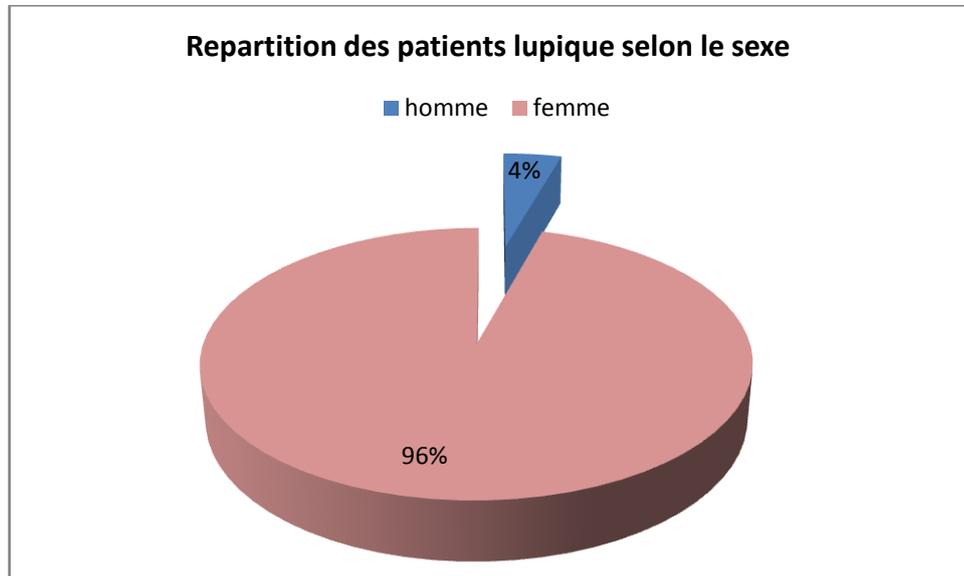


Figure 34: Répartition des patients lupique selon le sexe.

Résultat :

- La prédominance féminine est nette avec un pourcentage de 96% des patients de sexe féminin pour 4% des patients de sexe masculin, le sexe ratio est de 22F/1H.

2- Les auto-anticorps au cours du lupus :

Tableau 27: Les auto-anticorps au cours du lupus.

Les auto anticorps	Nombre de patients	Pourcentage %
Anti-ADNn	46	40.00
Anti-nucleosome	7	6.03
Anti-Histone	5	4.31
Anti-SSA	76	65.52
Anti-SSB	24	20.69
Anti-SM	47	40.52
Anti-RNP	77	66.38
Anti-SCL70	0	0.00
Anti-JO1	0	0.00

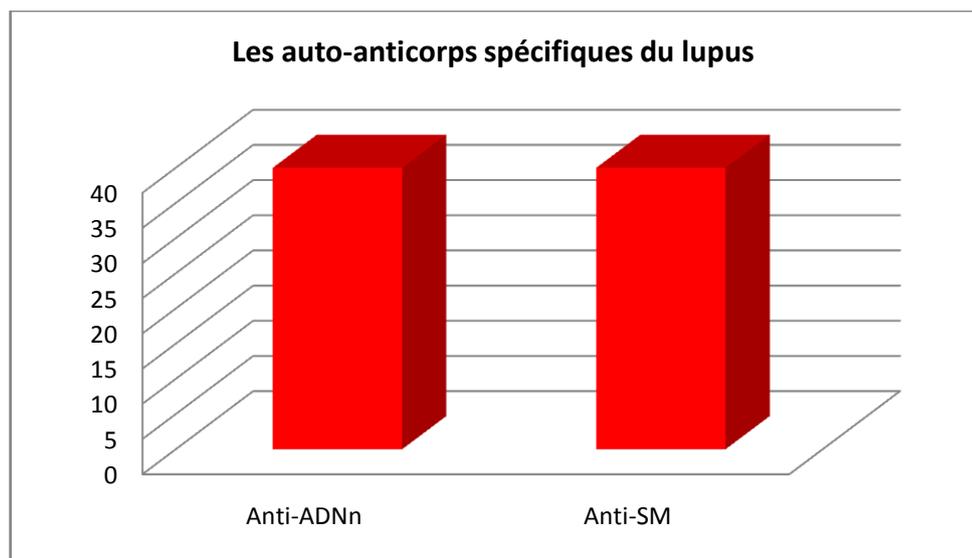


Figure 35: Les auto-anticorps spécifiques du lupus

Résultat :

- Chez les patients lupiques, les anticorps anti-ADNn et anti-Sm sont les plus présents à un pourcentage de 40%.

3- Associations des auto-anticorps au cours du LES :

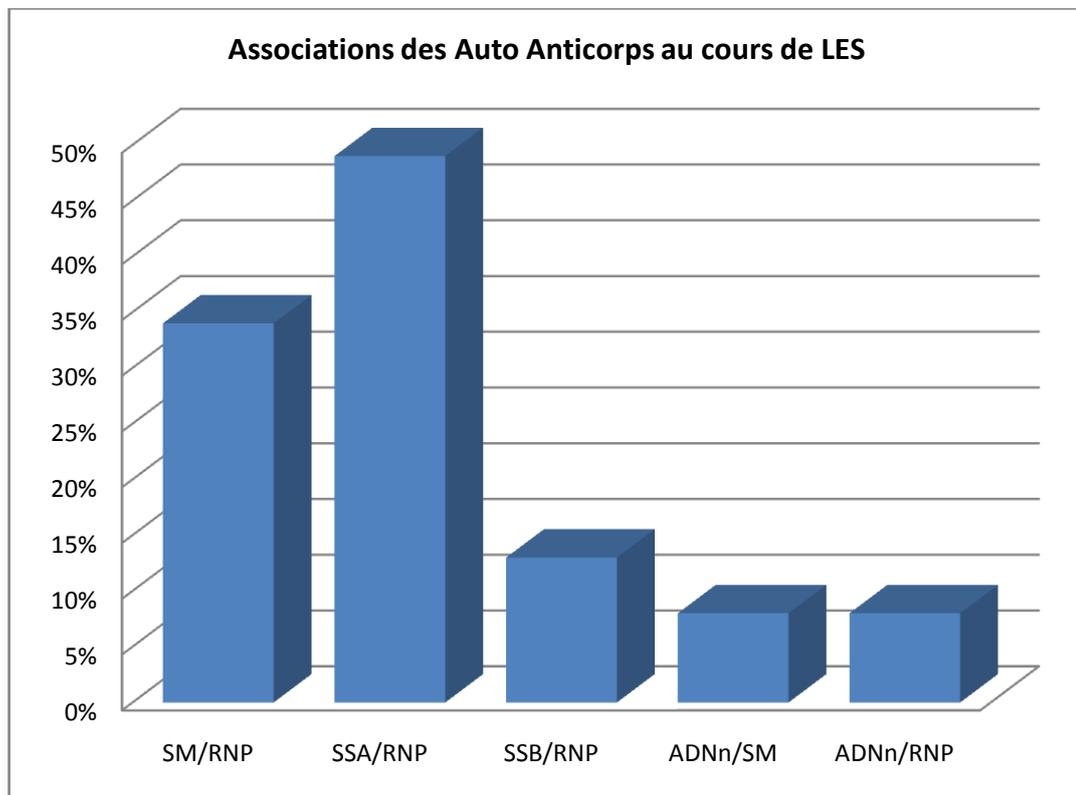


Figure 36: Associations des auto-anticorps au cours du LES.

Résultat :

- Dans notre étude 50% des patients présentent à la fois des anticorps anti-SSA et anti-RNP. L'association des anticorps anti-Sm et anti-RNP est observée chez 34% suivie de l'association des anticorps anti-SSB et anti-RNP dont 13% des cas.

B-Syndrome sec :

1- Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 28: Répartition des patients selon le sexe.

sexe	nombre	pourcentage
femme	85	93%
homme	6	7%
total	91	100%

Résultat :

- Le SGS est prédominant chez les femmes avec un pourcentage de 93% contre 7% chez les hommes avec un sexe ratio de 14F/1H.

2- Les auto-anticorps au cours d'un SS :

Tableau 29: Les auto-anticorps au cours d'un SS.

Les auto anticorps	Nombre de patients	Pourcentage %
Anti-ADNn	0	0.00
Anti-nucleosome	0	0.00
Anti-Histone	0	0.00
Anti-SSA	88	96.70
Anti-SSB	48	52.75
Anti-SM	0	0.00
Anti-RNP	0	0.00
Anti-SCL70	0	0.00
Anti-JO1	0	0.00

Tableau 30: Les auto-anticorps spécifiques d'un SS.

Auto-anticorps	nombre	Pourcentage %
Anti-SSA	88	96.70
Anti-SSB	48	52.75

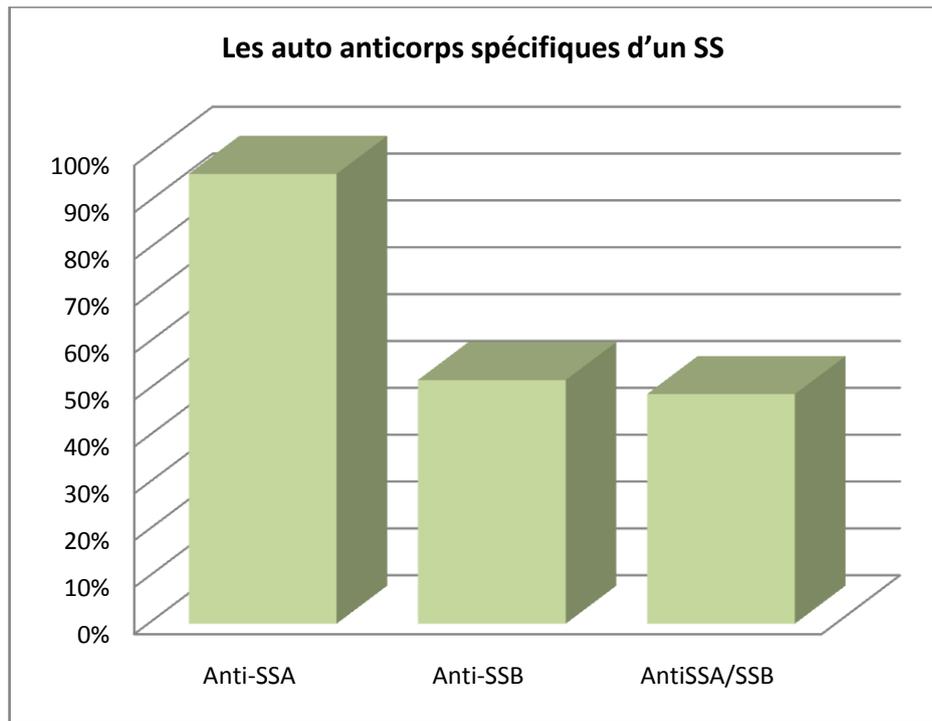


Figure 37: Les auto-anticorps spécifiques d'un SS.

Résultat :

- Les Anti- SS-A sont positifs chez 90% des patients atteints de SS.
- Les Anti- SS-B sont positifs chez 52% des patients atteints de SS.
- Par contre, l'association des anticorps Anti-SSA et Anti-SSB est chez 50% des patients atteints d'un SS.

C- Polyarthrite rhumatoïde :

1- Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 31: Répartition des patients selon le sexe.

sexe	nombre	pourcentage
femme	69	90%
homme	8	10%
total	77	100%

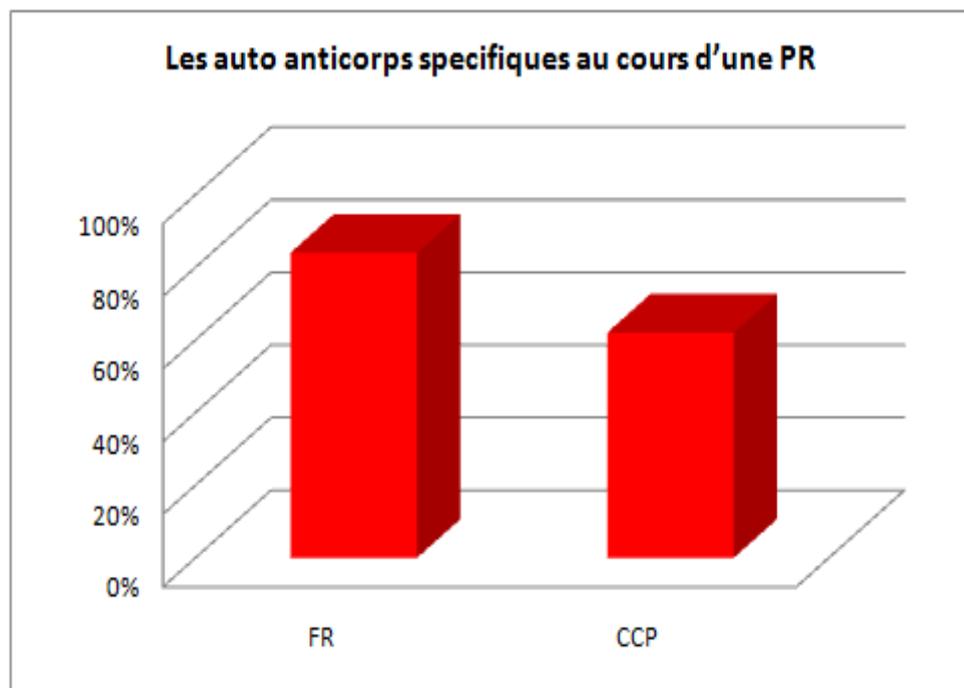
Résultat :

- La PR est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 90% contre 10% chez les hommes avec un sexe ratio de 8 F/1H.

2- Les auto-anticorps au cours d'une PR :

Tableau 32: Les auto-anticorps au cours d'une PR

Les auto anticorps	Nombre de patients	Pourcentage %
Anti-ADNn	0	0.00
Anti-nucleosome	0	0.00
Anti-Histone	0	0.00
Anti-SSA	41	53.25
Anti-SSB	29	37.66
Anti-SM	3	3.90
Anti-RNP	17	22.08
Anti-SCL70	0	0.00
Anti-JO1	0	0.00

**Figure 38:** Les auto-anticorps spécifiques au cours d'une PR.

Résultat :

- Dans notre population d'étude l'auto-anticorps dominant au cours de la PR est le FR avec un pourcentage de 84% suivi par les Anti-CCP qui sont présents chez plus de la moitié de patients atteints d'une PR.

D-Sclérodermie :

1- Répartition des patients selon le sexe :

Tableau 33: Répartition des patients selon le sexe.

sexe	nombre	pourcentage %
femme	26	84
homme	5	16
total	31	100

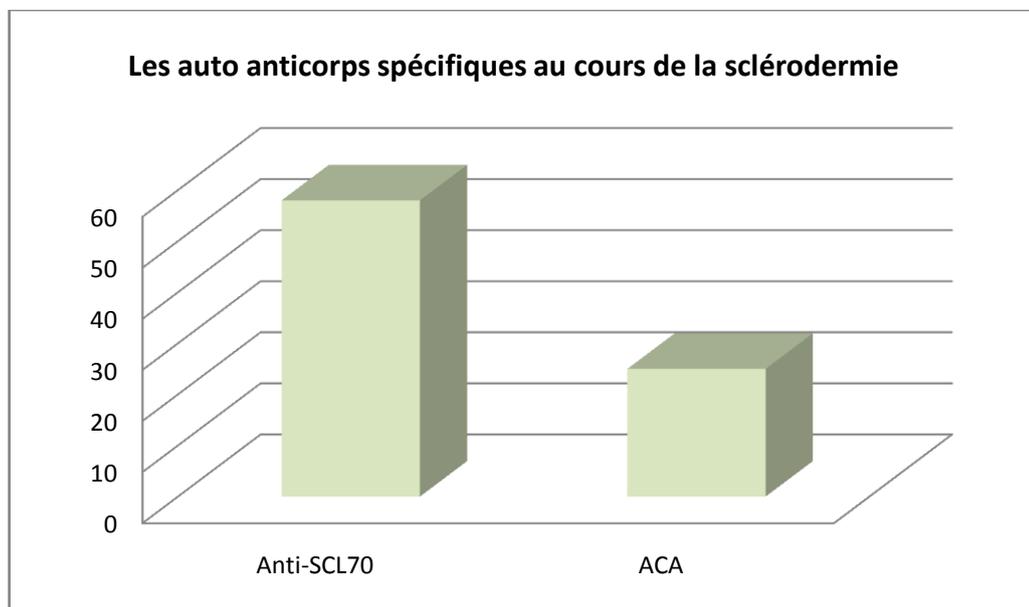
Résultat :

Dans notre population d'étude la sclérodermie est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 84% contre 16% chez les hommes avec un sexe ratio de 5,2F/1H.

2- Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie :

Tableau 34: Les auto-anticorps au cours de la sclérodermie.

Les auto anticorps	Nombre de patients	Pourcentage %
Anti-ADNn	0	0.00
Anti-nucleosome	0	0.00
Anti-Histone	0	0.00
Anti-SSA	10	32.26
Anti-SSB	2	6.45
Anti-SM	0	0.00
Anti-RNP	3	9.68
Anti-SCL70	18	58.06
Anti-JO1	0	0.00

**Figure 39:** Les auto-anticorps spécifiques au cours de la sclérodermie.

Résultat :

- Dans notre série de patients atteints de ScS constitués de 31 sujets, 58% parmi eux ont présenté des Anti-SCL70 positifs, 8 patients avec un pourcentage de 25% ont exprimé des ACA positifs et 10 patients ont présenté un aspect nucléolaire sur IFI Hep-2 soit 32%.

E- SAPL :

1- Répartition des patients selon le sexe :

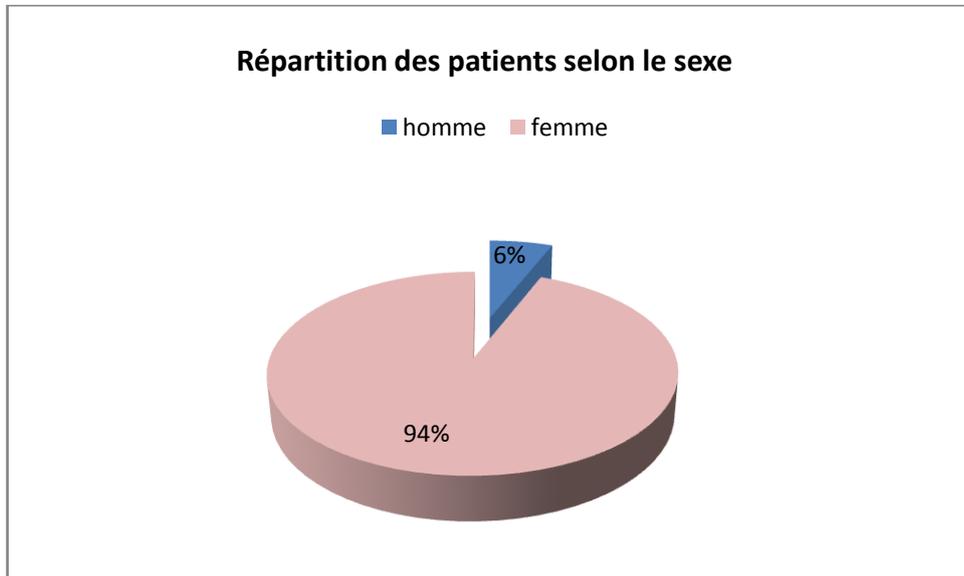


Figure 40: Répartition des patients selon le sexe.

Résultat :

Dans notre population étudiée, Le SAPL est prédominant chez les femmes avec un pourcentage de 94% contre 6% chez les hommes avec un sexe ratio de 16F/1H.

2- Répartition des patients selon le type de SAPL :

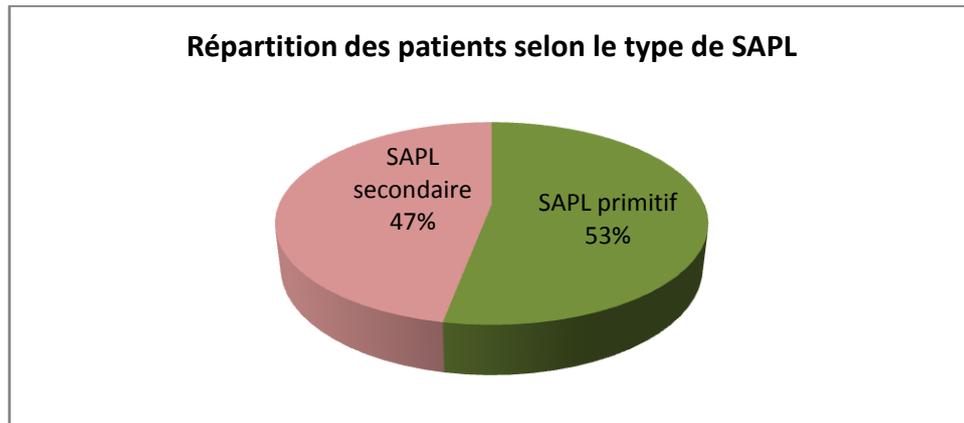


Figure 41: Répartition des patients selon le type de SAPL.

Résultat :

- Plus que la moitié des patients sont atteints d'un SAPL primitif (53%), et 47% d'un SAPL secondaire.

3- Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides :

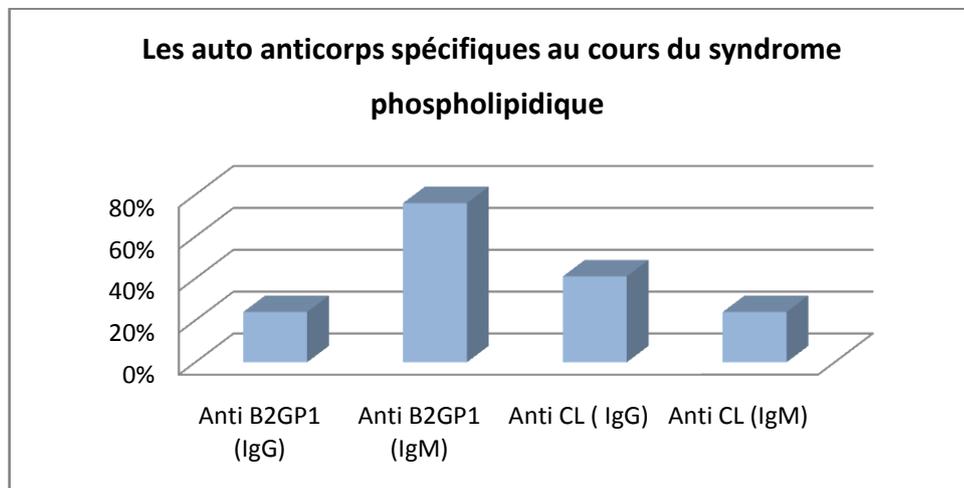


Figure 42: Les auto-anticorps spécifiques au cours du syndrome des anti-phospholipides

Résultat :

- Dans notre étude, les auto anticorps les plus retrouvés au cours des SAPL sont respectivement les Anti B2GP1 IgM (76%), les Anti CL (IgG) (41%), les Anti B2GP1 (IgG) et les Anti CL (IgM) (24%).

F- Myopathie inflammatoire :

1- Répartition des patients selon le sexe :

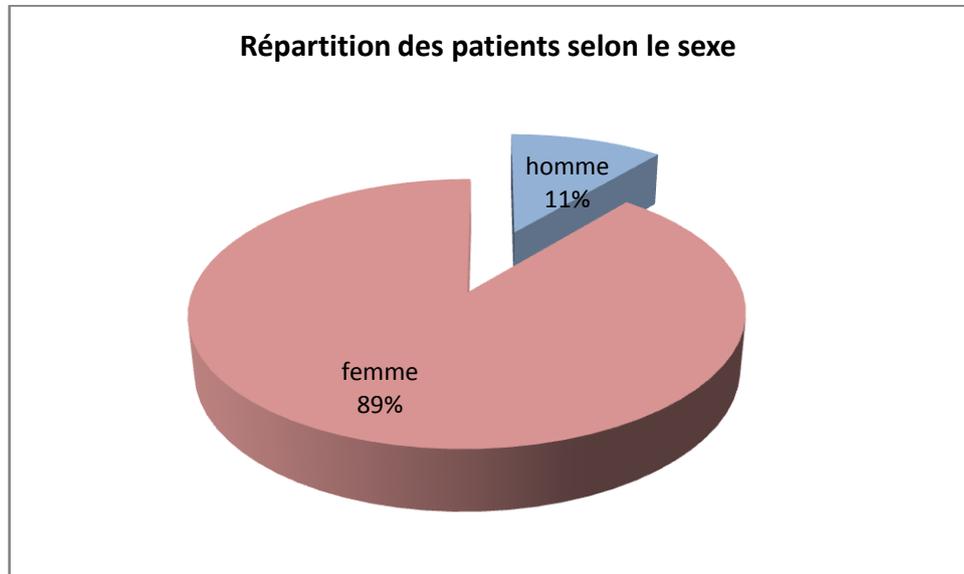


Figure 43: Répartition des patients selon le sexe.

Résultat :

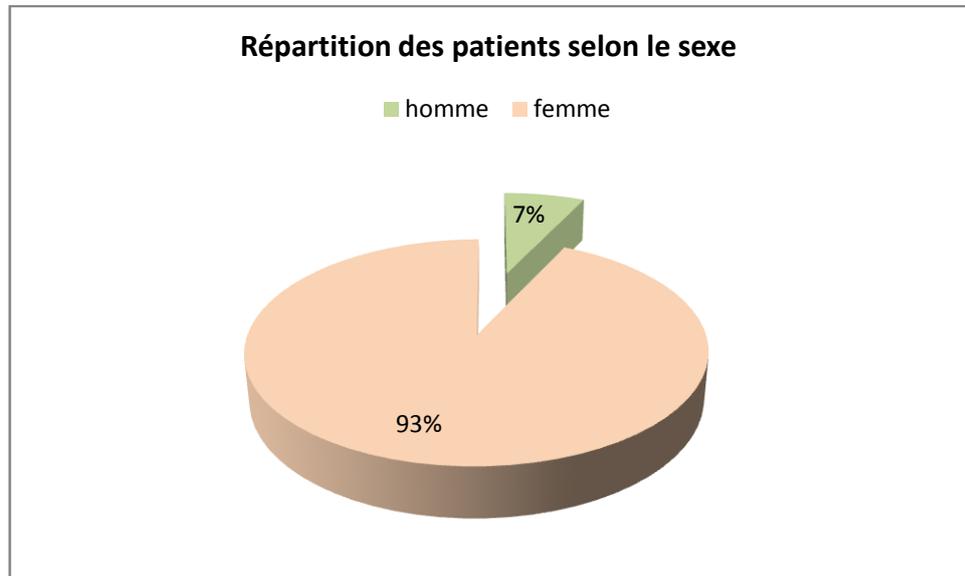
- Dans notre série d'étude, les femmes sont les plus touchées par les myosites, soit 8 femmes pour 1 homme.

2- Les auto-anticorps spécifiques au cours de MO :

- Chez les 9 patients présentant une myosite, l'anti-Jo1 est toujours présent.

G-SHARP :

1- Répartition des patients selon le sexe :

**Figure 44:** Répartition des patients selon le sexe.

Résultat :

- La connectivite mixte est prédominante chez les femmes avec un pourcentage de 93% contre 7% chez les hommes avec un sexe ratio de 13F/1H.

2- Les auto-anticorps spécifiques au cours d'une connectivite mixte :

- Chez les 14 patients diagnostiqués d'un syndrome de SHARP, les titres des AAN dépistés par IFI sur cellules Hep-2 sont toujours $> 1/640$.
- l'AC Anti-RNP est constamment positif d'une manière isolée.

❖ Discussion :

- Dans notre série d'étude, on a noté une nette prédominance féminine pour toutes les connectivites, et les résultats obtenus concernant les sexes ratio sont comparables à ceux obtenus par différentes études :

Tableau 35 : Sexe ratio au cours des connectivites.

Maladies	Etudes comparables	Sexe ratio des Etudes comparables	Nos résultats
LES	(Al Saleh et al)[123] Dubaï 151 patients	20 ,5 F/H	22 F/H
SS	(Chebbi et al 2014)[124] Tunisie 60 patients	17F/H	14F/H
PR	(Dr Mansouri et al 2013) [125] Maroc 179 patients	7F/H	8F/H
SC	(Dr R.IKHELK 2011)[126] Maroc 24 patients	6 F/H	5,2 F/H
SAPL	(Dr RAVET et al 2003) [127] France 36 patients	13 F/H	16 F/H
MO	(Fernandez et al 2013) [128] France 178 patients	5 F/H	8 F/H
SHARP	(M.E.Roux et al 1992)[129] France 18 patients	8 F/H	13F/H

- Au cours du LES, les auto-anticorps anti-ADNn et anti-Sm sont les marqueurs les plus spécifiques et qui représentent 2 critères parmi les 11 critères de diagnostic proposés par l'ARA / ACR 1997. Dans notre population d'étude les résultats des fréquences de ces 2 auto-anticorps se rapprochent de ceux indiqués au tableau.
- Au cours de SS, quoique les auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les plus caractéristiques, ils ne sont pas spécifiques de la maladie, leur positivité avec un taux > 1/320 représentant 1/3 des 3 critères diagnostic proposés par SICCA 2012, et leurs fréquences seules ou associées retrouvées au cours de notre étude sont relativement proches de celles mentionnées au tableau.
- La positivité des anti-CCP et /ou FR donne les meilleures performances en terme de spécificité et de valeurs prédictives représentant 2 (à taux faible) à 3 (à taux élevé) points sur un score de 6 points pour poser le diagnostic d'une PR selon les critères de classification établis par l'ACR et EULAR en 2010. Leurs fréquences retrouvées au cours de notre étude sont similaires aux résultats retrouvés dans l'étude indiquée au tableau.
- Au cours de la ScS, les formes limitées comportent fréquemment des ACA alors que les formes diffuses comportent avec des fréquences élevées des Scl-70 et leurs positivités représentant 3 des 9 points afin de poser un diagnostic d'une ScS selon les critères de classification de l'ACR/EULAR 2013, nos résultats corroborent avec la littérature et l'étude mentionnée au tableau.
- Le SAPL peut être primitif isolé de toute autre connectivite ou bien secondaire à une autre maladie auto-immune, dans notre étude, il est uniquement secondaire à un LES. Les auto-anticorps spécifiques de cette pathologie sont les Anti-B2GP1 et les Anti-CL, l'un d'eux doit être présent et à un titre supérieur à 40 UI/ml pour établir un diagnostic selon les critères de Sydney en 2006. En comparant nos résultats de fréquences de ces auto-anticorps avec les résultats des autres études, aucune concordance n'était notée et cela peut être justifié par la fréquence d'échantillonnage relativement faible.
- Parmi les auto-anticorps anti-synthétases spécifiques des myosites, l'anticorps anti-Jo1 est le plus fréquemment identifié. Dans notre population d'étude, il est retrouvé chez tous les sujets suggérés atteints d'une myosite, car c'est le seul anticorps spécifique identifiable au sein de notre laboratoire dont le diagnostic est posé seulement par l'identification de cet auto-anticorps et sa présence représente l'un des 4 sur 6 critères révisés de classification des MII proposés par Troyanov et Targoff en 2005. Nos résultats ne corroborent pas avec les autres études et cela est justifié par un manque de réactifs.
- Les anti-RNP sont très évocateurs de la connectivite mixte surtout lorsque ces auto-anticorps sont isolés et un titre supérieur à 640. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature et l'étude mentionnée au tableau on a noté une nette concordance.

Tableau 36: La fréquence des AAc au cours des connectivites.

Maladie	Auto-AC spécifiques	Fréquence		Référence de l'étude comparable
		Notre étude	Etude comparable	
LES	Anti-ADNn	40%	47%	(Chahade WH et al 1995) [130] Brésil 600 patients
	Anti-SM	40%	43%	
SS	Anti-SSA	90%	70%	(Sibilia et al 2002) [131] France
	Anti-SSB	52%	60%	
	Anti-SSA /Anti-SSB	49%	51%	(BOUGAADA , BOUSSAID et al 2015) [118] Algérie 40 patients
PR	FR	84%	83%	(Mansouri et al 2013) Maroc 179 patients
	Anti-CCP	62%	75%	
SC	Anti-SCL70	58%	56%	(Jarzabek Chorzelska et al 1986) [133] Allemagne 36 patients
	ACA	25%	29%	
SHARP	Anti-RNP	100%	100%	(BRANLANT et al)[134] 2009

Conclusion :

Au terme de notre travail, qui a porté sur l'exploration immunologique des profils en auto-anticorps des patients présentant des AAN, on a noté :

Une prédominance féminine avec un sexe ratio de 11,5 et une plus grande fréquence entre l'âge de 41 et 50 ans avec une moyenne de 44 ans.

Dans notre étude, l'ordre des fréquences de la survenue des différentes connectivites n'a pas corroboré avec celui indiqué dans la littérature et cela peut être justifié par le nombre réduit de la population d'étude ainsi que par le fait qu'il s'agisse d'une étude régionale.

L'exploration immunologique constitue une aide précieuse pour distinguer les connectivites les unes des autres en se basant sur la présence des différents types des auto-anticorps qui peuvent être soit prédictifs de la maladie : comme le cas de la PR et les anti-CCP, soit spécifiques de la maladie tels que l'Anti-SCL-70 au cours de la sclérodemie, l'Anti-ADNn et Anti-SM pour LES, Anti-JO1 au cours des myosites auto-immunes, ou associées aux maladies : SSA et toutes les connectivites.

Néanmoins, le diagnostic des connectivites ne repose pas uniquement sur des critères immunologiques purs, ces derniers doivent être associés à d'autres critères cliniques, radiologiques et biologiques pour pouvoir poser le diagnostic de certitude de la pathologie en cause, ces données n'étaient pas disponibles au sein de notre unité

L'établissement d'un diagnostic certain de ces pathologies nécessite une éventuelle collaboration : clinicien-biologiste (immunologiste)

Il serait intéressant de continuer cette étude sur une plus large population incluant les différentes régions de l'Algérie et en prenant en considération plus de renseignements (les antécédents personnels et familiaux, les données cliniques ...) récoltés lors du suivi des patients par l'utilisation des fiches de renseignements plus détaillées et l'informatisation des données.

BIBLIOGRAPHIE

1- Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française 2010-2011

2- Diagnostic des connectivites : Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française 2010-2011

3- Bonaguri. C, Luisita. B, Melegari. A, Russo. A, Tommaso Trenti. G. 2012. A comparative study on the reliability of an automated system for the evaluation of cell-based indirect immunofluorescence.

4- Chemokine control of lymphocyte trafficking: a general overview Theodor Kocher Institute, University of Bern, Freiestr. 1, 3012 Bern, Switzerland doi:10.1111/j.1365-2567.2005.02183.x Received 3 February 2005; revised 23 March 2005; accepted 29 March 2005. Institute, University of Bern, Freiestr. 1, 3012 Bern, Switzerland.

5- Witt CM, Robey EA. The ins and outs of CCR7 in the thymus. *J Exp Med* 2004; 200:405–9

6-AIRE genetic variants and predisposition to polygenic autoimmune disease: The case of Graves' disease and a systematic literature review. Colobran R, et al. *Hum Immunol*, 2016 Aug. PMID 27266815

7-2014 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved. partner of AGORA, HINARI, OARE, INASP, ORCID, CrossRef, COUNTER and COPE

8- Luning Prak, E.T.; Monestier, M.; Eisenberg, R.A. B cell receptor editing in tolerance and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011, 1217, 96–121.

9- B Cell Tolerance in Health and Disease Murali Gururajan ¹, Vishal J. Sindhava ² and Subbarao Bondada : Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048, USA, Received: 21 November 2013; in revised form: 11 February 2014 / Accepted: 13 February 2014 / Published: 19 February 2014

10- B cell development and tolerance within the bone marrow. From B cells with immune-regulating function in transplantation Jessica Stolp, Laurence A. Turka Kathryn J. Wood *Nature Reviews Nephrology* (2014)

11- Anderson MS, Su MA. 2011. Aire and T cell development. *Curr Opin Immunol* 23: 198–206.

12- B Cell Tolerance in Health and Disease Murali Gururajan ¹, Vishal J. Sindhava ² and Subbarao Bondada ^{3,1} Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048, USA

13- Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC (April 2003). "Aire regulates negative selection of organ cells". *Nat. Immunol.* 4 (4): 350–4. -specific T

- 14- Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity Christopher C. Goodnow^{1,2}, Jonathon Sprent³, Barbara Fazekas de St Groth⁴ & Carola G. Vinuesa
- 15- Rose, N. R. & Mackay, I. R. (eds) *The Autoimmune Diseases*. (Academic Press London, 1999).
- 16- *Advances in Immunology* IAN R. MACKAY, M.D., AND FRED S. ROSEN, M.D., Editors 340 · *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 5 · August 2, 2001 · www.nejm.org New England Journal of Medicine AUTOIMMUNE DISEASES ANNE DAVIDSON, M.B., B.S., AND BETTY DIAMOND, M.D
- 17- How Does Age at Onset Influence the Outcome of Autoimmune Diseases Manuel J. Amador-Patarroyo, Alberto Rodriguez-Rodriguez, and Gladis Montoya-Ortiz Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Carrera 24 # 63 C-69, Bogotá, Colombia Received 7 October 2011
- 18- Autoimmune diseases review by Ellen Goldmuntz, M.D., Ph.D., Medical Officer, Division of Allergy, Immunology, and Transplantation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health Bethesda, MD
- 19- BIOS Instant Notes In Immunology By Peter Lydyard 2003 12
- 20- Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism Hiroko Miyadera and Katsushi Tokunaga November 2015
- 21- Monogenic Autoimmune Diseases: Insights into Self-Tolerance MAUREEN A. SU and MARK S. ANDERSON
- 22- The role of infections in autoimmune disease A. M. Ercolini and S. D. Miller Department of Microbiology-Immunology and Interdepartmental Immunobiology Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA 2009
- 23- Drug-induced autoimmunity Nancy J. Olsen*, 1MD Department of Medicine Division of Rheumatology, T-3219 Medical Center North, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA
- 24- Stress and autoimmunity Ljudmila Stojanovich “Bezhanijaska Kosa”, University Medical Center, Belgrade University, Serbia 2009
- 25- M Harel-Meir is an Investigator at the Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine ‘B’, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel, where Y Sherer is a Physician and Investigator and Y Shoenfeld is the Head of Department. Y Shoenfeld is also a Professor and an Incumbent of the Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Tel-Aviv University, Israel
- 26- Erasmus syndrome: silicosis and systemic sclerosis. de Miranda AA, Nascimento AC, Peixoto IL, Scignoli JA, Cardoso Mdo S, Ribeiro SL. 2013
- 27- Shining light on lupus and UV Melanie K Kuechle and Keith B Elkon 2007

- 28- N. Benseffaj, O. Atouf, S. Ouadghiri, C. Brick, M. Essakalli, Diagnostic value in autoantibodies autoimmune diseases Maroc 2012
- 29- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94
- 30- Aletaha D , Neogi T 2010 rheumatoid arthritis classification criteria ; an American College of Rheumatology / EULAR collaborative initiative *Ann Rheum Dis* 2010 , 69 , 1580-8
- V 31- Rheumatoid Arthritis Epidemiology overview by By Dr Ananya Mandal, MD
- 32- Guillemin F, Saraux A ; Prevalence of rheumatoid arthritis in France 2001 *Ann Rheum Dis* 2005 , 64 . 1427-30
- 33- Combe B Early rheumatoid arthritis , strategies Of prevention and management , *Best pract Res Clin Rheumatol* 2007
- 34- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
- 35- Clough JD. *The Cleveland Clinic Guide to Arthritis*. New York, NY: Kaplan Publishing; 2009.
- 36-Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28:368.
- 37- J .Morel *Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde* 2014
- 38- Gossec L, Pham T, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72: 229-34
- 39- Sany J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2003 (298p)
- 40 Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. *Br J Rheumatol* 1995;34: 529-34.
- 41- Sany J, Combe B, Jorgensen C. *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. I.Aspects cliniques*. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur*, 14-220-A-10, 1997 : 19p
- 42- Youinou P, Le Goff P, Saraux A *Les examens biologiques au cours des maladies systémiques*. In: Paris: Flammarion (Ed.) : 2000; 77-128.
- 43- Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1085-9

- 44- Les traitements de fond conventionnels » par le Dr Evelyne PITROU-DUTERME – Polyarthrite infos N°69 de décembre 2007
- 45-Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162–5
- 46- Chehata S, Laatiri MA, Bouaouina N, et al. Gougerot-Sjögren's syndrome disclosed by MALT lymphoma of the salivary glands. Report of 3 cases. *Ann Med Int* 2000;151:93–6.
- 47- Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb. 30 (1):189-220
- 48-Physiopathologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique au cours du syndrome de Gougerot-SjögrenPr. Patrick MERCIÉ Service de Médecine Interne Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux UMFCS – INSERM U897 – ISPED Université Bordeaux Segalen
- 49- Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:244–50.
- 50- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan. 58(1):15-25.
- 51- Incidence et prévalence du syndrome de Gougerot Sjögren primitif :une analyse systématique de la littérature A. Binard, B. Fautrel, S. Jousse-Joulin, V. Devauchelle-Pensec, A. Saraux
- 52- Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-76
- 53- Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982; 9:685-90
- 54- Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol* 2002;3:822–9.
- 55- Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400–7
- 56- Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol* 2002;3:822–9.
- 57- Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, et al. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters* 2011 Dec 30;141(1):1–9.

- 58- D'Arbonneau F, Pers JO, Devauchelle V, Pennec Y, Saraux A, Youinou P. BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;54:115–26.
- 59- Batbayar B, Nagy G, Kövesi G, Zelles T, Fehér E. Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol* 2004;49: 529–38
- 60- Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. B-cell-activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;67:185–92
- 61- Gondran G, Fauchais AL, Lambert M, Ly K, Launay D, Queyrel V, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-5
- 62- Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37: 869-77.
- 63- Syndrome de Gougerot-Sjögren et Syndromes Secs, Plaquette réalisée par le Service de Rhumatologie du CHU Bicêtre (Professeur Mariette), Paris, 2007
- 64- Hebbar M, Hebbar-Savean K, Hachulla E, Brouillard M, Hatron PY, Devulder B. Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:235-8
- 65- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallaré L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;81:270-80
- 66- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84
- 67- OCULAR SURFACE (Diagnosing dry eye) by Michelle Dalton EyeWorld Contributing Editor, April 2011
- 68- Niemela RK, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatol* 2004;43:875-9.
- 69- Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg JE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis* 2012
- 70- Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées pp 127-135 Syndrome de Gougerot-Sjögren Loïc Vaillant, Sophie Le Dû

- 71- Gondran G, Fauchais AL, Lambert M, Ly K, Launay D, Queyrel V, et al Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-5.
- 72- Fritzler MJ. Autoantibody testing. Procedures and significance in systemic rheumatic diseases. *Meth Archiv Exp Pathol* 1986;12:224-60
- 73- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American and European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- 74- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
- 75- Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002 1348p.
- 76- Arnaud L, Fagot JP, Païta M, Mathian A, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a 2010 nation-wide population-based study using French National Administrative databases. *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl. 10):1067.
- 77- (Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neu-trophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra19.)
- 78- Dan Lipsker and Jean Sibilia *lupus érythémateux* 978-2-294-71447-4
- 79- Mary K. Crow Type I interferon in the pathogenesis of lupus, *Journal of Immunology* 2014; 192:5459-5468;
- 80- Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease *Arthritis Rheum* 2004;50:1721-33
- 81- Le Guern V, Marh A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology*. 2004; 43: 1
- 82- (Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;188:499-506.)
- 83- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, de Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection (17) (the ItinerAIR-Sclerodermie Study). *RevMed Interne* 2004;25:340-7.)
- 84- (Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol*)
- 85- (Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis

- associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–93.)
- 86-(Steen VD, Medsger Jr. TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600–3.)
- 87- carpentier PH sclerodermique acrosyndromes *Rev Prat* 2002 52(17)1891-1895.)
- 88- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747–55.
- 89- Dimitri D. Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications. *Presse Médicale*. 2009 Jul;38(7-8):1141–63
- 90- Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions, aspects nosologiques Bruno Eymard 2008
- 91- Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jan;88(1):83–105
- 92- Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol*. 2007 Oct;28(10):429–36.
- 93-Kim G-T, Cho M-L, Park Y-E, Yoo WH, Kim J-H, Oh H-J, et al. Expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol*. 2010 Mar;29(3):273–9
- 94- Brunn A, Zornbach K, Hans VH, Haupt WF, Deckert M. Toll-like receptors promote inflammation in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Oct;71(10):855–67
- 95- Harlow L, Fernandez I, Soejima M, Ridgway WM, Ascherman DP. Characterization of TLR4-mediated auto-antibody production in a mouse model of histidyl-tRNA synthetase-induced myositis. *Innate Immun*. 2012 Dec;18(6):876–85.
- 96- Rayavarapu S, Coley W, Kinder TB, Nagaraju K. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle*. 2013;3(1):13
- 97- Cherin P. Myosites. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2011 Jan;6(3):1–11
- 98- Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2011 May 5;148(3):261–70
- 99- Allenbach Y, Benveniste O. Apport des auto-anticorps au cours des myopathies autoimmunes. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. [cited 2013 Sep 15];
- 100- intérêt stratégique, pronostique et thérapeutique du dot-myosite dans la prise en charge de patients suspects de myopathies inflammatoires idiopathiques par Guillaume Vignaud 2013

- 101- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49
- 102- Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Toutilou D, Beigelman C, Rigolet A, et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol* 2012;39:1835-9
- 103- Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: Immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol* 2011;28:357-67.
- 104- Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: Immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol* 2011;28:357-67.
- 105- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
- 106- Syndrome des antiphospholipides O. Meyer © 2010 Elsevier Masson SAS
- 107- Pasquali JL, Sibilia J, Poindron V, Korganow AS, Soulas-Sprauel P, Martin T. Aspects immunologiques du syndrome des antiphospholipides. *Rev Med Interne* 2011
- 108- Kurata N., Tan E. M. Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum.* 1976; 19:574-80.
- 109- Pr Zahir AMOURA - Pr Laurent ARNAUD -Connectivite mixte 2009
- 110- Bennett R. M., O'Connell D. J. Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:25-51.
- 111- Farhey Y., Hess E. V. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* 1997;10:333-42
- 112- Piirainen H. 1. Patients with arthritis and anti-U1-RNP antibodies: a 10-year follow-up. *Br J Rheumatol.* 1990;29:345-8
- 113- Alcaix D. et Bourgeois P. Connectivites mixtes Editions Techniques- Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Appareil Locomoteur, 14-244-B-10, 1994, 5p
- 114- Hayem G, Kahn MF Syndrome de Sharp et connectivites mixtes in Kahn MF, Peltier AP, Meter O, Piette JC ; EDS les maladies systémiques Flammarion Ed, Paris 2000 : pp 575-96
- 115- Hachulla. E, Launay. D. 2007. Complications maternelles graves des maladies systémiques auto-immunes *Réanimation.* 16:393-402

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

117- Abed. S, Ben Ayed. M, Ben Hadj Hmida. Y, Feki. S, Frikha .F, Turki .H, al. 2012. Prévalence et valeur diagnostique des anticorps antinucléaires de spécificité antigénique indéterminée: étude rétrospective à propos d'une série de 90 patients. *Médecine Interne*; 33:475- 481

118- BOUGAADA FATIMA ; BOUSSAID MERIEM La détection des auto-anticorps antinucléaires dans les maladies auto-immunes systémiques 2015

119- N. Somogyi-Demerjian, P. Nicaise Roland, M. Ballard, R. Ferreyra Dillon, D. Ouedraogo, S. Grootenboer-Mignot, E. Palazzo, G. Hayem, O. Meyer : Auto anticorps spécifiques de myosite : prévalence dans une série monocentrique de 65 poly ou dermatomyosites 2005

120- Etude épidémiologique-clinique et biologique des maladies auto immunes exprimant des facteurs anti nucléaires: particularité du lupus par BOUCHEKOUT Ryma, BAZINE Karima 2016

121- Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques Wafa Chebbi1,&, Wafa Ben Salem1, Rim Klii2, Wassia Kessomtini3, Saida Jerbi4, Mohamed Habib Sfar 2014

122- estelle branlant-redon 28 avril 2009 syndrome de siliarp ou connectivite mixte description clinique, biologique, immunopathologique et approche thérapeutique

123- AlSaleh J, Jassim V, ElSayed M, Saleh N, Harb D. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* 2008;17:62-6.

124- Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques Wafa Chebbi1,&, Wafa Ben Salem1, Rim Klii2, Wassia Kessomtini3, Saida Jerbi4, Mohamed Habib Sfar 2014

125- Prévalence du syndrome métabolique au cours de la PR et son association avec l'activité et la sévérité de la maladie par Dr.Mansouri Samia 2013

126- Sclérodermie systémique : à propos de 28 cas, services de dermatologie et de médecine interne – CHU Mohamed VI par Mr. Rachid IKHELK 2011

127- Marqueurs d'activation plaquettaires et polymorphisme plaquettaire PLA1/PLA2 dans le syndrome des SAPL et LED part RAVET Nathalie 2003

128- Correlation of Clinicoserologic and Pathologic Classifications of Inflammatory Myopathies Study of 178 Cases and Guidelines for Diagnosis Carla Fernandez,

129- Syndrome de Sharp: étude rétrospective de 18 cas M.E. ROUX*, J. EMMERICH*, J. CAPRON*, J.N. FIESSINGER* en 1992

130- Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrade LEC. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus* 1995;4:100–3.

131- Auto-anticorps : intérêt diagnostique et pronostique en réanimation médicale par J. Sibilia 2002 En France

132- Prévalence du syndrome métabolique au cours de la PR et son association avec l'activité et la sévérité de la maladie par Dr.Mansouri Samia 2013

133- Jarzabek-Chorzelska M, Blaszczyk M, Jablonska S, Chorzelski T, Kumar V, Beutner EH. Scl 70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986;115:393–401

134- Estelle BRANLANT-REDON 28 avril 2009 syndrome de sjiarp ou connectivlte mixte description clinique, biologique, immunopathoiogique et approche therapeutique

ANNEXE

Table d'annexe :

Annexe 1	Critères de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR (1987)
Annexe 2	Critères de diagnostic de syndrome sec par l'AECG
Annexe 3	Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique
Annexe 4	Fiche de renseignement
Annexe 5	Mode opératoire de la technique IFI
Annexe 6	Mode opératoire de la technique ELISA
Annexe 7	Mode opératoire de la technique d'agglutination au Latex
Annexe 8	Mode opératoire de la technique Waaler-Rose
Annexe 9	Appareillage

Annexe 1 : Critères de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR (1987). [37]

Conditions de classification
<ul style="list-style-type: none">• Quatre des sept critères sont requis afin d'affirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde• La maladie n'est pas exclue en présence uniquement de deux critères clinique
Critères
<ol style="list-style-type: none">1 .Raideur matinale durant au moins une heure2 .Synovite touchant ≥ 3 régions articulaires3. Synovite des articulations de la main (IPP,MCP) et du poignet4. Synovites symétriques5. Nodules rhumatoïdes (sous-cutanés, localisés aux surfaces des extenseurs ou des proéminences osseuses)6. Facteur rhumatoïde sérique7. Altérations radiologiques (signe d'ostéopénie,érosions des articulations atteintes)<ul style="list-style-type: none">➤ Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins six semaines

Annexe (2) : Critères de diagnostic de syndrome sec par l'AECG. [73]

1.Symptômes oculaires	Au moins l'un des 3 critères suivant -Sensation quotidienne , persistance et gênante d'yeux sec depuis plus de 3 mois -Sensation fréquente de
2.Symptômes buccaux	Au moins l'un des 3 critères suivant -Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois -A l'âge adulte : 2pisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien -Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs
3.Signes objectifs d'atteintes oculaire	Au moins l'un des 2 tests ci desous positif -Test de Schirmer ≤ 5 mm à l'un des 2 yeux -Score de Van Bijsterveld ≥ 4
4.Signes objectifs d'atteinte salivaire	Au moins l'un des 3 tests ci-dessous positif -Flux salivaire non stimulé -Scintigraphie salivaire -Scintigraphie parotidienne
5.Signes histologiques	-Sialadénite lymphocytaire (focus score ≥ 1 sur la BGSA) ou grade 3 ou 4 selon Chisholm
6.Présence d'auto-anticorps	-Présence d'anticorps anti-SSA(Ro) ou d'anti-SSB(La)

Annexe (3) : Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires au cours de la sclérodermie systémique. [83]

Type d'autoanticorps	Aspect de la fluorescence observée sur lignée HEp2	Correspondance clinique
Anticorps anticentromère	Moucheté	ScS limitée, hypertension artérielle pulmonaire
Anticorps anti-topoisomérase I ou anti-Scl 70)	Homogène (verre dépoli), parfois nucléolaire	ScS diffuse, atteinte pulmonaire interstitielle sévère et hypertension pulmonaire
Anti-PM-Scl	Nucléolaire	Myosite, arthrite, fibrose pulmonaire
Antifibrillarine (anti-U3-RNP)	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte musculaire, cardiaque, rénale, pulmonaire et hypertension pulmonaire
Anti-ARN-polymérase	Nucléolaire	ScS diffuse, atteinte rénale, cardiaque
Antihistone	Homogène	ScS avec atteinte cardiaque, pulmonaire ou rénale
Anti-U1-RNP	Nucléaire moucheté	Syndrome de chevauchement, atteinte articulaire, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire
Antinucléophosmine (ou anti-B23)	Nucléolaire	ScS et hypertension artérielle pulmonaire

Annexe (4) : Fiche de renseignement.

CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA
UNITE HASSIBA BEN BOUALI
UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'IMMUNOLOGIE

Chef d'Unité

Pr. A. MEGHLOUI

Personnel Médical :

Dr M. L. BOUDJELLA

Dr Y. BOUCHEDOUB

Tél. : 025 41 18 95/96 poste : 220

N° d'identification : Date :

Nom : Prénom(s) :

Date de naissance : Sexe :

Hospitalisé Externe

CHU : Service : Médecin traitant :

Antécédents :

Début de la symptomatologie :

Signes cliniques :

Diagnostics suspectés :

Traitements :

Examens demandés :

Médecin traitant

Annexe (5) : Mode opératoire de la technique IFI.

- Placer les réactifs et les échantillons à température ambiante (15-30°C).
- Déposer une goutte (25 µl) de l'échantillon dilué ou du Contrôle dans chaque puits de la lame, faire attention qu'il soit complètement recouvert.
- Incuber la lame 30 minutes à température ambiante dans une chambre humide.
- Eliminer les gouttes d'échantillons en tapotant doucement la lame inclinée. Eviter des contaminations entre les sérums.
- Rincer doucement la lame avec le PBS
- Bien laver la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 minutes. Changer le PBS et répéter le lavage.
- Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant fourni. Garder la coupe de tissu humide M pendant la procédure
- . • Déposer 1 goutte de Conjugué FITC dans chaque puits. Incuber la lame 30 minutes
- Bien laver la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 minutes. Changer le PBS et répéter le lavage.
- Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant
- Déposer plusieurs gouttes de Milieu de Montage sur la lame et la recouvrir avec un couvre-lame en évitant la formation de bulles d'air.

Annexe (6) : Mode opératoire de la technique ELISA .

Préparer un nombre de barrettes suffisant pour tous les contrôles et échantillons dilués

.1. Distribuer 100 µl de calibrateurs de contrôles et d'échantillons dilués dans les puits. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (20-28°C)

Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.

2. Distribuer 100 µl de conjugué dans chaque puits.

Incuber pendant 30 minutes à température ambiante. Aspirer le contenu des puits et laver 3 fois avec 300 µl de solution de lavage.

3. Distribuer 100 µl de substrat dans chaque puits. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.

4. Ajouter 100 µl de solution d'arrêt dans chaque puits Incuber 5 minutes à température ambiante.

Lecture : lire la densité optique à 450 nm (référence 600-690 nm) et calculer les résultats. La couleur obtenue est stable pendant au moins 30 minutes. Lire pendant ce laps de temps.

Annexe (7) : Mode opératoire de la technique d'agglutination au Latex.

- 1-Placer les et les échantillons à température ambiante
- 2-Déposer 50 microL de l'échantillon à tester et une goutte de chaque contrôle (négative et positive) dans les cercles séparés de la carte test
- 3-Homogénéiser doucement le réactif avant le test, ajouter dans chaque cercle une goutte de réactif à coté de l'échantillon à analyser.
- 4-Mélanger l'aide d'un bâtonnet jetable, en étalant le mélange sur toute la surface intérieure du cercle.
- 5-Agiter la carte à 100 r.p.m pendant 2min .

Annexe (8) : Mode opératoire de la technique Waaler-Rose.

Méthode qualitative :

- 1- Porter les réactifs et les échantillons à température ambiante.
- 2- Déposer une goutte (50microL) d'échantillon et une goutte de chaque contrôle, positif et négatif, sur des cercles distincts de la lame.
- 3- Ajouter une goutte de réactif latex (50MicroL) à l'aide du flacon compte-goutte fourni sur chaque échantillon à tester.
- 4- Mélanger les gouttes à l'aide d'une pipette et laisser la lame reposer pendant 2 minutes
- 5- Incliner la lame de 45° par rapport à l'horizontale et laisser la reposer encore 1 minute
- 6- Lire le résultat en vérifiant la présence ou l'absence d'une agglutination

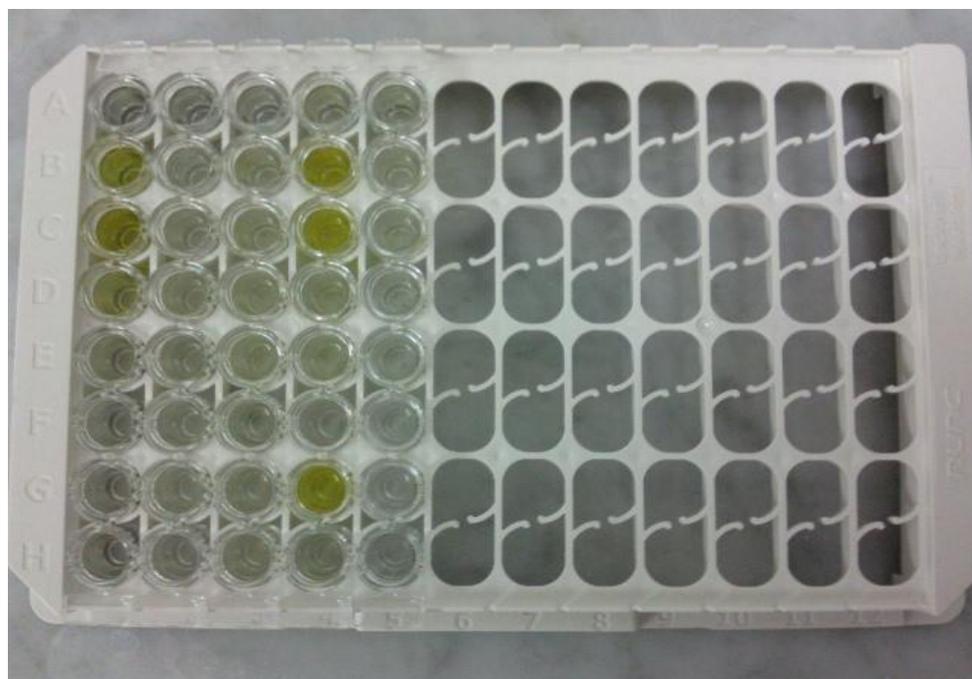
Méthode quantitative :

- 1- Déposer 50 MicroL de solution saline 9g/l sur chacun des cercles 2 à 6 de la lame.
- 2- Avec une pipette automatique, déposer 50MicroLd'échantillon sur le cercle 1 et 50 MicroL directement sur la goutte de solution saline du cercle 2 .
- 3- A l'aide de la même pipette, aspirer et expulser à plusieurs reprises le mélange obtenu dans le cercle 2 , jusqu'à obtention d'un mélange homogène.
- 4- Prélever 50 MicroL du mélange obtenu dans le cercle 2 et les transférer dans le cercle 3 ;
- 5- Procéder aux mêmes opérations que celles précédemment décrites en vue d'obtenir le mélange correct des réactifs jusqu'au cercle 6 puis en jeter 50 MicroL,
- 6- Déposer le réactif sur chaque dilution
- 7- Le titre de l'échantillon correspond à celui de la dilution la plus élevée présentant un résultat positif (8 fois titre de la dilution= UI/ml)

Annexe (9) : Appareillage.



Microscope à fluorescence« JENAMED2 »



Plaque ELISA



Lecteur ELISA



Centrifugeuse « juan CR 3i multifunction »



Bain marie



Agitateur magnétique



Micropipette



Congélateur « juan »

Résumé :

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques rares qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales, parmi ces maladies on distingue : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec, la sclérodermie, myopathies inflammatoires (myosites), et le syndrome Sharp. Ces pathologies sont caractérisées par l'existence des marqueurs biologiques d'auto-immunité définis par les auto-anticorps.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'exploration des paramètres immunologiques dans le diagnostic de certaines connectivites.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 500 patients présentant des AAN positives, L'âge moyen des patients était de 44 ans avec une nette prédominance féminine (11,5F/H).

Nos résultats illustrent que l'exploration immunologique constitue un élément indispensable voir clé pour distinguer les connectivites les unes des autres en se basant sur la présence des différents types des auto-anticorps qui peuvent être soit spécifiques, associés ou prédictifs de ces maladies.

Mots clés : connectivite, auto-anticorps , exploration immunologique , étude rétrospective.

Abstract :

Connectivities are rare systemic inflammatory diseases that can affect all tissues and organs. The most frequent affections are as follows: rheumatoid arthritis, Sjogren's Syndrome, systemic lupus erythematosus, scleroderma ,inflammatory myopathies (myositis), Sharp syndrome These pathologies are characterized by the existence of biological markers of autoimmunity defined by autoantibodies.

The objective of this work is to evaluate the interest of auto antibody in the diagnosis of certain connectivities.

We performed a descriptive retrospective study of 500 patients with positive ANA. The mean age of patients was 44 years with a clear female predominance (11.5F / H).

We attempted to link the detection of autoantibodies (specific or associated) with the probable diagnosis of connectivity.

As a result, it can be illustrated that immunological exploration is an indispensable element in distinguishing connectivities from each other based on the presence of the different types of autoantibodies that can be specific, associated or predictive of these diseases.

Keywords: connectivity, autoantibodies, immunological exploration, retrospective study

خلاصة

الامراض الجهازية هي مجموعة أمراض التهابية نادرة يمكن أن تؤثر على جميع الأنسجة الأعضاء الأكثر تضررا في معظم الأحيان هي الجلد والمفاصل والكلى

هذه الأمراض تتمثل في التهاب المفاصل الروماتويدي، ومتلازمة جفاف العين، الذئبة الحمامية الجهازية، تصلب الجلد النظامية، التهاب العضلات الذاتية ومتلازمة شارب. هذه الأمراض تتميز بوجود علامات بيولوجية للمناعة الذاتية التي تعرف بالأجسام المضادة

الهدف من هذا العمل هو تقييم القدرة على استخدام الأجسام المضادة في تشخيص الأمراض

أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي على 500 مريض لديهم أجسام مضادة نووية إيجابي، وكان متوسط عمر المرضى 44 عاما مع هيمنة الإناث (11.5مراة/1رجل)

حاولنا وضع رابط بين الكشف عن الأجسام المضادة (محددة أو مرتبطة) مع التشخيص المحتمل للمرض الجهازى .

نتائجنا تظهر أن الكشف المناعي هو عنصر أساسي للتمييز هذه الأمراض عن بعضها البعض وهذا بناء على وجود أنواع مختلفة من الأجسام المضادة التي يمكن أن تكون إما محددة، مرتبطة أو تنبؤية لأحد الأمراض

كلمات البحث: الأمراض الجهازية ، الأجسام المضادة، الكشف المناعي، دراسة بأثر رجعي

OUAKLI Zineb Ouakli72@gmail.fr	SADI Meriem Mer.iem.sa44@gmail.com
-----------------------------------	---------------------------------------

Résumé :

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques rares qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales, parmi ces maladies on distingue : la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec, la sclérodermie, myopathies inflammatoires (myosites), et le syndrome Sharp. Ces pathologies sont caractérisées par l'existence des marqueurs biologiques d'auto-immunité définis par les auto-anticorps.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de l'exploration des paramètres immunologiques dans le diagnostic de certaines connectivites.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 500 patients présentant des AAN positives, L'âge moyen des patients était de 44 ans avec une nette prédominance féminine (11,5F/H).

Nos résultats illustrent que l'exploration immunologique constitue un élément indispensable voir clé pour distinguer les connectivites les unes des autres en se basant sur la présence des différents types des auto-anticorps qui peuvent être soit spécifiques, associés ou prédictifs de ces maladies.

Mots clés : connectivite, auto-anticorps , exploration immunologique , étude rétrospective.

Abstract:

Connectivities are rare systemic inflammatory diseases that can affect all tissues and organs. The most frequent affections are as follows: rheumatoid arthritis, Sjogren's Syndrome, systemic lupus erythematosus, scleroderma ,inflammatory myopathies (myositis), Sharp syndrome These pathologies are characterized by the existence of biological markers of autoimmunity defined by autoantibodies.

The objective of this work is to evaluate the interest of autos antibody in the diagnosis of certain connectivities.

We performed a descriptive retrospective study of 500 patients with positive ANA. The mean age of patients was 44 years with a clear female predominance (11.5F / H).

We attempted to link the detection of autoantibodies (specific or associated) with the probable diagnosis of connectivity.

As a result, it can be illustrated that immunological exploration is an indispensable element in distinguishing connectivities from each other based on the presence of the different types of autoantibodies that can be specific, associated or predictive of these diseases.

Keywords: connectivity, autoantibodies, immunological exploration, retrospective study